

ISSN 1810-3111

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Биологические исследования

Клиническая психиатрия

Клиническая наркология

Детско-подростковая психиатрия

Пенитенциарная психиатрия

Социальная психиатрия

Организация психиатрической помощи

Аддикции

Психофармакотерапия

Эпилептология

Краткие сообщения

2016. № 2 (91).

Научно-практическое издание

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Богатство России прирастать будет Сибирью...

М. В. Ломоносов

Без всякого ложного чувства, без всякого страха быть обвиненным в предвзятости, в пристрастии к избранной специальности можно определенно сказать, что психиатрия имеет полное и законное право на очень пристальное внимание со стороны каждого врача.

П. Б. Ганнушкин

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ 2016. № 2 (91).

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт психического здоровья» (Томск)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

член-корр. РАН **Н. А. Бохан** (гл. редактор)
проф. **А. В. Семке** (зам. гл. редактора)
проф. **С. А. Иванова** (зам. гл. редактора)

проф. **М. М. Аксенов**
академик РАН **Л. И. Афтанас**
проф. **Т. П. Ветлугина**
академик РАО **Э. В. Галажинский**
член-корр. РАН **Н. Н. Иванец**
проф. **З. И. Кекелидзе**
проф. **В. Н. Краснов**
проф. **И. Е. Куприянова**
проф. **А. И. Мандель**
проф. **Н. Г. Незнанов**
проф. **Л. Д. Рахмазова**
проф. **Ю. П. Сиволап**
академик РАН **А. Б. Смулевич**
проф. **Е. Д. Счастный**
академик РАН **А. С. Тиганов**
член-корр. РАН **Д. Ф. Хритинин**
проф. **Б. Д. Цыганков**

Томск
Томск
Томск
Томск
Новосибирск
Томск
Томск
Москва
Москва
Москва
Томск
Томск
С-Петербург
Томск
Москва
Москва
Москва
Москва
Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф. **С. А. Алтынбеков**
д.м.н. **И. А. Артемьев**
д.м.н. **М. Ф. Белокрылова**
проф. **А. С. Бобров**
проф. **С. Вилласенор Баярдо**
проф. **Н. В. Говорин**
проф. **П. Джонсон**
проф. **В. Л. Дресвянников**
проф. **Г. В. Залевский**
проф. **Ц. П. Короленко**
проф. **Ф. Ланг**
проф. **А. Лунен**
проф. **Н. А. Марута**
проф. **В. Д. Менделевич**
проф. **П. В. Морозов**
проф. **А. А. Овчинников**
проф. **Ю. В. Попов**
проф. **М. И. Рыбалко**
проф. **Н. Сарториус**
проф. **А. М. Селедцов**
д.п.н. **И. Я. Стоянова**
проф. **А. А. Сумароков**
проф. **М. Г. Узбеков**
проф. **И. Г. Ульянов**
проф. **Ху Цзянь**
проф. **Л. Эрдэнэбаяр**

Алматы
Томск
Томск
Иркутск
Мексика
Чита
США
Новосибирск
Калининград
Новосибирск
Германия
Нидерланды
Харьков
Казань
Москва
Новосибирск
С-Петербург
Барнаул
Швейцария
Кемерово
Томск
Красноярск
Москва
Владивосток
Китай
Монголия

Журнал основан в 1996 г.

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.

Свидетельство о регистрации № 017413 от 10 апреля 1998 г.

Свидетельство о перерегистрации средства массовой информации ПИ № 77-13364 от 19 августа 2002 г. выдано Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Территория распространения журнала: Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Редакция журнала:

И. о. ответственного секретаря к.м.н. **О. Э. Перчаткина**

Выпускающий редактор **И. А. Зеленская**

Адрес редакции: г. Томск, 634014, ул. Алеутская, 4, Редакционно-издательская группа

НИИ психического здоровья

Телефон/факс: (382-2)-72-44-25. Телефон: (382-2)-72-43-97. E-mail: redo@mail.tomsknet.ru.

Web-сайт института: tomskinstitute.mental-health.ru

Web-сайт журнала: svpin.org

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

SCIENTIFIC-PRACTICAL
REVIEWED JOURNAL
2 0 1 6 . № 2 (9 1) .

Founders:

Mental Health Research Institute (Tomsk)

EDITORIAL BOARD

Corr. member of RASci N. A. Bokhan (editor-in-chief)	Tomsk
Prof. A. V. Semke (deputy editor-in-chief)	Tomsk
Prof. S. A. Ivanova (deputy editor-in-chief)	Tomsk
Prof. M. M. Axenov	Tomsk
Academician of RASci L. I. Aftanas	Novosibirsk
Prof. T. P. Vetlugina	Tomsk
Academician of RAE E. V. Galazhinsky	Tomsk
Corr. member of RASci N. N. Ivanets	Moscow
Prof. Z. I. Kekelidze	Moscow
Prof. V. N. Krasnov	Moscow
Prof. I. E. Kupriyanova	Tomsk
Prof. A. I. Mandel	Tomsk
Prof. N. G. Neznanov	S-Petersburg
Prof. L. D. Rakhmazov	Tomsk
Prof. Yu. P. Sivolap	Moscow
Academician of RASci A. B. Smulevich	Moscow
Prof. E. D. Schastnyy	Tomsk
Academician of RASci A. S. Tiganov	Moscow
Corr. member of RASci D. F. Khritinin	Moscow
Prof. B. D. Tsygankov	Moscow

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S. A. Altynbekov	Almaty
M.D. I. A. Artemyev	Tomsk
M.D. M. F. Belokrylova	Tomsk
Prof. A. S. Bobrov	Irkutsk
Prof. S. Villasenor Bayardo	Mexico
Prof. N. V. Govorin	Chita
Prof. P. Johnson	USA
Prof. V. L. Dresvyannikov	Novosibirsk
Prof. G. V. Zalevsky	Kaliningrad
Prof. Ts. P. Korolenko	Novosibirsk
Prof. F. Lang	Germany
Prof. A. Loonen	the Netherlands
Prof. N. A. Maruta	Kharkiv
Prof. V. D. Mendelevich	Kazan
проф. P. V. Morosov	Moscow
Prof. A. A. Ovchinnikov	Novosibirsk
Prof. Yu. V. Popov	S-Petersburg
Prof. M. I. Rybalko	Barnaul
Prof. N. Sartorius	Switzerland
Prof. A. M. Seledtsov	Kemerovo
Dr. of Psych. I. Ya. Stoyanova	Tomsk
Prof. A. A. Sumarokov	Krasnoyarsk
Prof. M. G. Uzbekov	Moscow
Prof. I. G. Ulyanov	Vladivostok
Prof. Hu Jian	China
Prof. L. Erdenebayar	Mongolia

The journal has been established in 1996.

The journal has been registered in the State Committee of Russian Federation on Press.

Certificate of registration no. 017413 of April 10, 1998.

Certificate of reregistration of mass medium PI no. 77-13364 of August 19, 2002 has been issued by Ministry of Russian Federation of on press, TV and radio broadcasting and means of mass communications.

The journal is included into List of leading scientific journals and publications issued in Russian Federation where basic scientific results of doctoral theses should be published.

Territory of dissemination of the journal: Russian Federation, countries of CIS, foreign countries.

Editorial staff:

Responsible secretary Ph.D. **O. E. Perchatkina**

Issuing editor **I. A. Zelenskaya**

Editorial office: Tomsk, 634014, Aleutskaya Street, 4, Editorial-Publishing Group

Mental Health Research Institute

Tel/fax: (382-2)-72-44-25. Tel: (382-2)-72-43-97. E-mail: redo@mail.tomsknet.ru.

Website of the Institute: tomsk institute.mental-health.ru

Website of journal: svpin.org

СОДЕРЖАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андросова Л. В., Симашкова Н. В., Зозуля С. А., Отман И. Н., Шушпанова О. В., Макарова Л. О., Ключник Т. П. (Москва) Воспалительные и аутоиммунные маркеры расстройств аутистического спектра у детей	5
Ветлугина Т. П., Никитина В. Б., Лобачева О. А., Семке А. В., Аксенов М. М., Лебедева В. Ф., Бохан Н. А. (Томск) Иммунологические критерии прогноза течения и терапии психических расстройств	10
Юров Ю. Б., Ворсанова С. Г., Демидова И. А., Востриков В. М., Соловьёв И. В., Уранова Н. А., Юров И. Ю. (Москва) Мозаичная анеуплоидия с вовлечением половых хромосом X и Y в клетках головного мозга в норме и при психической патологии: поиск геномных маркеров при шизофрении	15
Федоренко О. Ю., Боярко Е. Г., Вялова Н. М., Иванова С. А. (Томск) Молекулярно-генетические нарушения RIP5K2A регуляции при шизофрении и депрессии	19
Кибитов А. О. (Москва) Фармакогенетический анализ как инструмент персонализации профилактических и реабилитационных программ в наркологии	24
Герасимов А. В., Логвинов С. В., Солонский А. В., Костюченко В. П., Потапов А. В., Варакута Е. Ю., Жданкина А. А. (Томск) Циркадигитанный ритм, мелатониновая гипотеза депрессивных расстройств и ультраструктурные изменения пинеалоцитов в эксперименте	31
Невидимова Т. И., Давыдова Т. В., Мастерова Е. И., Савочкина Д. Н., Симуткин Г. Г., Бохан Н. А. (Томск, Москва) Иммуносенсорные маркеры аддитивных и аффективных расстройств	36
Давыдова Т. В., Ветрилэ Л. А., Невидимова Т. И., Фомина В. Г., Мастерова Е. И., Бохан Н. А., Захарова И. А., Савочкина Д. Н. (Москва, Томск) Антитела к дофамину и глутамату как факторы предрасположенности к аддитивным расстройствам	39
Смирнова Л. П., Логинова Л. В., Дмитриева Е. М., Серёгин А. А., Семке А. В., Симуткин Г. Г., Иванова С. А. (Томск) Первые результаты сравнения протеомов сыворотки крови больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством	42

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

Платонов Д. Г. (Кемерово) Проблемы классификации ипохондрических и аффективных расстройств в клинике пограничных состояний	48
---	----

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

Лесников О. И., Бохан Н. А., Погосов А. В. (Тула, Томск, Курск) Роль суррогатного алкоголя и экологического неблагополучия окружающей среды в патоморфозе алкогольного делирия (на модели Тульской области)	51
Иванова А. В., Лопатин А. А., Селедцов А. М., Кирина Ю. Ю. (Кемерово) Особенности психокоррекционной работы с родственниками химически зависимых лиц в условиях наркологического диспансера	56
Ашуров З. Ш. (Ташкент) Клинико-биологические особенности опийной наркомании у больных с девиантным поведением	58
Вострых Д. В., Зорохович И. И., Кирина Ю. Ю., Лопатин А. А., Рубцова О. С., Селедцов А. М. (Кемерово) Применение иммунохроматографических экспресс-тест-систем в наркологической практике	62

ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВАЯ ПСИХИАТРИЯ

Гранкина И. В., Иванова Т. И. (Омск) Ведущие факторы формирования психопатоподобных расстройств поведения у детей с психической патологией	66
Гуткевич Е. В., Маркова А. О., Селедцов А. М. (Томск, Кемерово) Особенности функционирования семей детей с разным уровнем психического здоровья и психологической адаптации к социуму	71

ПЕНИТЕНЦИАРНАЯ ПСИХИАТРИЯ

Макушкина О. А., Муганцева Л. А. (Москва) Комплексный (клинико-психопатологический и математико-статистический) подход к оценке риска общественной опасности лиц, страдающих психическими расстройствами	79
---	----

СОЦИАЛЬНАЯ ПСИХИАТРИЯ

Сорокина В. А., Самусь И. В. (Кемерово) Специализированная психиатрическая помощь в Кемеровской области	85
--	----

ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Грачева Т. Ю., Плотникова Е. А., Москвина Я. В., Самусь И. В. (Кемерово) Организация правового обеспечения деятельности психиатров	89
---	----

АДДИКЦИИ

Фельсендорфф О. В., Егоров А. Ю., Афанасьев С. В. (Санкт-Петербург) Характеристики образа тела и личностные особенности женщин, занимающихся фитнесом	93
--	----

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Алтынбеков К. С. (Алматы, Казахстан) Исследование эффективности и безопасности нейролептических препаратов первого и второго поколений при стационарном лечении больных шизофренией	100
--	-----

ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ

Казенных Т. В., Бохан Н. А. (Томск) Клинические и психосоциальные критерии прогноза при пароксизмальных состояниях эпилептического генеза	105
--	-----

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Пискарева О. И., Кирина Ю. Ю., Лопатин А. А., Селедцов А. М. (Кемерово) Умственная отсталость у подростков, ассоциированная с употреблением алкоголя	110
Покровская А. В., Дубчак Ю. В., Алимбекова Ю. Е., Иванова А. В., Зорохович И. И. (Кемерово) Особенности ведения пациентов с зависимостью от синтетических психостимуляторов в отделении медицинской реабилитации	113

C O N T E N T S
B I O L O G I C A L R E S E A R C H

Androsova L. V., Simashkova N. V., Zozulya S. A., Otman I. N., Shushpanova O. V., Makarova L. O., Klyushnik T. P. (Moscow) Inflammatory and autoimmune markers of autism spectrum disorders in children	5
Vetlugina T. P., Nikitina V. B., Lobacheva O. A., Semke A. V., Axenov M. M., Lebedeva V. F., Bokhan N.A. (Tomsk) Immunological criteria of prediction of course and therapy of mental disorders.	10
Yurov Yu. B., Vorsanova S. G., Demidova I. A., Vostrikov V. M., Solovyev I. V., Uranova N. A., Yurov I. Yu. (Moscow) Mosaic aneuploidy with involvement of sex chromosomes X and Y in cells of the brain in norm and mental pathology: search for genomic markers in schizophrenia	15
Fedorenko O. Yu., Boyarko E. G., Vyalova N. M., Ivanova S. A. (Tomsk) Molecular genetic abnormalities of PIP5K2A regulation in schizophrenia and depression.....	19
Kibitov A. O. (Moscow) Pharmacogenetic analysis as a tool for personalization of prevention and rehabilitation programs in addiction psychiatry	24
Gerasimov A. V., Logvinov S. V., Solonsky A. V., Kostyuchenko V. P., Potapov A. V., Varakuta E. Yu., Zhdankina A. A. (Tomsk) Circatrigintan rhythm, melatonin hypothesis of depressive disorders and ultrastructural changes of pinealocytes in experiment	31
Nevidimova T. I., Davydova T. V., Masterova E. I., Savochkina D. N., Simutkin G. G., Bokhan N. A. (Tomsk, Moscow) Immune and sensory biomarkers in addiction and depression	36
Davydova T. V., Vetrile L. A., Nevidimova T. I., Fomina V. G., Masterova E. I., Bokhan N. A., Zakharova I. A., Savochkina D. N. (Moscow, Tomsk) Antibodies to dopamine and glutamate as addiction predisposing factors	39
Smirnova L. P., Loginova L. V., Dmitrieva E. M., Seregin A. A., Semke A. V., Simutkin G. G., Ivanova S. A. (Tomsk) The first results of comparison of blood serum proteomes of patients with schizophrenia and bipolar affective disorder	42

C L I N I C A L P S Y C H I A T R Y

Platonov D. G. (Kemerovo) Problems of classification of hypochondriac and affective disorders in clinic of borderline states	48
---	----

C L I N I C A L A D D I C T I O N P S Y C H I A T R Y

Lesnikov O. I., Bokhan N. A., Pogosov A. V. (Tula, Tomsk, Kursk) Role of substitute alcohol and ecological problems in pathomorphosis of delirium tremens (Tula regional model)	51
Ivanova A. V., Lopatin A. A., Seledtsov A. M., Kirina Yu. Yu. (Kemerovo) Features of psychocorrection work with relatives of chemically dependent persons under conditions of the narcological dispensary	56
Ashurov Z. Sh. (Tashkent) Clinical and biological features of opiate addiction in patients with deviant behaviour	58
Vostrykh D. V., Zorokhovich I. I., Kirina Yu. Yu., Lopatin A. A., Rubtsova O. S., Seledtsov A. M. (Kemerovo) Use of immune-chromatographic express-test-systems in narcological practice	62

C H I L D - A D O L E S C E N T P S Y C H I A T R Y

Grankina I. V., Ivanova T. I. (Omsk) Leading factors of formation of psychopathic behaviour disorders in children with mental pathology	66
Gutkevich E. V., Markova A. O., Seledtsov A. M. (Tomsk, Kemerovo) Features of functioning of families of children with different level of mental health and psycho-logical adaptation to society	71

P E N A L P S Y C H I A T R Y

Makushkina O. A., Mugantseva L. A. (Moscow) Complex (clinical-psychopathological and mathematical-statistical) approach to assessing the risk of social danger of persons with mental disorders	79
--	----

S O C I A L P S Y C H I A T R Y

Sorokina V. A., Samus' I. V. (Kemerovo) Specialized mental health care in the Kemerovo Region	85
--	----

O R G A N I Z A T I O N O F M E N T A L H E A L T H C A R E

Gracheva T. Yu., Plotnikova E. A., Moskvina Ya. V., Samus' I. V. (Kemerovo) Organization of regulatory support of psychiatrists	89
--	----

A D D I C T I O N S

Felsendorff O. V., Egorov A. Yu., Afanasyev S. V. (St-Petersburg) Body image attitudes and personality traits of women attending fitness classes.	93
---	----

P S Y C H O P H A R M A C O T H E R A P Y

Altynbekov K. S. (Almaty, Kazakhstan) Study of efficiency and safety of neuroleptic drugs of the first and the second generations during inpatient treatment of schizophrenic patients	100
---	-----

E P I L E P T O L O G Y

Kazennykh T. V., Bokhan N. A. (Tomsk) Clinical and psychosocial criteria for prognosis of paroxysmal states of epileptic origin.....	105
---	-----

B R I E F R E P O R T S

Piskareva O. I., Kirina Yu. Yu., Lopatin A. A., Seledtsov A. M. (Kemerovo) Mental retardation in adolescents associated with use of alcohol	110
Pokrovskaya A. V., Dubchak Yu. V., Alimbekova Yu. E., Ivanova A. V., Zorokhovich I. I. (Kemerovo) Features of management of patients with dependence on synthetic psychostimulants at medical re-habilitation unit	113

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-896-053.2-092:612.017.1
ББК 57.336.145.2-7

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АУТОИММУННЫЕ МАРКЕРЫ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕ- СКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ

Андросова Л. В., Симашкова Н. В.,
Зозуля С. А., Отман И. Н.,
Шушпанова О. В., Макарова Л. О.,
Клюшник Т. П.*

ФГБНУ Научный центр психического здоровья
115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Цель исследования. Количественное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров – активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровня аутоантител к S-100b и ОБМ в сыворотке крови пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) во взаимосвязи с особенностями их клинического состояния для потенциального использования в качестве дополнительного дифференциально-диагностического инструмента при клиническом обследовании пациентов. **Материал и методы.** Клиническое обследование пациентов (135 детей с различными формами РАС) проведено с использованием психометрических шкал (CARS, BFCRS, CGI-S). Активность ЛЭ и α_1 -ПИ определена спектрофотометрическим методом, уровень аутоантител к S-100b и ОБМ – иммуноферментным анализом (ИФА). Проведена комплексная оценка состояния иммунной системы, учитывающая корпоративные взаимодействия врожденного и приобретенного иммунитета в ходе иммунной активации. **Результаты.** Непсихотические формы РАС (синдром Аспергера и синдром Каннера) не сопровождались изменением исследуемых иммунологических показателей по сравнению с контролем. При психотических формах РАС выявлено достоверное повышение активности (уровня) изучаемых показателей. Показана связь между комплексной оценкой уровня активации иммунной системы и стадией заболевания (обострение или ремиссия) ($r=0,49$, $p<0,05$), между выраженностью аутистических расстройств по шкале CARS ($r=0,48$, $p<0,05$), кататонических расстройств по шкале BFCRS ($r=0,42$, $p<0,05$) и оценкой тяжести клинического состояния по шкале CGI-S ($r=0,61$, $p<0,05$). **Выводы.** Выявленные корреляции свидетельствуют, что изученные иммунологические показатели, а также их комплексная оценка могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев при клиническом обследовании для дифференциальной диагностики РАС, объективизации тяжести патологического процесса в мозге, а также определения качества ремиссии пациентов и мониторинга их состояния. **Ключевые слова:** аутизм, врожденный и приобретенный иммунитет, лейкоцитарная эластаза, аутоантитела к нейроантигенам.

* Контактное лицо: Клюшник Татьяна Павловна – проф., д.м.н., рук. лаб. нейроиммунологии. Телефон: 849961770-01. E-mail: klushnik2004@mail.ru

INFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE MARKERS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN. Androsova L. V., Simashkova N. V., Zozulya S. A., Otman I. N., Shushpanova O. V., Makarova L. O., Klyushnik T. P. **Mental Health Research Center. Kashirskoye Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation.** The aim of the study was quantitative identification of inflammatory and autoimmune markers – activity of leukocyte elastase (LE) and α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), the serum level of autoantibodies to S-100b and MBP in patients with autism spectrum disorders in association with specificities of their clinical state for potential use as additional differential-diagnostic instrument in the clinical examination of patients. **Material and methods.** The clinical examination of patients (135 children with various ASD forms) was carried out with use of psychometric scales (CARS, BFCRS, CGI-S). LE and α_1 -PI activities were identified by spectrophotometric method, the level of autoantibodies to S-100b and MBP was measured by means of immune-enzyme assay. Complex evaluation of the state of immune system was also conducted, taking into consideration corporative interactions of innate and adaptive immunity in the course of immune activation. **Results.** Non-psychotic ASD forms (Asperger's syndrome and Kanner's syndrome) were not accompanied by the change in the studied immunological indices in comparison with healthy controls. In psychotic ASD forms reliable increase in activity/level of the studied indices was revealed. Correlations between complex evaluation of the immune system activation and stage of the disease (exacerbation, or remission) ($r=0.49$, $p<0.05$) was demonstrated, as well as between the intensity of autistic disorders according to CARS scale ($r=0.48$, $p<0.05$), catatonic disorders on BFCRS ($r=0.42$, $p<0.05$), and the assessment of the severity of the clinical state on CGI-S ($r=0.61$, $p<0.05$). **Conclusions.** The detected correlations testify to the fact, that the studied immunological indices as well as their complex evaluation may be used as additional diagnostic criteria in clinical examination for differential ASD diagnostics, objectification of the severity of pathological process in the brain, as well as for evaluation of quality of the patients' remission, and for monitoring of their state. **Keywords:** autism, innate and adaptive immunity, leukocyte elastase, autoantibodies to neuroantigens.

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу комплексных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, общению, стереотипностью поведения. Для больных характерны также фобии, возбуждение, нарушения пищевого поведения и другие неспецифические симптомы. При этом РАС являются гетерогенной группой заболеваний с различной этиологией и патогенетическими механизмами. Отклоняющееся поведение детей-аутистов является результатом синергического взаимодействия различных факторов – онтогенетических, психопатологических, психологических, биологических и социальных, создающих предпосылки для формирования социальной дезадаптации [5]. За последние 25 лет научный интерес к РАС переместился из узкой проблемы детской психиатрии в одну из центральных областей клинко-биологических исследований.

Многочисленными исследованиями показана вовлеченность иммунных (как воспалительных, так и аутоиммунных) реакций в патогенез расстройств аутистического и шизофренического спектра [2, 12, 15, 16]. В крови пациентов выявлены различные маркеры воспаления: повы-

шенный уровень провоспалительных цитокинов [7, 8], белков острой фазы воспаления [9]; изменение активности протеолитических ферментов, ответственных за сосудистую проницаемость [3, 6], повышенный уровень аутоантител к нейроантигенам [6, 11, 13]. Признаки нейровоспалительных реакций (активация микроглиальных клеток, увеличенная экспрессия провоспалительных цитокинов, нарушения микрососудистого русла) наблюдаются также в мозге пациентов [17, 20].

Филогенетически более древний врожденный иммунитет осуществляет неспецифическую санацию с помощью своих клеточных (моноциты/макрофаги, гранулоциты, натуральные киллеры) и гуморальных (белки острой фазы воспаления, система комплемента, интерфероны, лизоцим) компонентов. Приобретенный (адаптивный) иммунитет основан на свойствах Т- и В-лимфоцитов избирательно отвечать на чужеродные антигены посредством синтеза антител/аутоантител и образования специфической иммунной памяти. Реализация иммунного ответа происходит при участии врожденного и приобретенного иммунитета, посредниками в котором выступают цитокины.

В целом в фундаментальной иммунологии воспалительные реакции рассматриваются как санационные, направленные на восстановление нарушенного гомеостаза организма вследствие того или иного патологического процесса, в том числе и в мозге. Однако в ряде случаев дисрегуляция иммунной системы может привести к появлению патологических иммунных реакций [14].

Механизмы выявляемых иммунологических отклонений при РАС в настоящее время не вполне ясны. Однако эта проблема, помимо фундаментального, патогенетического аспекта, имеет также важное прикладное значение: количественная оценка уровня воспалительных маркеров и (или) аутоантител к нейроантигенам в крови пациентов может улучшить надежность диагностики и обеспечить лабораторный мониторинг развития заболевания, т. е. использоваться для индивидуального (персонализированного) ведения пациентов.

Целью настоящего исследования явилось количественное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров – активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), уровня аутоантител к S-100b и ОБМ в сыворотке крови пациентов с расстройствами аутистического спектра во взаимосвязи с особенностями их клинического состояния для потенциального использования в качестве дополнительного дифференциально-диагностического инструмента при клиническом обследовании пациентов.

Выбор вышеобозначенных иммунных факторов определяется тем, что они содержатся в сыворотке крови в достаточном количестве, их измерение может проводиться относительно простыми и экономически малозатратными способами (в отличие от других маркеров воспаления, например, цитокинов).

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено на базе лаборатории нейроиммунологии (руководитель – д.м.н., проф. Т. П. Ключник) и в отделе детской психиатрии (руководитель – д.м.н. Н. В. Симашкова) ФГБНУ НЦПЗ (директор – проф. Т. П. Ключник). Исследование проведено с соблюдением современных норм биомедицинской этики.

Обследовано 135 пациентов детского возраста с разными типами РАС. 1-я группа – непсихотический эволютивно-конституциональный аутизм (ЭА) при синдроме Аспергера (F84.5) и детский эволютивно-процессуальный аутизм Каннера (F84.0) – 11 детей (11 мальчиков в возрасте – Медиана [25 и 75 перцентилей] 7 лет [6, 7]). 2-я группа – инфантильный психоз (ИП) (F84.02) – 83 человека, из них 57 мальчиков и 26 девочек в возрасте 5 лет [4, 6]. 3-я группа – атипичный детский психоз (АДП) (F84.11) – 41 человек, в том числе 33 мальчика и 8 девочек в возрасте 7 лет [6, 7].

Контрольную группу составили 67 соматически и психически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп.

Критериями включения в исследование пациентов служили: наличие психотического приступа (или становление ремиссии) с преобладанием нозологически неспецифических кататонических расстройств и когнитивных нарушений; при непсихотических формах – отсутствие способности к социальному взаимодействию, стереотипность поведения, наличие когнитивного дефицита; необходимость проведения большим фармакотерапии; информированное согласие родителя или опекуна ребенка на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись клинические и лабораторные признаки воспалительной, инфекционной или аутоиммунной патологии, выявленной в течение 1–2 месяцев, предшествующих обследованию, а также поствакцинальный период.

При клиническом обследовании пациентов с РАС в качестве дополнительного инструмента использовали шкалу количественной оценки выраженности детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale – CARS) [18]. Оценка по шкале CARS основывается на анализе 15 аспектов поведения, каждый имеет оценку от 1 до 4 баллов; возможные итоговые суммарные оценки могут варьировать от 15 до 60 баллов. Итоговая оценка в диапазоне от 15 до 29 баллов со-

ответствует отсутствию клинической картины аутизма, 30—36 баллов – легкому/умеренно выраженному аутизму, 37—60 баллов – тяжелому аутизму.

По шкале кататонии BFCRS [10] оценивали выраженность кататонических расстройств, что позволяло оценить их динамику по мере течения приступа. Кататония менее 25 баллов определялась как лёгкая; 25—35 баллов – как умеренная; свыше 35 баллов – как тяжелая.

Тяжесть клинической симптоматики оценивали по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – Severity CGI-S) [19]. По шкале CGI-S баллы 1 и 2 соответствовали лёгким, баллы 3 и 4 – умеренным, баллы 5—6 – тяжёлым; балл 7 – крайне тяжёлым расстройствам.

Иммунологические показатели определяли в сыворотке периферической крови, забор которой осуществляли из пальца в сухую пробирку типа Эппендорф. Форменные элементы после свертывания крови осаждали центрифугированием при 750 g в течение 15 минут при 22°C, затем отбирали сыворотку, которая использовалась для анализа либо сразу после получения, либо хранилась при температуре от +2 до +8°C не более суток или в замороженном состоянии при температуре от -18 до -24°C в течение месяца до проведения анализа.

Энзиматический метод определения активности ЛЭ. Эластазную активность сыворотки крови, обусловленную на 90 % присутствием в сыворотке комплекса эластазы нейтрофилов (ЛЭ) с α 1-ПИ, определяли ферментативным методом, предложенным В. Л. Доценко [1]. Активность эластазы выражали в нмоль/мин*мл. Чувствительность метода 40 нмоль/мин*мл, коэффициент вариации результатов определения активности ЛЭ в одном и том же образце (10 повторений) не превышает 8 %.

Метод определения активности α 1-ПИ. Измерение активности α 1-ПИ в сыворотке крови проводили с помощью спектрофотометрического метода [4]. Активность α 1-ПИ выражали в ингибиторных единицах на мл (ИЕ/мл).

Чувствительность метода 5 ИЕ/мл, коэффициент вариации результатов определения функциональной активности α 1-ПИ в одном и том же образце не превышает 5 %.

Определение уровня аАТ к S100b и ОБМ в сыворотке крови проводили методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для активации иммунологического планшета (Costar, США) использовали белок S100b или ОБМ (Sigma, США). Для идентификации связавшихся аАТ использовали конъюгат кроличьих антител, меченных пероксидазой хрена к IgG и IgM человека (ИМТЕК, Россия). Уровень аАТ оценивали в единицах оптической плотности (ОП), прямо пропорцио-

нальной интенсивности окраски. Чувствительность метода 0,2 ОП, коэффициент вариации результатов определения уровня аАТ в одном и том же образце (10 определений) не превышает 5 %.

На основе определения обозначенных выше воспалительных и аутоиммунных маркеров проводилась также комплексная оценка состояния иммунной системы пациентов, учитывающая корпоративное взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета в ходе иммунной активации [14]. Условно было выделено три уровня состояния иммунной системы.

Первый уровень – «нормальный». Активность/уровень определяемых иммунных показателей в диапазоне значений контрольной группы. Второй уровень – «активация врожденного иммунитета» (повышение активности ЛЭ и α 1-ПИ выше 75 перцентилей контрольной группы). Третий уровень – «активация врожденного и приобретенного иммунитета» (повышение активности ЛЭ и α 1-ПИ, а также уровня аутоантител выше 75 перцентилей контрольной группы).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью непараметрического статистического программного обеспечения Statistica-7 (для Windows, StatSoft, Inc, США). Межгрупповые различия определяли с использованием теста Манна-Уитни. Для оценки клинико-иммунологических связей использовали корреляции по Spearman. Данные представлены в виде медианы – М [25 и 75 перцентилей]. Использовали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 приведены психометрические показатели обследованных групп больных по соответствующим психометрическим шкалам. Результаты таблицы 1 свидетельствуют, что все рассмотренные типы РАС характеризуются умеренно выраженным или тяжелым аутизмом по шкале CARS. Наименьшая выраженность аутизма отмечалась при эволютивно-конституциональном синдроме Аспергера. Выраженность аутизма при другой форме РАС – синдроме Каннера – сравнима с выраженностью аутизма при психотических формах в острой стадии заболевания. Наблюдается некоторое ослабление аутизма вне обострения (ремиссия) при прогрессивных психотических формах, в большей степени характерное для ИП.

В таблице 2 приведены результаты определения иммунологических показателей в обследованных группах. При ЭА исследуемые иммунологические показатели сыворотки крови не отличались от контроля. У пациентов с ИП и АДП в психозе выявлено статистически значимое повышение активности ЛЭ, α 1-ПИ и уровня аутоантител к S-100b ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Т а б л и ц а 1
Психометрические показатели в группах детей с РАС (медиана [25, 75 перцентилей])

Группа	Диагноз по МКБ-10	CARS, баллы	BFCRS_G, баллы	CGI-S, баллы
ЭА (n=11)	С-м Аспергера (CA) (F84.5) и С-м Каннера (СК) (F84.0)	42 [33,5; 46,5]	25 [19,5; 26]	5 [4; 5] Min-3, Max-5
	СА (n=4)	32 [32; 33,5]	-	3,5 [3; 4] Min-3, Max-4
	СК (n=7)	45 [42; 49]	25 [22; 26]	5 [5; 5] Min-4, Max-5
ИП (n=83)	Инфантильный психоз при детском аутизме (F84.02)	45* [42; 50]	35** [30; 37]	6** [5; 6] Min-3, Max-6
Психоз (n=69)		46 ^{^^} [42; 52]	35,5 ^{^^} [32; 37]	6 [5; 6] Min-3, Max-6
Ремиссия (n=14)		41,5 [37; 44]	26 [25; 33,5]	6 [5; 6] Min-4, Max-6
АДП (n=41)	Атипичный детский психоз в рамках атипичного аутизма (F84.11)	54 ^{***###} [52; 56]	37 ^{***###} [36; 38]	6 ^{**#} [6; 6] Min-5, Max-6
Психоз (n=33)		55 ^{###} [53; 56]	37 ^{###^} [37; 38]	6 [#] [6; 6] Min-6, Max-6
Ремиссия (n=8)		52 ^{###} [46; 54]	36 [34; 36]	6 [6; 6] Min-5, Max-6

Примечание. Достоверные различия: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,0001$ по сравнению с эволютивно-конституциональным аутизмом; # – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; #### – $p < 0,0001$ по сравнению с инфантильным психозом; ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$ по сравнению с ремиссией.

Т а б л и ц а 2
Иммунологические показатели у детей с РАС (медиана [25, 75 перцентилей])

Группа	Показатель				Комплексная оценка иммунолог. показателей
	ЛЭ, нмоль/мл*мин	α 1-ПИ ИЕ/мл	aAT к S-100, ОП	aA-ТОБМ, ОП	
Контроль (n=67)	205,2 [173,0; 222,5]	33,4 [28,0; 37,0]	0,69 [0,6; 0,77]	0,66 [0,58; 0,70]	1
Эволютивный аутизм (n=11)	200,3 [179,3; 211,7]	37,4* [34,4; 39,4]	0,65 [0,55; 0,73]	0,65 [0,50; 0,69]	1 [1; 1]
Инфантильный психоз (n=83)					
Психоз (n=69)	254,9 ^{**@} [231,1; 271,1]	41,8 ^{**} [36,6; 47,3]	0,73* [0,65; 0,85]	0,66 [0,56; 0,82]	2 [2; 2]
Ремиссия (n=14)	200,9 [179,3; 213,0]	35,0 [32,02; 42,7]	0,70 [0,62; 0,89]	0,7 [0,55; 0,79]	
Атипичный детский психоз (n=41)					
Психоз (n=33)	264,6 ^{**@#} [252,7; 275,2]	43,7 ^{**} [37,3; 46,0]	0,75* [0,62; 0,92]	0,6 [0,52; 0,75]	2 [2; 3]
Ремиссия (n=8)	222,4 [180,4; 243,6]	39,5* [31,2; 47,7]	0,64 [0,55; 0,82]	0,54 [0,51; 0,89]	

Примечание. Достоверные различия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой; @ – $p < 0,01$ по сравнению с ремиссией; # – $p < 0,05$ по сравнению с инфантильным психозом.

При этом активность ЛЭ в психозе при АДП выше ($p < 0,05$), чем при ИП. Таким образом, в психозе при ИП и АДП выявлена активация как врождённого, так и приобретённого иммунитета, однако доля сывороток с выраженным аутоиммунным компонентом при ИП (14 %) оказалась меньше, чем при АДП (39 %) ($\chi^2=7,93$, $p=0,0049$).

В ремиссии иммунологические показатели при ИП и АДП не отличались от контрольных, за исключением активности α 1-ПИ, которая при АДП достоверно превышала контрольные показатели ($p < 0,05$).

По уровню активации иммунной системы (комплексная оценка) пациенты распределились следующим образом. У 29 пациентов исследуемые иммунологические показатели не отличались от контроля ($p > 0,05$) (первый уровень): активность ЛЭ в группе пациентов – 200,9 [176; 213], в контрольной группе – 205,2 [173; 222,5]; активность α 1-ПИ – 35,0 [31; 37,5], в контрольной группе – 33,4 [28,0; 37,0]; уровень aAT к S-100b – 0,69 [0,59; 0,75], в контроле – 0,69 [0,6; 0,77]; уровень aAT к ОБМ – 0,66 [0,5; 0,79], в контроле – 0,66 [0,58; 0,70].

84 пациента имели второй уровень активации иммунной системы: активность ЛЭ – 259,2 [243; 274,3] и α 1-ПИ – 44,0 [37,3; 48,3] достоверно превышали контрольные значения $p < 0,0001$; а уровень aAT к S-100b – 0,7 [0,59; 0,77] и ОБМ 0,62 [0,52; 0,72] не отличался от контрольного ($p > 0,05$).

22 пациента имели третий уровень активации иммунной системы: активность ЛЭ – 253,8 [218; 261,4] и α 1-ПИ – 43,0 [37,3; 47,8], а также уровень aAT к S-100b – 0,96 [0,92; 1,08] и ОБМ 0,86 [0,67; 0,95] достоверно превышали контрольные значения ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,001$).

При сопоставлении психометрических данных выраженности аутизма (табл. 1) с комплексной оценкой состояния иммунной системы пациентов (табл. 2) можно отметить, что как умеренно выраженный, так и тяжелый аутизм при эволютивно-конституциональных аутистических расстройствах, представляющих собой преимущественно непрогредиентные формы, характеризуется иммунными показателями, статистически не отличающимися от контрольной группы ($p > 0,05$, см. табл. 2).

Вместе с тем при психотических прогрессирующих формах аутистических расстройств (ИП и АДП) в острой фазе заболевания тяжелый и умеренно выраженный аутизм сопровождается статистически значимым повышением иммунологических показателей и активацией иммунной системы различной степени. Наблюдается снижение уровня активации иммунной системы в стадии ремиссии заболевания, однако не достигающее контрольных значений по активности

α 1-ПИ при наиболее тяжелой форме – АДП. Необходимо отметить, что в ремиссии как при эволютивно-конституциональных формах, так и при психотических формах аутистические расстройства в различной степени сохраняются (табл. 1).

Совокупность полученных результатов свидетельствует, что аутистические расстройства, не сопровождающиеся активацией иммунной системы (при эволютивно-конституциональных формах РАС или в ремиссии прогрессивных психотических форм), являются, вероятно, отражением сформировавшегося ранее дефекта и могут быть отнесены к негативным расстройствам. Вместе с тем обострение заболевания при психотических формах РАС сопровождается активацией иммунной системы и углублением имеющихся аутистических и кататонических расстройств. Отмеченные закономерности подтверждаются выявлением клинико-биологических корреляций. Так, показана прямая связь между уровнем активации иммунной системы (комплексная оценка) и стадией заболевания (обострение или ремиссия) ($r=0,49$, $p<0,05$), а также с тяжестью клинического состояния пациентов с психотическими формами РАС: с выраженностью аутистических расстройств по шкале CARS ($r=0,48$, $p<0,05$), с выраженностью кататонических расстройств по шкале BFCRS ($r=0,42$, $p<0,05$), с оценкой по шкале CGI-S ($r=0,61$, $p<0,05$).

Таким образом, сопоставление клинических и иммунных показателей при различных формах РАС показало, что иммунная система вовлечена лишь в обострение заболевания, а сформированные ранее нарушения в мозге, находящие отражение в той или иной клинической симптоматике различной степени тяжести, не сопровождаются иммунными реакциями.

В целом как по уровню активации иммунной системы, так и по тяжести клинической симптоматики рассмотренные нозологические состояния представляют континуум расстройств, на одном полюсе которого находится синдром Аспергера, на противоположном полюсе – атипичный детский психоз. Таким образом, можно заключить, что степень активации иммунной системы (по показателям активности ЛЭ, α 1-ПИ и уровня аАТ к нейроантигенам) в крови пациентов с РАС может служить критерием остроты и тяжести патологического процесса в мозге.

На этапе ремиссии при психотических формах РАС наблюдается относительное снижение определяемых иммунных показателей, не достигающее, однако, нормативных значений при тяжелых формах этих расстройств (при атипичном детском психозе), что хорошо согласуется с данными клинических наблюдений о ремиссии низкого качества при этой форме расстройств.

Итак, на основе анализа полученных результатов можно заключить, что данные иммунологические показатели могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев при клиническом обследовании для дифференциальной диагностики РАС и объективизации тяжести патологического процесса в мозге, а также определения качества ремиссии пациентов и мониторинга их состояния.

Литература

1. Доценко В. Л., Нешкова Е. А., Яровая Г. А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α_1 -протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопросы мед. химии. – 1994. – Т. 40 (3). – С. 20–25.
2. Ключник Т. П., Сергиенко Н. С., Даниловская Е. В., Горюнова А. В., Маслова О. И. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях психического развития детей раннего возраста // Журн. неврологии и психиатрии. – 1999. – Т. 99, вып. 6. – С. 44–46.
3. Ключник Т. П., Андросова Л. В., Симашкова Н. В., Зозуля С. А., Отман И. Н., Коваль-Зайцев А. А. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра // Журн. неврологии и психиатрии. – 2011. – Т. 111, вып. 8. – С. 41–45.
4. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. Унифицированный метод определения активности α 1-антитрипсина и α 2-макробулина активности в сыворотке крови человека (плазмы) // Вопросы мед. химии. – 1979. – Т. 25 (4). – С. 494–499.
5. Симашкова Н. В. Расстройства аутистического спектра у детей / под ред. Н. В. Симашковой. – М.: Авторская академия, 2013. – 264 с.
6. Шмакова О. А., Андросова Л. В., Шмакова А. А., Отман И. Н., Ключник Т. П. Клинико-иммунологические корреляции у детей и подростков с хроническими психическими расстройствами вне обострения // Психиатрия. – 2015. – Т. 65 (1). – С. 17–23.
7. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pessah I. N., Van de Water J. Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders // J. Neuroimmunol. – 2011. – V. 232 (1–2). – P. 196–199. – doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.025
8. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pessah I., Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome // Brain. Behav. Immun. – 2011. – V. 25 (1). – P. 40–45. – doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.003
9. Brown A. S., Sourander A., Hinkka-Yli-Salomäki S., McKeague I. W., Sundvall J., Surcel H. M. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort // Mol. Psychiatry. – 2014. – V. 19 (2). – P. 259–264. – doi: 10.1038/mp.2012.197
10. Bush G., Fink M., Petrides G., Dowling F., Francis A. Cataonia I. Rating scale and standardized examination // Acta Psychiatr. Scand. – 1996. – V. 93 (2). – P. 129–136.
11. Cabanlit M., Wills S., Goines P., Ashwood P., Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – V. 1107. – P. 92–103.
12. Goines P., Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism // Curr. Opin. Neurol. – 2010. – V. 23 (2). – P. 111–117. – doi: 10.1097/WCO.0b013e3283373514
13. Goines P., Haapanen L., Boyce R., Duncanson P., Braunschweig D., Delwiche L., Hansen R., Hertz-Picciotto I., Ashwood P., Van de Water J. Autoantibodies to cerebellum in children with autism associate with behavior // Brain Behav. Immun. – 2011. – V. 25 (3). – P. 514–523. – doi: 10.1016/j.bbi.2010.11.017

14. Hoebe K., Janssen E., Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity // *Nat. Immunol.* – 2004. – V. 10. – P. 971–974.
15. Mitchell R. H., Goldstein B. I. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2014. – V. 53 (3). – P. 274–296. – doi: 10.1016/j.jaac.2013.11.013
16. Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism // *Brain. Behav. Immun.* – 2012. – V. 26 (3). – P. 383–392. – doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.007
17. Pardo C. A., Vargas D. L., Zimmerman A. W. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2005. – V. 17 (6). – P. 485–495.
18. Schopler E., Reichler R. J., DeVellis R. F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS) // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1980. – V. 10 (1). – P. 91–103.
19. Spearing M. K., Post R. M., Leverich G. S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // *Psychiatry Res.* – 1997. – V. 73 (3). – P. 159–171.
20. Vargas D. L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A. W., Pardo C. A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism // *Ann. Neurol.* – 2005. – V. 57 (1). – P. 67–81.

Транслитерация русских источников

1. Dotsenko V. L., Neshkova E. A., Yarovaya G. A. [Detection of leukocyte elastase from complexes with plasmin inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Issues of Medical Chemistry]. 1994; 40, 3: 20–25. (In Russ.).
2. Klyushnik T. P., Sergienko N.S., Danilovskaya E. V., Goryunova AV, Maslova OI. [Autoantibodies to the nerve growth factor in disorders in the mental development of young children]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 1999; 99 (6): 44–46. (In Russ.).
3. Klyushnik T. P., Androsova L. V., Simashkova N. V., Zozulya S. A., Otman I. N., Koval-Zaitsev A. A. [The state of innate and adaptive immunity in children with psychotic forms of autistic spectrum disorders]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2011; 111, 41–45. (In Russ.).
4. Nartikova V. F., Pashkina T. S. [A unified method for assay of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin activity in human serum (plasma)]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Issues of Medical Chemistry]. 1979; 25 (4): 494 – 499. (In Russ.).
5. Simashkova N. V. [Autism spectrum disorders in children]. N.V. Simashkova, ed. Moscow: Author Academy, 2013. 264 p. (In Russ.).
6. Shmakova O. P., Androsova L. V., Shmakova A. A., Othman I. N., Klyushnik T. P. [Clinical and immunological correlations in children and adolescents with chronic mental illnesses out of exacerbation]. *Psikhiatriya* [Psychiatry]. 2015; 65 (1): 17–23. (In Russ.).

УДК 616.89-008.8:576.8.097.3

ББК 56.14-25-3-52

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Ветлугина Т. П. *, Никитина В. Б.,
Лобачева О. А., Семке А. В.,
Аксенов М. М., Лебедева В. Ф.,
Бохан Н. А.

НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Проведены исследования особенностей психонейроиммунной модуляции при психических расстройствах (шизофрения, невротические, связанные со стрессом расстройства) и психической адаптации/дезадаптации в континууме «здоровье – напряжение психической адаптации – непатологическая дезадаптация». Осуществляли долабораторную диагностику клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности (инфекционный, аллергический, аутоиммунный), определяли фенотипы иммунокомпетентных клеток (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, HLADR⁺, CD72⁺, CD95⁺); концентрацию сывороточных иммуноглобулинов М, G, А; уровень циркулирующих иммунных комплексов; фагоцитарную активность лейкоцитов. При психической адаптации/дезадаптации дополнительно проводили психологическое обследование с определением уровня психической адаптации; ситуативной и личностной тревожности; механизмов психологической защиты. При анализе клинико-иммунологических закономерностей выявлены комплексы иммунологических параметров, которые могут рассматриваться в качестве критериев для прогноза неблагоприятного затяжного течения невротических расстройств, эффективности проводимой нейролептической терапии больных шизофренией; а также комплекс иммунопсихологических критериев риска трансформации непатологической психической дезадаптации в нозологическую форму пограничной патологии. Предложенные прогностические критерии защищены патентами РФ. **Ключевые слова:** биомаркеры, иммунитет, шизофрения, психическая дезадаптация, невротические, связанные со стрессом расстройства.

IMMUNOLOGICAL CRITERIA OF PREDICTION OF COURSE AND THERAPY OF MENTAL DISORDERS. Vetlugina T. P., Nikitina V. B., Lobacheva O. A., Semke A. V., Axenov M. M., Lebedeva V. F., Bokhan N. A. *Mental Health Research Institute. Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.* The investigations of features of psychoneuroimmunomodulation in mental disorders (schizophrenia, neurotic, stress-related disorders) and mental adaptation/disadaptation within continuum “health - tension of mental adaptation – non-pathological disadaptation” were carried out. Pre-laboratory diagnostics of clinical syndromes of the secondary immune deficiency (infectious, allergic, autoimmune) were fulfilled, phenotypes of immunocompetent cells (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, HLADR⁺, CD72⁺, CD95⁺); concentration of serum immunoglobulins M, G, A; level of circulating immune complexes; phagocytic activity of leukocytes were identified. In addition, psychological examination with evaluation of the level of mental adaptation; state and trait anxiety; mechanisms of psychological defense was conducted in mental adaptation/disadaptation. During analysis of clinical-immunological patterns the complexes of immunological

* Ветлугина Тамара Парфеновна, д.м.н., проф., Заслуженный деятель науки РФ, рук. отдела биологической психиатрии и наркологии, Телефон: 8(3822)724415. vetlug@mail.tomsknet.ru

parameters were revealed that may be considered as criteria for prediction of unfavorable lingering course of neurotic disorders. Efficiency of conducted antipsychotic therapy for schizophrenia patients as well as complex of the immunopsychological criteria of risk of transformation of non-pathological mental disadaptation into nosological form of borderline pathology. The proposed predictive criteria are protected by patents of the Russian Federation. **Keywords:** biomarkers, immunity, schizophrenia, mental disadaptation, neurotic, stress-related disorders.

Введение. Важнейшая роль в сохранении здоровья популяции принадлежит иммунитету, и нарушение механизмов иммунного ответа под действием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды приводит к различным патологическим состояниям. К заболеваниям, при которых иммунные реакции играют важную роль, в первую очередь относят первичные иммунодефициты, аллергические, аутоиммунные, иммунопролиферативные заболевания, СПИД. Благодаря развитию новых технологий, совершенствованию генетических методов исследования число установленных врожденных дефектов, лежащих в основе первичных иммунодефицитов, ежегодно увеличивается. Кроме того, широкое внедрение в практику иммунологических методов показало, что практически все основные заболевания человека сопровождаются нарушениями иммунного гомеостаза, формированием вторичной иммунной недостаточности и вторичных иммунодефицитов, утяжеляющих течение основного патологического процесса. Все эти положения определяют актуальность поиска иммунологических маркеров диагностики, прогноза течения заболеваний, оценки эффективности проводимой терапии.

Исторически первоначально методы иммунодиагностики разрабатывались и совершенствовались для диагностики инфекционных заболеваний; эти методы обладают высокой специфичностью и основаны на выявлении нуклеотидов возбудителя или специфических антител. Более сложная ситуация в отношении биомаркеров складывается при неинфекционной патологии, в частности при психических расстройствах. С точки зрения инфекционной диагностики, ни один из биологических показателей не может быть использован в качестве диагностического и прогностического критерия в психиатрии. Диагностические категории психических расстройств, основанные на клинических признаках и симптомах, не могут раскрыть патофизиологические механизмы патологии, что затрудняет развитие методов лечения. Кроме того, одни и те же клинические синдромы нередко свойственны заболеваниям различной этиологии. Это требует смещения акцента исследований от поведенческих проявлений к нейробиологии психических заболеваний.

В 2009 г. Национальным институтом психического здоровья (National Institute of Mental Health, Bethesda, USA) предложен Домен научных исследований психических расстройств – RDoC (Research Domain Criteria), целью которого является накопление данных по этиологии и патофизиологии психических расстройств, выявлению биологических критериев, обеспечивающих более точный диагноз, более ранний прогноз течения болезни и эффективности терапии [1–4].

Вместе с тем если принять за основу определение биомаркеров как измеряемых биологических характеристик, указывающих на течение патологического процесса или ответы на лечение [5], то уже к настоящему времени накоплены данные о ряде биологических параметров, которые позволяют в определенной степени объективизировать диагностику психических расстройств, уточнить прогноз течения заболевания и риск возникновения побочных явлений терапии, оптимизировать выбор дифференцированной терапевтической тактики. Перспективность клинко-иммунологических сопоставлений определяется важнейшим звеном патогенеза психических расстройств – нарушениями нейроиммунного взаимодействия, изучение которых осуществляется в рамках клинической психонейроиммунологии, постулирующей медиаторную, рецепторную, антигенную общность мозга и иммунной системы [6–8].

Цель исследования. Определение иммунологических критериев течения и терапии психических расстройств.

Методы исследования. Проведен анализ данных клинко-иммунологического обследования более 350 больных шизофренией и более 400 пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и лиц с донозологическим уровнем психической дезадаптацией. Долабораторную диагностику клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности (ВИН) проводили с помощью «Карты диагностики иммунной недостаточности при иммуноэпидемиологических исследованиях взрослого населения», адаптированной к задачам исследования и позволяющей оценить степень нарушений иммунитета и выявить их проявления в виде клинических синдромов ВИН (инфекционный, аллергический, аутоиммунный). Оценка иммунного статуса проводили с применением комплекса иммунологических методик. При фенотипировании иммунокомпетентных клеток выявляли CD2⁺ (общий пул Т-лимфоцитов), CD3⁺ (зрелые Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы-индукторы), CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16⁺ (натуральные клетки-киллеры), HLADR⁺ (клетки, экспрессирующие маркеры поздней активации); CD72⁺ (В-лимфоциты); CD95⁺ (клетки с Fas-рецепторами готовности к апоптозу).

Определяли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов М, G, A; уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); фагоцитарную активность лейкоцитов. Психологическое обследование осуществляли с использованием теста И. Н. Гурвич «Нервно-психическая адаптация»; опросника Спилбергера–Ханина (ситуативная и личностная тревожность); опросника Плутчика «Индекс жизненного стиля» (механизмы психологической защиты). Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакетов «STATISTICA» (версия 7.0) и «SPSS 17.0» для Windows.

Результаты. Многолетние исследования особенностей психонейроиммунотуляции при различных психических расстройствах, проводимые в НИИ психического здоровья, выявили ряд клинико-иммунологических закономерностей и иммунологических параметров, которые могут быть рассмотрены в качестве прогностических критериев течения заболевания и ответа на терапию.

Известно, что течение любого патологического процесса во многом определяется общей реактивностью организма, в частности иммунной реактивностью. Одним из фрагментов наших исследований был анализ взаимосвязей показателей иммунитета с клиническими формами шизофрении. Проведено комплексное иммунологическое исследование 211 больных шизофренией, которые на основании клинических критериев были разделены на группы с простой, гебефренической, кататонической и параноидной формами заболевания. Клинико-иммунологические данные были подвергнуты дискриминантному анализу [9]. Выделены и описаны дискриминантные функции, стандартизированные коэффициенты дискриминантной функции, отражающие вклад переменных (иммунологических параметров) в разделение групп, нестандартизированные коэффициенты дискриминантной функции. Окончательная процедура переклассификации показала, что с помощью использованного нами информативного комплекса переменных (параметров иммунного статуса) простая форма заболевания правильно классифицировалась в 55 % случаев, гебефреническая – в 100 %, кататоническая – в 80 %, параноидная – в 44,7 %. Высокая точность разделения с помощью комплекса иммунологических параметров простой, гебефренической, кататонической шизофрении показывает, что в основе клинических форм заболевания лежит определенный тип патологически измененного биологического процесса, в частности определенный тип иммунной реактивности. Случаи несовпадения распределения по формам на основе клинических и биологических критериев, возможно, обусловлены сложностью диагностики форм шизофрении только на основе ведущего

синдрома в связи с существованием в клинической картине одновременно ряда синдромов, их динамикой во время течения заболевания и их нивелированием психофармакотерапией.

Учитывая тяжесть шизофренического процесса, необходимость длительного, в большинстве случаев пожизненного приема психотропных препаратов, приоритетным остается разработка критериев прогноза эффективности терапии, уточнение и индивидуализация показаний к назначению конкретных антипсихотиков. С этой целью обследовано 165 больных шизофренией в динамике в двух точках – при поступлении пациентов в стационар до назначения адекватного психическому состоянию активного психофармакологического лечения и через 4–6 недель лечения. Динамика улучшения состояния в ходе лечения оценивалась с использованием «Шкалы оценки эффективности терапии» CGI (подшкала CGI-C «Общая оценка динамики психического состояния»).

Были разработаны иммунологические критерии прогнозирования эффективности лечения больных резидуальной шизофренией (27 пациентов) атипичным нейролептиком кветиапином (количество зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺-фенотипа, натуральных киллеров CD16⁺-фенотипа, лимфоцитов HLADR⁺-фенотипа, концентрации IgA), которые могут дополнить клинические характеристики и повысить точность дифференцированного назначения антипсихотика [10].

С целью прогноза эффективности терапии классическими нейролептиками обследовано 138 больных шизофренией. Перед назначением лечения дополнительно к клиническим у пациентов проводили иммунологическое и биохимическое обследование. Установлены различия исследуемых параметров между группой пациентов со значительным и существенным улучшением психического состояния и группой с незначительным улучшением психического состояния и отсутствием эффекта. По содержанию натуральных киллеров (CD16⁺), лимфоцитов с маркерами поздней активации (HLADR⁺), аспартатной аминотрансферазы (ACT) в сыворотке крови прогнозируется возможный ответ пациента на нейролептическую терапию [11].

В современных сложнейших социально-экономических условиях отмечается рост пограничной психической патологии. Возрастающие нагрузки на организм человека в виде антропоэкологических факторов, длительное воздействие психотравмирующих ситуаций приводят к ослаблению регулирующего влияния ЦНС на систему иммунитета, декомпенсации иммунной системы и к формированию непсихотических психических расстройств.

На основе анализа клинико-иммунологических закономерностей при различных вариантах течения невротических, связанных со стрессом расстройств (175 пациентов) выявлены комплексы иммунологических критериев (клинические синдромы ВИН, Т-лимфоциты $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -фенотипов, активированные Т-лимфоциты $HLADR^+$, натуральные киллеры $CD16^+$, IgG, ЦИК), позволяющие прогнозировать затяжное течение посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) и переход невротического варианта ПТСР в патохарактерологический вариант [12, 13], неблагоприятное затяжное течение невротических расстройств с переходом расстройства приспособительных реакций в стойкое изменение личности на ранних этапах заболевания [14].

Важной проблемой в плане профилактики формирования пограничной психической патологии и сохранения здоровья популяции является изучение донозологического этапа психической дезадаптации как переходного от здоровья к болезни. С целью предупреждения трансформации психоэмоционального стресса в патогенный фактор необходима разработка методов прогнозирования развития психической адаптации/дезадаптации на самом раннем этапе её проявления. Известно, что устойчивость к действию стресса определяется не только индивидуально-типологическими особенностями иммунной реактивности и других гомеостатических систем организма, но и стереотипами личностного реагирования на стресс и психологических установок, сопряженность которых исследуется нами в рамках концепции иммунопсихологической защитно-адаптивной системы.

Проведен анализ клинических, иммунологических и психологических параметров, полученных при обследовании 310 человек, которые были распределены на 4 группы. В 1-ю группу вошли здоровые лица; ко 2-й группе были отнесены лица с признаками психоэмоционального напряжения (психoadaptационное состояние – ПАС). В 3-ю группу были включены лица с признаками психической дезадаптации (психодезадаптационное состояние – ПДАС). 4-я группа состояла из пациентов с невротическими, связанными со стрессом расстройствами (расстройства адаптации на стадии невротической реакции). Для выявления биологических критериев прогноза развития и течения патологических состояний применяются разные методы статистической обработки данных, позволяющие оценивать фактический результат исследования и сопряженность рассматриваемых клинико-диагностических признаков. Один из таких методов – логистическая регрессия (logit model) – классический инструмент построения моделей, используемый для предсказания ве-

роятности возникновения интересующегося события в медицине и клинических исследованиях. Построение уравнений пошаговой логистической регрессии осуществлялось с использованием данных у обследованных лиц о наличии или отсутствии клинических синдромов вторичной иммунной недостаточности (ВИН), сопутствующих соматических заболеваний, параметров иммунитета и результатов психологического обследования (механизмы психологической защиты по опроснику «Индекс жизненного стиля», личностная и реактивная тревожность). Из всего объема анализируемых данных (всего проанализировано 36 переменных) в модель развития психической адаптации-дезадаптации вошли наиболее информативные переменные: клинические – синдромы ВИН, сопутствующая соматическая патология и пол; иммунологические – общее количество Т-лимфоцитов ($CD2^+$), зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), натуральных клеток-киллеров ($CD16^+$), лимфоцитов с маркерами поздней активации ($HLADR$), уровень IgG и ЦИК; психологические: механизмы психологической защиты (вытеснение, регрессия, компенсация, замещение) и показатели реактивной и личностной тревожности. Различные комбинации значений этих показателей определяют индивидуальную устойчивость или уязвимость к стрессогенным факторам [15, 16]. На основе полученных данных появилась возможность отнести обследуемого к одному из четырех вариантов классификации: «здоровье», «ПАС», «ПДАС», «невротические, связанные со стрессом расстройства». Для оценки эффективности работы модели вычисляли процент распознавания вариантов классификации по обучающей выборке, а также рассчитывали чувствительность и специфичность модели. Испытания на обучающей и экзаменационной выборках показали, что чувствительность, специфичность и точность модели стабильно превышают 90 %, что является очень высоким показателем ее работоспособности.

Таким образом, на основе клинических, иммунологических, психологических, иммунобиологических критериев с помощью метода пошаговой логистической регрессии была разработана дифференциально-диагностическая модель развития психической адаптации-дезадаптации в континууме от здоровья к напряжению психической адаптации (ПАС) и последующему срыву психического приспособления (ПДАС) с переходом в клинически развернутую форму – невротические, связанные со стрессом расстройства. Данная модель позволяет обосновать дальнейшую стратегию превентивных мероприятий, направленных на повышение адаптационных возможностей индивида и сохранение психического и соматического здоровья.

В целом представленные в настоящем сообщении иммунологические характеристики могут быть транслированы в психиатрическую практику и использованы в качестве дополнительных параклинических критериев для повышения точности диагностики, прогноза характера течения заболевания и эффективности проводимой терапии. Это позволяет, наряду с другими используемыми в практике подходами, своевременно применить дифференцированную терапевтическую тактику и повысить качество оказания специализированной медицинской помощи больным психическими расстройствами.

Л и т е р а т у р а

- Insel T., Cuthbert B., Garvey M. et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders // *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – Jul. – V. 167 (7). – P. 748–751. – doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379.
- Badcock J. C., Hugdahl K. A synthesis of evidence on inhibitory control and auditory hallucinations based on the Research Domain Criteria (RDoC) framework // *Front. Hum. Neurosci.* – 2014. – Mar. – V. 26, № 8. – P. 180. – doi: 10.3389/fnhum.2014.00180. eCollection 2014.
- Гурович И. Я., Узбеков М. Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 80–83.
- Glannon W. Research domain criteria: a final paradigm for psychiatry? // *Front. Hum. Neurosci.* – 2015. – V. 9. – P. 488. – doi: 10.3389/fnhum.2015.00488
- McGorry P., Keshavan M., Goldstone S., Amminger P., Allott K., Berk M., Lavoie S., Pantelis C., Yung A., Wood S., Hickie I. Biomarkers and clinical staging in psychiatry // *World Psychiatry*. – 2014. – Oct. – V. 13 (3). – P. 211–223. – doi: 10.1002/wps.20144.
- Ader R., Cohen N., Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system // *Lancet*. – 1995. – V. 345 (8942). – P. 99–103.
- Семке В. Я., Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Иванова С. А., Бохан Н. А. Клиническая психонейроиммунология. – Томск: Изд-во «РАСКО», 2003. – 300 с.
- Девойно Л. В., Идова Г. В., Альперина Е. Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». – Новосибирск: Наука, 2009. – 168 с.
- Ветлугина Т. П. Иммунная система при шизофрении. – Томск: МГП «РАСКО», 2000. – 112 с.
- Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Семке А. В., Есеев С. В. Способ прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией атипичным нейролептиком кветиапином (сероквелем). Патент (ru) С1. № 2289137. Оpubл. 10.12.2006. Бюл. № 34.
- Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Семке А. В., Корнетова Е. Г., Никитина В. Б., Савочкина Д. Н., Бурдовина Т. Г., Бохан Н. А. Способ прогнозирования эффективности терапии больных шизофренией. Патент (ru) № 2546021 С1. Оpubл. 10.04.2015. Бюл. № 10.
- Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Семке В. Я., Епанчинцева Е. М., Якутенко Л. П. Способ прогнозирования течения посттравматических стрессовых расстройств. Патент (ru) № 2310202 С1. Оpubл. 31.10.11.2007. Бюл. № 31.
- Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Семке В. Я., Епанчинцева Е. М., Якутенко Л. П. Способ прогнозирования неблагоприятного течения посттравматического стрессового расстройства. Патент (ru) № 2421728 С1. Оpubл. 20.06.2011. Бюл. № 17.
- Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Лебедева В. Ф., Мальцева С. Н. Способ прогнозирования затяжного течения невротических расстройств. Патент (ru) № 2421727 С1. Оpubл. 20.06.2011. Бюл. № 17.
- Ветлугина Т. П., Никитина В. Б., Лобачева О. А., Стоянова И. Я., Менявцева Т. А., Семке В. Я., Бохан Н. А. Способ прогнозирования развития психической дезадаптации. Патент (ru) № 2528886 С1. Оpubл. 25.06.2014. Бюл. № 26.
- Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Лобачева О. А., Невидимова Т. И., Стоянова И. Я. Система иммунитета и психологическая защита в механизмах психоэмоционального стресса. – Ижевск: Изд-во «Книгоград», 2014. – 124 с.

Транслитерация русских источников

- Gurovich I.Ya., Uzbekov M.G. [Concerning the concept of biomarkers of mental disorders]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya* [Social and Clinical Psychiatry]. 2015; 25, 3: 80–83. (In Russ.).
- Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Ivanova S.A., Bokhan N.A. [Clinical psychoneuroimmunology]. Tomsk: Publishing house RASKO, 2003. 300 p. (In Russ.).
- Devoino L.V., Idova G.V., Alperina E.L. [Psychoneuroimmunomodulation: behaviour and immunity. The role of "neuromediator attitude of the brain". Novosibirsk: Nauka, 2009. 168 p. (In Russ.).
- Vetlugina T.P. [Immune system in schizophrenia]. Tomsk: MGP RASKO, 2000. 112 p. (In Russ.).
- Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Semke A.V., Evseyev S.V. [Method of prediction of efficiency of treatment of schizophrenic patients with atypical neuroleptic quetiapine (Seroquel®)]. Patent (ru) C1. No. 2289137. Published 12/10/2006. Bulletin no. 34. (In Russ.).
- Lobacheva O.A., Vetlugina T.P., Semke A.V., Kornetova E.G., Nikitina V.B., Savochkina D.N., Burdovitsina T.G., Bokhan N.A. [Method of prediction of efficiency of therapy of schizophrenic patients]. Patent (ru) no. 2546021 C1. Published 04/10/2015. Bulletin no. 10. (In Russ.).
- Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Semke V.Ya., Epanchintseva E.M., Yakutenok L.P. [Method of prediction of course of posttraumatic stress disorders]. Patent (ru) no. 2310202 C1. Published 11/10/2007. Bulletin no. 31. (In Russ.).
- Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Semke V.Ya., Epanchintseva E.M., Yakutenok L.P. [Method of prediction of unfavourable course of posttraumatic stress disorder]. Patent (ru) no. 2421728 C1. Published 06/20/2011. Bulletin no.17. (In Russ.).
- Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lebedeva V.F., Maltseva S.N. [Method of prediction of lingering course of neurotic disorders]. Patent (ru) no. 2421727 C1. Published 06/20/2011. Bulletin no. 17. (In Russ.).
- Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Stoyanova I.Ya., Menyavtseva T.A., Semke V.Ya., Bokhan N.A. [Method of prediction of development of mental disadaptation]. Patent (ru) no. 2528886 C1. Published 06/25/2014. Bulletin no. 26. (In Russ.).
- Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Nevidimova T.I., Stoyanova I.Ya. [System of the immunity and psychological defense in mechanisms of psychoemotional stress]. Izhevsk: Publishing House Knogograd, 2014. 124 p. (In Russ.).

УДК 616.895.8:576.312.332:616.831
ББК 56.145.51+52.54

МОЗАИЧНАЯ АНЕУПЛОИДИЯ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ X И Y В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: ПОИСК ГЕНОМНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Юров Ю. Б.^{*1,2,3}, Ворсанова С. Г.^{1,2,3},
Демидова И. А.^{1,2,3}, Востриков В. М.¹,
Соловьёв И. В.¹, Уранова Н. А.¹,
Юров И. Ю.^{1,2,4}

¹ ФГБНУ Научный центр психического здоровья
115522, Москва, Каширское шоссе, 34

² ОСП ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

³ ГБОУ ВПО г. Москвы Московский городской психолого-педагогический университет
127051, Москва, ул. Сретенка, д. 29

⁴ ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Проверка гипотезы о возможном вовлечении постзиготических или соматических вариаций генома в патогенез психических болезней, включая шизофрению и аутизм. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с ДНК пробами на различные хромосомы (FISH) проведен анализ частоты хромосомных мутаций (анеуплоидии) в клетках постмортальных тканей мозга у 15 больных шизофренией и в 15 контрольных образцах. Для интерфазного анализа вариаций хромосом в клетках мозга использована оригинальная коллекция ДНК зондов на хромосому 1 и половые хромосомы X и Y. Проведено поисковое исследование по определению частоты мозаичных вариаций половых хромосом X и Y непосредственно в клетках головного мозга в норме и при шизофрении. Частота анеуплоидии с участием половых хромосом X/Y в контроле оставила 0,99 % (медиана 0,8 %; 95 % доверительный интервал 0,60—1,38 %) и при шизофрении – 2,42 % (медиана 2,4 %, 95 % доверительный интервал 1,28—3,58 %), $p=0,008$ (Манна-Уитни U-тест для независимых групп). Таким образом, выявлено увеличение уровня мозаичной анеуплоидии с вовлечением половых хромосом мозга при шизофрении. Выказано предположение о том, что мозаичная анеуплоидия, являясь значимым биологическим маркером нестабильности генома, может приводить к выраженному генному дисбалансу и нарушению функциональной активности аномальных нервных клеток и нейронных сетей при шизофрении. **Ключевые слова:** психическая патология, шизофрения, головной мозг, половые хромосомы X, Y, мозаичная анеуплоидия, геномные маркеры.

MOSAIC ANEUPLOIDY WITH INVOLVEMENT OF SEX CHROMOSOMES X AND Y IN CELLS OF THE BRAIN IN NORM AND MENTAL PATHOLOGY: SEARCH FOR GENOMIC MARKERS IN SCHIZOPHRENIA. Yurov Y. B.^{1,2,3*}, Vorsanova S. G.^{1,2,3}, Demidova I. A.^{1,2,3}, Vostrikov V. M.¹, Soloviev I. V.¹, Uranova N. A.¹, Yurov I. Y.^{1,2,3,4} ¹Mental Health Re-

* Юров Юрий Борисович, д.б.н., проф., руководитель лаборатории цитогенетики. y_yurov@yahoo.com

search Center. Kashirskoye Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation. ²Research Clinical Institute for Pediatrics named after Y. E. Veltishchev at the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Taldomskaya Street 2, 125412, Moscow, Russian Federation. ³Moscow City Psychological-Pedagogical University. Sretenka Street 29, 127051, Moscow, Russian Federation. ⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Medical Genetics. Barrikadnaya Street 2/1, 125993, Moscow, Russian Federation. Experimental verification of the hypothesis about the possible involvement of the mosaic genome variations (mosaic aneuploidy) in the pathogenesis of a number of mental illnesses, including schizophrenia and autism: the level of mosaic genome variation in cells of the brain autopsy tissues in control and schizophrenia has been carried out. Autopsy brain tissues of 15 unaffected controls and 15 patients with schizophrenia were analyzed by molecular cytogenetic methods to determine the frequency of chromosomal mutations (the mosaic aneuploidy) in neural human cells. The original collection of chromosome-enumeration DNA probes to autosomes 1 and sex chromosomes X/Y was used for the interphase cytogenetic analysis of chromosomes in the cells of the brain. The frequency of low-level aneuploidy involving sex chromosomes X / Y in the control was 0.99 % (mean 0.8 %; 95 % confidence interval 0.60—1.38 %) and schizophrenia – 2.42 % (mean 2.4 %, 95 % CI 1.28—3.58 %), $p=0.008$ (Mann-Whitney U-test for independent groups). Thus, significant increase of aneuploidy frequency in the schizophrenia brain was detected. It was suggested that mosaic aneuploidy – a significant biological marker of genomic instability – may lead to genetic imbalance and abnormal functional activity of neural cells and neural networks in schizophrenia. **Keywords:** mental pathology, schizophrenia, brain, sex chromosomes X, Y, mosaic aneuploidy, genomic markers.

Введение. Шизофрения является широко распространенным психическим заболеванием, частота которого в общей популяции составляет около 1 %. В этиологии шизофрении значимую роль играют генетические факторы как, например, унаследованные от родителей и возникшие *de novo* редкие генные и хромосомные мутации, вариации числа копий ДНК (CNV), мутации одиночных нуклеотидов (SNV) и небольшие инсерции/делеции (indel), а также однонуклеотидные полиморфные варианты (SNP) [1—3]. Однако многие генетические и эпигенетические факторы, связанные с данным мультифакторным заболеванием и влияющие на процесс взаимодействия генотипа с внешней средой, до настоящего времени не определены. Поэтому вопрос о роли не унаследованных (non-heritable) или приобретенных мутаций и вариаций генома (т. е. постзиготических или соматических изменений хромосом), регулирующих процессы развития и функционирования головного мозга в ходе онтогенеза в норме и при психической патологии, остается открытым [4—6].

Ранее нами была предложена гипотеза о возможной связи хромосомной (геномной) нестабильности и соматических вариаций генома с патогенезом психических заболеваний [7—10]. Нестабильность генома (хромосом) проявляется в форме мозаичных соматических вариаций в клетках разных тканей, включая головной мозг. Например, мозаичная анеуплоидия в нервных

клетках ведет к крупномасштабным геномным изменениям (Large-scale Somatic Genomic Alteration – LSGA), вовлекающим сотни и даже тысячи генов, в большинстве случаев негативно влияют на развитие и функционирование головного мозга [7, 10]. Исследования уровня хромосомных мутаций в аутопсийных образцах головного мозга в норме показали, что, по оценкам разных авторов, приблизительно 10—30 % нейрональных клеток являются анеуплоидными [11—13]. Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга больных шизофренией зафиксирована нами в ряде случаев [4, 5]. Эти данные позволили предположить, что повышенный уровень анеуплоидии в нервных клетках может являться характерным признаком поражённого мозга при шизофрении. Таким образом, определение роли геномной нестабильности в клетках мозга при шизофрении может быть ключом к пониманию молекулярных механизмов психических нарушений и их связи с наследственными и экзогенными факторами [9, 10, 14—20]. Однако крупномасштабные спонтанные вариации соматического генома в виде LSGA и наличие мозаичных клонов анеуплоидных клеток в мозге при шизофрении мало изучены [20—22]. Поэтому для проверки гипотезы о патогенной роли хромосомной нестабильности при психических заболеваниях мы исследовали уровень мозаичной анеуплоидии в клетках головного мозга индивидуумов без психической патологии и больных шизофренией. Сравнивалась частота хромосомоспецифичных мутаций в виде мозаичной анеуплоидии низкого уровня применительно к половым хромосомам X/Y и аутосомам в клетках головного мозга в норме и при шизофрении.

Материалы и методы. В исследовании применяли метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с ДНК пробами, специально разработанными для анализа анеуплоидии в постмортальных клетках головного мозга [12—19]. Аутопсийные образцы замороженной ткани префронтальной коры головного мозга [5] обработаны в соответствии с протоколом, подробно описанным ранее [4, 5]. Интерфазная флуоресцентная многоцветовая гибридизация *in situ* (интерфазная MFISH) проведена на выборке 15 пациентов с шизофренией и 15 контрольных образцов, как описано ранее [4, 5]. Препараты были пронумерованы и проанализированы в двойном слепом исследовании. Анализировали по 1000 клеток для хромосомы 1 и половых хромосом X/Y для каждого исследованного образца головного мозга в норме и при шизофрении. Для каждой из хромосом (1 и X/Y) было проанализировано по 15000 нервных клеток в контроле (n=15) и 15000 нервных клеток при шизофрении (n=15). Значение p менее 0,050 считалось значимым (критерий Манна-Уитни, U-тест для независимых групп).

Результаты и обсуждение. Используя интерфазную многоцветовую флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), мы оценили частоту анеуплоидии с вовлечением различных половых хромосом и аутосомы в клетках постмортальных образцов мозга (кора головного мозга, поле Бродмана 10) в 15 контрольных образцах и 15 с шизофренией. Применение метода MFISH с ДНК пробами на хромосомы 1 и X/Y позволило определить относительную частоту анеуплоидных клеток головного мозга в норме и при шизофрении. Анализ контрольных образцов показал, что частота анеуплоидии с вовлечением аутосомы 1 в среднем составила 0,31 % (медиана 0,20 %; 95 % доверительный интервал 0,19—0,44 %), при шизофрении эта величина была достоверно выше и составила 1,47 % (медиана 0,9 %, 95 % доверительный интервал 0,62—2,33 %), $p=0,0015$. В случае половых хромосом частота анеуплоидии с участием хромосом X/Y в контроле оставила 0,99 % (медиана 0,8 %; 95 % доверительный интервал 0,60—1,38 %), при шизофрении эта величина также была значительно выше – 2,42 % (медиана 2,4 %, 95 % доверительный интервал 1,28—3,58 %), $p=0,008$. Случаи низкопроцентного мозаицизма в контроле с частотой выше 2,5 % в расчёте на 1 пару исследованных хромосом в данном исследовании не обнаружены. Однако при шизофрении случаи низкопроцентного мозаицизма с частотой выше 2,5 % были отмечены для аутосомы 1 (2 случая) и половых хромосом X/Y (6 случаев) из 15 исследованных образцов постмортального мозга больных.

Анализировали по 1000 клеток для хромосом 1 и X/Y, а также каждого исследованного образца головного мозга в норме (n=15) и при шизофрении (n=15). Значение p менее 0,050 считалось значимым (критерий Манна-Уитни, U-тест для независимых групп).

Обнаружение соматического хромосомного мозаицизма затруднено ограничениями разрешающей способности многих методов анализа [1—7, 11—17]. Обычно применяемый цитогенетический анализ является наиболее простым и используемым методом, но он ограничен метафазным анализом большого числа клеток для его выявления. Молекулярное кариотипирование с помощью агау CGH – наиболее высокоразрешающий метод выявления регулярных хромосомных микроперестроек, но позволяет обнаруживать мозаицизм в 20—30 % клеток [11, 16, 21]. Наличие клонов мозаичных клеток с более низкой частотой трудно оценить этим методом. Метод интерфазной FISH принято считать наиболее информативным для оценки межклеточных хромосомных изменений клетки при анализе большого числа (сотен, тысяч и даже больше) интерфазных ядер [10—12].

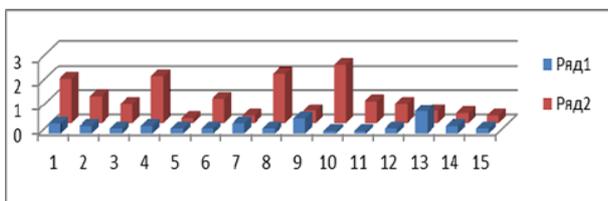
Т а б л и ц а 1
Относительная частота анеуплоидии (%)
в клетках головного мозга (префронтальная
кора) в контроле (1А) и при шизофрении (1Б)
после MFISH исследования

1а. Контроль			1Б. Шизофрения		
Хромосомы (% анеуплоидии) (моносомия и трисомия)					
№ хро- сомы	1	X+Y	№ хро- сомы	1	X+Y
1	0,4	1,8	1	0,3	1,0
2	0,3	1,1	2	2,2	3,4
3	0,2	0,8	3	0	2,8
4	0,3	1,9	4	2,4	2,4
5	0,2	0,2	5	0,7	3,6
6	0,2	1,0	6	0,9	2,6
7	0,4	0,3	7	0,3	0,4
8	0,2	2,0	8	1,6	1,2
9	0,6	0,5	9	0,2	6,7
10	0,1	2,4	10	1,8	1,7
11	0,1	0,9	11	1,1	0,7
12	0,2	0,8	12	5,7	0,3
13	0,9	0,5	13	0,4	2,2
14	0,3	0,4	14	3,7	6,6
15	0,2	0,3	15	0,6	2,4

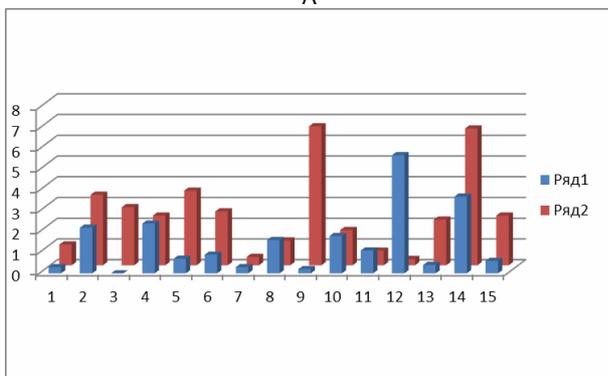
Статистическая обработка					
Число клеток в анализе (N)	N=15000		Число клеток в анализе (N)	N=15000	
	Медиана	0,2		0,8	Медиана
95 % ДИ	0,19— 0,44	0,60— 1,38	95 % ДИ	0,62— 2,33	1,28— 3,58
Среднее значение (M)	0,31	0,99	Среднее значение (M)	1,47	2,42

Анализ выборки 15000 клеток для контроля и вы-
борки 15000 клеток для шизофрении (значение кри-
терия Манна-Уитни, U-тест для независимых групп)

	p<0,0015		p<0,008	
--	----------	--	---------	--



А



Б

Рис. 1. Частота анеуплоидии (%) в клетках
головного мозга (префронтальная кора) в норме (А)
и при шизофрении (Б) после MFISH исследования

Примечание. Анализировали по 1000 клеток для хро-
мосом 1 и половых X/Y и каждого исследованного образца
клеток головного мозга в норме (n=15) и при шизофрении
(n=15). Ряд 1 – аутосома (хромосома 1); ряд 2 – половые
хромосомы X/Y.

Тем не менее, чтобы избежать наличия воз-
можных FISH артефактов как ложноположи-
тельных, так и ложноотрицательных, мы ис-
пользовали несколько независимых подходов
к выявлению аномалий хромосом: сочетание
интерфазной MFISH (многоцветовой FISH)
и количественной гибридизации (QFISH). Этот
прием позволил определять анеуплоидию
в клетках постмортального мозга, при этом ста-
ло возможным добиться высокого результата
в обнаружении анеуплоидии на уровне единич-
ных клеток. Таким образом, настоящая работа
определила уровень для фоновой (спонтанной)
анеуплоидии в головном мозге взрослого чело-
века в норме, который составил около 0,3 %
для хромосомы 1 и около 0,9 % для хромосом
X/Y. С помощью MFISH мы проанализировали
клетки мозга пациентов с шизофренией и
обнаружили повышенный уровень мозаичной
анеуплоидии (более 2,5 %) для хромосом
1 (2 случая) и половых хромосом X/Y (6 случа-
ев). Сравнивая частоту анеуплоидии в контроле
и при шизофрении, мы обнаружили увеличение
уровня случайной анеуплоидии примерно в 2—
3 раза у пациентов с шизофренией. Однако для
сравнения уровня мозаичной анеуплоидии
в мозге больных шизофренией и в контрольных
образцах необходимы дополнительные круп-
номасштабные исследования большего числа
пациентов.

Принято считать, что большая часть клеток
во взрослом головном мозге сформирована из
клеток предшественников нейронов и глии, об-
разованных в основном в течение внутриутроб-
ного развития и в первые годы жизни после ро-
ждения. Анеуплоидия в клетках головного мозга
также, возможно, формируется во время ранне-
го развития центральной нервной системы. Ис-
следование анеуплоидии в развивающемся
мозге показало, что 30—35 % всех нервных
клеток были анеуплоидными [15]. Более того,
было обнаружено, что мозаицизм клеточных
линий с участием разных хромосом (низкий
уровень мозаицизма) ограничен исключительно
развивающимся мозгом [15, 18]. Количество
анеуплоидных клеток сокращается в 3 раза на
протяжении эмбриогенеза и приближается
к 10 % в нормальном мозге человека [7, 9, 18].
При этом выявленная хромосомная нестабиль-
ность в клетках эмбриона из-за «случайных»
хромосомных мутаций является нормальным
явлением в процессе онтогенеза. Однако неко-
торые нейрональные и глиальные анеуплоид-
ные клетки могут сохраняться в онтогенезе
и остаться во взрослом мозге. Эти данные по-
зволяют предположить, что хромосомная не-
стабильность, регистрируемая в сформиро-
вавшемся мозге человека, является продуктом
раннего развития и, следовательно, частично
подтверждает гипотезу о связи шизофрении

и нарушения развития нервной системы. Однако мы не можем полностью исключить то, что нервные клетки могут образовываться в уже сформировавшемся головном мозге, и анеуплоидизация является поздним явлением, связанным со старением мозга. Анеуплоидия соматических клеток может быть вызвана такими экологическими факторами, как экзогенное влияние мутагенов, вирусов, инфекций и, возможно, лекарственных препаратов. Кроме того, естественные процессы старения также могут привести к мозаичной анеуплоидии [7, 18]. Однако предположение о том, что эти экзогенные факторы участвуют в патогенезе шизофрении, по-видимому, предварительные и нуждаются в экспериментальной проверке. Таким образом, чтобы ответить на вопрос о роли генетических и экзогенных факторов в поддержании повышенного уровня мозаичной анеуплоидии в поражённом мозге, необходимы интенсивные исследования в нейрогеномике психических болезней в целом и шизофрении в частности.

Таким образом, гипотеза о возможной связи геномной нестабильности и шизофрении, предложенная нами ранее [7, 10], нашла экспериментальное подтверждение в данном исследовании. Свидетельства о повышенном уровне мозаичной анеуплоидии в поражённом мозге при шизофрении могут быть использованы в качестве основы для дальнейшего анализа роли генетической нестабильности, проявляющейся в виде анеуплоидии в головном мозге, при других психических заболеваниях, например, при аутизме. Можно предположить, повышенный уровень анеуплоидных нейронов в головном мозге с частотой выше, чем «случайный» фоновый уровень, может приводить к повышенной «генетической» нагрузке постзиготических CNV на нейрональный геном и негативно влиять на нормальное функционирование мозга [20—22]. Возможно, что при средней частоте спонтанной анеуплоидии около 1 % в расчёте на хромосому интегральная величина низкопроцентной анеуплоидии в расчёте на весь геном (т. е. 23 пары хромосом) составит около 20—25 %. Следовательно, мозаичная низкоуровневая анеуплоидия может представлять собой ранее неизвестную форму патогенных мозаичных LSGA. Кроме того, высокая частота спорадических хромосомных мутаций в головном мозге больных шизофренией позволяет обоснованно предположить, что низкоуровневая мозаичная анеуплоидия, по-видимому, является отличительной чертой геномных нарушений при психической патологии. Свидетельство о геномной (хромосомной) нестабильности, проявляющейся в виде мозаичной анеуплоидии, позволяет подтвердить гипотезу о патогенной роли межклеточных геномных вариаций в поражённом мозге при шизофрении.

Исследование генетической нестабильности в постмортальных клетках головного мозга при психических заболеваниях осуществлено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-35-00060).

Литература

1. Girirajan S., Campbell C. D., Eichle E. E. Human copy number variation and complex genetic disease // Annual Review of Genetics. – 2011. – V. 45. – P. 203—226.
2. Kirov G., Pocklington A. J., Holmans P., Ivanov D., Ikeda M., Ruderfer D., Moran J., Chambert K., Toncheva D., Georgieva L., Grozeva D., Fjodorova M., Wollerton R., Rees E., Nikolov I., van de Lagemaat L. N., Bayés A., Fernandez E., Olason P. I., Böttcher Y., Komiyama N. H., Collins M. O., Choudhary J., Stefansson K., Stefansson H., Grant S. G., Purcell S., Sklar P., O'Donovan M. C., Owen M. J. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signaling complexes in the pathogenesis of schizophrenia // Molecular Psychiatry. – 2012. – V. 17. – P. 142—153.
3. Туганов А. С., Юров Ю. Б., Ворсанова С. Г., Юров И. Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. – № 9. – С. 45—53.
4. Yurov Y. B., Vostrikov V. M., Vorsanova S. G., Monakhov V. V., Iourov I. Y. Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases // Brain & Development. – 2001. – Vol. 23 (S1). – P. 186—190.
5. Yurov Y. B., Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Demidova I. A., Kravetz V. S., Beresheva A. K., Kolotii A. D., Monakhov V. V., Uranova N. A., Vostrikov V. M., Soloviev I. V., Liehr T. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // Schizophrenia Research. – 2008. – Vol. 98. – Is. 1—3. – P. 137—147.
6. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Хромосомные аномалии при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, вып. 3. – С. 75—82.
7. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // International Review of Cytology. – 2006. – V. 249. – P. 143—191.
8. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Молекулярная нейробиогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях // Психиатрия. – 2007. – №4 (28). – С. 36—43.
9. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Current Genomics. – 2008. – V. 9. – P. 452—465.
10. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Interphase chromosomes of the human brain: the biological and clinical meaning of neural aneuploidy // Human Interphase Chromosomes (Biomedical Aspects) / Edited by Y. B. Yurov, S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov. – Springer. New York, Heidelberg, Dordrecht, London, 2013. – P. 53—83.
11. Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Iourov I. Y. Technological solutions in human interphase cytogenetics // Human Interphase Chromosomes (Biomedical Aspects) / Edited by Y. B. Yurov, S. G. Vorsanova, I. Y. Iourov. – Springer. New York, Heidelberg, Dordrecht, London, 2013. – P. 179—203.
12. Iourov I. Y., Liehr T., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Interphase chromosome-specific multicolor banding (ICSMCB): a new tool for analysis of interphase chromosomes in their integrity // Biomolecular Engineering. – 2007. – V. 24. – Is. 4. – P. 415—417.
13. Iourov I. Y., Soloviev I. V., Vorsanova S. G., Monakhov V. V., Yurov Y. B. An approach for quantitative assessment of fluorescence in situ hybridization (FISH) signals for applied human molecular cytogenetics // Journal of Histochemistry & Cytochemistry. – 2005. – V. 53 (3). – P. 401—408.

14. Erickson R. P. Somatic gene mutation and human disease other than cancer: an update // *Mutation Research*. – 2010. – V. 705. – P. 96–106.
15. Yurov Y. B., Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Liehr T., Kolotii A. D., Kutsev S. I., Pellestor F., Beresheva A. K., Demidova I. A., Kravets V. S., Monakhov V. V., Soloviev I. V. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain // *PLoS One*. – 2007. – V. 2. – P. e558.
16. Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y., Demidova I. A., Beresheva A. K., Kravetz V. S., Monakhov V. V., Kolotii A. D., Voinova-Ulas V. Y., Gorbachevskaya N. L. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // *Journal of Medical Genetics*. – 2007. – V. 44 (8). – P. 521–525.
17. Mosch B., Morawski M., Mittag A., Lenz D., Tarnok A., Arendt T. Aneuploidy and DNA replication in the normal human brain and Alzheimer's disease // *Journal Neuroscience*. – 2007. – V. 27. – P. 6859–6867.
18. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Liehr T., Yurov Y. B. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // *Neurobiology Disease*. – 2009. – V. 34. – P. 212–220.
19. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Liehr T., Kolotii A. D., Yurov Y. B. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // *Human Molecular Genetics*. – 2009. – V. 18. – P. 2656–2669.
20. Bundo M., Toyoshima M., Okada Y., Akamatsu W., Ueda J., Nemoto-Miyauchi T., Sunaga F., Toritsuka M., Ikawa D., Kakita A., Kato M., Kasai K., Kishimoto T., Nawa H., Okano H., Yoshikawa T., Kato T., Iwamoto K. Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia // *Neuron*. – 2014. – V. 81. – P. 306–313.
21. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions // *Cytogenetic and Genome Research*. – 2013. – V. 139. – P. 181–188.
22. Pidsley R., Viana J., Hannon E., Spiers H. H., Troakes C., Al-Saraj S., Mechawar N., Turecki G., Schalkwyk L. C., Bray N. J., Mill J. Methylation profiling of human brain tissue supports a neurodevelopmental origin for schizophrenia // *Genome Biology*. – 2014. – V. 15. – P. 483.

Транслитерация русских источников

3. Tiganov A.S., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu. [Genomic instability in the brain: etiology, pathogenesis and new biological markers of psychiatric disorders]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of medical sciences]*. 2012; 9: 45–53. (In Russ.).
6. Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. [Chromosome abnormalities in schizophrenia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2006; 106, 3: 75–82. (In Russ.).
8. Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. [Molecular neurocytogenetics: instability of genome in the brain in mental diseases]. *Psikhiatriya [Psychiatry]*. 2007; 4(28): 36–43. (In Russ.).

УДК 616.895.8:616.8-009.2
ББК 56.145.51+56.14.324+52.54

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ PIP5K2A РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ДЕПРЕССИИ

Федоренко О. Ю.* , Боярко Е. Г.,
Вялова Н. М., Иванова С. А.

НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

В статье представлены современные данные зарубежной литературы, а также результаты собственных многолетних исследований роли молекулярно-генетических нарушений фосфатидилинозитол-4-фосфат-5киназы тип 2 альфа (PIP5K2A) нейрональных сигнальных путей в патофизиологических процессах при основных социально значимых психических расстройствах. Особое внимание уделено выявлению ассоциаций различных полиморфных вариантов гена *PIP5K2A* с развитием шизофрении, tardивной дискинезии и депрессивных расстройств. **Ключевые слова:** шизофрения, депрессивные расстройства, tardивная дискинезия, PIP5K2A.

MOLECULAR GENETIC ABNORMALITIES OF PIP5K2A REGULATION IN SCHIZOPHRENIA AND DEPRESSION. Fedorenko O. Yu., Boyarko E. G., Vyalova N. M., Ivanova S. A. *Mental Health Research Institute. Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.* This paper presents the current data of literature and our own results of an extensive research on the role of molecular genetic disturbances of phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase type 2 alpha (PIP5K2A) neuronal signaling pathways in the pathophysiological processes in the main socially important psychiatric disorders. Particular attention is paid to identifying the various associations of polymorphic variants PIP5K2A gene with schizophrenia, tardive dyskinesia, and depression. **Keywords:** schizophrenia, depressive disorders, tardive dyskinesia, PIP5K2A.

Изучение протеинкиназных сигнальных путей представляет собой новое и перспективное направление в области молекулярной психиатрии, позволяющее расширить представление о патогенезе психических расстройств в контексте нарушений нейробиологических механизмов [8, 9, 11, 22, 17, 27]. На сегодняшний день известен ряд нейробиологических аномалий, связанных с развитием шизофрении и депрессивных расстройств: нарушение баланса активности дофамин-, серотонин- и глутаматергических систем головного мозга, нейрогормональные нарушения, в первую очередь касающиеся функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, структурно-функциональные изменения в лимбической системе мозга, снижение объема гиппокампа и т. д. [4, 5, 14]. В то же время молекулярно-генетические механизмы, опосредующие нейробиологические изменения, в полной мере не расшифрованы [3, 21].

* Ольга Юрьевна Федоренко, д.м.н., зав. лабораторией фармакогенетики психических и нейродегенеративных расстройств. Телефон: (3822)723832.

Протеинкиназные сигнальные пути играют важную роль в функционировании нервной ткани в норме и при заболеваниях мозга. Протеинкиназы модулируют функции других белков путем фосфорилирования, изменяя при этом ферментативную активность, положение или взаимодействие с другими белками в клетке.

В мозге взрослого человека экспрессировано более 250 протеинкиназ. Они влияют на различные функции мозга (процессы обучения, памяти, внимания и т. д.), действуя на возбудимость нейронов и синаптическую трансмиссию, изменяя свойства или плотность ионных каналов. Кроме того, они регулируют экспрессию генов или синтез белков, вызывая структурные изменения имеющихся синапсов или модулируя синаптогенез [17].

Представляется чрезвычайно важным идентификация и характеристика ключевых субстратов фосфорилирования в нейротрансмиттерных системах мозга, а также систематический анализ дисфункции протеинкиназной активности при психических расстройствах для полного понимания патофизиологических механизмов формирования психической патологии и разработки нового поколения антипсихотической фармакотерапии.

Вклад генетических факторов в развитие шизофрении достигает 80 % [31]. Применение высокоразрешающего генетического картирования районов хромосом, сцепленных с шизофренией, привело к идентификации ряда предполагаемых генов предрасположенности к этому заболеванию [22, 23]. Данные молекулярно-биологических и функциональных исследований генов-кандидатов предполагают сложные взаимодействия между рецепторами, киназами, белками и гормонами, вовлеченными в патогенез шизофрении [22].

Ген *PIP5K2A* выдвинут в качестве перспективного гена-кандидата предрасположенности к шизофрении и биполярному расстройству на позиционном и функциональном основаниях [18]. Изначально ассоциация полиморфизма *PIP5K2A* с шизофренией была показана в двух популяциях европейского происхождения. Исследование 54 полиморфных вариантов *PIP5K2A* в немецкой выборке, состоящей из 65 семей, выявило достоверную ассоциацию 4 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) rs1417374, rs10828317, rs746203 и rs8341 этого гена, а также близлежащих межгенных районов с шизофренией [26].

Полиморфизм rs10828317, расположенный в экзоне 7, вызывает несинонимичную аминокислотную замену аспарагина на серин в положении 251 (N251S)-*PIP5K2A* белка [26]. Трёхмерная модель мутантной формы (N251S)-*PIP5K2A* киназы демонстрирует изменение структурно-функциональной интегрированности

каталитического домена, которое приводит к нарушению каталитической функции фермента [15].

Ассоциация между rs10828317 и шизофренией была подтверждена на голландской популяции (n=273) [13]. В исследовании Stopkova с коллегами (2003) проведен скрининг 9 из 10 кодирующих экзонов *PIP5K2A* на наличие полиморфных вариантов у больных шизофренией и биполярным расстройством. В результате выявлено наличие полиморфных СТ-тандемных повторов в экзон 9-интрон 9-донорном сплайс-инговом сайте. Короткие аллели были ассоциированы как с шизофренией, так и с биполярным расстройством [29]. Имеющиеся предпосылки к тому, что гомозиготность по редкому промоторному варианту – 1007C-T может быть фактором риска при шизофрении, не получили пока достоверного подтверждения [30].

В то же время в другом исследовании на немецкой популяции не было обнаружено ассоциации *PIP5K2A* полиморфизмов ни с шизофренией (n=268), ни с биполярным расстройством (n=260) [20]. Также не была воспроизведена ассоциация rs10828317 гена *PIP5K2A* с шизофренией на венгерской популяции (n=280). Тем не менее наблюдаемые аллельные варианты лежали в диапазоне предыдущих данных метаанализа и схожи по направленности в обеих голландской [13] и венгерской выборках [20]. Кроме того, метаанализ объединенной выборки (голландской и венгерской) выявил статистически значимую величину эффекта для rs10828317 [T] в *PIP5K2A* [24].

Показана достоверная ассоциация полиморфизма rs11013052 с шизофренией на индонезийской выборке, состоящей из 612 пациентов из 216 семей. Авторы констатируют несущественный вклад остальных ранее заявленных полиморфизмов *PIP5K2A* в развитие шизофрении в индонезийской популяции [25]. С другой стороны, в китайской популяции обнаружена достоверная ассоциация полиморфизма rs8341 с шизофренией, в связи с чем авторы приходят к выводу, что *PIP5K2A* заслуживает дальнейшего изучения как ген предрасположенности к шизофрении [19].

В связи с вышеизложенным на базе НИИ психического здоровья (Томск) было проведено исследование ассоциации полиморфизма *PIP5K2A* с шизофренией в русской популяции Сибирского региона. Определены частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs8341, rs746203, rs10828317, rs11013052, rs10430590, rs1417374, rs1132816, rs946961, rs943190 гена *PIP5K2A* у больных шизофренией (n=355) и психически и соматически здоровых лиц (n=100), представителей русского этноса.

Выявлено статистически значимое ($p=0,044$) повышение частоты встречаемости генотипа *CC* (20 % против 9 %) и аллеля *C* (0,4 % против 0,3 %) полиморфного варианта rs10828317 гена *PIP5K2A* у больных шизофренией по сравнению со здоровыми донорами. Отношение шансов (ОШ) для носителей *CC* генотипа составило 2,48 ($p=0,04$, 95 % ДИ 1,19—5,17) [10].

Полученные результаты подтверждают ассоциацию rs10828317 с шизофренией, показанную ранее в немецкой и голландской популяциях [13, 26]. Патологическим объяснением этой ассоциации может являться нарушение функциональной активности мутантной (N251S)-*PIP5K2A* киназы в отношении фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (*PIP2*) активируемых белков. К последним относятся нейрональные *KCNQ* калиевые каналы [7], отвечающие за стабильность потенциала покоя нейронов, и глутаматные *EAAT3* транспортёры [8], предотвращающие нейротоксический эффект. Благодаря этому механизму (N251S)-*PIP5K2A* вносит свой патогенетический вклад в дофаминергический, глутаматергический дисбаланс у больных шизофренией носителей этой мутации [15, 16].

Кроме того, нами показана протективная роль rs10828317 *PIP5K2A* в отношении развития тардивной дискинезии у больных шизофренией ($n=491$). Тардивная дискинезия, как экстрапирамидное расстройство, характеризуется непреднамеренными мышечными движениями, возникающими как побочный эффект долговременной нейролептической терапии. Частота встречаемости носителей *CC* генотипа почти в 2 раза выше в группе больных шизофренией с тардивной дискинезией по сравнению с пациентами без тардивной дискинезии (27,6 % и 14,8 %, $p=0,006$). Анализ данных относительно орофациолингвальной и лимботранкальной тардивной дискинезии обнаружил аналогичные ассоциации. ОШ равнялся 2 для общей и орофациолингвальной тардивной дискинезии и 1,85 (95 % CI 1,10—3,13, $p=0,04$) для лимботранкальной тардивной дискинезии. Также было обнаружена ассоциация между генотипом и выраженностью тардивной дискинезии. Пациенты носители *CC* генотипа rs10828317 имели значительно более высокие ($p<0,02$ по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони) средние показатели баллов по шкале *AIMS* для общей и орофациолингвальной тардивной дискинезии.

Поскольку *PIP5K2A* участвует в регуляции глутаматных рецепторов и транспортеров [16, 27], то может как увеличивать чувствительность нейронов к глутамату, так и ограничивать глутамат-индуцированное возбуждение путем усиления клиренса глутамата из синаптической щели.

Таким образом, исследования по ассоциации полиморфных вариантов *PIP5K2A* с шизофренией выявили экстенсивные, зачастую неоднозначные данные об этом гене, как о факторе генетического риска при шизофрении, позволяющие констатировать факт, что ген *PIP5K2A* заслуживает большего внимания в плане дальнейшего изучения как гена предрасположенности к психическим заболеваниям.

Молекулярные механизмы, опосредующие нейробиологические изменения при аффективных расстройствах, также в полной мере не расшифрованы. Пациенты с депрессивными расстройствами, как с острым эпизодом, так и во время ремиссии, имеют повышенный уровень глутамата в разных областях мозга. Предполагают, что при депрессии именно эти механизмы ответственны за атрофические изменения в ряде структур головного мозга, более всего в гиппокампе. Современные гипотезы поддерживают идею, что действие глутамата, особенно того, что находится вне синапса, могут быть вредными для работы нейронов и могут приводить к депрессии [12]. Научный анализ современных литературных данных позволяет сделать заключение об отсутствии работ по изучению ассоциации полиморфизмов гена *PIP5K2A* с депрессивными расстройствами.

В НИИ психического здоровья (Томск) исследованы ассоциации полиморфизма *PIP5K2A* с депрессивными расстройствами на русской популяции Сибирского региона. Определены частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs8341, rs746203, rs10828317, rs11013052, rs10430590, rs1417374, rs1132816, rs946961, rs943190 гена *PIP5K2A* у больных депрессивными расстройствами ($n=218$) и психически и соматически здоровых лиц ($n=147$), представителей русского этноса. Выявлена статистически значимая ассоциация полиморфных вариантов rs10430590 и rs10828317 гена *PIP5K2A* с депрессивными расстройствами [1, 2].

В результате анализа ассоциации исследуемых полиморфизмов выявлено, что частота *T* аллеля полиморфного варианта rs10430590 гена *PIP5K2A* в выборке больных депрессивными расстройствами в 1,5 раза выше, чем у здоровых доноров (ОШ=1,58, 96 % ДИ=1,06—2,36, $p=0,03$). Соответственно генотипы *A/T* и *T/T* по полиморфизму rs10430590 гена *PIP5K2A* в выборке больных депрессивными расстройствами встречаются статистически значимо чаще, чем в группе здоровых индивидов (ОШ=1,65, 95 % ДИ 0,96—2,85, $p=0,04$). Также нами показано, что частота аллеля *T* по полиморфизму rs10828317 гена *PIP5K2A* в выборке больных депрессивными расстройствами в 1,5 раза ниже, чем в группе психически здоровых индивидов (ОШ=1,42, 95 % ДИ 1,04—1,93, $p=0,03$).

Полиморфизм rs10828317, ответственный за мутацию (N251S)-PIP5K2A, препятствует нормальной функциональной регуляции нейрональных глутаматных транспортёров EAAT3, приводя к нарушению метаболизма глутамата в мозге у носителей этой мутации. Механизмом нарушения является снижение электрогенного глутаматного тока EAAT3 транспортёров и экспрессии белка EAAT3 на плазматической мембране в отличие от дикого типа PIP5K2A киназы. Мутантная форма проявляет доминантный ингибирующий эффект по отношению к дикому типу PIP5K2A киназы [16].

Заключение. Полученные результаты, свидетельствующие об участии PIP5K2A киназы в патогенезе депрессивных расстройств, подтверждают данные P. Stopkova et al. (2003) о локализации генов, вовлеченных в процессы синтеза и дефосфорилирования (PIP2) в регионах генома, ассоциированных с биполярными аффективными расстройствами, включая 10p12, 21q22 и 22q11, а также другие. Механизмы, лежащие в основе терапевтического эффекта лития при хроническом лечении биполярных аффективных расстройств, связывают с дифференциальной экспрессией генов, ассоциированных с фосфоинозитидным метаболизмом, включая и PIP5K2A [28].

Представленные данные демонстрируют важную роль полиморфизма PIP5K2A в развитии не только шизофрении, но также поздней дискинезии и депрессивных расстройств. Предполагается, что дальнейший поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием и течением основных психических расстройств, позволит разработать эффективные методы диагностики и лечения заболевания.

Л и т е р а т у р а

1. Вялова Н. М., Федоренко О. Ю., Посенков И. С., Сумуткин Г. Г., Иванова С. А., Бохан Н. А. Изучение ассоциации полиморфизмов гена PIP5K2A с депрессивными расстройствами // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 12—1. – С. 107—110.
2. Вялова Н. М., Османова Д. З., Пожидяев И. В., Сумуткин Г. Г., Федоренко О. Ю., Иванова С. А., Бохан Н. А. Роль полиморфных вариантов гена PIP5K2A в патогенезе депрессивных расстройств // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22935>
3. Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Смирнова Л. П., Семке А. В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – № 1. – С. 12—16.
4. Ключник Т. П., Брусев О. С., Бурбаева Г. Ш., Коляскина Г. И. Современный взгляд на основные патогенетические гипотезы шизофрении // *Психиатрия*. – 2010. – № 11. – С. 7—13.
5. Тиганов А. С., Копейко Г. И., Брусев О. С., Ключник Т. П. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, вып. 11. – С. 65—72.
6. Федоренко О. Ю. Киназные сигнальные пути в действии психотропных препаратов при шизофрении // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2009. – Т. 4, № 55. – С. 9—12.
7. Федоренко О. Ю., Иванова С. А., Семке А. В. Влияние фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы (тип 2 альфа) на активность нейрональных KCNQ калиевых каналов в ооцитной экспрессирующей системе // *Бюллетень СО РАМН*. – 2009. – Т. 2, № 136. – С. 59—64.
8. Федоренко О. Ю., Иванова С. А., Семке А. В. Влияние нативной PIP5K2A и мутантной, ассоциированной с шизофренией (N251S)-PIP5K2A на активность нейрональных EAAT3 глутаматных транспортёров // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2009. – № 1 (52). – С. 14—16.
9. Федоренко О. Ю., Иванова С. А. Роль сыворотки и глюкокортикоид-индуцируемой киназы 1 (SGK1) в регуляции функций мозга и патофизиологии психических расстройств (обзор литературы) // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2012. – № 5. – С. 8—11.
10. Федоренко О. Ю., Рудиков Е. В., Гаврилова В. А., Боярко Е. Г., Семке А. В., Иванова С. А. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2013. – Т. 113, вып. 5. – С. 58—61.
11. Федоренко О. Ю., Боярко Е. Г., Искалиева Д. Р., Тоцакова В. А., Часовских А. В., Иванова С. А. Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена сыворотки и глюкокортикоид-индуцированной киназы 1 с алкоголизмом // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – № 5. – С. 5—8.
12. Федоренко О. Ю., Иванова С. А., Бохан Н. А. Генетические нарушения протеинкиназ при психических расстройствах на модели PIP5K2A, SGK1 и GSK-3 β . – Saarbrücken : Palmarium Academic Publishing, 2013. – 85 S.
13. Bakker S. C., Hoogendoorn M. L., Hendriks J., Verzijlbergen K., Caron S., Verduijn W., Selten J. P., Pearson P. L., Kahn R. S., Sinke R. J. The PIP5K2A and RGS4 genes are differentially associated with deficit and non-deficit schizophrenia // *Genes Brain Behav*. – 2007. – V. 6, № 2. – P. 113—119.
14. Chana G., Bousman C. A., Money T. T., Gibbons A., Gillett P., Dean B., Everall I. P. Biomarker investigations related to pathophysiological pathways in schizophrenia and psychosis // *Front. Cell. Neurosci*. – 2013. – V. 7. – P. 95.
15. Fedorenko O., Strutz-Seebohm N., Henrior U., Ureche O. N., Lang F., Seebohm G., Lang U. E. A schizophrenia-linked mutation in PIP5K2A fails to activate neuronal M-channels // *Psychopharmacology*. – 2008. – V. 199, № 1. – P. 47—54.
16. Fedorenko O., Tang C., Sopjani M., Foller M., Gehring E. M., Strutz-Seebohm N., Ureche O. N., Ivanova S., Semke A., Lang F., Seebohm G., Lang U. E. PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3 // *Psychopharmacology*. – 2009. – V. 206, № 3. – P. 429—435.
17. Giese K. P., Mizuno K. The roles of protein kinases in learning and memory // *Learn Mem*. – 2013. – V. 20, № 10. – P. 540—552.
18. Harrison P. J., Weinberger D. R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence // *Molecular psychiatry*. – 2005. – V. 10, № 1. – P. 40—68.
19. He Z., Li Z., Shi Y., Tang W., Huang K., Ma G., Zhou J., Meng J., Li H., Feng G., He L. The PIP5K2A gene and schizophrenia in the Chinese population. A case-control study // *Schizophr. Res*. – 2007. – V. 94, № 1—3. – P. 359—365.
20. Jamra R. A., Klein K., Vilella A. W., Becker T., Schulze T. G., Schmael C., Deschner M., Klopp N., Illig T., Propping P., Cichon S., Rietschel M., Nöthen M. M., Schumacher J. Association study between genetic variants at the PIP5K2A gene locus and schizophrenia and bipolar affective disorder // *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2006. – V. 141, № 6. – P. 663—665.

21. Kirkpatrick B., Castle D., Murray R. M., Carpenter W. T. Jr. Risk factors for the deficit syndrome of schizophrenia // Schizophr. Bull. – 2000. – V. 26, № 1. – P. 233–242.
22. Lang U. E., Puls I., Muller D. J., Strutz-Seebohm N., Gallinat J. Molecular mechanisms of schizophrenia // Cell physiology and biochemistry. – 2007. – V. 20, № 6. – P. 687–702.
23. Owen M. J., Craddock N., O'Donovan M. C. Schizophrenia: genes at last? // Trends Genet. – 2005. – № 21. – P. 518–525.
24. Réthelyi J. M., Bakker S. C., Polgár P., Czobor P., Strengman E., Pásztor P. I., Kahn R. S., Bitter I. Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. – 2010. – V. 153B, № 3. – P. 792–801.
25. Saggars-Gray L., Heriani H., Handoko H. Y., Irmansyah I., Kusumawardhani A. A., Widyawati I., Amir N., Nasrun M. W., Schwab S. G., Wildenauer D. B. Association of PIP5K2A with schizophrenia: a study in an Indonesian family sample // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. – 2008. – V. 147, № 7. – P. 1310–1313.
26. Schwab S. G., Knapp M., Sklar P., Eckstein G. N., Sewekow C., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Becker T., Hallmayer J. F., Lerer B., Maier W., Wildenauer D. B. Evidence for association of DNA sequence variants in the phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase I alpha gene (PIP5K2A) with schizophrenia // Mol. Psychiatry. – 2006. – V. 11. – P. 837–846.
27. Seebohm G., Wrobel E., Pusch M., Dicks M., Terhag J., Matschke V., Rothenberg I., Ursu O. N., Hertel F., Pott L., Lang F., Schulze-Bahr E., Hollmann M., Stoll R., Strutz-Seebohm N. Structural basis of PI (4,5)P2-dependent regulation of GluA1 by phosphatidylinositol-5-phosphate 4-kinase, type II, alpha (PIP5K2A) // Pflugers Arch. – 2014. – V. 466, № 10. – P. 1885–1897.
28. Seelan R. S., Khalyfa A., Lakshmanan J., Casanova M. F., Parthasarathy R. N. Deciphering the lithium transcriptome: microarray profiling of lithium-modulated gene expression in human neuronal cells // Neuroscience. – 2008. – V. 151, № 4. – P. 1184–1197.
29. Stopkova P., Saito T., Fann C. S., Papolos D. F., Vevera J., Paclt I., Zukov I., Stryjer R., Strous R. D., Lachman H. M. Polymorphism screening of PIP5K2A: a candidate gene for chromosome 10p-linked psychiatric disorders // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. – 2003. – V. 123. – P. 50–58.
30. Stopkova P., Vevera J., Paclt I., Zukov I., Papolos D. F., Saito T., Lachman H. M. Screening of PIP5K2A promoter region for mutations in bipolar disorder and schizophrenia // Psychiatr. Genet. – 2005. – № 15. – P. 223–227.
31. Sullivan P. F., Kendler K. S., Neale M. C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – V. 60, № 12. – P. 1187–1192.
- [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 1: 12–16. (In Russ.).
4. Klyushnik T.P., Brusov O.S., Burbaeva G.Sh., Kolyaskina G.I. [Current notion of the main pathogenetic hypotheses of schizo-phrenia]. Psikhatriya [Psychiatry]. 2010; 1: 7–13. (In Russ.).
5. Tiganov A.S., Kopeiko G.I., Brusov O.S., Klyushnik T.P. [New findings in the study of the pathogenesis and treatment of endogenous depression]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychia-try]. 2012; 112, 11: 65–72. (In Russ.).
6. Fedorenko O.Yu. [Kinase signaling pathways in action of psychotropic preparations in schizophrenia]. Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2009; 4: 9–12. (In Russ.).
7. Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Semke V.Ya. [Influence of phosphatidylinositol-4-phosphat-5-kinase (type 2 alfa) on activity of neuronal KCNQ potassium channels in oocyte Xenopus laevis]. Byulleten' SO RAMN [Bulletin of SB RAMS]. 2009; 2, 136: 59–64. (In Russ.).
8. Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Semke A.V. [Influence of native PIP5K2A and mutant schizophrenia-related N251SPIP5K2A on activity of neuronal EAAT3 glutamate transporters]. Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2009; 1: 14–16. (In Russ.).
9. Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A. [Role of the serum- and glucocorticoid-inducible-kinase-1 (SGK1) in the regulation of brain function and in the pathophysiology of mental disorders (review)]. Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2012; 5: 8–11. (In Russ.).
10. Fedorenko O.Yu., Rudikov E.V., Gavrilova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Ivanova S.A. [Association of (N251S)-PIP5K2A with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013; 113, 5: 58–61. (In Russ.).
11. Fedorenko O.Yu., Boyarko E.G., Iskalieva D.R., Toshchakova V.A., Chasovskikh A.V., Ivanova S.A. [Study of association of polymorphic variants of serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 gene with alcoholism]. Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 5: 5–8. (In Russ.).
12. Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Bokhan N.A. [Genetic disturbances of protein kinases in mental disorders on the model of PIP5K2A, SGK1 and GSK-3β. – Saarbrücken : Palmarium Academic Publishing, 2013. 85 p. (In Russ.).

Транслитерация русских источников

1. Vyalova N.M., Fedorenko O.Yu., Losenkov I.S., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. [Study of association of PIP5K2A gene polymorphism in patients with depressive disorders]. Fundamental'nye issledovaniya [Basic Research]. 2013; 12—1: 107–110. (In Russ.).
2. Vyalova N.M., Osmanova D.Z., Pozhidaev I.V., Simutkin G.G., Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Bokhan N.A. [Role of PIP5K2A gene polymorphic variants in the pathogenesis of depressive disorders]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]. 2015; 6: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22935> (In Russ.).
3. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V. [Search for biomarkers and development of pharmacogenetic approaches to the personalized therapy of schizophrenic patients]. Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii

УДК 616.89-008.441.13:616-092.12:616-092.6
ББК 56.145.1-5-8

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРОФИ- ЛАКТИЧЕСКИХ И РЕАБИЛИТА- ЦИОННЫХ ПРОГРАММ В НАРКОЛОГИИ

Кибитов А. О.*

ФГБУ ФМИЦ психиатрии и наркологии
им. В. П. Сербского Минздрава России
119991, Москва, Малый Кропоткинский пер., 23

Фармакогенетические исследования актуальны и имеют значительные перспективы для развития эффективной персонализированной терапии, профилактики и реабилитации в современной медицине. Болезни зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) представляют собой уникальный класс «фармакогенетических» заболеваний: их развитие можно описать как генетически обусловленную патологическую реакцию ЦНС на осознанное, регулируемое индивидуумом самостоятельно, употребление фармакологического агента – ПАВ. Возможно проведение оценки индивидуального уровня генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ как фармакогенетической характеристики с использованием молекулярно-генетического профиля дофаминовой нейромедиаторной системы в двух аспектах: 1) генетически заданной вероятности развития заболевания в рамках профилактики или 2) уровня вклада генетического радикала в формирование заболевания у наркологических пациентов в рамках терапии и реабилитации. Генетические маркеры могут быть использованы в целях разработки персонализированных подходов к профилактике и реабилитации наркологических пациентов при условии дальнейшей валидации в рамках профилактических и реабилитационных программ. Достоверные и воспроизводимые результаты фармакогенетических исследований в области болезней зависимости от ПАВ, пригодные для переноса в клиническую практику и с выходом на реальную персонализацию профилактики, терапии и реабилитации, могут быть получены только при условии максимально строгих методологических подходов в рамках доказательного дизайна, использования больших и гомогенных групп сравнения и корректных статистических методов анализа. **Ключевые слова:** наркология, профилактика, терапия, реабилитация, алкогольная зависимость, опиоидная зависимость, генетика, фармакогенетика, полиморфизм генов, генетический риск, дофамин.

PHARMACOGENETIC ANALYSIS AS A TOOL FOR PERSONALIZATION OF PREVENTION AND REHABILITATION PROGRAMS IN ADDICTION PSYCHIATRY. Kibitov A. O. Federal State Budgetary Institution "V. P. Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology" of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. *Malyy Kropotkinsky Lane 23, 119991, Moscow, Russian Federation.* Pharmacogenetic studies are relevant and have significant prospects for the development of effective personalized therapy, prevention and rehabilitation in modern medicine. The substance dependence disorders are a unique class of "pharmacogenetic" diseases: their development can be described as genetically caused pathological CNS responses to deliberate, controlled by the individual alone, the use of a pharmacological

agent – substance of abuse. Using molecular genetic profile of the dopamine (DA) neurotransmitter system it possible to assess the individual levels of the genetic risk of the disease, as a pharmacogenetic characteristic in two aspects: 1) the genetically given likelihood of developing the disease within the framework of prevention or 2) the level of genetic contribution to the formation of disease in patients as part of treatment and rehabilitation. The genetic markers can be used to develop personalized approaches to prevention and rehabilitation in addiction medicine provided further validation in the framework of prevention and rehabilitation programs. Reliable and reproducible results of pharmacogenetic studies in the field of substance dependence disorders, suitable for transfer into clinical practice and with access to real personalization of prevention, therapy and rehabilitation, can be obtained only under condition of the most stringent methodological approaches in the evidence based design, the use of large and homogeneous groups of comparisons and valid statistical analysis. **Keywords:** addiction psychiatry, prevention, therapy, rehabilitation, alcohol dependence, opiate dependence, genetics, pharmacogenetics, gene polymorphism, genetic risk, dopamine.

Введение. Внедрение или трансляция достижений биомедицинских исследований в клиническую практику при условии их валидации и оценки эффективности применения на доказательной основе является важнейшим направлением трансляционного подхода в современной медицине. Результатом трансляции, как предполагается, должна стать персонализация профилактики, диагностики, терапии и реабилитации для достижения максимального терапевтического эффекта. Важнейшим направлением персонализации медицины в целом и наркологии в частности [18, 22] является фармакогенетика и фармакогеномика.

Фармакогенетические исследования, изучающие генетическое влияние на индивидуальные эффекты фармакологических препаратов [9], актуальны и имеют значительные перспективы для развития эффективной персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику и становится рутинным методом лабораторной диагностики. Феномен генетического полиморфизма – существование в популяции различных вариантов структуры генов (полиморфных локусов или полиморфизмов) – считается генетической основой как индивидуальной подверженности мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, так и разнообразия вариантов ответа на фармакологические препараты, в том числе и психоактивные вещества (ПАВ). К болезням предрасположения относятся большинство психических заболеваний, в том числе и болезни зависимости от ПАВ.

Основная парадигма фармакогенетического анализа – концепция «ответа на препарат» с выявлением «отвечающих» (респондеры) и «не отвечающих» (нонреспондеры) индивидуумов, встречаются пациенты с парадоксальной или аверсивной реакцией, когда индивидуальный эффект препарата противоположен его

* Кибитов Александр Олегович, д.м.н. зав. лабораторией молекулярной генетики. Тел. 84992410465. E-mail: druggen@mail.ru

номиальному терапевтическому эффекту, при анализе побочных эффектов выделяют группы по их выраженности: максимальная, минимальная и промежуточная.

Задача фармакогенетического исследования в схематичном виде состоит в соотношении эффекта препарата или фармакологического «фенотипа» с «генотипом» – набором генов и их полиморфных вариантов, вероятных «виновников» различий в эффекте препарата, и выявлении достоверного влияния генотипа на фенотип. Анализ фенотипа проводят на основании клинических и лабораторных данных, в том числе инструментальной диагностики, и чем больше возможностей количественной оценки валидных объективных показателей, тем выше качество и надежность оценки влияния генотипа на эффект препарата. Анализ генотипа проводят на основании теоретических и экспериментальных данных о роли той или иной биохимической системы в биотрансформации препарата (фармакокинетика) или в терапевтическом эффекте (гены «мишеней» препарата – фармакодинамика) с использованием данных генетических исследований – как полногеномных, так и исследований генов-кандидатов [20, 21]. Уровень специфичности выбора генов не высок, с учетом того, что биотрансформация большинства ксенобиотиков происходит в одних и тех же системах, а знания о «мишенях» препарата часто условны или опираются только на информацию производителя.

Результатом стандартного фармакогенетического исследования является утверждение, что носители тех или иных генетических вариантов (полиморфизмов) являются, с определенной долей вероятности, респондерами или нонреспондерами на изучаемый препарат.

Болезни зависимости от ПАВ как фармакогенетические заболевания. Болезни зависимости от ПАВ представляют собой уникальный класс «фармакогенетических» заболеваний: их развитие можно описать как своеобразную патологическую реакцию организма, прежде всего ЦНС, на осознанное, регулируемое индивидуумом самостоятельно, употребление фармакологического агента – ПАВ. Индивидуальный эффект ПАВ и результат такого фармакологического воздействия в виде развития заболевания находятся под существенным генетическим контролем, что повышает шансы прямого фармакогенетического анализа и делает возможным раскрытие с его помощью механизмов формирования и поддержания заболевания.

Генетические различия в фармакодинамике ПАВ, описываемые в виде «предрасположенности», могут быть критическими в плане наиболее вероятного исхода – формирования зависимости от ПАВ. Величину этой вероятности

можно рассчитать как генетический риск развития заболевания при условии выявления валидных генетических маркеров, отличающих респондеров (заболевших) от нонреспондеров (здоровых).

Генетические исследования болезней зависимости от ПАВ являются по сути фармакогенетическими: оценивается генетическое влияние на эффекты ПАВ [15, 19], различные для индивидуумов с разным уровнем генетического риска формирования заболевания, оценивается сам уровень генетического риска [4, 6, 16], как характеристика уровня «ответа» на ПАВ и, наконец, изучается влияние генетических вариантов на эффективность фармакологических препаратов для лечения заболевания [19; 23].

Генетический риск развития зависимости от ПАВ [4, 25] является следствием совместного влияния значительного числа генов (полигенность) [15], вклад каждого из которых не велик, однако общий (аддитивный) эффект значителен [6, 16] и существенно влияет на возраст манифестации, клиническую динамику и уровень терапевтической резистентности [5, 24]. Индивидуальный уровень генетического риска имеет характер «спектра» и встречается в популяции в разных вариантах: от минимального до максимального, при этом наибольший уровень генетического риска имеют лица с высокой степенью предрасположенности, с наибольшим давлением «генетического груза» в виде выраженной семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям [3].

Высокий уровень генетического риска – исходная, врожденная характеристика и закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) уровень риска заболевания. Реализация риска – переход вероятности заболевания в факт заболевания – происходит при совместном действии личностных и социальных факторов (доменов) в рамках биопсихосоциальной модели патогенеза как «триггеров» или «модификаторов» риска. При высоком уровне генетического риска требуется их минимальное воздействие: формирование заболевания «облегчено» и происходит быстро, внешне «самопроизвольно». При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания замедленно, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов.

Анализ генотипа фармакогенетического заболевания, в рамках изучения фармакодинамики важнейших мишеней ПАВ, сопряжен с большими трудностями [21, 27], прежде всего при выборе генов-кандидатов или «нейрохимиче-

ской мишени» [13, 15, 20]. Размытость и многовариантность фенотипа заболевания [30] при существенном влиянии семейной отягощенности [3] усложняют проведение фармакогенетических исследований в наркологии, и единственным способом решения столь сложной задачи является доказательный дизайн исследования [8] и патогенетический подход к выбору генов-кандидатов [20].

Патогенетический подход предполагает, что все виды ПАВ оказывают единый центральный эффект в виде стимуляции дофаминовой (ДА) нейромедиации в системе подкрепления или награды (reward system) мозга [1, 26], результатом которого является развитие патологического влечения и формирование заболевания – зависимости от ПАВ, а периферические или первичные механизмы действия ПАВ различны. Очевидно, что важнейшими генетическими системами для исследования болезни зависимости от ПАВ являются системы генов, контролирующих ДА нейромедиаторную систему [6, 13].

С развитием молекулярной генетики сложных мультифакториальных заболеваний полигенной природы, в том числе и болезни зависимости от ПАВ, становится понятно, что риск их развития является следствием влияния большого числа генов, влияющих на ряд функций мозга и действующих аддитивно, причем каждый из генов вносит сравнительно небольшую долю в суммарный риск [27, 29]. В связи с этим фактом адекватной и полезной является концепция полигенного молекулярно-генетического профиля (генопрофиля) болезни зависимости от ПАВ, в 2011–2013 гг. разработанная в лаборатории молекулярной генетики Национального научного центра наркологии [6], близкий подход с применением полигенных профилей применяется и в зарубежных исследованиях [25, 29], что говорит о перспективности данного направления. Насущной и актуальной задачей молекулярно-генетических исследований в наркологии является построение, валидизация и оценка эффективности генопрофиля и его практического применения как диагностического инструмента для оценки уровня индивидуального генетического риска развития, прогноза наиболее вероятных вариантов развития и течения, а также диагностики наследственных форм болезни зависимости от ПАВ.

Молекулярно-генетический профиль (генопрофиль) – система взаимосвязанных генетических детерминант (вариантов полиморфизма), совокупность которых наиболее полно характеризует полигенное заболевание. Составляют генопрофиль его элементы: варианты аллелей, генотипов, гаплотипов по генам, вовлеченным в этиопатогенез заболевания. В рамках дофаминовой гипотезы патогенеза зависимости от ПАВ [1] функциональная недостаточность ДА

мезолимбической системы, будучи основой возникновения и развития зависимости от ПАВ, вероятно, является следствием нарушения согласованной работы ансамбля генов, которые обеспечивают в норме синхронизированную и результативную ДА нейромедиацию: многокомпонентный биохимический комплекс ферментативных, транспортных, рецепторных, регуляторных систем, обеспечивающий метаболизм и специфические биологические эффекты нейромедиатора.

Построение генопрофиля базируется на знаниях о принципах работы ДА системы и ее роли в патогенезе зависимости от ПАВ, выбор генов-кандидатов основан на результатах многолетних экспериментальных исследований на животных [17, 28]. В финальный вариант генопрофиля ДА системы [6] были включены 10 полиморфных локусов 6 важнейших генов, контролирующих функционирование ДА нейромедиации (табл. 1).

Таблица 1
Элементы генопрофиля ДА системы и их функциональность

Ген	Продукт гена	Полиморфный локус	Изменение функции		Изменение процессов
			Продукт гена	Экспрессия гена	
Пресинаптическое рецепторное звено					
DRD2	Дофаминовый рецептор тип 2	Taq 1A NcO	-	+	Пресинаптическая регуляция внутринейронного и трансмембранного транспорта ДА. Эффективность регуляции ДА медиации. Цикл обратной связи через факторы транскрипции – регуляция всего каскада метаболизма катехоламинов через ген TH
Постсинаптическое рецепторное звено					
RD4	Дофаминовый рецептор тип 4	V48 V120	-	+	Постсинаптическая регуляция внутринейронного и трансмембранного транспорта ДА. Эффективность ДА нейромедиации
Звено синаптического транспорта					
DAT1	Транспортер дофамин	V40 Msp	-?	+	Трансмембранный транспорт ДА из синаптической щели
Звено основного пути метаболизма					
DBH	Дофамин-бета-гидроксилаза	444 -1021	-	+	Метаболизм ДА через синтез норадреналина
Звено дополнительного пути метаболизма					
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	V158 M	+	-	Метаболизм ДА через синтез метилированных форм
Звено биосинтеза					
TH	Тирозин-гидроксилаза	HUMT H01- VNTR	-	+	Регуляция интенсивности работы всей биосинтетической цепи катехоламинов

В сравнительном когортном исследовании мужчин – стационарных пациентов с алкогольной (F10.2, n=548) и опишной (героин) зависимостью (F11.2, n=253) в сравнении с группой здоровых индивидуумов (n=259) [5] удалось выявить достоверные различия частот встречаемости полиморфизмов – элементов генопрофиля болезней зависимости от ПАВ. Наиболее выраженное влияние на риск развития болезней зависимости от ПАВ имеют полиморфизмы генов DRD2 и TH, не зависящее от вида ПАВ – алкоголь или опиаты (героин), которые можно считать достоверными универсальными генетическими маркерами высокого риска развития зависимости от ПАВ. Этот факт подтверждает доказательства генетического единства наркологических заболеваний [7], полученные при анализе семейной отягощенности наркологических пациентов.

Для носителей DRD2 Таq генотипа (A1/A2) вероятность развития алкогольной зависимости на 58 % выше, а вероятность развития опишной зависимости на 80 % больше, чем для носителей других генотипов (значения относительного риска OR=1,58, OR=1,8). Для носителей гаплотипа (комбинаций различных полиморфизмов в пределах одного гена) Таq+NcO (A1/A2; N1/N1) вероятность развития алкогольной зависимости выше на 95 %, а опишной зависимости – на 93 % больше, чем для носителей других гаплотипов (OR=1,95 и OR=1,93). Для носителей любого из TH генотипов кластера (6/6; 7/9; 8/10) вероятность развития алкогольной зависимости на 88 %, а вероятность развития опишной зависимости – на 108 % (или в 2 раза) больше, чем для носителей других генотипов (OR=1,88, OR=2,08).

Частота встречаемости генотипа и гаплотипа по гену DRD2 одинакова в группах больных (алкогольная зависимость – 31 % и 19,7 %, опиная зависимость – 34 % и 19,4 %), частота встречаемости кластера генотипов по гену TH также идентична в группах пациентов (алкогольная зависимость – 20 %, опиная зависимость – 22 %). Эти факты подтверждают генетическое единство болезней зависимости от разных ПАВ [7] на молекулярно-генетическом уровне.

Прочие элементы генопрофиля также оказались связаны с генетическим риском развития болезней зависимости от ПАВ, хотя и в меньшей степени, влияние их более слабое, но тем не менее имеет определенную специфичность к виду ПАВ. Построенный на основании теоретических предположений генопрофиль болезней зависимости от ПАВ оказался эффективным инструментом молекулярно-генетической диагностики генетического риска зависимости от ПАВ.

Удалось провести оценку вклада каждого из элементов генопрофиля в эффективность оценки генетического риска и нагрузки семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям, при этом базовые универсальные маркеры по генам DRD2 и TH показали высокую эффективность во всех случаях [5].

Получена оценка уровня прямого генетического влияния генов DA системы на ряд клинических параметров развития наркологических заболеваний в рамках концепции траектории развития как модели клинического фенотипа с использованием количественных переменных [5]. Для алкогольной зависимости максимальное генетическое влияние показано для: 1) возраста начала систематического злоупотребления, очевидно, что именно этот показатель является в максимальной степени генетически контролируемым, что подтверждает данные полногеномного исследования 2014 г. [24]; 2) периода между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления, длительности терапевтической ремиссии, нормированной терапевтической резистентности и уровня первичной алкогольной эйфории. Для зависимости от опиатов (героин) максимальное генетическое влияние показано для возраста начала систематического злоупотребления, длительности периода поиска наркотика и нормированной терапевтической резистентности. Влияние отдельных генетических маркеров различно, причем в ряде случаев значительно отличается для больных алкоголизмом и героиновой наркоманией.

Концепция молекулярно-генетического профиля (генопрофиля) DA нейромедиаторной системы [5, 6] является примером системного подхода к выбору генов-кандидатов, а генетические маркеры риска развития болезней зависимости от ПАВ в составе генопрофиля представляют собой варианты генотипа фармакогенетического заболевания, отличающие респондеров с высоким уровнем риска развития заболевания от нереспондеров с низким уровнем риска. Некоторые элементы генопрофиля – гены фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) и белка-переносчика DA (DAT) оказались фармакогенетическими маркерами риска развития тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя (COA) – острых алкогольных психозов и судорожных припадков, которые в рамках фармакогенетической концепции можно рассматривать как выраженные побочные эффекты фармакологического агента – алкоголя. Полиморфизм гена DBH достоверно увеличивает риск возникновения COA с делирием и судорожными припадками, а полиморфизм гена DAT повышает риск развития COA с судорожными припадками [10].

Практическое применение генопрофилирования и оценка уровня генетического риска. С помощью молекулярно-генетического профиля болезней зависимости от ПАВ возможно проведение оценки индивидуального уровня генетического риска заболевания – категориальной (ранговой, качественной) оценки вероятности развития заболевания, обусловленной только генетическими причинами. Качественный характер оценки не предполагает точного измерения в процентах, что очень важно при интерпретации результатов, особенно при использовании оценки риска в практике и при общении с пациентом или консультируемым лицом. Наиболее адекватная интерпретация уровня генетического риска для пациентов наркологического профиля связана с уровнем вклада генетического (биологического) радикала в формирование заболевания. Для лиц без клинических признаков болезней зависимости от ПАВ актуальна базовая формулировка: уровень генетического риска отражает генетически заданную индивидуальную вероятность развития заболевания.

Генетические маркеры риска – варианты структуры ДНК, полиморфные варианты генов, носительство которых увеличивает вероятность развития заболевания. Используются маркеры риска, показавшие максимальную эффективность в рамках генопрофиля: 1) универсальные маркеры общего риска: гены DRD2 и TH (1 балл в оценке итогового уровня риска); 2) дополнительные (специфические) маркеры риска: ген DRD4 (0,5 балла). Баллы отражают статистически достоверную вероятность развития заболевания у носителей генетических маркеров риска, итоговый (результатирующий) уровень генетического риска варьирует от низкого (0,5 баллов) до крайне высокого (3 и более баллов) [4].

В 2011 г. в Клинике ННЦ наркологии стартовал пилотный проект по генопрофилированию стационарных наркологических больных с целью валидизации предложенной системы оценки генетического риска, изучения характера и распределения уровней генетического риска у стационарных наркологических больных слепым методом, изучения связи уровней генетического риска с анамнестическими и клиническими характеристиками больных. Анализ предварительных результатов (320 пациентов, 32 % женщин), имеющих диагноз зависимости от алкоголя (78,89 %) и от прочих ПАВ (опиаты, каннабиноиды, стимуляторы – 21,11 %) показал, что генопрофилирование как способ оценки генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ имеет удовлетворительный уровень валидности: 1) до 90 % стационарных наркологических больных имеют уровень генетического риска не ниже среднего, а до 70 % – уровни выше среднего, высокий и крайне высо-

кий, не зависимо от наркологического диагноза (вида ПАВ) и пола; 2) более высокие уровни генетического риска связаны с семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям и ее степени, что сообщает оценке риска специфичную валидность; 3) уровень генетического риска пропорционален количеству видов ПАВ, употребляемых сочетанно, и уровню патологического влечения к ПАВ, но обратно пропорционален возрасту пациентов – у молодых больных выявляются более высокие уровни генетического риска [4].

Валидизация и оценка эффективности генопрофилирования и оценки уровня генетического риска была продолжена в двух направлениях, связанных с эффективностью профилактики наркологических заболеваний у подростков и эффективностью реабилитации наркологических пациентов.

Профилактика. Пилотный этап исследования по оценке эффективности генопрофилирования для прогноза употребления алкоголя и наркотических веществ у подростков 12–17 лет с аддиктивным поведением в Липецком областном наркологическом диспансере показал [12], что уровень генетического риска положительно коррелирует с вероятностью употребления наркотиков и токсикантов, повышенной частотой приема алкоголя, развитием синдрома зависимости при катamnестическом наблюдении. По данным дополнительного исследования [11], для юношей имеется прямая достоверная корреляция уровня генетического риска и вероятности проб наркотиков, а чем выше уровень генетического риска, тем больше выражено расхождение между реальным поведением и самооценкой по шкале «самонаправленность» опросника черт личности и характера Клонинджера TCI-125. Можно предположить наличие генетически обусловленного дефекта самооценки, что может послужить фактором, облегчающим формирование зависимости, и должно учитываться при проведении профилактической работы. Дальнейшие исследования возможностей применения оценки генетического риска среди подростков в рамках первичной профилактики наркологических заболеваний представляется перспективным направлением [14], особенно при применении проспективного и лонгитудинального дизайна с возможностью анализа больших групп индивидуумов на длительном отрезке времени.

Реабилитация. Было предпринято ограниченное по объему выборки и длительности катamnестического наблюдения исследование возможности использования оценки уровня генетического риска развития наркологических заболеваний как инструмента мотивации к прохождению реабилитационной программы (РП) и прогноза ее эффективности у наркологиче-

ских пациентов с диагнозом зависимости от разных ПАВ (алкоголь, опиаты, психостимуляторы, каннабиноиды (в том числе «спайсы»)) [2]. Распределение уровней генетического риска в группах пациентов с зависимостью от разных видов ПАВ идентично, что подтверждает как патогенетическое, так и генетическое единство болезней зависимости [7, 27] и правомерность использования молекулярно-генетического профиля по генам ДА системы как универсального диагностического инструмента для оценки генетического влияния. Показатели генетического риска не влияют на эффективность РП, но успешно используются в качестве аргумента мотивации для удержания в длительной РП, причем лица с повышенным уровнем риска (1,5 балла) склонны продолжать РП, а лица со средним уровнем риска (1 балл), вероятно, получают повод для отказа от продолжения РП, что и приводит к срыву. Очевидно, что оценка уровня генетического риска методами молекулярно-генетической диагностики может значительно повысить эффективность реабилитации наркологических больных.

Полученные результаты позволяют использовать генопрофилирование по генам системы дофамина в качестве диагностической системы для оценки риска развития и предварительного прогноза наиболее вероятной траектории развития наркологических заболеваний. Генетические маркеры могут быть использованы в целях разработки персонализированных подходов к профилактике и реабилитации наркологических пациентов при условии дальнейшей масштабной валидации в разных профилактических и реабилитационных программах. Использование генопрофилирования по генам ДА системы в целях оценки эффективности терапии наркологических заболеваний является предметом будущих исследований.

Очевидна необходимость проведения дальнейших фармакогенетических исследований в наркологии на основе доказательного подхода с применением новейших достижений молекулярной генетики, геномики, транскриптомики и протеомики. Достоверные и воспроизводимые результаты фармакогенетических исследований в области болезней зависимости от ПАВ, пригодные для переноса в клиническую практику и с выходом на реальную персонализацию терапии и повышение ее эффективности [22], могут быть получены только при условии максимально строгих методологических подходов в рамках доказательного дизайна, использования больших и гомогенных групп сравнения и корректных статистических методов анализа [18, 23]. Необходимо выделение и использование специфических и адекватных фенотипов, пригодных для количественного анализа [23, 30], например, вариантов траектории развития

болезней зависимости от ПАВ [5]. При внедрении результатов исследований необходим серьезный учет фармакоэкономических факторов и «вероятностного» характера результатов любого генетического исследования наркологических заболеваний как болезней наследственного предрасположения.

Л и т е р а т у р а

1. Анохина И. П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 40–59.
2. Исаев Р. Н., Кибитов А. О., Чупрова Н. А., Бродянский В. М. Эффективность комплексной реабилитационной программы и генетический риск развития наркологических заболеваний: пилотное исследование // Вопросы наркологии. – 2015. – № 1. – С. 57–71
3. Кибитов А. О. Генетика наркологических заболеваний: клиничко-биологический феномен семейной отягощенности // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 53–68.
4. Кибитов А. О. ДНК-диагностика генетического риска развития наркологических заболеваний в рамках медико-генетического консультирования: основные принципы и опыт пилотного проекта // Вопросы наркологии. – 2012. – № 5. – С. 118–132.
5. Кибитов А. О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 60–80.
6. Кибитов А. О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы у наркологических больных // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С. 38–42.
7. Кибитов А. О., Чупрова Н. А. Генетическое единство алкоголизма и опийной наркомании: показатели семейной отягощенности // Вопросы наркологии. – 2012. – № 4. – С. 29–42
8. Крупицкий Е. М., Борцов А. В. Парадигма доказательной медицины: принципы проведения клинических исследований в наркологии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 4–11.
9. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике : учебное пособие для студентов медицинских вузов. – М., 2004. – 220 с.
10. Шувалов С. А., Чупрова Н. А., Бродянский В. М., Ромашкин Р. А., Щурина А. В., Ясиновская Т. Н. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 41–50.
11. Яковлев А. Н., Кибитов А. О., Пажитных Д. В., Ткачев А. А. Корреляция шкал опросника Клонинджера (ТСИ-125) с генетическим риском развития химической зависимости у подростков // Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии / под общ. ред. Н. Г. Незнанова, В. Н. Краснова. – М., 2013. – С. 329.
12. Яковлев А. Н., Кибитов А. О., Пашкевич Н. В., Пажитных Д. В., Ткачев А. А., Воскобоева Е. Ю., Бродянский В. М., Чупрова Н. А., Мелькина О. Е. Влияние уровня генетического риска развития химической зависимости на прогноз употребления психоактивных веществ у подростков // Наркология. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 45–52.
13. Bhaskar L. V., Kumar S. A. Polymorphisms in genes encoding dopamine signalling pathway and risk of alcohol dependence: a systematic review // Acta Neuropsychiatr. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 69–80.
14. Brody G. H., Chen Y. F., Beach S. R. Differential susceptibility to prevention: GABAergic, dopaminergic, and multilocus effects // J. Child. Psychol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 54, № 8. – P. 863–871. – doi: 10.1111/jcpp.12042
15. Bühler K. M., Giné E., Echeverry-Alzate V., Calleja-Conde J., de Fonseca F. R., López-Moreno J. A. Common single

- nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research // *Addict. Biol.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 845–871. – doi: 10.1111/adb.12204
16. Clarke T. K., Smith A. H., Gelernter J., Kranzler H. R., Farrer L. A., Hall L. S., Fernandez-Pujals A. M., MacIntyre D. J., Smith B. H., Hocking L. J., Padmanabhan S., Hayward C., Thomson P. A., Porteous D. J., Deary I. J., McIntosh A. M. Polygenic risk for alcohol dependence associates with alcohol consumption, cognitive function and social deprivation in a population-based cohort // *Addict. Biol.* – 2015. – Apr. 10. – doi: 10.1111/adb.12245. [Epub ahead of print]
 17. Crabbe J. C., McSwigan J. D., Belknap J. K. The role of genetics in substance abuse // *Biological, psychological and environmental factors* / Ed. S. M. Calisio, S. A. Maisto. – N. Y. : Plenum Press, 1985. – P. 13–64.
 18. Edenberg H. J., Kranzler H. R. The contribution of genetics to addiction therapy approaches // *Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 108, № 1. – P. 86–93.
 19. Enoch M. A. Genetic influences on response to alcohol and response to pharmacotherapies for alcoholism // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2014. – Vol. 123. – P. 17–24. – doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.001
 20. Hall F. S., Drgonova J., Jain S., Uhl G. R. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 140, № 3. – P. 267–279. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
 21. Hart A. B., Kranzler H. R. Alcohol dependence genetics: lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2015. – Vol. 39, № 8. – P. 1312–1327. – doi: 10.1111/acer.12792
 22. Hendershot C. S. Pharmacogenetic approaches in the treatment of alcohol use disorders: addressing clinical utility and implementation thresholds // *Addict. Sci. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 20. – doi: 10.1186/1940-0640-9-20.
 23. Jones J. D., Comer S. D., Kranzler H. R. The pharmacogenetics of alcohol use disorder // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 391–402. – doi: 10.1111/acer.12643.
 24. Kapoor M., Wang J. C., Wetherill L., Le N., Bertelsen S., Hinrichs A. L., Budde J., Agrawal A., Almasy L., Bucholz K., Dick D. M., Harari O., Xiaoling X., Hesselbrock V., Kramer J., Nurnberger J. I. Jr., Rice J., Schuckit M., Tischfield J., Porjesz B., Edenberg H. J., Bierut L., Foroud T., Goate A. Genome-wide survival analysis of age at onset of alcohol dependence in extended high-risk COGA families // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2014. – Vol. 142. – P. 56–62. – doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.05.023
 25. Levey D. F., Le-Niculescu H., Frank J., Ayalew M., Jain N., Kiriln B., Learman R., Winiger E., Rodd Z., Shekhar A., Schork N., Kiefe F., Wodarz N., Müller-Myhsok B., Dahmen N., Nöthen M., Sherva R., Farrer L., Smith A. H., Kranzler H. R., Rietschel M., Niculescu A. B. Genetic risk prediction and neurobiological understanding of alcoholism // *Transl. Psychiatry.* – 2014. – May 20. – V. 4. – P. e391. – doi: 10.1038/tp.2014.29
 26. Leyton M., Vezina P. Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: a neurodevelopmental model // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 35, № 6. – P. 268–276. – doi: 10.1016/j.tips.2014.04.002.
 27. Palmer R. H., Brick L., Nugent N. R., Bidwell L. C., McGeary J. E., Knopik V. S., Keller M. C. Examining the role of common genetic variants on alcohol, tobacco, cannabis and illicit drug dependence: genetics of vulnerability to drug dependence // *Addiction.* – 2015. – Vol. 110, № 3. – P. 530–537. – doi: 10.1111/add.12815.
 28. Reilly M. T., Harris R. A., Noronha A. Using genetically engineered animal models in the postgenomic era to understand gene function in alcoholism // *Alcohol Res.* – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 282–291.
 29. Salvatore J. E., Aliev F., Edwards A. C., Evans D. M., Macleod J., Hickman M., Lewis G., Kendler K. S., Loukola A., Korhonen T., Latvala A., Rose R. J., Kaprio J., Dick D. M. Polygenic scores predict alcohol problems in an independent sample and show moderation by the environment // *Genes (Basel).* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 330–346. – doi: 10.3390/genes5020330.
 30. Wetherill L., Agrawal A., Kapoor M., Bertelsen S., Bierut L. J., Brooks A., Dick D., Hesselbrock M., Hesselbrock V., Koller D. L., Le N., Nurnberger J. I. Jr., Salvatore J. E., Schuckit M., Tischfield J. A., Wang J. C., Xuei X., Edenberg H. J., Porjesz B., Bucholz K., Goate A. M., Foroud T. Association of substance dependence phenotypes in the COGA sample // *Addict Biol.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 617–627. – doi: 10.1111/adb.12153
- ### Транслитерация русских источников
1. Anokhina I.P. [Main biological mechanisms of psychoactive substance addiction]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2013; 6: 40–59. (In Russ.).
 2. Isaev R.N., Kibitov A.O., Chuprova N.A., Brodyansky V.M. [The effectiveness of a comprehensive rehabilitation program and the genetic risk for substance abuse: pilot study]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2015; 1: 57–71. (In Russ.).
 3. Kibitov A.O. [Genetics of substance dependence: family history as a biomedical phenomenon]. *Narkologiya* [Narcology]. 2015; 14, 2: 53–68. (In Russ.).
 4. Kibitov A.O. [DNA diagnostics of level of genetic risk of substance abuse as part of genetic counseling: basic principles and the experience of the pilot project]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2012; 5: 118–132. (In Russ.).
 5. Kibitov A.O. [Clinical genetics of substance abuse: the role of dopamine system genes]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2013; 6: 60–80. (In Russ.).
 6. Kibitov A.O. [Molecular genetic profile of the dopamine neurotransmitter system in patients with substance dependence diseases]. *Sibirsky Vestnik Psikhatrii i Narcologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 1: 38–42. (In Russ.).
 7. Kibitov A.O., Chuprova N.A. [The genetic unity of alcoholism and opiate addiction: indicators of the family history]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2012; 4: 29–42 (In Russ.).
 8. Krupitsky E.M., Bortsov A.V. [Evidence based medicine and principles of research methodology in addiction psychiatry]. *Obozrenye psikhatrii i meditsinskoj psikhologii im V M Bekhtereva* [V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology]. 2009; 1: 4–11 (In Russ.).
 9. Seredenin S.B. [Lectures about pharmacogenetics]. Moscow, 2004. 220 p. (In Russ.).
 10. Shuvalov S.A., Chuprova N.A., Brodyansky V.M., Romashkin R.A., Shchurina A.V., Yasinovskaya T.N. [Clinical and genetic risk markers of acute alcoholic psychosis and seizures in patients with alcohol dependence]. *Rossiiskiy psikhiatricheskij zhurnal* [Russian Psychiatric Journal]. 2014; 6: 41–50. (In Russ.).
 11. Yakovlev A.N., Kibitov A.O., Pazhitnykh D.V., Tkachev A.A. [The correlation of Cloninger TCI-125 scale with genetic risk score for addictions development in adolescents]. In: *Translyatsionnaya meditsina – innovatsionny put razvitiya sovremennoi psikhatrii*. N.G. Neznanov, V.N. Krasnov, eds. Moscow, 2013. 329. (In Russ.).
 12. Yakovlev A.N., Kibitov A.O., Pashkevich N.V., Pazhitnykh D.V., Tkachev A.A., Voskoboeva E.Yu., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Melkina O.E. [The influence of the genetic risk of chemical dependence on the prediction of substance use among adolescents]. *Narkologiya* [Narcology]. 2013; 12, 1: 45–52. (In Russ.).

УДК 616.895.4:611.814.53:576.311.3:612.014.44
ББК 56.14-324+52.525.53

ЦИРКАТРИГИНТАННЫЙ РИТМ, МЕЛАТОНИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПИНЕАЛОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Герасимов А. В.^{*1}, Логвинов С. В.¹,
Солонский А. В.², Костюченко В. П.¹,
Потапов А. В.¹, Варакута Е. Ю.¹,
Жданкина А. А.¹

¹ ГБОУ ВПО Сибирский ГМУ Минздрава России
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2

² НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Для проверки циркатригинтанного ритма активности шишковидной железы, оказывающей влияние на проявление депрессивных расстройств, методами электронной микроскопии у интактных и подвергнутых 48-часовому освещению ярким светом крыс, содержащихся в условиях неменяющейся суточной фотофазы, проведена динамическая оценка ультраструктурных маркеров секреторной активности пинеалоцитов – синаптических лент и осмиофильных телец. Длина активной зоны контакта синаптических лент и удлиненность осмиофильных телец пинеалоцитов как в фазу нормализации функционального состояния шишковидной железы у гипериллюминированных крыс, так и без изменения суточного режима освещения проявляли периодичность, близкую одному месяцу. Синхронно с изменением синаптических лент и осмиофильных телец перестраивались компоненты цитоскелета, митохондрии, гранулярная эндоплазматическая сеть пинеалоцитов. По критериям ультраструктурного анализа сделан вывод об универсальном характере циркатригинтанного ритма изменений функционального состояния шишковидной железы в норме и при стрессе. **Ключевые слова:** пинеалоциты, ультраструктура, циркатригинтантный ритм.

CIRCATRIGINTAN RHYTHM, MELATONIN HYPOTHESIS OF DEPRESSIVE DISORDERS AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF PINEALOCYTES IN EXPERIMENT. Gerasimov A. V.¹, Logvinov S. V.¹, Solonsky A. V.², Kostyuchenko V. P.¹, Potapov A. V.¹, Varakuta E. Yu.¹, Zhdankina A. A.¹ ¹Siberian State Medical University. *Moscowsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation.* ²Mental Health Research Institute. *Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.* For testing the circatrigintan rhythm of the activity of the pineal gland, that has an effect on the manifestation of depressive disorders, with methods of electron microscopy in intact and those subjected to 48 – hour illumination by the bright light rats, kept under conditions of the invariable daily photophase, the dynamic estimation of the ultrastructural markers of the secretory activity of pinealocytes – of synaptic ribbons and osmiophilic bodies has been carried out. The length of the active region of the contact of synaptic ribbons and the elongation of the osmiophilic bodies of pinealocytes both during the phase of the normalization of the functional state of pineal gland in the hyper-illuminated rats and without a change in the daily regime of illumination, manifested periodicity, close to one month. Syn-

chronously with a change in the synaptic ribbons and osmiophilic bodies the components of cytoskeleton, mitochondria, rough endoplasmic reticulum of pinealocytes were reconstructed. According to criteria of ultrastructural analysis the conclusion about the universal nature of the circatrigintan rhythm of changes of the functional state of pineal gland of rats in the normal state and under stress is made. **Keywords:** pinealocytes, ultrastructure, circatrigintan rhythm.

Введение. Одномесечные биоритмы (30±3 суток), классифицируемые по частоте колебаний как циркатригинтантные [13], имеют наиболее яркую выраженность у представителей прибрежной морской фауны и взаимосвязаны с ритмом вращения Луны вокруг Земли. С лунным циклом связывают и обострение психических заболеваний [14]. Исследован циркатригинтантный цикл проявления депрессивных расстройств [15]. Их частота при длительном наблюдении не совпадает с лунным циклом, возможно, потому что рассматриваемая ритмика является следствием солнечных периодов магнитной активности, накладывающихся на цикл лунных фаз [5, 9].

У крыс, ведущих ночной образ жизни, циркатригинтантные биоритмы сохраняются даже в условиях искусственной изоляции от воздействия лунного света [14]. При круглосуточном освещении у животных и человека развивается внутренняя десинхронизация, что рассматривается как проявление общего адаптационного синдрома [8]. В реакцию на стресс у гипериллюминированных крыс включается шишковидная железа, в которой через 10 суток после прекращения воздействия обнаруживаются морфологические признаки нормализации функционального состояния [7]. Морфологическими маркерами функциональных сдвигов являются кардио- и органеллометрические параметры пинеалоцитов, число синаптических лент и осмиофильных телец с конкрециями [1–3, 7, 16, 23]. Изменения численной плотности синаптических лент и пластинчатых телец с осмиофильной сердцевиной в пинеалоцитах у различных видов млекопитающих имеет место не только при стрессе, но и в норме, причём суточный и сезонный их ритм совпадает с ритмом секреции мелатонина [18, 22]. Установлено, что на выработку мелатонина в шишковидной железе оказывают влияние магнитные поля [17]. Одномесечная периодичность изменений сывороточного уровня мелатонина, числа синаптических лент, кардио-, органеллометрических параметров, расположения телец и везикул с конкрециями в пинеалоцитах, совпадающая с фазами лунного цикла, выявлена в экспериментах на крысах и мышах, у человека – лунафазные изменения объема шишковидной железы и концентрации мелатонина в плазме крови [1, 3, 4, 10, 20].

* Герасимов Александр Владимирович, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, д.м.н., доцент. Тел.: 89138226826. E-mail: a_gerasimov@sib.mail.com

Получила развитие мелатониновая гипотеза депрессивных расстройств [6, 12, 19]. Согласно редусомной гипотезе старения и контроля биологического времени в онтогенезе [21], лунный гравитационный фактор оказывает влияние на секрецию мелатонина шишковидной железой, мишенью которого является хрономерная ДНК гипоталамических нейроэндокриноцитов. Восстанавливается ли циркатригигантный ритм шишковидной железы при стрессе, каковы ультраструктурные проявления функциональных сдвигов в органе, оказывающем воздействие на выраженность депрессивных расстройств, до настоящего времени остаётся невыясненным.

Целью настоящего исследования было изучение методами электронной микроскопии в шишковидной железе у интактных и подвергнутых круглосуточному освещению ярким светом крыс циркатригигантных изменений синаптических лент, осмиофильных телец, компонентов цитоскелета, митохондрий и гранулярной эндоплазматической сети пинеалоцитов.

Материал и методы. Работа выполнена на 5-месячных крысах-самцах массой 180–200 граммов (n=55), которых содержали в течение 5 недель в фоторежиме 12: 12 ч (свет с 8 часов до 20 часов, освещённость животных – 200 лк) в условиях лабораторного вивария в клетках по 5 особей на стандартной диете и при свободном доступе к воде. Исследования проводили в соответствии с правилами по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, принятыми Европейской конвенцией (Страсбург, 1986), и правилами лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 267).

Чтобы исключить различия, связанные не только с возрастом, полом, сезоном года, но и временем суток, взятие материала осуществляли в 12 и 16 часов дня, когда активность железы была минимальной [8, 18, 22]. Опытных крыс на 48 часов помещали в гипериллюминированные клетки (6 люминесцентных ламп ЛБ-40, освещённость – 3500 лк) и выводили из эксперимента через 1, 10 и 30 суток. Контролем служили интактные животные, которых выводили из эксперимента через 1, 9, 10, 15, 16, 22, 23, 30 суток.

После декапитации под эфирным наркозом на голове крысы отсепаровывали кожу, перерезали лобный шов и симметрично по окружности свод черепа. Открывали доступ к шишковидной железе, отделяли её, погружали в смесь 4 % параформальдегида и 2,5 % глутаральдегида на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,4), постфиксировали в 1 % растворе OsO₄, обезвоживали в этаноле, заключали в смесь смол эпонаралдит.

Срезы изготавливали на ультратоме «Leica EM UC7» (Австрия), контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца, исследовали в трансмиссионном микроскопе «JEM-100 CX II» (JEOL, Япония). С помощью тестовой решётки измеряли длину активной зоны синаптических лент, наибольший диаметр осмиофильных телец (L), наименьший (B), индекс удлинённости (E). Используя тест-систему, которая соответствовала 47 мкм² площади среза, в 10 случайно отобранных пинеалоцитах при увеличении 25000 измеряли удельный объём органелл.

Результаты обрабатывали с помощью пакета компьютерных программ «Statistica for Windows», версия 6.1 (StatSoft Inc., США). Значимость различий оценивали по U-критерию Манна–Уитни на уровне p<0,05.

Результаты и обсуждение. У крыс осмиофильные тельца с конкрециями и синаптические ленты обнаруживаются в телах и отростках пинеалоцитов, ядра которых имеют мелкодисперсный хроматин, 1–2 ядрышка, складчатую оболочку, цитоплазматический матрикс с низкой электронной плотностью, секреторные везикулы с электронно-плотной сердцевинкой, единичные вакуолизованные мешочки диктиосом и комплексы цистерн гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС). Ранее подобные гормонпродуцирующие клетки рассматривали как светлые типа IA, с развитым аппаратом Гольджи и одиночными цистернами ГЭС – светлые типа IB, без признаков секреторной активности (синаптических лент и везикул с электронно-плотной сердцевинкой) – тёмные типа II [2, 7, 8, 16]. Предполагая, что пинеалоциты с конкрециями типа IA у крыс также, как было ранее выявлено у мышей [3], определяют лунафазные функциональные сдвиги шишковидной железы, представляло интерес изучить циркатригигантный цикл их ультраструктурных преобразований.

Индекс удлинённости осмиофильных телец и длина активной зоны синаптических лент в клетках типа IA у интактных и гипериллюминированных крыс отражены в таблице 1.

Таблица 1
Изменения индекса удлинённости осмиофильных телец (E_{от}) и длины активной зоны синаптических лент (L_{сл}) в пинеалоцитах у крыс в норме и при стрессе [Me (Q₁ – Q₃)]

Показатель	Недели наблюдения							
	1-я		2-я		3-я		5-я	
	К (n=5)	О (n=5)	К (n=10)	О (n=5)	К (n=10)	(n=10)	К (n=5)	О (n=5)
E _{от}	1,14	1,35*	1,12	1,32*	1,21*	1,33*	1,15	1,18
L/B	1,12–1,19	1,32–1,36	1,08–1,18	1,17–1,43	1,15–1,26	1,24–1,42	1,05–1,20	1,12–1,38
L _{сл} * 100 нм	3,22–3,63	4,05*–4,68	3,18–3,45	4,2*–3,93	3,43*–3,74	3,47*–4,05	3,18–3,54	3,27–3,11–3,64

Примечание. К – контроль, О – опыт. Значимые различия: * – с контролем 1-й недели наблюдения, контролем 2-й недели (p<0,05).

У интактных животных наименьшие значения величины показателей – на 2-й неделе, наибольшие – на 4-й неделе, на 1-й, 2-й и 5-й неделях наблюдения они значимо не отличаются, что соответствует по частоте колебаний циркатригитантному ритму [13]. Индекс удлинённости осмиофильных телец на протяжении 5 недель наблюдения изменяется у интактных животных на 18 %, длина синаптических лент – на 9 %.

После прекращения воздействия ярким светом сдвиги в сторону увеличения величины показателей сохраняются в течение 2 недель, что соответствует продолжительности фазы резистентности при стрессе [8]. Индекс удлинённости осмиофильных телец в фазу резистентности достигает 118 % от контроля, длина синаптических лент – 132 %. На 5-й неделе наблюдения, по срокам развития общего адаптационного синдрома соответствующей фазе нормализации [8], величина показателей не отличается значимо от контрольных значений, что может рассматриваться как восстановление циркатригитантного ритма при стрессе.

У интактных животных на 2-й неделе наблюдения, когда осмиофильные тельца приобретают более округлую форму, их поверхность контактирует с единичными микротрубочками, расположенными под острым углом. Более высокая численная плотность микротрубочек, а также митохондрии обнаруживается на некотором удалении от осмиофильных телец, свидетельствуя об угнетении транспортных внутриклеточных процессов. Митохондрии имеют овоидную или округлую форму. Удельный объём митохондрий в цитоплазме пинеалоцитов типа IA составляет $6,56 \pm 1,21$ %, ГЭС – $3,71 \pm 0,79$ %, комплекса Гольджи – $1,54 \pm 0,28$ %. Цистерны ГЭС имеют узкий просвет, их комплексы смещены к ядру. Вблизи ядерной оболочки располагаются ядрышки. Осмиофильные тельца содержат в матриксе вкрапления электронно-плотных песчинок. Наиболее крупные конкреции удалены от ограничивающей тельца мембраны. Пластинчатые структуры внутри осмиофильных телец организованы концентрически или в виде клубка нитей (рис. 1).

На 4-й неделе наблюдения осмиофильные тельца приобретают вытянутую форму и взаимодействуют с микротрубочками, организованными в пучки. Внутреннее содержимое осмиофильных телец образует «меланж». Электронно-плотные песчинки располагаются на периферии. «Растягивая» тельца, они деформируют их поверхность и, по-видимому, способствуют формированию в окружающем цитозоле при участии микротрубочек электронно-прозрачных участков, что свидетельствует о перемещении осмиофильных телец (рис. 2).

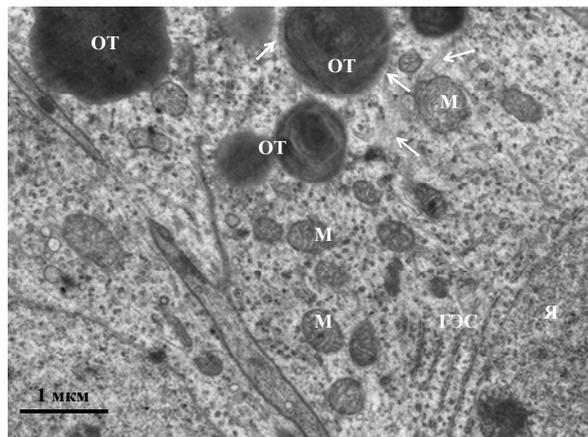


Рис. 1. Светлый пинеалоцит интактной крысы на 2-й неделе наблюдения: Я – ядро с ядрышком, ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть, М – митохондрии, ОТ – сфероидные осмиофильные тельца. Стрелками обозначены микротрубочки. Ув. 9000.

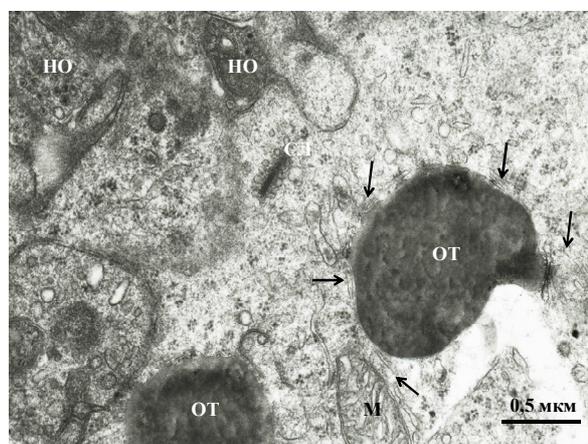


Рис. 2. Участок цитоплазмы пинеалоцита интактной крысы на 4-й неделе наблюдения: НО – нейрожелезистые окончания, СЛ – синаптическая лента, ОТ – овоидное осмиофильное тельце с выбухающими конкрециями. Другие обозначения те же. Ув. 22000.

Цистерны ГЭС удалены от ядра, рассредоточены, часть цистерн теряет рибосомы и фрагментируется на везикулы. Неравномерно расширенные цистерны, лишённые рибосом, могут содержать внутри некоторое количество ранее синтезированного умеренно электронно-плотного материала.

Митохондрии у интактных животных имеют более развитые кристы с грибовидными частицами на поверхности, чем на 2-й неделе наблюдения. Их удельный объём на 4-й неделе составляет $6,27 \pm 1,42$ % объёма цитоплазмы ($p > 0,05$), ГЭС – $3,39 \pm 0,84$ % ($p > 0,05$), комплекса Гольджи возрастает до $2,07 \pm 0,69$ % ($p < 0,05$), что отражает усиление активности железы.

Митохондрии у интактных животных имеют более развитые кристы с грибовидными частицами на поверхности, чем на 2-й неделе наблюдения. Их удельный объём на 4-й неделе составляет $6,27 \pm 1,42$ % объёма цитоплазмы

($p > 0,05$), ГЭС – $3,39 \pm 0,84$ % ($p > 0,05$), комплекса Гольджи возрастает до $2,07 \pm 0,69$ % ($p < 0,05$), что отражает усиление активности железы. В нейрожелезистых окончаниях в месте залегания в цитоплазме пинеалоцитов синаптических лент выявлено уменьшение числа гранулярных синаптических везикул, обусловленное адренергической стимуляцией [11, 16]. Более выраженное снижение числа гранулярных синаптических пузырьков в нейрожелезистых окончаниях и увеличение активной зоны синаптических лент наблюдается у гипериллюминированных крыс на 1-й неделе после прекращения воздействия, что соответствует современным представлениям об участии в механизме развития общего адаптационного синдрома симпатико-адреналовой системы и шишковидной железы [7, 8]. Морфологические признаки активизации в определённую фазу циркадирегулированного цикла у интактных животных и подвергнутых стрессу внутриклеточного транспорта, сопровождаемого ультраструктурными преобразованиями микротрубочек, митохондрий и осмиофильных телец, наряду с увеличением длины синаптических лент, очевидно, является важным звеном реализации секреторного процесса в пинеалоцитах.

С учетом ранее опубликованных данных [2, 6, 8, 14] можно предположить, что циркадирегулированные сдвиги функционального состояния шишковидной железы, оказывающие влияние на психическое здоровье, необходимы для восстановления нарушенных и поддержания нормально протекающих циркадианных ритмов в организме. При экстремальных воздействиях непериодического характера в ранний восстановительный период активность шишковидной железы, обеспечивая перерастание стадии тревоги в стадию резистентности организма, в большей мере подчиняется закономерностям репаративного процесса, поэтому имеющаяся у неё способность к проявлению ритма с большим периодом позволяет восстановить более высокочастотный циркадианный ритм.

Заключение. Проведённое исследование показало, что органеллометрические параметры, ультраструктура осмиофильных телец, синаптических лент, компонентов цитоскелета, митохондрий, гранулярной эндоплазматической сети в цитоплазме пинеалоцитов проявляют циркадирегулированный ритм изменений в норме и при стрессе. Выявленные на клеточном и субклеточном уровнях морфологические преобразования шишковидной железы у крыс свидетельствуют о фазной активности транспортных и секреторных процессов в пинеалоцитах, которые, уступая по частоте колебаний изменениям, развивающимся при воздействии экстремальных факторов, способствуют восстановлению суточных биоритмов и могут рассматриваться как универсальное явление.

Литература

1. Герасимов А. В., Костюченко В. П., Гармаева Д. К., Фёдорова С. А. Морфологические маркёры лунафазных изменений органов у крыс // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 13–16.
2. Герасимов А. В., Костюченко В. П., Кравченко Л. Б., Логвинов С. В., Потапов А. В., Варакута Е. Ю., Анкина Е. Ю. Ультраструктурные особенности пинеалоцитов с признаками секреторной активности у крыс и полёвок при стрессе // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10, ч. 5. – С. 873–877.
3. Герасимов А. В., Костюченко В. П., Соловьёва А. С., Оловников А. М. Шишковидная железа как эндокринно-гравитационный лунасенсор: обнаружение лунафазных морфологических изменений у мышей // Биохимия. – 2014. – Т. 79, вып. 10. – С. 1316–1323.
4. Иванов С. В. Эпифиз, Луна и анкерная модель спускового механизма гравитационного маятника биологических часов // Вестник Российского университета Дружбы народов. – 2012. – № 7. – С. 112–113.
5. Корнетов А. Н., Самохвалов В. П., Коробов А. А., Корнетов Н. А. Этология в психиатрии. – Киев : Здоров'я, 1990. – 217 с.
6. Кочетков Я. А. Мелатонин и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Вып. 6. – С. 79–83.
7. Логвинов С. В., Герасимов А. В., Костюченко В. П. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации // Морфология. – 2004. – Т. 125, № 1. – С. 71–75.
8. Логвинов С. В., Герасимов А. В. Циркадианная система и адаптация. Морфофункциональные и радиобиологические аспекты. – Томск : Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. – 200 с.
9. Мартынюк В. С., Владимирский Б. М., Темуриянц Н. А. Биологические ритмы и электромагнитные поля среды обитания // Геофизические процессы и биосфера. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 91–97.
10. Находкин С. С., Гончаров Н. П., Каця Г. В., Барашков Н. А., Кононова С. К., Терютин Ф. М., Соловьёв А. В., Пшенникова В. Г., Фёдорова С. А. Анализ лунафазной зависимости основных гормонов эндокринной системы человека // Вестник СВФУ. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 29–35.
11. Солонский А. В., Кутелова Н. А. Нейроморфологическая характеристика клеточных элементов мозга эмбрионов в норме и при алкоголизации матери // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – Приложение 41. – С. 142–143.
12. Стрельник С. Н. Экологическая и эндогенная составляющие в регуляции биоритмов при депрессивных расстройствах: мелатониновая гипотеза // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11, № 1 (5). – С. 1043–1046.
13. Халберг Ф. Временная организация физиологических функций // Биологические часы. – М. : Мир, 1964. – С. 475–509.
14. Чибисов С. М., Овчинникова Л. К., Бреус Т. К. // Биологические ритмы сердца и «внешний стресс». – М. : Изд-во Рос. ун-та Дружбы народов, 1998. – 250 с.
15. Alloy L. B., Just N., Panzarella C. Attributional style, daily life events, and hopelessness depression: subtype validation by prospective variability and specificity of symptoms // Cognitive Therapy and Reserch. – 1997. – Vol. 21, № 3. – P. 321–344.
16. Karasek M., Zielinska A. Effects of superior cervical gangliectomy on the ultrastructure of pinealocytes in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*): quantitative study // Neuro Endocrinol. Lett. – 2000. – Vol. 21 (3). – P. 195–202.
17. Kato M., Honma K., Shigemitsu T., Shiga Y. Circulatory polarized 50-Hz magnetic field exposure reduces pineal gland and blood melatonin concentration of Long-Evans rats // Neurosci. Lett. – 1994. – Vol. 166, № 1. – P. 59–62.

18. Lewczuk B., Nowicki M., Prusik M., Przybylska-Gornowicz B. Diurnal rhythms of pinealocyte ultrastructure, pineal serotonin content and plasma melatonin level in the domestic pig // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2004. – Vol. 42 (3). – P. 155–163.
19. Lewy A. J., Wehr T. A., Gold P. W. Plasma melatonin in manic depressive illness // *Catecholamines*. – N. Y. : Pergamon Press, 1979. – P. 1173–1175.
20. Martinez-Soriano F., Ruiz-Torner A., Armananzas E., Valverde-Navarro A. A. Influence of light/dark, seasonal and lunar cycles on serum melatonin levels and synaptic bodies number of the pineal gland of the rat // *Histol. Histopathol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 213–222.
21. Olovnikov A. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chromere program of aging // *Annals N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1057. – P. 112–132.
22. Riemann R., Reuss S., Stehle J., Khaledpour C., Vollrath L. Circadian variations of «synaptic» bodies in the pineal gland of Brattleboro rats // *Cell Tissue Res.* – 1990. – Vol. 262 (3). – P. 519–522.
23. Spiwoкс-Becker I., Maus C., tom Dieck S., Fejtová A., Engel L., Wolloscheck T., Wolfrum U., Vollrath L., Spessert R. Active zone proteins are dynamically associated with synaptic ribbons in rat pinealocytes // *Cell Tissue Res.* – 2008. – Vol. 333. – P. 185–195.
11. Solonsky A.V., Kutepova N.A. [Neuromorphological characteristic of the cellular elements of the brain of embryos within the standard and with the alcoholization of the mother]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction psychiatry]. 2006; Suppl. 41: 142–143 (In Russ.).
12. Strel'nik S.N. [Ecological and endogenous constituting in the regulation of biorhythms with the depressive disorders: the melatonin hypothesis]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* [News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]. 2009; 11, 1(5): 1043–1046 (In Russ.).
13. Hallberg F. [Temporary organization of the physiological functions. In: The biological clock]. Moscow: Publishing House Peace, 1964; 475–509 (In Russ.).
14. Chibisov S.M., Ovchinnikov L.K., Breus T.K. [Biological rhythms of heart and "external stress"]. Moscow: Publishing House of the Russian University of Friendship of Peoples, 1998. 250 p. (In Russ.).

Транслитерация русских источников

1. Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P., Garmayeva D.K., Fedorova S.A. [Morphological markers of lunaphasic changes in the organs in the rats] *Yakutskiy meditsinskij zhurnal* [Yakut Medical Journal]. 2014; 1: 13–16 (In Russ.).
2. Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P., Kravchenko L.B., Logvinov S.V., Potapov A.V., Varakuta E.Yu., Anikina E.Yu. [Ultrastructural special features of pinealocytes with the signs of secretory activity in rats and field voles with the stress] *Fundamentalnye issledovaniya* [Basic Research]. 2014; 10, 5: 873–877 (In Russ.).
3. Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P., Solovyeva A.S., Olovnikov A.M. [Pineal gland as an endocrine gravitation lunasensor: manifestation of moon-phase dependent morphological changes in mice] *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2014; 79, 10: 1316–1323 (In Russ.).
4. Ivanov S.V. [Epiphysis, the Moon and the anchor model of the trigger mechanism of the gravitational pendulum of biological clock]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov* [Bulletin of the Russian University of Friendship of Peoples]. 2012; 7: 112–113 (In Russ.).
5. Kornetov A.N., Samokhvalov V.P., Korobov A.A., Kornetov N.A. [Ethology in psychiatry]. Kiev: Publishing House Health, 1990. 217 p. (In Russ.).
6. Kochetkov Ya.A. [Melatonin and depression]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2007; 6: 79–83 (In Russ.).
7. Logvinov S.V., Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P. [Ultrastructure of pinealocytes in rats under the influence of light and radiation]. *Morfologiya* [Morphology]. 2004; 125, 1: 71–75 (In Russ.).
8. Logvinov S.V., Gerasimov A.V. [Circadian system and adaptation. Morphofunctional and radiobiological aspects]. Publishing Tomsk: Pechatnaya manufaktura, 2007. 200 p. (In Russ.).
9. Martynyuk V.S., Vladimirsky B.M., Temuryants N.A. [Biological rhythms and the electromagnetic fields of living environment]. *Geofizicheskie protsessy i biosfera* [Geophysical Processes and Biosphere]. 2004; 3, 4: 91–97 (In Russ.).
10. Nakhodkin S.S., Goncharov N.P., Katsiya G.V., Barashkov N.A., Kononova S.K., Teryutin F.M., Solovyeva A.V., Pshennikova V.G., Fedorova S.A. [Analysis of the lunaphasic dependence of basic hormones of human endocrine system]. *Vestnik SVFU* [Bulletin of NEFU]. 2014; 11, 2: 29–35 (In Russ.).

УДК 616.895: 612.86:616-008.441.13
ББК 56.142+56.145.6+52.54

ИММУНОСЕНСОРНЫЕ МАРКЕРЫ АДДИКТИВНЫХ И АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Невидимова Т. И.^{*1}, Давыдова Т. В.²,
Мастерова Е. И.¹, Савочкина Д. Н.¹,
Симуткин Г. Г.¹, Бохан Н. А.¹

¹ НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГБНУ НИИ патологии и патофизиологии
125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Представлены результаты поиска иммунных и сенсорных биомаркеров, значимых для диагноза и прогноза аффективных и аддиктивных расстройств. **Ключевые слова:** иммунитет, сенсорные системы, депрессия, аддикция.

IMMUNE AND SENSORY BIOMARKERS IN ADDICTION AND DEPRESSION. Nevidimova T. I.¹, Davydova T. V.², Masterova E. I.¹, Savochkina D. N.¹, Simutkin G. G.¹, Bokhan N. A.¹
¹Mental Health Research Institute. Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation. ²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. Baltiyskaya Street 8, 125315, Moscow, Russian Federation. Immune and sensory biomarkers in the diagnosis and prognosis of addictive and mood disorders were studied. **Keywords:** immunity, sensory systems, depression, addiction.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-15-00183) в части установления иммуносенсорных взаимосвязей и РФФИ (проект № 16-06-00617) в части определения уровня антител к нейромедиаторам.

Введение. Между функционированием сенсорных систем человека и его психическим здоровьем существуют сложные неоднозначные связи. Обонятельные дисфункции связывают, в первую очередь, с нарушением деятельности лимбической системы, во многом опосредующей эмоции, память, сексуальное поведение. При депрессии наблюдается как anosmia, так и повышенная чувствительность к запахам. Нарушение распознавания запахов может предшествовать когнитивным расстройствам, что предлагается использовать для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний, равно как и шизофрении. При аддиктивных расстройствах отмечается важность условно-рефлекторных реакций с ольфакторным подкреплением. Обонятельные нарушения могут быть связаны с иммунологическими сдвигами, о чем свидетельствуют клинические, молекулярно-генетические и экспериментальные исследования. Сопряженность регуляции иммунной и болевой чувствительности также показана в клинических и экспериментальных исследованиях [1, 3].

Общий рецепторный аппарат иммунокомпетентных и нервных клеток совместно контролирует ноцицептивные и иммунные реакции. Глиальные клетки могут активироваться в результате длительного применения опиоидов. Продукты активированной глии повышают нейрональную активность, что приводит к усилению боли, подавлению острой опиоидной анальгезии, уменьшению опиоидной анальгезии при длительном применении опиоидов (развитию толерантности) и возникновению опиоидной зависимости. Описаны иммунные механизмы антиноцицепции. В ЦНС ряд провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) усиливают продукцию опиоидов посредством активации астроцитов. В свою очередь, цитокины активируют опиоидные механизмы мозга, которые оказывают воздействие на активность периферических цитокинов и, как следствие, продукцию опиоидов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что на уровне подкорковых структур мозга гипоалгезия сопровождается снижением иммунологических функций, а гипералгезия – проявлениями иммунологической гиперреактивности. В то же время на уровне коры взаимоотношения систем контроля боли и иммунитета приобретают противоположный характер [4–7].

Признаком недостаточности подкрепляющей системы мозга является гиподофаминергическое состояние, влекущее за собой изменения в иммунной и эндокринной системах, а также отражающееся на психологических и поведенческих характеристиках. Низкая активность системы награды является основой склонности к депрессивным состояниям, эмоциональной нестабильности, поиску новизны, рискованному поведению. Недостаток дофаминовой нейромедиации приводит к иммуносупрессии, реализующейся с участием тимуса и гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Вышеописанные факторы создают условия для повышенного образования аутоантител к нейромедиаторам, которые являются дополнительным фактором усиления синтеза цитокинов. Нейроантитела, образующиеся в повышенном количестве при действии психоактивных веществ (ПАВ), способствуют формированию и поддержанию генератора патологически усиленного возбуждения в отделах мозга, связанных с регуляцией функций иммунной системы [2].

Цель: на основе междисциплинарного подхода оценить прогностическую информативность иммуносенсорных параметров при аффективных и аддиктивных расстройствах.

Материалы и методы. С помощью клинико-анамнестического и психофизиологического методов обследовано 387 лиц: 66 пациентов с депрессивными расстройствами (F32, F33),

* Невидимова Татьяна Ивановна, д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии НИИ психического здоровья, +73822724415, nevidimova@yandex.ru

35 лиц с расстройством сексуальных отношений (F66), 188 лиц с аддиктивными расстройствами (F1x.1, F1x.2), 30 лиц, эпизодически употребляющих психоактивные вещества, и 68 условно здоровых контрольных лиц.

Использованы ольфактометрические тесты – AST (Alcohol Sniff Test для оценки пороговой обонятельной чувствительности), UPSIT (University of Pennsylvania smell identification test) с использованием наборов производства Sensonics, Inc (США). Пороги болевой чувствительности определялись с помощью собственного варианта тензоалгометрии и алгометра Commander Algometer (JTECH Medical, США). Эмоциональную реакцию на одоранты и болевые стимулы оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы. Использовали тесты для определения сенсорных предпочтений, вегетативных реакций, тревожности, гендерных характеристик, агрессивности. Иммунный статус, уровни цитокинов, половых гормонов и аутоантител к нейромедиаторам оценивали с помощью цитофлуориметрии и иммуноферментного анализа. Полиморфизм гена обонятельного рецептора изучали методом Real-time полимеразной цепной реакции с использованием конкурирующих TaqMan-зондов на ДНК-амплификаторе CFX96 (BioRad, США). Статистическую обработку проводили с использованием критериев Манна-Уитни, χ^2 и регрессионного анализа

Результаты и обсуждение. У лиц с депрессивными расстройствами выявлено значительное снижение порога обонятельной чувствительности, незначительное повышение нижнего и верхнего порогов болевой чувствительности. Высокоэффективное лечение при депрессии сопряжено с изначально сохранными обонятельными функциями, измеренными в тестах пороговой чувствительности и распознавания запахов. Среди 40 образцов Пенсильванского теста можно выделить маркерные запахи, изначально низкий уровень распознавания которых чаще всего ассоциируется с менее эффективным лечением. При исследовании обонятельной чувствительности при депрессии мы установили, что реакция на феромон андростенон связана с особенностями полового поведения и уровнем тревожности и является более стабильной характеристикой, чем чувствительность к другим запахам.

При обследовании пациентов мужского пола с коморбидными сексуальными, депрессивными и аддиктивными расстройствами в процессе гормонального лечения установлено, что, несмотря на существенный рост уровня тестостерона, обонятельная реакция на андростенон не меняется на протяжении 3 недель лечения. Возможно, это связано с нестойкостью эффекта заместительной терапии. У лиц женского пола

большему эффекту терапии соответствует, в виде тенденции, больший уровень изначальной аверсии, что требует дальнейших наблюдений, поскольку негативное восприятие андростенона в целом характерно для женщин, хотя и подвержено циклическим изменениям. Были установлены параметры иммунитета, перспективные для включения в прогностические иммуносенсорные модели при депрессии: уровень CD4⁺-лимфоцитов, продукция интерлейкина-6.

При исследовании болевой чувствительности у лиц, зависимых от психоактивных веществ, обнаружено возрастание показателей нижнего и верхнего порогов болевой чувствительности по сравнению с контрольной группой. В то же время негативная эмоциональная оценка болевых ощущений и страх боли наблюдаются лишь у пациентов этой группы. Клинико-анамнестический анализ группы лиц, имеющих зависимость от ПАВ, выявил возрастание процента случаев наличия потребности в слуховой, зрительной, вестибулярной стимуляции (80,6, 63,9 и 69,0 % соответственно), склонности к поведению, связанному с риском (49,0 %), по сравнению с контрольной группой. Исследование кожно-сосудистой реакции позволило установить возрастание времени появления розового дермографизма у лиц с зависимостью от ПАВ, что свидетельствует о дисбалансе тонуса симпатической и парасимпатической иннервации кровеносных сосудов и позволяет косвенно оценить наличие стресса (более высокого уровня, чем при депрессивных расстройствах). У лиц с зависимостью от ПАВ чаще встречалось отсутствие аверсивной реакции на изопропанол и наличие таковой на андростенон по сравнению с контрольной группой. Наибольший интерес представляет младшая (<19 лет) возрастная группа лиц мужского пола. Аверсивная реакция на мужской феромон наблюдается у 36,5 % юношей контрольной группы, у 77,8 % юношей с расстройством сексуальных отношений, у 83,3 % юношей с наркологическим диагнозом. У 18-летних обследованных снижен уровень тестостерона.

Следующим шагом было изучение взаимосвязи однонуклеотидного полиморфизма rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4 с его фенотипическими проявлениями – эмоциональной реакцией на феромон. Обнаружено, что учащение аверсий у лиц с опиоидной зависимостью связано с гетерозиготами. Информативность обнаруженного отклонения особенно велика в связи с тем, что изучаемый нами полиморфизм, в отличие от многих других, весьма однозначно связан с фенотипическим проявлением – реакцией на одорант. Эту особенность обоняния мы считаем перспективной для диагностики предрасположенности

к формированию аддиктивного поведения наряду с другими необычными проявлениями восприятия запахов. Нами у многих аддиктов описано отсутствие аверсивной реакции на некоторые летучие органические вещества – углеводороды, спирты, кетоны, альдегиды, эфиры, терпеноиды, запахи которых традиционно считаются неприятными, а также вскрыт один из механизмов пристрастия к таким запахам. Возрастной анализ показал, что наибольшее прогностическое значение имеет наличие обонятельных нарушений в раннем детстве.

Во всех трех исследованных группах (контроль, группа риска, аддикты) отсутствие аверсии на изопропанол сопровождается лабораторными и/или клиническими признаками иммунологической недостаточности. При этом лица из группы риска и контрольной группы без аверсии на смесь спиртов характеризуются повышенным уровнем тревожности, потребности в поиске ощущений, сенсорной стимуляции.

В связи с этим можно предположить, что признаки недостаточности ольфакторных и иммунологических защитных реакций в комплексе с психологическими и поведенческими особенностями могут являться факторами риска формирования аддиктивных расстройств. Кроме того, информативными являются уровни антител к нейромедиаторам.

Все характеристики патологических сенсорных реакций, иммунологические и другие изучаемые параметры были подвергнуты регрессионному анализу, в результате чего были построены психонейроиммунологические прогностические модели. Максимальная точность, приближающаяся к 90 %, была зарегистрирована при оценке риска (Р) эпизодического употребления ПАВ и формирования зависимости от ПАВ у лиц мужского пола.

Наиболее значимыми для оценки склонности к экспериментированию с наркотиками явились следующие признаки: индекс агрессивности (ИА), гендерный индекс (ГИ), уровень сывороточных аутоантител к норадреналину (АТН). Уравнение регрессии для оценки склонности к эпизодическому употреблению наркотиков имеет следующий вид:

$$P=0,17(IA) - 2(GI) - 3,05(ATN)$$

В целом риск эпизодического употребления наркотиков повышается при повышении уровня агрессивности, преобладании маскулинных черт личности вне зависимости от пола, снижении (по сравнению с контролем) уровня антител к норадреналину. Наличие высокого уровня риска эпизодического употребления наркотиков диагностируют при значении $Y > 0$. Диагностическая чувствительность данной модели составила 89,3 %, диагностическая специфичность – 85,9 %.

В прогностическую модель оценки риска (Р) формирования зависимости от ПАВ у лиц мужского пола вошли следующие показатели: выраженность аверсивной реакции на запах изопропанола (А) в условных единицах визуально-аналоговой шкалы, наличие анамнестических ольфакторных отклонений (О) и выраженность клинических признаков иммунной недостаточности (ИН) в баллах. Уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$P=3,0 - 0,6A + 1,7O + ИН$$

Риск принадлежности конкретного испытуемого к группе лиц, зависимых от ПАВ, оценивается как высокий при $p > 0$, вероятность чего увеличивается при наличии анамнестических обонятельных отклонений и клинических признаков иммунной недостаточности, а снижается при сохранности аверсивной реакции на запах изопропанола. Чувствительность данной модели составляет 94,4 %, специфичность – 72,2 %.

Полученные психонейроиммунологические прогностические модели свидетельствуют о том, что снижение уровней аутоантител к норадреналину и дофамину является предиктором эпизодического употребления ПАВ, а возрастание – предиктором возникновения зависимости от ПАВ. При этом параметрами, усиливающими риск формирования зависимости от ПАВ, являются повышение уровней клинических признаков иммунологической недостаточности, ситуативной тревожности, агрессивности, маскулинности, отсутствие аверсивной реакции на изопропанол, возрастание нижнего болевого порога, потребность в сенсорной стимуляции.

Заключение. Таким образом, в процессе клинко-патолофизиологического анализа нами выявлены иммуносенсорные факторы, наиболее информативные для оценки развития аффективных и аддиктивных расстройств. Комплексному решению проблемы способствует привлечение психофизиологических, психологических, молекулярно-генетических, иммунологических, нейрофизиологических техник.

Литература

1. Бохан Н. А., Невидимова Т. И. Взаимосвязь уровня половых гормонов, реакции на феромоны и продукции интерлейкинов с риском формирования наркотической зависимости // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – Т. 59, № 3. – С. 44–46.
2. Давыдова Т. В., Ветрилэ Л. А., Невидимова Т. И., Ветлугина Т. П., Фомина В. Г., Захарова И. А., Батухтина Е. И., Бохан Н. А. Соотношение антител к нейромедиаторам в сыворотке крови студентов, эпизодически употреблявших психоактивные вещества // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 3. – С. 309–312.
3. Невидимова Т. И., Батухтина Е. И., Савочкина Д. Н., Ветлугина Т. П., Никитина В. Б., Бохан Н. А. Связь патологии функции обоняния с иммунологическими отклонениями и предрасположенностью к употреблению психоактивных веществ // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Вып. 11. – С. 63–67.

4. *Alba-Delgado C.* Chronic Pain Leads to Concomitant Noradrenergic Impairment and Mood Disorders // *Biol. Psychiatry*. – 2012. – V. 45, № 3. – P. 57–64.
5. *Atanasova B., Graux J., El Hage W.* Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2008. – Vol. 32, № 7. – P. 1315–1325.
6. *Hardy C., Rosedale M., Messinger J. W.* Olfactory acuity is associated with mood and function in a pilot study of stable bipolar disorder patients // *Bipolar. Disord.* – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 109–117.
7. *Wang X., Hutchinson M. R., Watkins L. R., Yin H.* Morphine activates neuroinflammation in a manner parallel to endotoxin // *PNAS.* – 2012. – V. 109, № 16. – P. 6325–6330.

Транслитерация русских источников

1. *Bokhan N.A., Nevidimova T.I.* [Interrelationship of level of sex hormones, response to pheromones and production of interleukins with risk of formation of drug dependence]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy]. 2015; 59, 3: 44–46. (In Russ.).
2. *Davydova T.V., Vetrile L.A., Nevidimova T.I., Vetlugina T.P., Fomina V.G., Zakharova I.A., Batukhtina E.I., Bokhan N.A.* [Ratio of antibodies to neurotransmitters in the serum of students, occasional drug users]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2014; 157, 3: 309–312. (In Russ.).
3. *Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Savochkina D.N., Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Bokhan N.A.* [Association between pathological olfaction, immunological abnormalities and predisposition to substance use]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2015; 11: 63–67. (In Russ.).

УДК 616.89-008.441.13:616-092
ББК 56.142+53.151

АНТИТЕЛА К ДОФАМИНУ И ГЛУТАМАТУ КАК ФАКТОРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АДДИКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВАМ

Давыдова Т. В.^{1*}, Ветрилэ Л. А.¹,
Невидимова Т. И.², Фомина В. Г.¹,
Мастерова Е. И.², Бохан Н. А.²,
Захарова И. А.¹, Савочкина Д. Н.²

¹ ФГБНУ НИИ патологии и патофизиологии
125315, Москва, ул. Балтийская, 8

² НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Цель исследования – изучение содержания аутоантител к дофамину и глутамату в сыворотках крови студентов-добровольцев, проявляющих интерес и имеющих эпизодический опыт употребления каннабиноидов и амфетаминов и не употребляющих или полностью отвергающих психоактивные вещества. В группе риска по формированию зависимости от психоактивных веществ было отмечено существенное снижение уровня антител к дофамину и глутамату по сравнению с группой студентов-добровольцев, не употреблявших психоактивные вещества. **Ключевые слова:** аддиктивные расстройства, наркомания, антитела, дофамин, глутамат.

ANTIBODIES TO DOPAMINE AND GLUTAMATE AS ADDICTION PREDISPOSING FACTORS. Davydova T. V.¹, Vetrile L. A.¹, Nevidimova T. I.², Fomina V. G.¹, Masterova E. I.², Bokhan N. A.², Zakharova I. A.¹, Savochkina D. N.² ¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. *Baltiyskaya Street 8, 125315, Moscow, Russian Federation.* ²Mental Health Research Institute. *Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.* The purpose of research was study of the content of autoantibodies to glutamate and dopamine in the blood serum of student volunteers with an interest and experience with episodic use of cannabis and amphetamines and students who do not use or completely reject psychoactive substances. In the group of risk for substance dependence development a significant reduction in the level of antibodies to dopamine and glutamate was observed in comparison with a group of student volunteers who did not use psychoactive substances. **Keywords:** addictive disorders, drug addiction, antibodies, dopamine, glutamate.

Известно, что важную роль в развитии различных форм аддиктивных расстройств играют как социальные, так и нейробиологические факторы. В настоящее время основные усилия сконцентрированы на социальной профилактике, лечении и реабилитации пациентов с наркотической зависимостью. Разработка новых технологий на основе фундаментальных нейробиологических подходов к персонализированной профилактике, диагностике и лечению наркотической зависимости является первоочередной задачей современной медицины.

* Давыдова Татьяна Викторовна, д.м.н., г.н.с., e-mail: dav-ta@yandex.ru

Одним из аспектов ранней индивидуально-ориентированной профилактики является поиск новых молекулярных и психофизиологических биомаркеров наркотической зависимости, среди которых особое место занимают нейротрансмиттерные системы головного мозга, играющие ключевую роль в механизмах развития зависимости от психоактивных веществ и их связь с иммунной системой. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о модуляции функции физиологически активных соединений, таких как нейромедиаторы, нейропептиды, гормоны специфическими антителами [2]. Установлена тесная взаимосвязь между нарушением функции нейромедиаторных систем и индукцией аутоантител к ним при различных формах патологии ЦНС [2].

В связи с этим несомненный интерес представляет поиск новых молекулярных маркеров предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ среди антител к нейромедиаторам, которые могут отражать особенности состояния нейрорегуляторных систем, участвующих в механизмах развития болезней зависимости. Психоактивные вещества (наркотики, алкоголь и др.), способные вызывать развитие синдрома зависимости, обладают общим звеном механизма действия. Ключевую роль в механизмах развития зависимости от психоактивных веществ играет значительная перестройка в дофаминовой нейромедиации в мезолимбических структурах мозга, участвующих в формировании мотиваций и влечения [1]. Дофаминовая нейромедиаторная система тесно связана с глутаматергической системой в головном мозге [5].

В связи с этим **целью** настоящей работы было изучение содержания аутоантител к дофамину и глутамату в сыворотках крови студентов-добровольцев, проявляющих интерес и имеющих эпизодический опыт употребления каннабиноидов и амфетаминов и отвергающих прием или не употребляющих психоактивные вещества.

Материалы и методы. Обследовано 89 студентов-добровольцев средних специальных и высших учебных заведений г. Томска и г. Югры. Исследование проведено на базе отделения аддиктивных состояний и лаборатории клинической психонейроиммунологии НИИ психического здоровья. Критериями включения в обследование были письменное информированное согласие добровольца на участие в исследовании и возраст 18—28 лет. Критериями исключения были наличие психических расстройств, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения. По результатам психологического, клинического и лабораторного обследования было сформировано три исследовательских группы.

В первую группу вошли 25 студентов (18 мужского и 7 женского пола) с эпизодическим употреблением наркотиков, преимущественно каннабиноидов и амфетаминов, которые были отнесены к группе риска по формированию зависимости от психоактивных веществ. Во вторую группу было включено 11 студентов (все мужского пола), полностью отвергающих употребление психоактивных вещества (группа «абстинентов»). Третью контрольную группу составили 53 студента (38 мужского и 15 женского пола), не употребляющих психоактивные вещества (группа «относительных абстинентов»). Кровь для исследования у добровольцев брали однократно.

Антитела к нейромедиаторам дофамину и глутамату определяли методом твердофазного ИФА (ELISA) на полистироловых 96-луночных планшетах, сенсублизированных тест-антигеном. В качестве тест-антигена использовали конъюгаты нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Конъюгированные антигены дофамин-БСА синтезировали с использованием диазотированного белка [4]. Конъюгат глутамат-БСА синтезировали с помощью глутарового альдегида [3]. Тест-антиген вносили в объеме 100 мкл в лунки планшета (Costar, USA) в конечной концентрации 0,3 мкг/лунку. Через 18 часов инкубации при температуре 4⁰ С планшеты 4—5 раз промывали физиологическим раствором с 0,05 % твином-20. Тестируемые сыворотки вносили в объеме 100 мкл в 0,05 М фосфатно-солевом буферном растворе pH 7,4 с 0,05 % твином-20 в конечном разведении 1:50. После инкубации в течение 1 часа при температуре 37⁰ С планшеты промывали физиологическим раствором с 0,05 % твином-20 3—4 раза и обрабатывали вторичными антителами к IgG человека, мечеными пероксидазой хрена (фирма «Sigma», USA), в разведении 1:2000. После часовой инкубации в термостате при 37⁰ С планшеты промывали 3—4 раза физиологическим раствором с 0,05 % твином-20 и в лунки добавляли по 100 мкл субстратной смеси, содержащей равные объемы 0,2 М раствора Na₂HPO₄·2H₂O и 0,1 М раствора лимонной кислоты, 8 мг о-фенилдиамина, 8 мкл 33 % раствора H₂O₂. После часовой инкубации в темноте при комнатной температуре реакцию останавливали 6 н. H₂SO₄. Содержание антител в каждой лунке оценивали по оптической плотности сыворотки при λ=492 нм с использованием считывающего устройства «Mini-reader» («ImmunoChem-2100», USA) и выражали в условных единицах активности, показателем, представляющим отношение оптической плотности сыворотки крови каждого больного к среднему значению сывороток крови здоровых доноров.

Полученные данные статистически обрабатывали по алгоритмам программы «Statistica 6.0» с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимались равными 0,05. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M – среднее, SEM – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение. В сыворотках крови студентов-добровольцев, демонстрирующих различный интерес к психоактивным веществам (алкоголю, каннабиноидам и амфетамину), обнаружены аутоантитела к дофамину и глутамату. Различия, выявленные в группе здоровых лиц, имеющих опыт эпизодического употребления каннабиноидов и амфетаминов, а также в группах «абсолютных абстинентов», полностью отвергающих прием психоактивных веществ, в том числе алкоголя, и здоровых лиц, являющихся «относительными абстинентами» по уровню аутоантител к дофамину и глутамату в сыворотках крови, представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Содержание аутоантител к дофамину и глутамату в сыворотках крови студентов-добровольцев в зависимости от их интереса к употреблению психоактивных веществ

Группа	Число обследованных	Содержание аутоантител к нейромедиаторам (К, усл. ед.)	
		дофамину	глутамату
Здоровые лица с эпизодическим употреблением каннабиноидов и амфетаминов	25	0,79±0,04 * p<0,05 ## p<0,01	0,88±0,08 * p<0,05 # p<0,05
Здоровые лица, «абсолютные абстиненты»	11	1,12±0,09	1,09±0,09
Контрольная группа здоровых лиц, «относительные абстиненты»	53	0,99±0,05	1,02±0,05

Примечание. Уровень достоверности: * p<0,05, по сравнению с группой здоровых лиц, «относительных абстинентов»; #p<0,05, ## p<0,01 по сравнению с группой здоровых лиц, «абсолютных абстинентов».

Как видно из таблицы, в группе студентов, которые эпизодически пробовали каннабиноиды или амфетамины, наблюдали снижение аутоантител к дофамину на 20 % и к глутамату на 14 % по сравнению со здоровыми лицами, являющимися «относительными абстинентами».

Группа студентов, являющихся «абсолютными абстинентами», характеризовалась повышенными уровнями в сыворотке крови аутоантител к дофамину на 30 % и к глутамату на 20 % по сравнению с группой студентов, эпизодически проявляющих интерес к психоактивным веществам. Различий в содержании аутоантител к дофамину и глутамату в сыворотках крови «абсолютных абстинентов» и «относительных абстинентов» не выявлено. Однако следует отметить, что небольшое количество студентов «абсолютных абстинентов» не позволило получить различия между ними и здоровыми лица-

ми «относительными абстинентами», хотя прослеживается тенденция к повышению содержания аутоантител к дофамину и глутамату в группе «абсолютных абстинентов».

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено существенное снижение аутоантител к дофамину и глутамату у студентов, проявляющих интерес к психоактивным веществам и имеющим с ними эпизодический контакт, по сравнению со студентами «абсолютными и относительными абстинентами». Полученные данные можно рассматривать как отражение нейроиммунных взаимодействий между дофаминергической и тесно связанной с ней глутаматергической системой, а также аутоантителами к этим нейромедиаторам. Известно, что эти нейромедиаторные системы являются основными в развитии болезни зависимости [1]. По всей вероятности, сниженные уровни антител к дофамину и глутамату в группе студентов, эпизодически употреблявших психоактивные вещества, могут соответствовать низким уровням соответствующих медиаторов в мезолимбических структурах мозга и повышенной потребности в стимуляции их выработки этими веществами. Полученные результаты указывают на вовлеченность аутоантител к дофамину и глутамату в механизмы развития предрасположенности к болезням зависимости и свидетельствуют о возможности их использования в качестве биомаркеров риска развития зависимости от психоактивных веществ, что в дальнейшем может использоваться в разработке подходов к индивидуально-ориентированной профилактике аддиктивных расстройств.

Работа поддержана грантом РФНФ № 16-06-00617.

Л и т е р а т у р а

1. Анохина И. П. Дизрегуляторные расстройства дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и наркоманиях и их коррекция антидепрессантами // Дизрегуляторная патология. – М. : Медицина, 2002. – С. 329–341.
2. Евсеев В. А. Нейроиммунология. Нейроиммунопатология. Перспективы иммунотерапии // Патогенез. – 2008. – № 2. – С. 4–8.
3. Melmon K. L., Wenstein Y., Bourne H. R. et al. The pharmacological effects of conjugates of pharmacologically active amines to complex or simple carriers: a new class of drug // Mol. Pharmacol. – 1976. – V. 12, № 5. – P. 701–710.
4. Peskar B., Spector S. Serotonin: Radioimmunoassay // Science. – 1973. – Vol. 179, № 80. – P. 1340–1341.
5. Trudeau L.-E. Glutamate co-transmission as emerging concept in monoamine neuron function // J. Psychiatry Neurosci. – 2004. – Vol. 29, № 4. – P. 296–310.

Транслитерация русских источников

1. Anokhina I.P. [Disregulatory disorders of dopamine neurotransmitter systems in alcoholism and drug addiction and their antidepressant correction]. Moscow: Medicina; 2002; 329–341. (In Russ.).
2. Evseyev V.A. [Neuroimmunology. Neuroimmunopathology. Prospects for immunotherapy]. Patogenez [Pathogenesis]. 2008; 2: 4–8. (In Russ.).

УДК 616.895.8:616.895.1
ББК 56.145.51+56.145.6+53.7

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ПРОТЕОМОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И БИПОЛЯР- НЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАС- СТРОЙСТВОМ

Смирнова Л. П. *, Логинова Л. В.,
Дмитриева Е. М., Серёгин А. А.,
Семке А. В., Симуткин Г. Г., Иванова С. А.

НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

В статье представлены предварительные результаты сравнительного протеомного анализа белкового спектра сыворотки крови больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством в сравнении со здоровыми донорами. В результате масс-спектрометрического анализа выявлены 2 белка, встречающиеся только у больных биполярным аффективным расстройством: белок 12, содержащий анкириновые повторы – 235507 Да и плектин – 531466 Да, и 4 белка, специфичных для больных шизофренией: рецепторная тирозинкиназа (EC 2.7.10.2) – 128263 Да, ядерный клеточно-специфичный эпителиальный гаплоидный белок 1 – 25933 Да, гамма-актин гладких мышц – 41850 кДа и белок с неизвестными функциями: гипотетический белок LANCL1 – 45711 Да. Выявленные белки могут являться потенциальными патогенетическими маркерами данных психических расстройств. **Ключевые слова:** шизофрения, биполярное аффективное расстройство, протеомика, биомаркеры, сыворотка крови.

THE FIRST RESULTS OF COMPARISON OF BLOOD SERUM PROTEOMES OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER. Smirnova L. P., Loginova L. V., Dmitrieva E. M., Seregin A. A., Semke A. V., Simutkin G. G., Ivanova S. A. *Mental Health Research Institute. Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation.* The article presents the preliminary results of a comparative proteomic analysis of blood serum proteins in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder compared to healthy donors. As a result of mass spectrometry analysis two proteins were revealed, which are found only in patients with bipolar affective disorder: ankyrin repeat domain-containing protein 12 – 235507 Da and plectin – 531466 Da. In addition, four proteins have been identified that are specific to patients with schizophrenia: protein-tyrosine kinase (EC.2.7.10.2) – 128263 Da, haploid germ cell-specific nuclear protein 1 – 25933 Da, smooth muscle gamma actin – 41850 Da and protein with unknown functions; hypothetical protein LANCL1 – 45711 Da. The detected proteins may be potential pathogenetic markers of these mental disorders. **Keywords:** schizophrenia, bipolar affective disorder, proteomics, biomarkers, serum.

Введение. В настоящее время активно развиваются новые подходы к диагностике психических заболеваний, использующие достижения и методы современной науки – протеомики. Протеомика ставит своей целью исчерпывающую идентификацию всей совокупности белков человеческого организма [8]. Понимание протеомных

процессов на уровне организма необходимо для раскрытия неясных страниц патогенеза и будет способствовать появлению новых методов диагностики психических расстройств, а также анализа возможных перспективных мишеней для новых лекарственных препаратов [15].

В основе шизофрении, и в определённой мере других эндогенных психозов, наблюдается нарушение процессов синаптической передачи, приводящее к повреждению нейронов и их дисфункции. Генетические исследования показали, что локус 18p11 ответствен за возникновение биполярного аффективного расстройства (БАР) и шизофрении [3]. Ученые из Сингапура выявили 9 общих генов, предположительно лежащих в основе возникновения шизофрении и БАР [17]. На начальных этапах заболевания шизофрения и БАР имеют сходную клиническую картину. Но исход заболеваний разный: для шизофрении характерно разрушение эмоций и способностей, ведущее к формированию дефекта личности и инвалидизации, при БАР в период ремиссий не наблюдается дефекта психических функций и снижения интеллекта.

Трудности в создании новых эффективных методов диагностики и лечения этих тяжёлых психических заболеваний связаны с недостаточным пониманием молекулярных механизмов этих расстройств. Согласно мнениям зарубежных исследователей, прогресс в области лечения и диагностики этих заболеваний будет связан с протеомными, метаболомными исследованиями и поиском биомаркеров эндогенных психических расстройств [19]. В последние годы резко повысился интерес к протеомным исследованиям психических расстройств и стали интенсивно проводиться исследования в этом направлении [13, 14]. Но эти работы в основном выполнены на материале из ткани мозга умерших больных [16]. По протеомному анализу сыворотки или плазмы больных с психическими расстройствами имеются единичные статьи [12], в основном представленные работами по шизофрении. Однако поиски ключевого регуляторного белка данных расстройств либо белка, являющегося маркером этих болезней, пока не привели к результатам. Анализ состояния исследований в области протеомных исследований психических расстройств свидетельствует об актуальности проблемы, ее приоритетности и нерешенности заявляемых задач. Выявление белка-маркера или регуляторных белков, участвующих в патогенезе шизофрении и других психических расстройств, в доступном для использования в диагностических целях биоматериале – сыворотке крови – максимально приблизит нас к пониманию специфичных патогенетических механизмов этих расстройств и может послужить основой для дифференциальной диагностики различных эндогенных психозов.

* Смирнова Людмила Павловна, к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Целью данного исследования является сравнительный протеомный анализ белков сыворотки крови больных шизофренией и БАР.

Материалы и методы. В работе был проанализирован белковый спектр сыворотки крови 54 человек. Из числа обследуемых 34 человека проходили курс стационарного лечения в клиниках НИИ психического здоровья. Из них 15 человек имели диагноз параноидная шизофрения, 7 – простая шизофрения, 12 – БАР. Группу контроля составили 20 психически и соматически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми группами. Отбор здоровых лиц проводили, используя углубленный опрос с помощью «Анкеты обследования здоровых лиц».

Диагнозы были выставлены врачами-психиатрами клиник НИИ психического здоровья в соответствии с международным классификатором МКБ-10. Все больные и испытуемые из контрольной группы дали информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья и в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включающих людей.

У обследуемых лиц забирали кровь из локтевой вены утром натощак. Для взятия крови использовались пробирки типа Vacuette с активатором образования сгустка. Для отделения сыворотки кровь центрифугировали при 2000 г 20 минут с охлаждением. С целью отделения 6 мажорных белков исследуемую сыворотку крови подвергали аффинной хроматографии. Анализ белков в сыворотке осуществляли с использованием метода электрофоретического разделения в 12-процентном полиакриламидном геле по методу Laemmli и окрашивали гель красителем Кумасси бриллиантовый синий. Для проведения масс-спектрометрического анализа бэндов электрофоретического разделения белков проводили трипсинолиз и экстракцию пептидов из геля.

Масс-спектрометрический анализ был проведён в ИБМХ (Москва). Полученную смесь пептидов перед введением в масс-спектрометр разделяли ВЭЖХ на колонке Zorbax 300SB-C18 (5 мкм) 150x0,3 мм (Agilent Technologies) с использованием капиллярного хроматографа 1200 Series (Agilent Technologies) и скоростью элюции 5 мкл/мин. Для работы использовали масс-спектрометр Thermo Scientific LTQ Velos.

Идентификацию белков проводили путем поиска совпадения значений экспериментальных масс с массами белков, аннотированных в соответствующих базах данных с использованием программного обеспечения Mascot Ver. 2.1 (Matrix Science).

Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA, версия 8.0. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический точный критерий Фишера с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение. Вертикальный электрофорез (1D-SDS PAGE) является первым этапом в исследовании различий в протеоме больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством в сравнении со здоровыми донорами. В предыдущих работах было показано наличие достоверных различий в спектрах распределения белков, проведённого методом 1D-SDS PAGE между исследуемыми группами, значения точного критерия Фишера с поправкой Йетса были оценены от 0,05 до 0,001 [5, 6, 4]. Следующим этапом работы было проведение идентификации белков из области белкового спектра, показавших достоверные различия с применением масс-спектрометрии с ионизацией белков в электросрее. В результате сопоставления индивидуальных протеомов исследованных лиц и идентификации белков с помощью ресурса Mascot (www.matrixscience.com) («Matrix Science», США) в группе пациентов по сравнению с контролем и групп между собой идентифицированы белки сыворотки крови, встречающиеся только у больных шизофренией или БАР.

В таблице 1 представлены белки, обнаруженные в сыворотке крови больных БАР.

Таблица 1
Белки, выявленные в сыворотке крови только больных биполярным аффективным расстройством

Молекулярная масса, Да	Score	Международное название белка	Код белка
531466	45	Плектин (Plectin)	Q15149 PLEC_HUMAN
235507	48	Домен анкириновых повторов, содержащий белок 12 (Ankyrin repeat domain-containing protein 12)	Q6UB98 ANR12_HUMAN

Примечание. Score – вероятность выявления данного белка, определяемая по количеству перекрывающихся с искомым пептидов в исследуемом образце (представлены белки, имеющие Score больше 45).

У больных БАР выявлен домен анкириновых повторов, содержащий белок 12 – белок с молекулярной массой 235507 Да. Частота обнаружения этого белка у здоровых лиц – 0,000; у больных – 0,375. Известно, что анкириновые белки – фрагменты из 33 аминокислотных остатков, состоящие из двух альфа-спиралей, разделённых петлями. Домен анкириновых повторов, содержащий белок 12, содержится в клеточном ядре и участвует в активации комплекса ядерных рецепторов [23]. Домены, содержащие анкириновые повторы, опосредуют разнообразные белок-белковые взаимодействия.

Белки, содержащие домены из анкириновых повторов, выполняют самые разные функции: участие в формировании транскрипционных комплексов, инициирование иммунологических реакций, биогенез и сборка катионных каналов в мембранах, регулирование некоторых стадий клеточного цикла, симбиотические взаимодействия и многие другие процессы [1]. Мутации генов, кодирующих анкириноподобные белки, могут вызывать дефекты в экспрессии генов, что приводит к различным заболеваниям. Связь анкиринов с БАР уже показана; так, например, ген анкирина G, выполняющего множество разнообразных функций в ЦНС, ассоциирован с БАР, хотя патогенетический механизм этой связи остаётся неизвестным [18]. Кроме того, в 2011 г. появилась информация, что некоторые анкирины связывают плектин и филамин С [20]. Обнаружение в сыворотке больных БАР доменов, содержащих анкириновые повторы, указывает, прежде всего, на активацию клеточного метаболизма в патогенезе заболевания.

В сыворотке крови больных БАР выявлена экспрессия белка плектина 531466 Да. Частота обнаружения этого белка у здоровых лиц – 0,200; у больных – 0,500. Плектин – белок промежуточных филаментов, впервые был выделен из клеток глиомы. В этих клетках он связан с виментином в соотношении приблизительно 1:20. Он обеспечивает связь основных компонентов цитоскелета: микротрубочек, микрофиламентов и промежуточных филаментов. Кроме того, плектин обеспечивает связь цитоскелета и плазматической мембраны, участвуя в формировании десмосом и гемидесмосом. *In vitro* плектин может вызывать образование пучков виментиновых филаментов. Также плектин связывает мышечные белки, такие как актин мембранных комплексов в мышцах, и то же является структурной составляющей мышц. Мутации в плектине приводят к таким заболеваниям, как буллезный эпидермолиз и мышечная дистрофия. Было показано, что у мышей, лишенных плектина, наблюдаются серьезные нарушения структуры мышц, а в культивируемых фибробластах, полученных из таких мышей, были обнаружены значительные изменения архитектуры и динамики актинового цитоскелета [11].

Выход белков цитоскелета в сыворотку крови возможен только при разрушении клеток, однако имеются доказательства повреждения эндотелия и ГЭБ при шизофрении, при котором большая роль отводится лейкоцитарным ферментам [2]. Подобное может происходить и при БАР. Кроме того, известно, что точечные мутации в плектин-связывающих белках группы неспирининов характерны для БАР [21].

В сыворотке крови больных шизофренией выявлены 4 специфических белка (табл. 2).

Таблица 2
Белки, выявленные в сыворотке крови
только больных шизофренией

Молекулярная масса, Да	Score	Международное название белка	Код белка
128263	57	Тирозинкиназа (EC 2.7.10.2) Protein-tyrosine kinase	A35962 HUMAN
45711	73	Гипотетический белок LANCL1 (Hypothetical protein LANCL1)	Q86VR7 HUMAN
41850	68	Актин гладкой мышцы (Smooth muscle gamma actin)	P63267 HUMAN
25933	61	Ядерный клеточно-специфичный эпителиальный гаплоидный белок 1 (Haploid germ cell-specific nuclear protein 1)	Q75WM6 HUMAN

Примечание. Score – вероятность выявления данного белка, определяемая по количеству перекрывающихся с искомым пептидов в исследуемом образце (представлены белки, имеющие Score больше 45).

Выявленная в сыворотке крови больных шизофренией тирозинкиназа (EC 2.7.10.2) – нерцепторная тирозинкиназа, которая участвует в ключевых процессах, связанных с ростом клеток, таких как клеточная подвижность, адгезия, эндоцитоз, а также в ремоделировании цитоскелета в ответ на внеклеточные стимулы. В головном мозге тирозинкиназа может регулировать нейротрансмиссию путем фосфорилирования белков в синапсах.

Охарактеризовано 8 различных классов нерцепторных протеин-тирозининовых киназ, выделенных на основе структурных и функциональных сходств и варьирующих по молекулярной массе от 100 до 150 кДа [26]. Активация нерцепторных киназ происходит в результате ассоциации рецепторов с внеклеточными лигандами или компонентами клеточной адгезии на определенных этапах клеточного цикла. Эти молекулы появляются при активации всех кальций-зависимых процессов, запускаемых в том числе и окислительным стрессом, принимающим участие в патогенезе шизофрении [9, 10]. Участие в регуляции клеточной адгезии и моторики происходит посредством фосфорилирования ключевых регуляторов этих процессов, таких, например, как CRK, CRKL (белки, содержащие несколько SH2- и SH3-доменов, связывающие тирозин-фосфорилированные белки), CRK и CRKL-белки участвуют в сигнальном каскаде рилина. Вовлечённость рилина в патогенез шизофрении и БАР не подлежит сомнению. Также известно, что одна из разновидностей цитоплазматической тирозинкиназы участвует в ремоделировании актина путём фосфорилирования тирозинового остатка белков, контролирующей динамику цитоскелета, напрямую связывая F-актин и актин цитоскелета.

С молекулярной массой 45711 Да нами был выявлен гипотетический белок LANCL1. «Hypothetical protein» – «возможно существующий», «гипотетический» белок. Данное название чаще всего используется в базах данных, когда во время анализа генома при идентификации гена находят «open reading frame» (открытая рамка считывания), при этом в базе данных не содержится белка, который можно соотнести с таким сиквенсом, и не известно транскрибируется ли этот сиквенс вообще. Иногда также, при построении схемы какой-то цепи реакций, полная структура которой не известна, в нее вводят такой «hypothetical enzyme/protein», т. е. существование такого белка «предсказывается», но в действительности такой белок не известен, или не известно, какой именно белок выполняет данные функции. В связи с развитием протеомики открыто много белков с не выявленной функцией.

В сыворотке крови больных шизофренией также выявлен актин гладкой мышцы 41850 Да. Альфа-актин-3 или гамма-актин-2 – другие названия этого белка. Это АТФ и нуклеотид-связывающий белок. Это высококонсервативный белок, который участвует в различных типах клеточной моторики и экспрессируется во всех эукариотических клетках. Этот тип актина осуществляет механизм клеточной миграции: регулирует механизм процесса, с помощью которого популяции клеток подвергаются направленному движению. Гамма-актин непосредственно участвует в процессе мышечного сокращения и положительно регулирует генную экспрессию всех участвующих в этом процессе белков [22].

Неоднократно предполагалось, что в процессе развития шизофрении происходит повреждение различных актинов, возможно, это связано с образованием аутоантител к нервным и мышечным волокнам, в состав которых входят различные разновидности актина [7]. Возможно, что именно вследствие этого актины появляются в плазме крови. В последнее время опубликованы работы, говорящие о том, у больных шизофренией вследствие дисфункции между медиаторами, обеспечивающими нормальный баланс всех эндотелий-зависимых процессов, выявлен симптомокомплекс эндотелиальной дисфункции. В основе гиперактивации эндотелия лежит возрастание продукции медиатора эндотелий-опосредованных сосудистых реакций NO, что играет важную роль в патогенезе нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера при шизофрении [2]. Список актин-связывающих белков постоянно расширяется, а значительный интерес к их исследованиям определяется вовлеченностью актин-связывающих белков в клеточный морфогенез и различные патологические процессы.

Полученные нами результаты по обнаружению разных видов актинов совпали с результатами исследования учёных Института биотехнологии и отделения биохимии, Кембриджский центр протеомики, проводимого совместно с отделением психиатрии и психотерапии Кельнского университета [24]. Они также обнаружили увеличение экспрессии актинов в эритроцитах крови больных шизофренией.

В сыворотке крови больных шизофренией был идентифицирован ядерный клеточно-специфичный эпителиальный гаплоидный белок 1 с молекулярным весом 25933 Да. Альтернативные названия белка: гистон H1t2 или Haspin – сокращённое название от гаплоидный ядерный белок зародышевых клеток, специфичных киназе. Он необходим для правильной перестройки клеток и конденсации ДНК во время сперматогенеза. Выполняет связывающую функцию в двухцепочечной и одноцепочечной ДНК, АТФ и протамин 1 [25].

Впервые обнаружена экспрессия белка Haspin избирательно в семенниках. Позднее, в более низких концентрациях, он был обнаружен в тимусе, костном мозге, печени плода и других тканях плода, а также во всех пролиферирующих протестированных клетках. Каталитический домен белка содержит только 3 консенсусных субдоменов (I-III) вместо нормальных 12. Данный белок экспрессируется исключительно в гаплоидных зародышевых клетках, локализуется только в их ядрах.

Исследования Н. Tanaka et al. (2006) по клонированию гена Haspin, кодирующего ядерный клеточно-специфичный эпителиальный гаплоидный белок 1, показали, что данный белок обладает протеинкиназной (серин/треонинкиназой) активностью и участвует в пролиферации и дифференцировке гаплоидных зародышевых клеток [25]. Серин/треонинкиназные рецепторы играют важную роль в регуляции клеточной пролиферации, запрограммированной гибели клеток (апоптоз), дифференцировке клеток и эмбрионального развития. Таким образом, ген Haspin, вероятно, является важным звеном в регулировании диплоидных, гаплоидных клеточных дифференцировок, а также процесса пролиферации и апоптоза в различных тканях.

Заключение. Таким образом, в результате сравнительного протеомного анализа белкового спектра сыворотки крови больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством в сравнении со здоровыми донорами был выявлен ряд белков, специфичных только для одного заболевания. Обнаружены 2 белка, экспрессированных у больных биполярным аффективным расстройством: белок 12, содержащий анкириновые повторы – 235507 Да и плектин – 531466 Да, и 4 белка, специфичных для боль-

ных шизофренией: нерецепторная тирозинкиназа (ЕС 2.7.10.2) – 128263 Да, ядерный клеточно-специфичный эпителиальный гаплоидный белок 1 – 25933 Да, гамма-актин гладких мышц – 41850 Да и белок с неизвестными функциями: гипотетический белок LANCL1 – 45711 Да. Выявленные белки указывают на активацию клеточного метаболизма у данных групп больных, косвенно свидетельствуют о наличии симптомокомплекса эндотелиальной дисфункции и активации окислительного стресса. При увеличении количества обследуемых лиц и групп сравнения можно предположить использование выявленных белков в качестве потенциальных патогенетических маркеров этих расстройств.

Авторы работы выражают благодарность коллективу лаборатории системной биологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича» под руководством д.м.н. В. Г. Згоды за масс-спектрометрический анализ образцов сыворотки крови для данного исследования.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-15-00480 «Поиск ключевых биомаркеров патогенеза социально значимых эндогенных психических расстройств» 2014-2016 гг.

Литература

- Воронин Д. А., Киселева Е. В. Функциональная роль белков, содержащих анкириновые повторы // Цитология. – 2007. – Т. 49, № 6. – С. 989–999.
- Говорин Н. В., Васильева А. И. Показатели эндотелиальной дисфункции и нейромаркеры в сыворотке крови пациентов с первым психотическим эпизодом // Социальная и киническая психиатрия. – 2011. – № 1. – С. 29–33.
- Голимбет В. Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – Т. 103, вып. 3. – С. 58–63.
- Дмитриева Е. М., Смирнова Л. П., Логинова Л. В., Серегин А. А., Дмитриева Е. Г., Иванова С. А. Анализ различий в электрофоретическом распределении белков сыворотки крови больных шизофренией и здоровых лиц // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3 (49). – С. 209–210.
- Логинова Л. В., Смирнова Л. П., Коваль В. В., Фёдорова О. С., Семке А. В., Иванова С. А. Масс-спектрометрический анализ белков сыворотки крови больных шизофренией // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 63–68.
- Логинова Л. В., Смирнова Л. П., Серегин А. А., Дмитриева Е. М., Мазин Е. В., Симуткин Г. Г. К вопросу поиска биомаркёров при биполярном аффективном расстройстве // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3 (49). – С. 139–141.
- Морковкин В. М., Картелишев А. В. Патохимия шизофрении. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
- Сарвилина И. В., Каркищенко В. Н., Горшкова Ю. В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – С. 368–369.
- Смирнова Л. П., Кротенко Н. В., Кротенко Н. М., Логинов Л. В., Духан М. В., Иванова С. А., Мальцева Ю. Л. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных психическими и неврологическими расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С. 133–135.
- Boskovic M., Vovk T. et al. Oxidative Stress in Schizophrenia // Current Neuropharmacology. – 2011. – V. 9. – P. 301–312.
- Castañón M. J., Walko G., Winter L. et al. Plectin-intermediate filament partnership in skin, skeletal muscle, and peripheral nerve // Histochem. Cell. Biol. – 2013. – V. 140. – P. 33–53.
- Domenici E. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections // PLoS. – 2010. – № 5. – P. 30–32.
- Dudley E., Hassler F., Thome J. Profiling for novel proteomics biomarkers in neurodevelopmental disorders // Expert. Rev. Proteomics. – 2011. – V. 8. – P. 127–136.
- English J. A., Lakhan S. E., Kramer A. S. The Neuroproteomics of Schizophrenia // Biol. Psychiatry. – 2010. – № 10. – P. 692–693.
- Filiou M. D., Turck C. W., Martins-de-Souza D. Quantitative proteomics for investigating psychiatric disorders // Proteomics Clin. Appl. – 2011. – V. 5, № 1–2. – P. 38–49.
- Föcking M., Dicker P., English J. A. et al. Common proteomic changes in the hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder and particular evidence for involvement of cornu ammonis regions 2 and 3 // Arch. Gen. Psychiatry. – 2011. – V. 68. – P. 477–488.
- Lee K. W., Woon P. S., Teo Y. Y., Sim K. K. Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: what have we learnt? // Neurosci Biobehav. Rev. – 2012. – № 5. – P. 68–71.
- Leussis M. P., Madison J. M., Petryshen T. L. Ankyrin 3: genetic association with bipolar disorder and relevance to disease pathophysiology // Biol. Mood Anxiety Disord. – 2012. – <http://www.biolumoodanxietydisord.com>
- Martins-de-Souza D., Guest P. C., Rahmoune H., Bahn S. Proteomic approaches to unravel the complexity of schizophrenia // Expert. Rev. Proteomics. – 2012. – V. 9, № 1. – P. 97–108.
- Maiweilidan Y., Klauza I., Kordeli E. Novel interactions of ankyrins-G at the costameres: the muscle-specific Obscurin. Titin-Binding-related Domain (OTBD) binds plectin and filamin C // Exp. Cell. Res. – 2011. – V. 317. – P. 724–736.
- McKernan D. P., Dennison U., Gaszner G. et al. Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype // Transl. Psychiatry. – <http://www.nature.com/tp/archive/index.html>
- Miwa T., Manabe Y., Kurokawa K. et al. Structure, chromosome location, and expression of the human smooth muscle (enteric type) gamma-actin gene: evolution of six human actin genes // Mol. Cell. Biol. – 1991. – V. 11. – P. 3296–3306.
- Powell J. A., Settasatian C., Lower K., Callen D. ANKRD11 and ANKRD12 are novel 9kb genes encoding nuclear-located proteins with ankyrin domains // Submitted (AUG-2003) to the EMBL/GenBank/DBJ databases.
- Prabakaran S. et al. 2-D DIGE analysis of liver and red blood cells provides further evidence for oxidative stress in schizophrenia // J. Proteome Res. – 2007. – V. 6, № 1. – P. 141–149.
- Tanaka H., Matsuoka Y. et al. Expression profiles and single-nucleotide polymorphism analysis of human HANP1/H1T2 encoding a histone H1-like protein // Int. J. Androl. – 2006. – V. 29. – P. 353–359.
- Taniguchi T. Cytokine signaling through nonreceptor protein tyrosine kinases // Science. – 1995. – V. 268, № 5208. – P. 251–255.

Транслитерация русских источников

- Voronin D.A., Kiseleva E.V. [Functional role of proteins containing ankyrin repeats]. *Cytologyja* [Cytology]. 2007; 49, 6: 989–999. (In Russ.).
- Govorin N.V., Vasilieva A.I. [Indicators of endothelial dysfunction in the blood serum and neuromarkers of patients with the first psychotic episode]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija* [Social and Clinical Psychiatry]. 2011; 1: 29–33. (In Russ.).

3. Golimbet V.E. [The genetics of schizophrenia]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni C. C. Korsakova* [S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2003; 103, 3: 58—63. (In Russ.).
4. Dmitrieva E.M., Smirnova L.P., Loginova L.V., Seregin A.A., Dmitrieva E.G., Ivanova S.A. [The analysis of differences in electrophoretic distribution of proteins in blood serum of patients with schizophrenia and in healthy persons]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Bulletin of Ural Medical Academic Science]. 2014; 3(49): 209—210. (In Russ.).
5. Loginova L.V., Smirnova L.P., Koval V.V., Fedorova O.S., Semke A.V., Ivanova S.A. [Mass-spectrometric analysis of serum proteins in patients with schizophrenia]. *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk* [Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2011; 31, 6: 63—68. (In Russ.).
6. Loginova L.V., Smirnova L.P., Seregin A.A., Dmitrieva E.M., Mazin E.V., Simutkin G.G., Ivanova S.A. [The problem of the search for biomarkers in bipolar disorder]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Bulletin of Ural Medical Academic Sciences]. 2014; 3(49): 139—141. (In Russ.).
7. Morkovkin V.M., Kartelisev A.V. [Pathochemistry of schizophrenia]. Moscow: Medicina, 1988. 256 p. (In Russ.).
8. Sarvilina I.V., Karkischenko V.N., Gorshkov Y.V. [Interdisciplinary studies in medicine]. Moscow: Tekhnosfera, 2007; 368—369. (In Russ.).
9. Smirnova L.P., Krotenko N.V., Krotenko N.M., Loginova L.V., Dukhan M.V., Ivanova S.A., Maltseva Yu.L. [The activity of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with psychiatric and neurological disorders]. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2008; 1: 133—135. (In Russ.).

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.895.4:168.2
ББК 56.145.8+56.145.6-37

ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ ИПОХОНДРИЧЕСКИХ И АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В КЛИНИКЕ ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ

Платонов Д. Г.*

ГКУЗ КО Кемеровская ОКПБ
650036, Кемерово, ул. Волгоградская, 41

В данной статье автор пытается противопоставить современные классификационные принципы в психиатрии, рассматривающие болезненные состояния как дискретные нозологические единицы, лонгитудинальному подходу к диагностике. На основании 139 наблюдений пациентов с ипохондрическим расстройством, клиническую картину которых определяли тревожные и депрессивные проявления, причем в достаточной степени выраженности для использования их в качестве диагностических критериев, автор выявляет общие механизмы формирования и развития ипохондрических расстройств невротического уровня – от первичных психоадаптационных и психодезадаптационных расстройств через генерализацию тревоги к присоединению новых личностных черт. На основании этих наблюдений автор предлагает в качестве основы терапии патопсихологически ориентированные психотерапевтические методы. Данное исследование является частью более обширного, предпринятого автором для выявления единого подхода к аффективным расстройствам невротического уровня. **Ключевые слова:** пограничные нервно-психические расстройства, невротические состояния, аффективные расстройства, международная классификация болезней, нозологическая принадлежность аффективной патологии.

PROBLEMS OF CLASSIFICATION OF HYPOCHONDRIAC AND AFFECTIVE DISORDERS IN CLINIC OF BORDERLINE STATES. Platonov D. G. *Kemerovo Regional Psychiatric Hospital. Volgogradskaya Street 41, 650036, Kemerovo, Russian Federation.* In this article the author tries to oppose the modern principles of classification in psychiatry, considering disease states as discrete disease entities - longitudinal approach to diagnosis. Based on 139 observations of patients with hypochondriac disorder, the clinical picture of which was determined by anxiety and depressive manifestations and, in its degree sufficient for use as diagnostic criteria, the author reveals the general mechanisms of formation and development of hypochondriac disorders of neurotic level, from primary psychoadaptive and psychodisadaptive disorders, through generalization of anxiety - to addition of new personality traits. Based on these observations, the author suggests, as a basis of therapy, psychotherapeutic methods oriented at pathopsychology. This study is a part of a larger one, where the author attempted to identify a common approach to the affective disorders of neurotic level. **Keywords:** borderline neuropsychiatric disorders, neuroses, affective disorders, International Classification of Diseases, nosology of affective pathology.

* Платонов Дмитрий Геннадьевич, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части. Телефон: +73842771149, E-mail: pdg@kokpb.org

На недавнем съезде психиатров в Казани, прошедшем в сентябре 2015 г., в первый же день его работы Юрий Анатольевич Александровский выступил с весьма примечательным докладом под названием «Нужна ли специализированная психиатрическая помощь для лечения больных пограничными состояниями?» Суть этого доклада (текст его, к сожалению, не был опубликован) состоит в следующем: примерно 50 % пациентов, обращающихся за помощью в соматические поликлиники, при пристальном обследовании обнаруживают целый ряд непсихотических психических расстройств. А потому, по мнению докладчика, основную нагрузку по оказанию помощи этим пациентам должны взвалить на себя врачи общесоматической сети, разумеется, под чуткой курацией ведущих специалистов в области психиатрии. Похожие идеи можно найти и в работах многих других ведущих специалистов в области психиатрии [1, 2, 3]. То есть можно смело предположить, что подобное отношение к лечению больных пограничными нервно-психическими расстройствами является преобладающим в российской психиатрии.

Следует, на наш взгляд, задаться двумя вопросами: в чем причина именно такого отношения к пограничной психиатрии, по сути, выталкивающего ее за пределы психиатрии как таковой? И какие ключевые положения, как нам представляется, отвечали бы конкретным каждодневным задачам, которые стоят перед практикующими врачами, помогающими огромному числу больных, страдающих пограничными нервно-психическими расстройствами?

Современная психиатрическая наука в течение длительного времени требовала ясных и непротиворечивых критериев, на основе которых можно было бы основывать четкие и однозначные клинические рекомендации. Алгоритм таких рекомендаций хорошо известен из медицины соматической: если мы определили у больного определенную совокупность некоторых обязательных симптомов, значит, ему должны быть проведены положенные для этой совокупности дополнительные диагностические мероприятия, а уже в зависимости от их результатов – совершенно обязательный перечень лечебных манипуляций. В психиатрии такого, почти военного детерминизма, можно достичь только на пути максимальной дискретизации нозологических единиц. Причем эти нозологические единицы должны быть универсальными, достаточно однородным и как можно меньше зависящими от этиологии, патогенеза и патокинеза.

Например, депрессивное состояние как таковое. Различающееся только по степени тяжести и наличию либо отсутствию соматических симптомов, не подразделяя аффективную симптоматику на аутохтонную, психотическую, невротическую. Что, в конце концов, почти и получилось в проекте МКБ-11 и в уже существующей американской классификации DSM-V [7]. Казалось бы, цель достигнута, и каждому набору расширительно толкующихся симптомов можно, в полном соответствии с потребностями фармацевтической промышленности, приписать определенный набор лекарственных средств (первого, второго выбора... и т. д.). Но само по себе наличие пограничной психиатрии, с которой постоянно сталкиваются практикующие врачи, и которая включает в сферу своей деятельности до 45 % всех психически больных [5], и которая подразумевает невротический уровень задействованности психики, оказывается препятствием для окончательного торжества принципов классификации. Что же в этом случае делают наши классификаторы? Как уже было сказано выше, – «вытесняют» пограничную психиатрию в соматическую сеть.

Проблема, как нам представляется, состоит в том, что всё большая дискретизация психиатрической нозологии не позволяет сосредоточиться на пролонгированности психического расстройства и видит множество отдельных нозологических единиц там, где имеет место процесс формирования и развития одного заболевания в его характерном патокинезе.

Мы предлагаем рассмотреть наиболее типичный (и несколько упрощенный) алгоритм становления ипохондрического расстройства, который нам удалось выявить в процессе исследования 611 пациентов специализированного отделения неврозов ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница», предпринятого для выявления общности личностных, этиологических и патогенетических факторов для аффективных расстройств невротического уровня. 139 пациентам из этой группы был выставлен диагноз ипохондрического расстройства (F45.2), что составило 22,7 % от всей исследуемой группы.

В преобладающем числе случаев патогенетические и патопсихологические механизмы у таких пациентов развивались следующим образом.

Ситуация, которую личностные predisпозиции пациента делали, по тем или иным причинам, сверхзначимой, запускала у него механизм первичной, ситуационной тревоги, которая, в свою очередь, требовала от психологических механизмов индивида адекватного, то есть в известной степени сверхценного ответа. Высокая значимость ответа приводила к срочному задействию наиболее примитивных для

каждого пациента копинг-стратегий, характеризующихся высоким уровнем вытесняемой агрессивности. В отношении описываемых нами ипохондрических расстройств чаще всего такой ответ возникал в виде панических атак.

На какое-то время панические атаки эффективно фокусировали на себе высокий уровень первичной тревоги, что приводило к временной стабилизации состояния пациента. Этот этап мог длиться от 1–2 месяцев до 1 года. Это время уходило на (нежеланное пациентом) осознание реальной безопасности панических атак. В это же время к паническим атакам обычно присоединялись депрессивные симптомы в виде подавленного настроения, гипо- и ангедонии, нарушений сна по депрессивному типу, изменений веса тела. За это время интенсивность собственно панических проявлений постепенно снижалась, и на первый план выходили общие тревожные симптомы в виде тревожного предчувствия, нелокализованной озабоченности, охранительного поведения. Однако, когда несоответствие высокой тревожности и малозначимости повода для нее становилось осознанным, продолжающийся неразрешенный ситуационный конфликт и генерируемая им тревога требовали фиксации на каком-то другом объекте, который имел бы достаточный потенциал для длительной и труднопреодолимой утилизации. Это достигалось за счет ипохондризации тревоги, которая проявлялась в виде выраженной обеспокоенности состоянием своего здоровья, подкрепляемого различными телесными сенсациями, образующими стойкий коэнезтезиопатический комплекс, который взаимообуславливался проявлениями депрессии, усложняющейся за счёт перенесения депрессивных ожиданий в будущем, появления идей собственной ущербности и малоценности, страха быть обузой для близких.

У пациентов на этом этапе развивалась патогномоничная для ипохондрических расстройств, телесная сверхбдительность, нарушение чувственного осознания соматического «Я», включающего расстройства общего чувства тела (протопатические, висцеральные, гаптические, термические, кинестетические, витальные ощущения), а также восприятие физиологических и патологических процессов, в нём происходящих. Этот этап мог длиться достаточно долго, иногда растягиваясь более чем на 10 лет, периодически редуцируясь, видоизменяясь, приобретая новые невротические, например, обсессивные, проявления. И, наконец, с видоизменением преморбидных личностных черт и присоединением новых личностных качеств, наступал этап, который раньше назывался бы «ипохондрическим развитием личности» [4].

Строгое следование современным классификационным принципам потребовало бы от нас на каждом этапе, упомянутом выше, выставлять пациенту отдельный диагноз (например, паническое расстройство, депрессивный эпизод средней или легкой степени тяжести без соматических симптомов, затем таковой же, но с соматическими симптомами, далее генерализованную тревогу, соматизацию, ипохондрию и только на заключительном этапе – расстройство личности).

Разумеется, всё, нами изложенное в этой статье, имеет ключевое значение, прежде всего для выбора терапевтической тактики ведения наших пациентов. И если при дискретном подходе к диагностике его логика будет определять примат медикаментозного лечения, причем совершенно различного на каждом этапе, каждый раз с новым симптомом-мишенью, то при понимании всего континуума болезненного состояния первичным станет применение патопсихологически ориентированных психотерапевтических методик.

Высокая эффективность [6] применяемых нами подходов диагностики и терапии непсихотических психических расстройств делает эти подходы, как нам кажется, заслуживающими внимания практикующих специалистов.

Л и т е р а т у р а

1. Аведисова А. С. Сложности и противоречия в диагностике генерализованного тревожного расстройства // Пси-

хиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 28–33.

2. Клиническая психотерапия в общей врачебной практике / под ред. Н. Г. Незнанова, Б. Д. Карвасарского. – СПб., 2008. – 527 с.
3. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. – М., 2011. – 431 с.
4. Лакосина Н. Д., Трунова М. М. Неврозы, невротические развития личности: клиника и лечение. – М., 1994. – 178 с.
5. Семке В. Я., Епанчинцева Е. М. Душевные кризисы и их преодоление. – Томск, 2005. – 204 с.
6. Семке В. Я., Платонов Д. Г., Новиков В. Э. Трудноураемые больные в пограничной психиатрии. – Томск; Кемерово, 2010. – 198 с.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. – 5th ed. – Arlington: American Psychiatric Association, 2013.

Транслитерация русских источников

1. Avedisova A.S. [The complexities and contradictions in the diagnosis of generalized anxiety disorder]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* [Psychiatry and Psychopharmacotherapy]. 2008; 10, 2: 28–33. (In Russ.).
2. [Clinical psychotherapy in general medical practice]. N.G.Neznanov, B.D. Karvasarsky, eds. SPb, 2008. 527 p. (In Russ.).
3. Krasnov V.N. [Affective spectrum disorders]. Moscow, 2011. 431 p. (In Russ.).
4. Lakosina N.D., Trunova M.M. [Neurotic personality disorder: clinic and treatment]. Moscow, 1994. 178 p. (In Russ.).
5. Semke V.Ya., Epanchintseva E.M. [Mental crises and overcoming them]. Tomsk, 2005. 204 p. (In Russ.).
6. Semke V.Ya., Platonov D.G., Novikov V.E. [Hard-to-cure patients in borderline psychiatry]. Tomsk; Kemerovo, 2010. 198 p. (In Russ.).

КЛИНИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

УДК 616.89-008.441.13(470.312)

ББК 56.145.11+54.194.45+52.78

РОЛЬ СУРРОГАТНОГО АЛКОГОЛЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ПАТОМОРФОЗЕ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ (НА МОДЕЛИ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ)

Лесников О. И.¹, Бохан Н. А.^{2,3},
Погосов А. В.⁴

¹ Тульский областной наркологический диспансер № 1
300041, Тула, ул. Мосина, 21

² НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

³ ГБОУ ВПО Сибирский ГМУ Минздрава России
634050, Томск, Московский тракт, 2

⁴ ГБОУ ВПО Курский ГМУ Минздрава России
305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

В настоящей статье представлены результаты клинико-психопатологического и статистического обследования 126 больных алкогольным делирием. Суррогатная алкогольная продукция, антропогенное загрязнение окружающей среды выступают в качестве причин патоморфоза алкогольного делирия. Алкогольный делирий проявляется утяжелением клинической картины, видоизменением содержательной стороны болезненных переживаний, появлением новых, не рассматриваемых ранее в классических описаниях феноменов психоза (антропоморфные зрительные галлюцинации, ротоглоточные галлюцинации инородного тела, бред ущерба и воздействия, благодушие и дисфория). Полученные результаты могут быть использованы для диагностики алкогольного делирия, прогноза его течения. Они позволяют внести коррективы в существующие схемы лечения алкогольного делирия, особенно в постпсихотическом периоде с проявлениями органического психосиндрома. **Ключевые слова:** алкогольный делирий, суррогатный алкоголь, экологическое неблагополучие, патоморфоз

ROLE OF SUBSTITUTE ALCOHOL AND ECOLOGICAL PROBLEMS IN PATHOMORPHOSIS OF DELIRIUM TREMENS (TULA REGIONAL MODEL). Lesnikov O. I.¹, Bokhan N. A.^{2,3}, Pogosov A. V.⁴ ¹Tula Regional Narcological Dispensary no. 1. Mosin Street 21, 300041, Tula, Russian Federation. ²Mental Health Research Institute. Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation. ³Siberian State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation. ⁴Kursk State Medical University of Ministry of Healthcare of

* Бохан Николай Александрович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор НИИ психического здоровья, руководитель отд. аддитивных состояний, зав. каф. психиатрии, наркологии и психотерапии. Телефон: 8(3822)724015. bna909@gmail.com

Погосов Альберт Вазенович, зав. каф. психиатрии и клинической психологии КГМУ, д.м.н., профессор

the Russian Federation. Karl Marx Street 3, 305041, Kursk, Russian Federation. This article presents the results of clinical-psychopathological and statistical examination of 126 patients with delirium tremens. Substitute alcohol and anthropogenic environmental pollution are the reasons for pathomorphosis of delirium tremens (delirium alcoholicum). It manifests itself by serious clinical picture, modification of clinical experiences, the onset of new mental illness, not previously described (anthropomorphous visual hallucinations, faucibus (oropharyngeal) hallucinations, delusion of detriment, kindness and dysphoria). The obtained results can be used for diagnosis of delirium tremens, prediction of treatment. It will allow making the correction in the treatment of delirium tremens, especially in post-psychotic period with manifestation of organic psychosyndrome. **Keywords:** delirium tremens (delirium alcoholicum), substitute alcohol, ecological problems, pathomorphosis.

Введение. Проблема патоморфоза алкогольных психозов сегодня, как и прежде, остается актуальной. С. В. Билоус [1] с позиций патоморфоза описал основные клинические проявления современной белой горячки. Подчеркнута роль обезвоживания и судорожного синдрома в течении и прогнозе заболевания. В работах А. А. Масленников [5, 6] показано, что патоморфоз клиники алкогольных психозов в настоящее время проявляется новым, «современным» сюжетно-содержательным наполнением психотического компонента. Он обусловлен влиянием факторов социального характера, употреблением суррогатов алкоголя и опийных препаратов в анамнезе. Суррогаты алкоголя ухудшают прогноз алкогольного делирия из-за устойчивости к традиционной терапии и высокой частоты соматических осложнений. Острый алкогольный галлюциноз склонен к абортивному течению, алкогольный параноид стал встречаться с меньшей частотой. На основе изучения особенностей острых алкогольных психозов у представителей коренного населения Республики Хакасия Т. И. Тальянова [10] обнаружила преобладание алкогольного делирия (90 % больных). В качестве проявлений патоморфоза она рассматривает увеличение в клинической картине алкогольных психозов доли антропоморфных зрительных образов наряду с уменьшением зоологических образов.

М. Г. Гулямов [2], подчеркивая сложность и дискуссионность проблемы патоморфоза, отмечает, что наиболее значимым является определение факторов, способствующих истинному патоморфозу. Автор высказывает оригинальную точку зрения, называя среди причин патоморфоза алкогольных психозов явление повсеместного употребления стандартизованного алкоголя и изменение пищевого рациона больных с преобладанием белковых продуктов. Я. П. Раппопорт [8] допускает обусловленность патоморфоза экологическими факторами, изменениями социально-бытовых условий. W. Doerr [11] подчеркивает связь естественного патоморфоза с изменениями внешних причин болезни, экологии, конституции человека.

К. А. Куржупов [4], А. В. Погосов, К. А. Куржупов [7] к факторам экзогенного патоморфоза алкогольных психозов относят суррогатный алкоголь, техногенные загрязнения окружающей среды, социальные коллизии. Установлена неоднозначность их роли. Употребление суррогатов алкоголя, неблагоприятная экологическая обстановка усугубляют клинику алкогольных психозов, обедняют их психопатологические проявления, способствуют возникновению феноменов психоза органического спектра. Социальные факторы отражают содержание болезненных переживаний.

Изучение проблемы патоморфоза алкогольных психозов не потеряло своего значения и по сей день.

Цель исследования – изучить особенности клиники алкогольного делирия у жителей Тульской области, с учетом которых обосновать роль суррогатного алкоголя и антропогенного загрязнения окружающей среды в патоморфозе заболевания.

Материал и методы исследования. В настоящей статье представлены результаты клинико-психопатологического и статистического обследования 126 больных, госпитализированных в наркологические учреждения Тульской области по поводу алкогольного делирия (АД) в период с 2011 по 2014 г. Критерием включения в исследование являлся диагноз алкогольного делирия. Критериями исключения были коморбидная психическая (шизофрения, эпилептическая болезнь, аффективные и невротические расстройства, психопатии) и наркологическая (наркомании и токсикомании) патология, синдром Вернике-Корсакова, наличие в анамнезе черепно-мозговых травм, нарушений мозгового кровообращения, хронические соматические и неврологические заболевания в стадии обострения.

Для проведения работы были отобраны методом рандомизации 4 исследовательские группы больных. В 1-ю группу вошли 36 больных, употребляющих суррогаты алкоголя. Суррогатная алкогольная продукция в нашем исследовании представлена самогонном, спиртовыми настойками боярышника и перца стручкового, медицинским антисептическим раствором, которые реализуются в аптечных сетях. 2-я группа включала 22 больных, употребляющих стандартизованный алкоголь. Последний был представлен преимущественно водкой, которая приобреталась в специализированных отделах и магазинах. В 3-ю группу вошли 35 больных, постоянно проживающих в г. Щекино и Щекинском районе, отнесенных А. А. Желтиковым и др. [3] к числу регионов с неблагоприятной экологической обстановкой. По уровню загрязнения почвы, воды, воздуха в различных районах Тульской области, оцененному в баллах,

авторы выделили неблагоприятные территории вследствие загрязнения окружающей природной среды от деятельности промышленных предприятий и транспорта. 4-я группа включала 33 больных алкогольным делирием, проживающих в относительно удовлетворительной экологической обстановке (пос. Заокский, Воловский район). А. А. Желтиков и др. [3] причисляют их к относительно благополучным территориям с экологической обстановкой без выраженных загрязнений окружающей природной среды от деятельности промышленных предприятий и автотранспорта.

В таблице 1 приведена характеристика отобранных методом рандомизации 4 исследовательских групп больных.

Т а б л и ц а 1
Распределение больных по группам

Группа	Состав исследовательских групп	Абс.	%
1-я группа	Больные, употребляющие суррогаты алкоголя	36	28,57
2-я группа	Больные, употребляющие стандартизованный алкоголь	22	17,46
3-я группа	Больные, проживающие в неблагоприятной экологической обстановке	35	27,78
4-я группа	Больные, проживающие в относительно удовлетворительной экологической обстановке	33	26,19
Всего		126	100,0

Преобладающее число больных в 3-й и 4-й группах употребляли суррогатный алкоголь. В 3-й группе таких больных было 27 (77,14 %), в 4-й группе – 25 (75,75 %). Среди обследованных больных наибольший удельный вес приходился на жителей села (68 – 53,97 %). Доля лиц мужского пола значительно превышала число женщин (103 – 81,75 %). Изучение распределения больных по возрасту показало, что наибольшая доля приходилась на возрастные группы 41—50 лет (47 человек – 37,30 %) и 31—40 лет (44 человека – 34,92 %).

Алкогольный делирий был диагностирован с использованием указаний МКБ-10 и Национального руководства по наркологии [9].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью критерия (t) Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Показатели, отражающие тяжесть течения алкогольного делирия, свидетельствовали о его более выраженных проявлениях у больных, употребляющих суррогаты алкоголя. Для них свойственны повторные алкогольные психозы, варианты АД с тяжелой клинической картиной, менее выраженное психомоторное возбуждение (ограничивается пределами постели либо двигательным беспокойством), литическая разновидность выхода из психоза, большая средняя продолжительность, отсутствие воспоминаний о болезненных переживаниях и реальной обстановке, переходный органический психосиндром.

Т а б л и ц а 2
Частотное распределение симптомов алкогольного делирия в зависимости от разновидности употребляемого алкоголя

Симптом	1-я группа (суррогаты) n=36		2-я группа (стандартизованный алкоголь) n=22		t	Всего n=58	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Характер зрительных образов							
Антропоморфные	33	91,66	21	95,45	2,94*	54	93,10
Зоологические	19	52,77	15	68,18	3,79*	34	58,62
Фантастические	9	25,0	6	27,27	0,26	15	25,86
Тактильные галлюцинации	15	41,66	12	54,54	2,43*	27	46,55
Ротоглоточные галлюцинации	12	33,33	3	13,63	1,63	15	25,86
Разновидность бреда							
Преследования	20	55,55	14	63,63	1,90	34	58,62
Ущерб	14	38,88	4	18,18	2,02*	18	31,03
Воздействия	9	25,0	3	13,63	0,91	12	20,68
Гомосексуального воздействия	4	11,11	2	9,09	0,12	6	10,34
Эмоциональные проявления							
Страх	29	80,55	21	95,45	8,87*	50	86,20
Тревога	24	66,66	18	81,81	5,22	42	72,41
Благодушие	9	25,0	7	4,54	0,96	10	17,24
Дисфория	13	36,11	3	13,63	1,87	16	27,58
Итого (абс., отн. на 1 больного)	210	5,83	123	5,59		333	5,74

Примечание. Значимые статистические различия: * – $p < 0,05$.

Данные сравнительного феноменологического анализа алкогольного делирия в обозначенных группах представлены в таблице 2.

Изучение частотного распределения зрительных галлюцинаций в группе больных, употребляющих суррогаты алкоголя, показало преобладание антропоморфных зрительных образов (33 – 91,66 %). Видения преимущественно относились к сценам из бытовой и производственной сфер жизни. Далее по частоте встречаемости следовали зрительные галлюцинации зоологического содержания (19 – 52,77 %). В переживаниях больных в основном фиксировались домашние и дикие животные небольших размеров (ящерицы, мыши, кошки, собаки и др.). Зрительные обманы восприятия с фантастическим содержанием наблюдались с наименьшей частотой (9 – 25,0 %). Как видно, такое проявление алкогольного делирия, как зоологические галлюцинации, встречается не во всех проанализированных случаях, что может быть расценено как признак клинического патоморфоза.

Таким же образом следует рассматривать и высокую частоту антропоморфных галлюцинаций, описание которых в классических литературных источниках встречалось редко. Тактильные галлюцинации (ранее обязательно и часто встречающееся проявление алкогольного делирия) отмечались только в 15 случаях (частота – 41,66 %). Ротоглоточные галлюцинации инородного тела регистрировались у трети

обследованных (12 – 33,33 %). Наличие их в структуре психоза, с одной стороны, свидетельство патоморфоза заболевания (ранее не описывались), с другой стороны – симптом органического регистра (признак органического поражения головного мозга). При изучении разновидностей бреда установлена наибольшая частота бреда преследования: он выявлялся не у всех больных (20 – 55,55 %), что является свидетельством видоизменения клиники алкогольного делирия. В то же время у больных встречался бред ущерба (частота 38,88 %), воздействия (частота 25,0 %), гомосексуального воздействия (частота 11,11 %). Особенностью эмоциональных проявлений заболевания являлось наличие не только классических симптомов алкогольного делирия – страха (80,55 %) и тревоги (66,66 %), но и появление симптомов органического круга – благодушия (25,0 %), дисфории (36,11 %).

Сравнительная оценка частоты встречаемости симптомов алкогольного делирия в анализируемых группах показала, что 7 из 13 симптомов чаще наблюдались во 2-й группе. При этом в 6 случаях различия были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Приведенные данные демонстрируют видоизменение клинической картины алкогольного делирия у больных, употребляющих суррогаты алкоголя. Оно выражается в уменьшении ряда обязательных симптомов заболевания (зоологические и тактильные галлюцинации) при увеличении других (антропоморфные галлюцинации) наряду с появлением новых (ротоглоточные галлюцинации, бред ущерба, слабодушие, дисфория), не описанных ранее в классических литературных источниках. Ряд симптомов (ротоглоточные галлюцинации, слабодушие, дисфория) являлись свидетельством органического поражения головного мозга.

Клиника алкогольного делирия у лиц, проживающих в районах с неблагоприятной экологической обстановкой, характеризуется большей тяжестью заболевания по сравнению со случаями проживания в относительно удовлетворительной экологической обстановке. У них наблюдаются варианты алкогольного делирия с тяжелой клинической картиной, менее выраженное психомоторное возбуждение (ограничивается пределами постели либо двигательным и речевым беспокойством), литическая разновидность выхода из психоза, большая средняя его продолжительность, отсутствие воспоминаний о болезненных переживаниях и реальной обстановке, переходный органический психосиндром.

Для больных, проживающих в условиях относительно удовлетворительной экологической обстановки, свойственны классический вариант алкогольного делирия, с психомоторным воз-

буждением, критическим выходом из психоза средней его продолжительностью до суток, сохранением воспоминаний болезненных переживаний и реальной обстановки, переходным астеническим синдромом.

Далее остановимся на феноменологическом анализе алкогольного делирия в сравниваемых группах (табл. 3). У больных из неблагоприятной экологической обстановки (3-я группа) среди обманов восприятия с наибольшей частотой встречались антропоморфные зрительные галлюцинации (88,57 %), второе место занимали галлюцинации зоологического содержания (48,57 %), далее следовали тактильные галлюцинации (45,71 %) и ротоглоточные галлюцинации инородного тела (40,0 %).

Таблица 3

Частотное распределение симптомов алкогольного делирия в зависимости от экологической обстановки в районе проживания

Симптом	Экологическая обстановка				t	Всего n=68	
	3-я группа (неблагополучная) n=35		4-я группа (относительно удовлетворительная) n=33			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
Характер зрительных образов							
Антропоморфные	31	88,57	32	96,96	7,23*	63	92,64
Зоологические	17	48,57	21	63,63	4,04*	38	55,88
Фантастические	7	20,0	8	24,24	0,54	15	22,05
Тактильные галлюцинации	16	45,71	19	57,57	2,92*	35	51,47
Ротоглоточные галлюцинации	14	40,0	5	15,15	3,12*	19	27,94
Разновидность бреда							
Преследования	19	54,28	23	69,69	4,69*	42	61,76
Ущерб	13	37,14	7	21,21	2,3*	20	29,41
Воздействия	10	28,57	5	15,15	1,58*	15	22,05
Гомосексуального воздействия	5	14,28	6	18,18	0,41	11	16,17
Эмоциональные проявления							
Страх	27	77,14	30	90,9	7,56*	57	83,82
Тревога	23	65,71	27	81,81	6,44*	50	73,52
Благодушие	9	25,71	4	12,12	1,43*	13	19,11
Дисфория	15	42,85	8	24,24	2,96	23	33,82
Итого (абс., отн. на 1 больного)	206	5,88	195	5,9		401	5,89

Примечание. Значимые статистические различия: * – $p < 0,05$.

Как видно из приведенных в таблице 3 данных, в клинической картине алкогольного делирия ведущим проявлением являлись антропоморфные зрительные образы, в то время как классические проявления психотического состояния – зоологические и тактильные галлюцинации – встречались менее чем в половине случаев. Обращает на себя внимание высокая частота ротоглоточных галлюцинаций инородного тела, описание которых либо не встречается, либо имеют место единичные упоминания о них в других исследованиях.

Указанный психопатологический феномен ротоглоточных галлюцинаций является не только выражением металкольной интоксикации, но и отражает проявления органической патологии головного мозга.

Среди разновидностей бреда с наибольшей частотой фиксировался бред преследования (54,28 %), на втором месте по частоте был бред ущерба (37,14 %), на третьем месте – бред воздействия (28,57 %). С наименьшей частотой отмечался бред гомосексуального воздействия (5 случаев – 14,28 %). Приведенные данные демонстрируют видоизменение клиники алкогольного делирия (по сравнению с клиническими описаниями) за счет уменьшения встречаемости бреда преследования и появления таких ранее не описанных форм бреда, как бред ущерба, воздействия, гомосексуального воздействия.

Среди эмоциональных симптомов в группах исследования чаще выявлялись страх и тревога (частота соответственно 77,14 % и 65,71 %). Далее в порядке снижения частоты следовали дисфория (42,85 %) и благодушие (25,71 %). Как видно, не все больные алкогольным делирием испытывали чувство страха (проявления видоизменения клиники). Этот симптом замещался другими эмоциональными проявлениями (тревога, дисфория, благодушие) либо выступал с ними в различных сочетаниях. Известно, что дисфория и благодушие являются симптомами органического регистра и отражают в наших наблюдениях проявления органической патологии мозга.

Приведенные особенности клиники алкогольного делирия у больных из региона проживания с неблагоприятной экологической обстановкой демонстрируют проявления патоморфоза заболевания, выражающегося видоизменением содержательной стороны болезненных переживаний, появлением новых, не рассматриваемых ранее в классических описаниях феноменов психоза. Речь идет об антропоморфных галлюцинациях, ротоглоточных галлюцинациях инородного тела, бреде ущерба и воздействия, благодушии и дисфории, некоторые из них (ротоглоточные галлюцинации, благодушие, дисфория) отражают проявления органической патологии головного мозга.

Представляет интерес сравнительная оценка частотного распределения симптомов алкогольного делирия в анализируемых группах. В таблице 3 видно, что в 4-й группе частота 8 из 13 симптомов алкогольного делирия выше, причем у 6 из них статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, по сравнению с таковой в 3-й группе. Здесь частота трех симптомов (ротоглоточные галлюцинации инородного тела, бред ущерба, дисфория) была статистически достоверно ($p < 0,05$) выше.

Заключение. Суррогатная алкогольная продукция, антропогенное загрязнение окружающей среды выступают в качестве причин патоморфоза алкогольного делирия. Он проявляется утяжелением его клинической картины, видоизменением содержательной стороны болезненных переживаний, появлением новых, не рассматриваемых ранее в классических описаниях феноменов психоза (антропоморфные зрительные галлюцинации, ротоглоточные галлюцинации инородного тела, бред ущерб и воздействия, благодушие и дисфория). Полученные результаты могут быть использованы для диагностики алкогольного делирия, прогноза его течения. Они позволят внести коррективы в существующие схемы лечения алкогольного делирия, особенно в постпсихотическом периоде с проявлениями органического психосиндрома.

Выводы. По результатам исследования клиника алкогольного делирия у лиц, употребляющих суррогаты алкоголя и проживающих в регионе с неблагоприятной экологической обстановкой, характеризуется более тяжелым течением по сравнению со случаями употребления стандартизованного алкоголя и проживания в относительно удовлетворительной экологической обстановке. Разновидность употребляемого алкоголя, состояние окружающей среды могут использоваться для оценки прогноза алкогольного делирия. Суррогатная алкогольная продукция, антропогенное загрязнение окружающей среды выступают в качестве причин патоморфоза алкогольного делирия. Он проявляется утяжелением его клинической картины, видоизменением содержательной стороны болезненных переживаний, появлением новых, не рассматриваемых ранее в классических описаниях феноменов психоза (антропоморфные зрительные галлюцинации, ротоглоточные галлюцинации инородного тела, бред ущерб и воздействия, благодушие и дисфория).

Л и т е р а т у р а

1. Билоус С. В. Основные клинические признаки современного патоморфоза алкогольного делирия у мужчин // Архив психиатрии. – 2003. – Т. 9, № 2 (33). – С. 96–98.
2. Гулямов М. Г. Патоморфоз острых алкогольных психозов. – Душанбе: Ирфон, 1984. – 173 с.
3. Желтиков, А. А., Желтиков В. А., Желтиков Ю. А., Новикова И. С., Корнеева Л. Н. Экология, адаптация и здоровье населения Тульского региона. – Тула: ООО «Промпилот», 2012. – 306 с.
4. Куржупов К. А. Дифференцированная терапия алкогольных с учетом патоморфоза, обусловленного действием суррогатов алкоголя и факторов экологического неблагополучия // Материалы международной научной конференции молодых ученых-медиков (25–26 февраля 2010 г., Курск). – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2010. – С. 176–179.
5. Масленников А. А., Уманский С. М., Рахмазова Л. Д., Зотов П. Б. Патоморфоз алкогольного делирия // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – № 1. – С. 40–43.

6. Масленников А. А. Патоморфоз клиники алкогольных психозов // Материалы I Российского национального конгресса по наркологии с международным участием (24–27 ноября, 2009 г., Москва). – М., 2009. – С. 96–97.
7. Погосов А. В., Куржупов К. А. Алкогольные психозы (клиника, патоморфоз, терапия). – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – 22 с.
8. Раппопорт Я. Л. Проблема патоморфоза // Архив патологии. – 1962. – № 2. – С. 3–11.
9. Стрелец Н. В., Уткин С. И. Алкогольные (металкагольные) психозы // Наркология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 445–476.
10. Тальянова Т. И. Острые алкогольные психозы у представителей коренного населения Республики Хакассия // Актуальные проблемы возрастной наркологии: Материалы Региональной научно-практической конференции (Челябинск, 9–10 ноября 2011) / под ред. Е. Н. Кривулина, Н. Е. Буториной, Н. А. Бохана. – Челябинск: Изд-во ПИРС, 2011. – С. 67–69.
11. Doerr W. Über Pathomorphose // Artzl. Wschr. – 1956. – Bd. 11, N. 6. – S. 121–126.

Транслитерация русских источников

1. Bilous S.V. [The main clinical signs of the modern pathomorphosis of alcohol delirium in men]. *Архів психіатрії* [Archive of Psychiatry]. 2003; 9, 2 (33): 96–98. (In Ukrainian).
2. Gulyamov M.G. [Pathomorphosis of acute alcoholic psychoses]. Dushanbe: Irfon, 1984. 173 p. (In Russ.).
3. Zheltikov A.A., Zheltikov V.A., Zheltikov Yu.A., Novikova I.S., Korneeva L.N. [Ecology, adaptation and health of the population of Tula region]. Tula: Prompilot, 2012. 306 p. (In Russ.).
4. Kurzhupov K.A. [Differentiated therapy of alcoholic psychoses with account for pathomorphosis caused by action of substitutes of alcohol and factors of ecological adversity]. *Materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii molodykh uchenykh-medikov (25–26 fevralya 2010 g., Kursk)* [Materials of the International scientific conference of junior medical scientists (25-26 February, 2010, Kursk)]. Kursk: Kursk State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2010; 176–179 (In Russ.).
5. Maslennikov A.A., Umansky S.M., Rakhmazova L.D., Zotov P.B. [Pathomorphosis of alcohol delirium]. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2007; 1: 40–43. (In Russ.).
6. Maslennikov A.A. [Pathomorphosis of clinic of alcoholic psychoses]. *Materialy I Rossiiskogo natsional'nogo kongressa po narkologii s mezhdunarodnym uchastiem (24–27 noyabrya, 2009 g., Moskva)* [Materials of the 1st Russian national congress of Narcology with international participation (24-27 November, 2009, Moscow)]. Moscow, 2009; 96–97. (In Russ.).
7. Pogosov A.V., Kurzhupov K.A. [Alcoholic psychoses (clinic, pathomorphosis, therapy)]. Kursk: Kursk State Medical University of Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, 2011. 22 p. (In Russ.).
8. Pappoport Ya.L. [Problem of pathomorphosis]. *Arkhiv patologii* [Archive of Pathology]. 1962; 2: 3–11. (In Russ.).
9. Strelets N.V., Utkin S.I. [Alcoholic (meta-alcoholic) psychoses]. In: [Narcology: national handbook]. N.N. Ivanets, I.P. Anokhina, M.A. Vinnikova, eds. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 445–476. (In Russ.).
10. Taliyanova T.I. [Acute alcoholic psychoses in representatives of the native population of the Republic of Khakassia]. *Aktual'nye problemy vozrastnoi narkologii: Materialy Regional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Chelyabinsk, 9–10 noyabrya 2011)* [Relevant problems of age narcology: Materials of the Regional scientific-practical conference (Chelyabinsk, 9-10 November, 2011)]. E.N. Krivulin, N.E. Butorina, N.A. Bokhan, eds. Chelyabinsk: Publishing House PIRS, 2011; 67–69. (In Russ.).

УДК 616.89-008.441.13-085
ББК 51.1(2Рос),286.145.1+56.145.11+53.57

ПСИХОКОРРЕКЦИОННАЯ РАБОТА С РОДСТВЕННИКАМИ ХИМИЧЕСКИ ЗАВИСИМЫХ ЛИЦ В УСЛОВИЯХ НАРКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

Иванова А. В.¹, Лопатин А. А.^{1*},
Селедцов А. М.², Кирина Ю. Ю.¹

¹ ГБУЗ КО Кемеровский ОКНД
650010, Кемерово, Карболитовская, 15

² ГБОУ ВПО Кемеровская ГМА Минздрава России
650029, Кемерово, Ворошилова, 22-А

В статье рассматриваются особенности организации комплексной психокоррекционной работы с созависимыми лицами в амбулаторных подразделениях наркологического диспансера. Проведенный анализ эффективности используемых подходов показал снижение уровня созависимости у родственников химически зависимых лиц при включении психокоррекционной работы в общетерапевтический комплекс мероприятий. **Ключевые слова:** наркомания, зависимость, созависимость, психокоррекция созависимых.

FEATURES OF PSYCHOCORRECTION WORK WITH RELATIVES OF CHEMICALLY DEPENDENT PERSONS UNDER CONDITIONS OF THE NARCOLOGICAL DISPENSARY. Ivanova A. V.¹, Lopatin A. A.², Seledtsov A. M.¹, Kirina Yu. Yu.¹
¹Kemerovo Regional Clinical Narcological Dispensary, Karbolitovskaya Street 15, 650010, Kemerovo, Russian Federation. ²Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voroshilov Street 22-A, 650029, Kemerovo, Russian Federation. In the article features of organization of complex psychocorrection work with co-dependent persons at outpatient subdivisions of the narcological dispensary are considered. Conducted analysis of efficiency of the used approaches has shown decrease in the level of co-dependency in relatives of chemically dependent persons during inclusion of psychocorrection work into general therapeutic complex of activities. **Keywords:** drug addiction, dependency, co-dependency, psychocorrection of co-dependent persons.

В настоящее время отмечается непрерывная тенденция к увеличению числа лиц, принимающих наркотические вещества, возрастает употребление наркотиков молодежью, широкое распространение получают синтетические наркотики, в употребление наркотиков вовлекаются представители всех социально-экономических групп общества. Зависимость одного члена семьи от психоактивных веществ неизбежно нарушает внутрисемейные взаимоотношения. У членов семьи при этом возникают нарушения, обозначаемые термином «созависимость». При этом диагностические критерии для созависимости не включены ни в одну из классификаций болезней. Отсутствие общеди-

агностических критериев и единого определения созависимости – одна из причин того, что стандартизированные подходы к коррекции этого состояния так же не разработаны [1–4, 6].

Цель работы – совершенствование комплексного подхода к оказанию помощи созависимым лицам с применением психологических средств коррекции и оценка его эффективности.

Материалы исследования. Группу исследования составили родственники химически зависимых лиц, обратившихся за помощью в амбулаторные подразделения ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический наркологический диспансер» в период 2010–2015 гг. – 9795 человек. Оценка изменения уровня созависимости выполнялась на группе лиц, посещавших психокоррекционные мероприятия не менее 6 месяцев, что составило 714 человек.

Методы исследования: наблюдение, анкетирование, методика определения созависимости Д. Фишер в адаптации В. Д. Москаленко (2002), методика субъективной оценки ситуационной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина [5, 7].

В ГБУЗ КО КОКНД накоплен многолетний опыт работы с родственниками химически зависимых лиц (лекционные и практические занятия с выполнением домашних заданий, тренинги, индивидуальная и групповая психотерапия с последующей ориентацией семьи на посещение группы само- и взаимопомощи Ал-Анон, Нар-Анон).

Психологические потребности созависимых членов семьи определяют, какая помощь им нужна. Работа с родственниками больного наркоманией проводится на трех уровнях: а) на поведенческом уровне – тренировка определенных умений, таких, например, как «жесткая любовь», защита границ; б) на эмоциональном уровне – работа над чувствами, которые поддерживают и укрепляют созависимость, например, снижение уровня страха и злости, больше любви к себе; в) на уровне мышления – работа с убеждениями, определение ригидных схем поведения и возможность заменить их другими, более конструктивными и более гибкими схемами; формирование конструктивного жизненного сценария.

Работа на всех этих уровнях взаимосвязана. По такой схеме можно рассматривать психотерапевтические действия в важных областях лечения созависимости, например, по отношению к «жесткой любви», повышению самооценки, определению и защите границ, удовлетворению собственных потребностей [6]. Обобщает эту модель работа над экзистенциальными проблемами: самоопределением, смыслом жизни, системой ценностей, проблемами бытия: Кто я в этом мире? В каком направлении идет моя жизнь? А куда должна идти? Зачем я живу? С

* Лопатин Андрей Анатольевич, д.м.н., проф. Телефон: 83842753966. E-mail: koknd@mail.ru

Селедцов Александр Михайлович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии. E-mail: SeledtsovAM@mail.ru

какой целью? В работе с созависимыми нужно соблюдать некоторую последовательность, а процесс терапии можно разделить на 4 этапа.

Этап первый – вступительный. Установление контакта для успешной психокоррекционной работы. Часто терапевты не уделяют этому нужного внимания, сразу переходят к диагностическим вопросам, информируют созависимых членов семьи о зависимости, дают советы. В то время как построение психотерапевтического контакта создает фундамент для дальнейшей работы над созависимостью [1].

Определение ситуации созависимого родственника и способов его приспособления к болезни зависимого члена семьи. Необходимо чтобы родственники больного наркоманией сами увидели, в какой ситуации действительно находятся. Важным моментом является оказание помощи в разрядке накопленных эмоций: таких как страдание, злость, страх, печаль.

Согласование цели совместной работы. Часто ведущие психотерапию этого не делают, забывая о том, что у пациентов, которые понимают смысл и направление процесса выздоровления, которые к тому же принимают его как свой, мотивация будет намного сильнее и содействие намного лучше [6].

Терапевтический договор. Его необходимо заключать с каждым пациентом, но с созависимыми такой договор должен содержать один важный элемент – цель терапии заключается не в том, чтобы зависимый перестал употреблять, а в улучшении качества жизни самого созависимого родственника.

Этап второй – ориентировочный. Родственники больного наркоманией часто чувствуют себя потерянными, их жизнь кажется им погруженной в хаос. У них часто нет собственной системы оценки того, что происходит в семье. Особенно важными в процессе обучения являются несколько тем: понимание созависимости, определение размера и проявлений разрушительного процесса в семье, анализ его примеров, определение деструктивных моделей поведения, которые поддерживают разрушающие процессы в семье, работа с эмоциями: умение определять их, проявлять, способность их выдерживать, обучение новым моделям поведения (активными методами, то есть путем упражнений, ролевых игр и т. д.).

Этап третий – изменение убеждений и подхода к себе. На этом этапе проводится работа с убеждениями, которые поддерживают чувство бессилия и беспомощности, усиливают опасения, связанные с новым образом жизни, мешающими искать помощь вне семьи. Важными задачами третьего этапа являются повышение самооценки, формирование конструктивного жизненного сценария, поиск смысла и цели жизни [7].

Этап четвертый – психотерапия эмоциональных проблем, которые возникли как результат созависимости в виде симптомов соматического плана или психоэмоционального дискомфорта, психотерапия травм детства. Проводится дальнейшая работа над самооценкой, чувством обиды, страхом, сильно влияющими на все жизненные ситуации, злостью, стыдом и др. На этом этапе начинается процесс проработки психологических проблем, который является важной составляющей личностного роста и развития.

Обсуждение результатов. Эффективность деятельности специалистов ГБУЗ КО КОКНД по решению проблем созависимости подтверждается увеличением количества родственников химически зависимых лиц, обратившихся за помощью (в 2010 г. – 1512 человек, в 2011 г. – 1598 человек, в 2012 г. – 1623 человек, в 2013 г. – 1654 человека, в 2014 г. – 1696 человек, в 2015 г. – 1712 человек) и снижением у них уровня созависимости (рис. 1).

Наибольшее количество обратившихся созависимых членов семей составили матери (78 %) и жены (17 %) химически зависимых лиц. У 63,8 % родственников химически зависимых лиц до начала лечения выявлялся высокий уровень созависимости, через 3 месяца проведения психокоррекционной работы высокий уровень выявлялся примерно у половины из них (50,7 %), а через 6 месяцев – у 25,1 % (рис. 2).

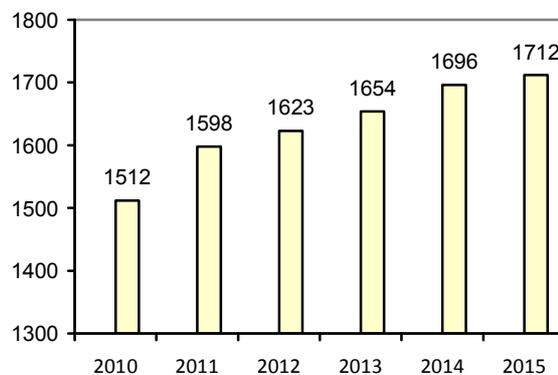


Рис. 1 – Количество родственников химически зависимых лиц, обратившихся за помощью

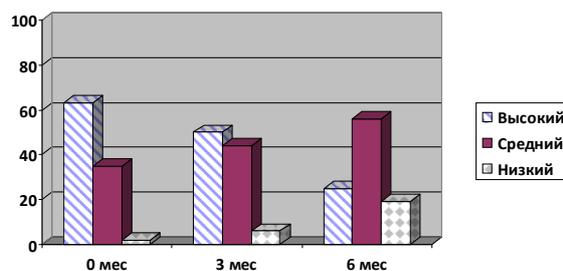


Рис. 2 – Изменение уровня созависимости у родственников химически зависимых лиц в процессе психокоррекции

Заключение. Таким образом, работа с родственниками больного наркоманией должна осуществляться бригадой специалистов, включающей врачей психиатров-наркологов, клинических психологов, специалистов по социальной работе и социальных работников. Совместная работа указанных специалистов позволяет родственникам и близким больных наркоманией сформировать максимально полное, целостное представление об их дисфункциональных семьях и начать эффективную работу по коррекции созависимости.

Л и т е р а т у р а

1. *Битти М.* Алкоголик в семье, или преодоление созависимости. – М.: Изд-во Физкультура и спорт, 1997.
2. *Березин С. В., Лисецкий К. С.* Наркомания глазами семейного психолога: учебное пособие для вузов. – СПб.: Изд-во Речь, 2005. – 238 с.
3. *Вайсов С. Б.* Психообразовательный подход в реабилитации родителей подростков с героиновой наркоманией. – СПб., 2003. – 19 с.
4. *Вайсов С. Б.* Наркотическая и алкогольная зависимость. Практическое руководство по реабилитации детей и подростков. – СПб.: Наука и Техника, 2008. – 272 с.
5. Исследование тревожности (Ч. Д. Спилбергер, адаптация Ю. Л. Ханин) / Диагностика эмоционально-нравственного развития / Ред. и сост. И. Б. Дерманова. – СПб., 2002. – С. 124–126.
6. *Кулаков С. А., Вайсов С. Б.* Руководство по реабилитации наркозависимых. – СПб.: Изд-во «Речь», 2006. – 240 с.
7. *Москаленко В. Д.* Зависимость: семейная болезнь. – М.: ПЕР СЭ, 2002. – 170 с.

Транслитерация русских источников

1. *Beattie M.* [Codependent no more: how to stop controlling others and start caring for yourself]. Moscow: Publishing House Physical Culture and Sports, 1997. (In Russ.).
2. *Berezin S.V., Lisetsky K.S.* [Drug addiction in view of family psychologist: manual for high schools]. SPb: Publishing House Rech', 2005. 238 p. (In Russ.).
3. *Vaisov S.B.* [Psycho-educational approach in rehabilitation of parents of adolescents with heroin addiction]. SPb, 2003. 19 p. (In Russ.).
4. *Vaisov S.B.* [Drug and alcohol dependence. Practical handbook of rehabilitation of children and adolescents]. SPb: Nauka i Tekhnika, 2008. 272 p. (In Russ.).
5. [Investigation of anxiety (Ch.D. Spielberger, adapted by Yu.L. Khanin) Diagnostics of emotional-moral development]. I.B. Dermanova, ed. and comp. SPb, 2002; 124–126. (In Russ.).
6. *Kulakov S.A., Vaisov S.B.* [Handbook of rehabilitation of drug addicts]. SPb: Publishing House Rech', 2006. 240 p. (In Russ.).
7. *Moskalenko V.D.* [Dependency: family illness]. Moscow: PER SE, 2002. 170 p. (In Russ.).

УДК 616.89-008.441.13/.33-008.447

ББК 56.145.12-32-43+88.7

КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ У БОЛЬНЫХ С ДЕВИАНТНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Ашуров З. Ш.*

Ташкентская медицинская академия
100169, Узбекистан, Ташкент, ул. Фароби, 2

В статье рассматриваются факторы, влияющие на формирование девиантного поведения в структуре наркотической зависимости. Изучению подверглись следующие катамнестические данные: наследственная отягощенность, тип личности, соматическое состояние, а также наркологический анамнез. Исследование проводилось на 200 больных, цифровая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0, в результате включены только достоверные данные. Полученные клинико-биологические данные свидетельствуют о том, что изучаемые факторы имеют прямое непосредственное влияние как на становление наркотической зависимости, так и на формирование девиантного поведения у обследованных больных. Результаты работы могут быть использованы в качестве основы для составления рекомендаций по проведению лечебных и реабилитационных мер у больных опийной наркоманией. **Ключевые слова:** опийная наркомания, девиантность, преморбидный фон, тип личности.

CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF OPIATE ADDICTION IN PATIENTS WITH DEVIANT BEHAVIOUR. Ashurov Z. Sh. Tashkent Medical Academy. Farobi Street 2, 100169, Tashkent, Uzbekistan. Article discusses the factors affecting the formation of deviant behaviour in the structure of drug addiction. The following catamnestic data were studied: family history, personality type, medical condition, and drug addiction history. The study was conducted in 200 patients, digital processing was performed using STATISTICA 10.0 program, only reliable data were included. These clinical and biological data indicate that the studied factors have a direct impact both on the development of drug dependence, and on the formation of deviant behavior in patients examined. The results may be used as a basis for drawing up recommendations for treatment and rehabilitation measures in patients with opiate addiction. **Keywords:** opiate addiction, deviance, pre-illness background, personality type.

Введение. Известно, что в последние годы все больший интерес вызывают исследования девиантности поведения, которые широко освещены в зарубежной литературе [4, 5, 6]. На сегодняшний день проводятся многочисленные исследования состояния, тенденций, особенностей, форм проявления социальной девиации, а также различных её последствий как на общемировом и национальном, так и на региональном уровнях, но мало кто из исследователей обращает внимание на такие этапы развития разных форм социальной девиантности, как алкоголизм и наркомания, а также на изучение факторов преморбидного фона, которые могут

* Ашуров Зарифжон Шарифович, к.м.н., доцент, зав. кафедрой психиатрии и наркологии, +998903151233, zardil78@mail.ru

быть определяющим звеном в развитии девиации и тем самым стать целью новых более эффективных профилактических мер [1, 2]. Личностные расстройства оказывают влияние не только на начальных этапах опийной зависимости, но и являются прогностическим фактором течения и исхода заболевания [3, 7, 8].

Цель исследования. Изучение особенностей клинической картины опийной наркомании у больных с девиантным поведением (ДП).

Материалы и методы исследования. Поиск факторов риска развития опийной зависимости у больных с ДП и дальнейшее их сравнение проводилось в группах больных опийной наркоманией с девиантным поведением в преморбиде и без преморбидной личностной отягощенности девиациями. Изучались следующие наиболее доступные выяснению и катанестической проверке виды отягощения преморбидной почвы: психопатологическая наследственность, преморбидный тип личности, наличие алкоголизации в анамнезе, соматическое неблагополучие, а также наркологический анамнез.

Для проведения анализа значимости девиантного отклонения в развитии опийной наркомании больные разделены на 2 группы. В основную группу (ОГ) вошли больные опийной зависимостью с девиантным поведением (150 больных). Контрольную группу (КГ) составили больные опийной зависимостью без предшествующих девиантных отклонений (50 больных).

Общее количество больных составляло 200 человек, все имели вторую стадию опийной наркомании и находились на стационарном лечении.

Результаты исследования и их обсуждение. Необходимо отметить, что наиболее часто у пациентов основной группы выявлялись признаки эмоционально неустойчивого (25,3 %), диссоциального (28,7 %), зависимого (19,3 %), истерического (12,0 %) типов личности (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости различных типов личности у страдающих опийной зависимостью больных

Тип личности	Основная группа (n=150)		Контрольная группа (n=50)		p
	абс.	%	Абс.	%	
Эмоционально неустойчивый	38	25,3	8	16,0	>0,05
Диссоциальный	43	28,7	0	0	<0,001
Параноидный	4	2,7	3	6,0	>0,05
Тревожный	5	3,3	4	8,0	>0,05
Ананкастный	3	2,0	7	14,0	<0,05
Шизоидный	2	1,3	2	4,0	>0,05
Истерический	18	12,0	3	6,0	>0,05
Зависимый	29	19,3	8	16,0	>0,05
Условно-гармоничный	8	5,3	15	30,0	<0,001
Всего	150	100,0	50	100,0	

У больных контрольной группы наиболее часто встречались эмоционально неустойчивый (16,0 %), зависимый (16,0 %) и ананкастный (14,0 %) типы. Диссоциального типа личности среди пациентов данной группы не было выявлено. У 15 (30,0 %) больных контрольной группы не обнаружено каких-либо акцентуаций или расстройств личности, тогда как их отсутствие выявлено у 8 больных ОГ (5,3 %). Это свидетельствует о том, что треть пациентов КГ были условно-гармоничными личностями.

Сравнительный анализ частот встречаемости различных типов личности в группах (табл. 1) показывает, что у больных опийной наркоманией с девиантным поведением чаще встречаются эмоционально неустойчивый ($p>0,05$), диссоциальный ($p<0,001$) и зависимый ($p>0,05$) типы личности.

Таблица 2

Частота встречаемости разных типов и уровней функционирования личности у больных опийной зависимостью с девиантным поведением

Тип личности	Акцентуация характера				Расстройства личности			
	ОГ (n=150)		КГ (n=50)		ОГ (n=150)		КГ (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	23	15,3	8	16,0	13	8,7***	0	0
2	15	10,0***	0	0	28	18,7***	0	0
3	4	2,7	3	6,0	0	0	0	0
4	5	3,3	3	6,0	0	0	1	2,0
5	3	2,0*	6	12,0	0	0	1	2,0
6	2	1,3	2	4,0	0	0	0	0
7	16	10,7	3	6,0	3	2,0	0	0
8	18	12,0	6	12,0	11	7,3	2	4,0
Всего	86	57,3	31	62,0	56	37,3***	4	8,0

Примечание. 1 – эмоционально неустойчивый, 2 – диссоциальный, 3 – параноидный, 4 – тревожный, 5 – ананкастный, 6 – шизоидный, 7 – истерический, 8 – зависимый. Значимость различий относительно данных контрольной группы: * – $p<0,05$, *** – $p<0,001$.

Среди ОГ у 56 (37,3 %) пациентов были выявлены признаки личностных расстройств, у 86 (57,3 %) зафиксированы признаки, характерные для акцентуаций характера. Данное распределение отражено в таблице 2 и свидетельствует о том, что 37,3 % пациентов имели признаки коморбидной патологии.

Если брать во внимание и типологию личности, и степень выраженности личностных черт, то наиболее часто в ОГ встречалось диссоциальное (18,7 %), эмоционально неустойчивое (8,7 %), реже – зависимое (7,3 %) и истерическое (2,3 %) расстройства личности, а также эмоционально неустойчивая (15,3 %), диссоциальная (10,0 %), зависимая (12,0 %) и истерическая (10,7 %) акцентуации характера. Распространенность остальных акцентуаций и расстройств личности выявлена в 6,0 %. Среди больных опийной наркоманией без девиантных отклонений у 4 (8,0 %) пациентов были обнаружены признаки личностных расстройств, у 32 (62,0 %) – признаки, характерные для акцентуаций характера (табл. 2).

Обращали на себя внимание межгрупповые различия показателей наследственной отягощенности наркологическими заболеваниями (табл. 3).

Таблица 3

Наследственная отягощенность пациентов

Заболевания	Основная группа (n=150)		Контрольная группа (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Алкоголизм отца	77	51,3	9	18,0	<0,001
Алкоголизм двух родителей	15	10,0	0	0	<0,001
Алкоголизм и наркомании у родственников	67	44,7	8	16,0	<0,001
Психические заболевания у родственников	14	9,3	5	10,0	>0,05

Наличие в структуре преморбидной наследственности алкоголизма или наркомании почти в 3 раза чаще встречалось в основной группе, что является фактором риска появления в последующем наркотической зависимости с девиантным поведением, в частности к опиоидным препаратам, что свидетельствует не о неспецифичности употребления ПАВ, а указывает на важность формирования предпочтительного поведения в модели зависимости.

У лиц с девиантным поведением среди клинико-биологических факторов наиболее значимыми оказались ранний возраст знакомства и приобщения к ПАВ и употребление других ПАВ до знакомства с опиоидами. Результаты по характеристикам «употребление других психоактивных веществ» в анамнезе выглядели следующим образом (табл. 4).

Обнаружено, что до 15-летнего возраста употребляли табак 60 % больных контрольной группы и 100 % больных основной группы. Употребление алкогольных напитков (преимущественно пива или вина) наблюдалось в ОГ в 84,0 % случаев, в КГ – в 52,0 %. Курение анаши выявлялось с более низкой частотой в КГ – 14,0 % (для сравнения: в ОГ у 46,7 %). Употребление летучих растворителей отмечено у 18,7 % больных основной группы и отсутствовало в контрольной группе.

Таблица 4

Употребление психоактивных веществ в анамнезе больных опиоидной наркоманией

Вид ПАВ	Основная группа (n=150)		Контрольная группа (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Табаккурение	150	100,0	30	60,0	<0,001
Алкоголь	126	84,0	26	52,0	<0,001
Каннабиноиды	70	46,7	7	14,0	<0,001
Летучие растворители	28	18,7	0	0	<0,001

Наиболее ранний возраст начала употребления опиатов (до 15 лет) зарегистрирован в ОГ (47,3 %), у больных контрольной группы до 15-летнего возраста употреблением опиатами не было выявлено (p<0,001) (табл. 5).

Таблица 5

Возраст начала употребления опиоидов

Возраст начала употребления опиоидов	Общее количество, n=200				p
	Основная группа (n=150)		Контрольная группа (n=50)		
	абс.	%	абс.	%	
До 15 лет	71	47,3	0	0	<0,001
15—20 лет	54	36,0	13	26,0	>0,05
20—25 лет	13	8,7	22	44,0	<0,001
После 25 лет	12	8,0	15	30,0	<0,01
Всего	150	100,0	50	100,0	

Длительность наркотизации опиоидами в исследовательской выборке больных варьировала преимущественно от 2 до 8 лет и выше, при этом не выявлено значимых отличий между группами (рис. 1).



Рис. 1. Длительность заболевания в годах по группам, %

Как видно из таблицы 6, длительность злоупотребления до факта диагностики опиоидной наркомании в основной группе происходит достоверно чаще. У лиц контрольной группы отмечалось более адаптивное поведение и стремление скрыть употребление ПАВ, что позволяло им избегать конфликтных ситуаций, требующих медицинских вмешательств.

Таблица 6

Длительность злоупотребления опиоидами до факта диагностики наркомании

Группа	Длительность злоупотребления опиоидами							
	от 6 мес. до 1 года		от 1 до 2 лет		от 2 до 5 лет		свыше 5 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОГ (n=150)	60	41,2	47	31,4	22	14,6	21	14,0
КГ (n=50)	7	14,0	6	12,0	22	44,0	15	30,0
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,05	

Объясняется это теми особенностями дезадаптации, которые связаны не столько с употреблением ПАВ, сколько с нарушением поведения, приводящим к необходимости обращения к наркологу.



Рис. 2. Формирование абстинентного синдрома от начала употребления, %

Как показано на рисунке 2, формирование АС в течение 1 месяца от начала употребления наркотиков у пациентов основной группы встречалось почти в 2 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы (12,2 % и 24,2 % соответственно; $p < 0,05$).

Степень выраженности различных компонентов абстинентного синдрома при опийной наркомании у лиц с девиантным поведением представлена в таблице 7.

Т а б л и ц а 7

Степень выраженности разных компонентов абстинентного синдрома при опийной наркомании

Компонент АС	Основная группа (n=150)	Контрольная группа (n=50)	p
Патологическое влечение к наркотику	2,7	2,0	>0,05
Вегетативный компонент (слезотечение, насморк, гипергидроз)	2,0	2,0	>0,05
Диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея)	2,7	2,0	>0,05
Неврологические компоненты	2,7	2,0	>0,05
Аффективные расстройства (тревога, раздраженность, подавленное настроение)	2,7	2,0	>0,05
Бессонница	2,7	2,0	>0,05
Алгическая симптоматика	2,0	2,0	>0,05
Общая продолжительность, дни	12,7	8,0	>0,05

В целом клинические проявления различных компонентов АС у больных с девиантными отклонениями (основная группа) отличались интенсивностью патологического влечения, а также выраженными расстройствами сна, они высказывали выраженную тревогу по поводу предстоящей бессонницы, настойчиво просили назначить им снотворные препараты. У лиц контрольной группы более выраженными были алгические проявления, а также вегетативная симптоматика.

Отмечалась сравнительно невысокая интенсивность патологического влечения. Наличие соматической патологии и инфекций в обеих группах было неравномерным и явно преобладало в основной группе обследованных пациентов (табл. 8).

Т а б л и ц а 8

Соматические заболевания, инфекции и неврологическая симптоматика у обследованных больных опийной наркоманией

Наименования	Основная группа (n=150)		Контрольная группа (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Гепатиты В и С	129	86,0	16	32,0	<0,001
Язвенная болезнь, хронический гастрит	48	32,0	5	10,0	<0,001
Хронический бронхит	64	42,7	11	22,0	<0,01
Кардиопатия	36	24,0	11	22,0	>0,05
Заболевания почек	36	24,0	4	8,0	<0,01
Туберкулез	21	14,0	0	0,0	<0,001
ВИЧ-инфекция	31	20,7	3	6,0	<0,01
Сифилис	8	5,3	1	2,0	>0,05
Неврологические расстройства	66	44,0	8	16,0	<0,001
ЧМТ	27	18,0	2	4,0	<0,01

У больных основной группы чаще обнаруживались такие грозные сопутствующие заболевания, как гепатиты типов В и С, ВИЧ-инфекция, туберкулез. Неврологические расстройства у них наблюдались в 2,5 раза чаще.

Закключение. Таким образом, у лиц с наркотической зависимостью с девиантным поведением среди клинико-биологических факторов наиболее значимыми оказались: признаки диссоциального, эмоционально неустойчивого, зависимого, истерического типов личности; наличие алкоголизма, наркоманий или психических заболеваний среди родственников; употребление других ПАВ до знакомства с опиоидами; начало употребления опиатов в раннем пубертатном возрасте; быстрое становление синдрома зависимости и тяжесть АС; интенсивность патологического влечения и тяжёлая соматическая патология у пациентов.

Исследование свидетельствует, что применение прогностических критериев можно использовать для выбора дифференцированной терапии и рекомендаций по стратегии и тактике проведения психокоррекционных и лечебно-реабилитационных мероприятий с учётом выявленных особенностей пациентов. Следовательно, для больных наркотической зависимостью с девиациями в преморбиде весь лечебно-реабилитационный комплекс воздействия должен быть оптимизирован.

Л и т е р а т у р а

1. *Аболонин А. Ф., Назарова И. А., Асланбекова Н. В.* Личностные особенности несовершеннолетних правонарушителей, страдающих различными формами зависимости от психоактивных веществ // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 1 (82). – С. 22–28.
2. *Исумнов С. А., Станько Э. П.* Оценка уровня социальной и семейной дезадаптации потребителей инъекционных опиоидных наркотиков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 3 (84). – С. 77–83.
3. *Шигакова Ф. А.* Клинико-психологический анализ изменений личности женщин, больных опийной наркоманией, в соответствии с клинико-динамической характеристикой патологического влечения // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 6(75). – С. 29–35.
4. *Albrecht U., Kirschner N. E., Grusser S. M.* Diagnostic instruments for behavioral addiction: An overview // GMS Psycho Soc. Med. – 2007. – № 4. – P. 1–11.
5. *Dennis W., Heather M., Campbell D. A., Garnand M. A., Jones M. R.* Health-related quality of life changes associated with buprenorphine treatment for opioid dependence // Qual Life Res. – 2012. – Vol. 21, № 7. – P. 1177–1183.
6. *Dombusch Sanford M., Kristan Glasgow Erickson, Jennifer Laird, and Carol A. Wong.* The Relation of Family and School Attachment to Adolescent Deviance in Diverse Groups and Communities // Journal of Adolescent Research. – 2001. – Vol. 16, № 4. – P. 396–422.
7. *Wiesner M., Rainer K.* Silbereisen. Trajectories of Delinquent Behavior in Adolescence and their Covariates: Relations with Initial and Time-Averaged Factors // Journal of Adolescence. – 2003. – Vol. 26, № 1. – P. 753–771.
8. *Zuckerman M.* Behavioral Expressions and Biosocial Bases of Sensation Seeking. – New York: Cambridge University Press, 1994.

Транслитерация русских источников

1. *Abolonin A.F., Nazarova I.A., Aslanbekova N.V.* [Personality traits of juvenile delinquents suffering from different forms of substance dependence]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2014; 1(82): 20—28. (In Russ.).
2. *Igumnov S.A., Stan'ko E.P.* [The estimation of the level of social and family disadaptation of the injection opioid drug consumers]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2014; 3(84): 77-83/ (In Russ.).
3. *Shigakova F.A.* [Clinical-psychological analysis of changes in personality of female opium addicts in correlation with clinical-dynamic characterization of drug morbid attraction]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2012; 6(75): 29—35. (In Russ.).

УДК 616.89-008.441.13-085

ББК 51.1(2Рос),286.145.1+56.145.11-45

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ЭКСПРЕСС-ТЕСТ-СИСТЕМ В НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**Вострых Д. В.¹, Зорохович И. И.¹,
Кирина Ю. Ю.¹, Лопатин А. А.^{*1},
Рубцова О. С.¹, Селедцов А. М.²**¹ ГБУЗ КО Кемеровский ОКНД

650010, Кемерово, Карболитовская, 15

² ГБОУ ВПО Кемеровская ГМА Минздрава России

650029, Кемерово, Ворошилова, 22-А

В работе представлены обобщенные сведения о наиболее доступных методах диагностики психоактивных веществ в биологических средах человека, сфере их применения. Описан общий принцип иммунохроматографического анализа. Освещен опыт применения предварительного и подтверждающего методов диагностики употребления наркотических средств при осуществлении диспансерного учета и профилактического наблюдения пациентов. **Ключевые слова:** экспресс-диагностика, иммунохроматографический анализ, тест-системы, психоактивные вещества.

USE OF IMMUNE-CHROMATOGRAPHIC EXPRESS-TEST-SYSTEMS IN NARCOLOGICAL PRACTICE. *Vostrykh D. V.¹, Zorokhovich I. I.¹, Kirina Yu. Yu.¹, Lopatin A. A.¹, Rubtsova O.S.¹, Seledtsov A. M.²* ¹*Kemerovo Regional Clinical Narcological Dispensary. Karbolitovskaya Street 15, 650010, Kemerovo, Russian Federation.* ²*Kemerovo State Medical academy of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voroshilov Street 22-A, 650029, Kemerovo, Russian Federation.* In the paper summarized information about the most accessible methods of diagnostics of psychoactive substances in human biological mediums, sphere of their use is presented. The general principle of immune-chromatographic analysis is described. The experience of use of preliminary and confirmative methods of diagnostics of drug use during implementation of dispensary registration and preventive observation of patients is covered. **Keywords:** express-diagnostics, immune-chromatographic.

Употребление наркотических и психотропных веществ на сегодняшний день является одной из самых значимых медицинских, социально-экономических и демографических проблем в Российской Федерации. В зону повышенного риска употребления наркотиков попадает наиболее трудоспособная часть населения, а основной группой риска является молодежь.

Эффективным средством контроля за распространением наркомании является ранняя диагностика наркотизации. Для выявления ПАВ в биологических жидкостях и тканях человека используются различные аналитические методы [1, 6], сертифицированные Федеральной

* Лопатин Андрей Анатольевич, д.м.н., проф. Телефон: 83842753966. E-mail: koknd@mail.ru

Селедцов Александр Михайлович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии. E-mail: SeledtsovAM@mail.ru

службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Все методы аналитической диагностики можно разделить на две основные группы [2].

1. Предварительные методы аналитической диагностики используют для скрининга образцов при массовых обследованиях. В применении они наиболее просты, недороги и позволяют быстро сделать заключение о наличии наркотических средств в исследуемом биологическом образце. К указанной группе методов относятся различные виды высокотехнологичного иммунохимического анализа.

Наибольшее распространение для предварительного скрининга наркотических средств получили иммунохроматографические (ИХ) экспресс-тесты. Метод позволяет в течение нескольких минут выполнить анализ в любых условиях, не требует оборудования и специалистов для его проведения [2]. Экспресс-тесты используют для обследования «целевых групп» – например, при прохождении гражданами медосмотров, устройстве на работу, обследовании абитуриентов и студентов учебных заведений. Отдельно следует выделить иммунохимический метод выявления фактов употребления наркотиков в отдаленные промежутки времени (до 4 месяцев после последнего попадания ПАВ в организм). Он основан на определении антител к наркотическим веществам в крови человека [3].

2. Вторую группу составляют подтверждающие методы анализа. Они применяются для идентификации и количественной оценки содержания ПАВ во всех видах биоматериала. К данной группе относятся хроматомасс-спектральные методы, применяющиеся для экспертизы в ХТЛ и судебно-медицинских лабораториях, а также другие специальные химико-аналитические методы [4].

Экспресс-диагностику проводят тестами для ИХ-анализов на наиболее распространенные группы наркотических средств. Первые разработки ИХ тест-систем появились около 30 лет назад и были ориентированы на клиническую диагностику. На сегодняшний день эти тест-системы широко используются для целей медицины, ветеринарии, контроля качества продуктов питания и мониторинга окружающей среды.

Различают два формата ИХ-анализа: прямой и конкурентный методы. Для выявления метаболитов наркотических соединений в биологических жидкостях применяется конкурентный метод анализа. Этот метод основан на протекании иммунной реакции АГ-АТ при движении тестируемого образца жидкости по полоске за счет капиллярных сил и визуальной детекции окрашенных зон в различных участках полосок с иммобилизованными реагентами. На верхний участок тест-полоски в тест-зоне им-

мобилизуют конъюгат АГ с белком-носителем, в контрольной зоне иммобилизуют антивидовые АТ. На нижний участок тест-полоски сорбируют конъюгат специфических АТ на определяемый АГ с меткой. При погружении тест-полоски в пробу жидкость начинает подниматься под действием капиллярных сил по полоске. Формирование на тест-полоске одной окрашенной зоны свидетельствует о положительном результате анализа [7, 8].

Основными преимуществами использования ИХ-тест-полосок являются: 1) простота и удобство, что позволяет получить результат без оборудования и специальных навыков; 2) экономичность – минимальные затраты на приобретение теста и экономия времени на проведение обследования. В рознице стоимость одного ИФА-исследования в 5–10 раз дороже ИХ-анализа, причем получение результата, как минимум, на следующий день; 3) анонимность, что особенно важно при выявлении фактов употребления наркотических веществ; 4) независимость – в связи с тем, что не требуется предварительной медицинской консультации и рецепта или направления врача.

В соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «наркология», утвержденного приказом Минздрава России от 15.11.2012 г. № 929н, основными функциями деятельности кабинетов врачей психиатров-наркологов являются диспансерное наблюдение пациентов с наркологическими заболеваниями с целью своевременного выявления (предупреждения) осложнений, обострений заболеваний, их профилактики и осуществления медико-социальной реабилитации; а также осуществление профилактических программ для различных категорий населения, направленных на предупреждение или отказ от злоупотребления психоактивными веществами. Однако ни в Порядке оказания профильной наркологической помощи, ни в утвержденных Стандартах лечения наркологических пациентов, ни в действующем в настоящее время Приказе Минздрава СССР от 12.09.1988 г. «О сроках диспансерного наблюдения больных алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями» нет четких указаний «контроля трезвости» в отношении пациентов, находящихся под наблюдением.

В Кемеровском областном клиническом наркологическом диспансере иммунохроматографические экспресс-тест-системы применяются для определения «контроля трезвости» пациентов, состоящих на диспансерном учете и профилактическом наблюдении. При очередном плановом посещении врача-специалиста гражданам, находящимся под наблюдением, проводится иммунохроматографическое исследование биологических сред с целью подтвер-

ждения наличия или отсутствия наркотических средств, психотропных и других токсических веществ в организме пациента.

Несмотря на простоту и доступность ИХ-метода исследования, на практике встречаются и ложноположительные результаты экспресс-тестирования, поскольку экспресс-тесты могут указывать только на возможное содержание в организме тестируемого лица определенных групп наркосодержащих соединений (и их метаболитов) без определения его конкретного вида и количества. В связи с этим при любом «положительном» результате экспресс-тестирования иммунохроматографическим методом необходимо проведение подтверждающих методов анализа. Они применяются для идентификации и количественной оценки содержания ПАВ во всех видах биоматериалов [5]. В химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ КО КОКНД применяется подтверждающий метод хроматомасс-спектрометрии.

Цель исследования – внедрение иммунохроматографических экспресс-тест-систем в работу врача психиатра-нарколога при проведении «контроля трезвости» пациентов, состоящих на диспансерном учете и профилактическом наблюдении, и оценка ее эффективности.

Материал исследования. Группу исследования составили пациенты, состоящие на диспансерном учете и профилактическом наблюдении в связи с употреблением наркотических средств в кабинетах врача психиатра-нарколога диспансерно-поликлинического отделения ГБУЗ КО КОКНД в 2011—2015 гг.

Методы исследования: клинический, статистический, иммунохроматографический.

Результаты и их обсуждение. Анализ распространенности зависимостей от наркотических средств среди населения Кемерово показал, что в 2011—2014 гг. отмечается отчетливое снижение распространенности пациентов с наркотической зависимостью и небольшое повышение в 2015 г. В профилактической группе наблюдения за лицами с пагубным употреблением наркотических средств с вредными последствиями также прослеживается тенденция заметного снижения распространенности потребления наркотиков до 2014 г. и несущественное повышение в 2015 г. (табл. 1). Это связано с уменьшением численности населения Кемеровского городского округа.

В ГБУЗ КО КОКНД ежедневно используются ИХ-экспресс-тесты для диагностики фактов употребления наркотических средств при осуществлении динамического наблюдения за пациентами. Количество проведенных в 2011—2015 гг. экспресс-тестирований, а также выявленных «положительных» результатах отражено в таблице 2.

Таблица 1
Болезненность наркологическими заболеваниями/расстройствами, связанными (вызванными) с употреблением наркотических средств в 2011—2015 гг.

Год	Показатель	
	абс.	на 10 тысяч населения
Синдром зависимости от наркотических средств		
2011	1729	32,46
2012	1629	30,38
2013	1393	25,79
2014	1397	25,49
2015	1387	25,68
Употребление наркотических веществ с вредными последствиями		
2011	1229	23,07
2012	921	17,17
2013	548	10,15
2014	480	8,76
2015	495	9,16

Таблица 2
Количество и результаты предварительных методов исследования биологических сред пациентов ГБУЗ КО КОКНД в 2011—2015 гг.

Год	Показатель	
	абс.	%
Количество проведенных экспресс-тестирований		
2011	3780	100
2012	3384	100
2013	2940	100
2014	2604	100
2015	2280	100
Всего	14988	100
Количество выявленных «положительных» результатов экспресс-тестирования иммунохроматографическим методом		
2011	19	0,50
2012	17	0,50
2013	16	0,54
2014	13	0,49
2015	11	0,48
Всего	76	0,51

Небольшая часть пациентов, регулярно находящаяся под наблюдением психиатра-нарколога, допускает употребление наркотических средств. Это обусловлено эффективностью лечебно-реабилитационных мероприятий (табл. 2).

Таблица 3
Количество и результаты подтверждающего метода исследования биологических сред пациентов ГБУЗ КО КОКНД в 2011—2015 гг.

Год	Показатель	
	абс.	%
Количество выявленных «положительных» результатов экспресс-тестирования иммунохроматографическим методом		
2011	19	
2012	17	
2013	16	
2014	13	
2015	11	
Всего	76	100 %
Количество подтвержденных «положительных» результатов содержания в биологической среде наркотических средств		
2011	14	
2012	13	
2013	13	
2014	10	
2015	8	
Всего	58	76,32 %

В то же время представленные в таблице 3 данные показывают, что при проведении подтверждающего метода исследования биологических жидкостей факты употребления наркотических средств и состояния опьянения (одурманивания) устанавливаются у 76,32 % из числа выявленных при экспресс-диагностике.

Выводы. Таким образом, внедрение иммунохроматографических экспресс-тест-систем в работу врача психиатра-нарколога позволяет, с одной стороны, четко контролировать сроки и качество ремиссии пациентов диспансерной группы учета и воздержание от приема наркотических средств лиц, находящихся на профилактическом наблюдении; с другой – своевременно выявлять факты срыва ремиссии (возобновление приема ими наркотических средств) для оказания данной категории граждан необходимой консультативной и лечебно-реабилитационной наркологической помощи.

Л и т е р а т у р а

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 05.10.1998 г. № 289 «Об аналитической диагностике наркотических средств, психотропных и других токсических веществ в организме человека».
2. Мягкова М. А., Петроченко С. Н., Морозова В. С., Шипицын В. В., Сокольчик Е. И., Брюн Е. А. Иммуноферментный анализ естественных антител к эндогенным биорегуляторам для диагностики заболеваний зависимости // Вопросы наркологии. – 2007. – № 5. – С. 40—45.
3. Любавина И. А., Зинченко А. А., Лапенков М. И. Экспресс-метод выявления морфина в водных образцах с помощью иммунохроматографии с использованием моноклональных антител, меченных коллоидным золотом // Биоорганическая химия. – 2005. – Т. 31, № 1. – С. 108—112.
4. Демерчан Ш. А., Петроченко С. Н., Смирнов А. В., Абраменко Т. В., Мягкова М. А. Твердофазный иммуноферментный метод определения амфетаминов в моче // Клиническая лабораторная диагностика // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 12. – С. 20—33.
5. Изотов Б. Н., Козлов А. А., Диденко Е. С., Доровских И. В., Калягин Ю. С. Методы химико-токсикологической диагностики в мониторинге наркологической ситуации в России // Наркология. – 2007. – № 8. – С. 33—36.
6. Невидимова Т. И., Батухтина Е. И., Ветлугина Т. П., Бохан Н. А. Оценка риска употребления психоактивных веществ: иммунофизиологический подход // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 1 (82). – С. 5—6.
7. Таранова Н. А., Жердев А. В., Дзантиев Б. Б. Иммунохимические тест-системы для внелабораторной диагностики // Иммунология. – 2014. – Т. 15. – С. 541—556.
8. Жебентяев А. И., Каткова Е. Н. Современные иммунохимические методы анализа // Вестник фармации. – 2013. – № 1 (59). – С. 81—87.

Транслитерация русских источников

1. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation of 10/05/1998 no. 289 "About analytical diagnostics of drugs, psychotropic and other toxic substances in the human organism." (In Russ.).
2. Myagkova M.A., Petrochenko S.N., Morozova V.S., Shipitsin V.V., Sokol'chik E.I., Bryun E.A. [Immune-enzyme analysis of natural antibodies to endogenous bioregulators for diagnostics of diseases of dependences]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2007; 5: 40—45. (In Russ.).
3. Lyubavina I.A., Zinchenko A.A., Lapenkov M.I. [Express-method of revealing the morphine in water samples with use of immune chromatography with use of monoclonal antibodies labeled by colloid gold]. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic Chemistry]. 2005; 31, 1: 108—112. (In Russ.).
4. Demerchyan Sh.A., Petrochenko S.N., Smirnov A.V., Abramchenko T.V., Myagkova M.A. [Solid-phase immune-enzyme method of identification of amphetamines in the urine]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2007; 12: 20—33. (In Russ.).
5. Izotov B.N., Kozlov A.A., Didenko E.S., Dorovskikh I.V., Kalyagin Yu.S. [Methods of chemical-toxicological diagnostics in monitoring of narcological situation in Russia]. *Narkologiya* [Narcology]. 2007; 8: 33—36. (In Russ.).
6. Nevidimova T.I., Batukhtina E.I., Vetlugina T.P., Bokhan N.A. [Assessment of risk of use of psychoactive substances: immune-physiological approach]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2014; 1(82): 5—6. (In Russ.).
7. Taranova N.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. [Immune-chemical test-systems for extralaboratory diagnostics]. *Immunologiya* [Immunology]. 2014; 15: 541—556. (In Russ.).
8. Zhebentyaev A.I., Katkova E.N. [Modern immune-chemical methods of analysis]. *Vestnik farmatsii* [Bulletin of Pharmacy]. 2013; 1(59): 81—87. (In Russ.).

ДЕТСКО-ПОДРОСТКОВАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.089-008.447-039.1/5.053.2

ББК 56.145.83+57.336.145.9

ВЕДУЩИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХОПАТОПОДОБНЫХ РАССТРОЙСТВ ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Гранкина И. В.^{1*}, Иванова Т. И.²¹ БУЗ ОО КПБ им. Н. Н. Солодников
644070, Омск, ул. Куйбышева, д. 30² ГБОУ ВПО Омская ГМА Минздрава России
644043, Омск, ул. Ленина, 12

В статье проведен анализ конституционально-биологических, семейно-психологических и социально-средовых факторов в генезе формирования психопатоподобного синдрома у детей с психическими расстройствами в возрасте 7—12 лет. Представлены основные факторы формирования отклоняющихся форм поведения у детей с психическими расстройствами эндогенного спектра, умственной отсталостью и органическими расстройствами. **Ключевые слова:** дети, психические расстройства, психопатоподобный синдром, факторы формирования.

LEADING FACTORS OF FORMATION OF PSYCHOPATHIC BEHAVIOUR DISORDERS IN CHILDREN WITH MENTAL PATHOLOGY. Grankina I. V.¹, Ivanova T. I.² ¹N. N. Solodnikov Omsk Clinical Psychiatric Hospital. Kuybyshev Street 30, 644070, Omsk, Russian Federation. ²Omsk State Medical Academy. Lenin Street 12, 644043, Omsk, Russian Federation. The article is devoted to the analysis of the constitutional-biological, psychological and family social and environmental factors in the origin of psychopathic syndrome formation in children with mental health problems aged from 7 to 12 years. The main factors of formation of abnormal behaviour in children with mental disorders of endogenous spectrum, mental retardation and organic disorders are presented. **Keywords:** children, mental disorders, psychopathic syndrome, factors of formation.

Актуальность проблемы. Реалиями последних десятилетий является высокая распространенность психических и поведенческих расстройств в детско-подростковой среде [9, 10, 8, 7]. Актуальность изучения данной патологии определяется не только тяжестью проявления девиантного поведения, но и тем, что по мере взросления детей симптомы отклоняющегося поведения приобретают делинквентные [21, 22] и аддиктивные формы [3, 8, 19, 26, 15].

* Гранкина Ирина Валерьевна, e-mail: iragrankina@yandex.ru
Иванова Татьяна Ильинична, д.м.н., доцент кафедры психиатрии. E-mail: Ivanova.Tatiana55@yandex.ru

Кроме того, симптомы отклоняющегося поведения чрезмерно часто ведут к нарушениям интеллектуального развития ребенка [27, 21, 22]. По данным К. Boylan, Т. Vaillancourt, М. Boyle, Р. Szatmari (2007), распространенность психопатоподобного поведения в детской среде составляет от 2,6 до 15,6 %. Известно, что симптомы отклоняющегося поведения являются наиболее частой причиной обращения за специализированной психиатрической помощью [17] и распространенность их среди пациентов психиатрического стационара находится в пределах от 28 до 65 % [20]. Проявления психопатоподобного поведения чаще отмечены у пациентов с умственной отсталостью [12, 14, 11], органическими расстройствами [6, 2, 4, 5] и шизофренией [25, 24, 17]. Указанные тенденции актуализируют изучение факторов формирования отклоняющихся форм поведения у детей [1]. Проведенные исследования определили комплекс конституционально-биологических и социальных факторов риска отклоняющегося поведения, среди которых имеют значение наследственность по психопатоподобному поведению [18, 16], неблагоприятное семейное окружение [13, 7], патологические формы воспитания, жестокость в семье, материальное неблагополучие [23]. Однако до настоящего времени остаются мало изученными вопросы формирования психопатоподобного поведения у детей с психическими расстройствами, а также вопросы вклада биологических и социальных составляющих в зависимости от нозологической принадлежности существующего психического расстройства.

Цель исследования. Выделить факторы формирования психопатоподобного поведения у детей с умственной отсталостью, органическими расстройствами и шизофренией в возрасте 7—12 лет – пациентов психиатрического стационара.

Материал и методы. Объект исследования: 130 детей от 7 до 12 лет (105 мальчиков – 80,7 %, 25 девочек – 19,3 %), пролеченных в детском психиатрическом стационарном отделении БУЗ ОО «КПБ им. Н. Н. Солодников» с симптомами отклоняющегося поведения, среди них 43,1 % детей с умственной отсталостью (F70; n=56), 30,0 % с органическими расстройствами (F06.6; n=39), 26,9 % с психическими расстройствами шизофренического спектра (F20.8, F21.8; n=35). Контрольную группу составил 121 пациент психиатрического стационара (89 мальчиков – 73,6 %, 32 девочки – 26,4 %) со сходными демографическими показателями (пол, возраст, место жительства) и нозологической принадлежностью, из них 39,6 % детей с умственной отсталостью (F70; n=48), 32,3 % с органическими расстройствами (F06.6; n=39), 28,1 % с эндогенными расстройствами (F20.8, F21.8; n=34).

Исследование факторов формирования психопатоподобного синдрома у детей включало детальное изучение наследственности, характерологических особенностей родителей, особенностей течения беременности и родов, периода раннего развития, характерологических особенностей ребенка на разных этапах онтогенеза личности, а также ближайшего семейного окружения, стилей воспитания, принятых в семьях, социализации ребенка. Данные, полученные в ходе исследования, вносились в специально разработанную стандартизованную карту исследования и были подвергнуты статистической обработке.

Обсуждение результатов. Изучение особенностей наследственности в основной и контрольной группах показало, что у детей с отклоняющимися формами поведения чаще отмечался алкоголизм в роду (16,9 % – группа исследования, 13,2 % – контрольная группа). Анализ наследственности детей с психопатоподобными формами поведения в зависимости от генеза основного психического расстройства показал, что у детей с расстройствами шизофренического спектра наследственность по психическим и поведенческим заболеваниям в роду значительно ниже, чем в контрольной группе (14,8 % и 42,9 %; $p < 0,05$). У детей с отклоняющимися формами поведения при умственной отсталости и органических расстройствах достоверно чаще отмечался алкоголизм у ближайших родственников (при умственной отсталости: 17,8 % – дети с девиациями, 8,3 % – дети без девиаций, $p < 0,05$; при органических расстройствах – 20,6 % и 10,2 %, $p < 0,05$).

Анализ характерологических особенностей родителей детей основной и контрольной групп показал, что у матерей детей с психопатоподобными нарушениями поведения, вне зависимости от этиологии психического расстройства, достоверно чаще отмечались дисфоричные черты характера – они были чрезмерно раздражительны и вспыльчивы (23,8 % матерей детей с отклоняющимися формами поведения, 8,4 % матерей детей без нарушений поведения) ($p < 0,05$). Исследование характерологических особенностей отцов не выявило достоверных особенностей.

Исследование патологии перинатального периода матерей основной и контрольной групп показало, что матери детей с психопатоподобным поведением чаще переносили угрозу выкидыша (26,1 % – исследуемая группа, 13,2 % – контрольная группа), соматические осложнения во время беременности (13,1 % и 9,1 %) ($p < 0,05$). Кроме того, матери детей исследуемой группы чаще испытывали психические травмы во время беременности (6,2 % – группа детей с нарушенным поведением, 4,1 % – груп-

па детей без симптомов отклоняющегося поведения). Анализ особенностей течения беременности и родов матерей детей с психопатоподобным синдромом в зависимости от этиологии основного расстройства показал, что у детей с расстройствами эндогенного спектра и органическими расстройствами статистически достоверных различий между детьми с нарушениями поведения и без не обнаружено. В группе пациентов с умственной отсталостью у матерей детей с психопатоподобными расстройствами достоверно чаще отмечались угроза выкидыша (32,1 % – дети с девиантным синдромом, 8,3 % – дети без нарушений поведения) и соматические осложнения беременности (26,8 % и 10,4 %) ($p < 0,05$).

Патология антенатального периода встречалась как в основной, так и контрольной группах исследования, однако в группе детей с психопатоподобным синдромом с более редкой частотой (73,1 % детей из контрольной группы и 52,8 % детей исследуемой группы). Исследование особенностей антенатального периода детства пациентов с отклоняющимися формами поведения в зависимости от этиологии психического расстройства показало, что дети с нарушенными формами поведения эндогенной этиологии чаще рождались путем кесарева сечения (34,3 % и 8,8 %) и недоношенными (34,3 % и 5,8 %) ($p < 0,05$). У детей с умственной отсталостью чаще отмечались травмы (37,5 % – исследуемая группа, 16,6 % – контрольная группа) и асфиксия плода, полученные в родах (53,8 % и 43,7 %) ($p < 0,05$). У детей с органическими расстройствами также чаще наблюдались асфиксия плода (51,3 % и 33,3 %) и родовые травмы (25,6 % – исследуемая группа; 10,2 % – контрольная группа) ($p < 0,05$).

Патология неонатального периода отмечалась при наличии у ребенка соматических и/или неврологических заболеваний, диагностированных на первом году жизни. Выявлено, что патология данного возрастного периода чаще встречалась у детей без диагностированных нарушенных форм поведения (78,5 % – контрольная группа, 68,8 % – исследуемая группа). У пациентов с расстройствами шизофренического спектра без нарушенных форм поведения данная патология имела место в 85,3 % случаев, а в группе детей с психопатоподобными расстройствами выявлена с меньшей частотой (62,8 %). В то же время неонатальная патология у детей с умственной отсталостью без нарушений поведения зарегистрирована в 70,8 % случаев, а в исследуемой группе – в 58,9 % случаев. Соответственно у детей с органическими расстройствами – в 80,1 % случаев в контрольной группе и в 61,5 % случаев в исследуемой группе.

Анализ характерологических черт детей показал, что дети с психопатоподобными нарушениями поведения при расстройствах шизофренического спектра в дошкольном возрасте были раздражительны, склонны к конфликтам (31,4 %), двигательны расторможены (20,0 %), жестоки (11,4 %) и демонстративны (17,1 %). При умственной отсталости дети отличались демонстративностью (25,0 %), жестокостью (19,6 %) и раздражительностью (14,2 %). Дети с органическими расстройствами были демонстративны (23,1 %), раздражительны (20,5 %), склонны к конфликтам и двигательны расторможены (17,9 %). По мере взросления детей характерологические черты утрачивали полиморфизм и приобретали более отчетливые психопатоподобные черты. В школьном возрасте у детей с эндогенными психическими расстройствами появлялась замкнутость с плаксивостью (25,7 %) в сочетании с раздражительностью (20,0 %) и жестокостью (22,8 %). Дети с умственной отсталостью характеризовались агрессивностью с ярко выраженной жестокостью (32,1 %) в сочетании с конфликтностью (25,0 %) и двигательной расторможённостью (21,4 %). Дети с органическими расстройствами становились конфликтными (25,6 %), драчливыми (23,1 %) и жестоко агрессивными (20,5 %).

В изучении аспектов социализации ребенка рассматривались особенности посещения дошкольных образовательных учреждений (ДДУ) и школы (возраст начала посещения ДДУ и школы, социальная активность ребенка, формирование дружеских отношений в детской среде, особенности игровой деятельности, способности к усвоению программного материала). Проведенное исследование показало, что адаптационные трудности испытывали дети как исследуемой, так и контрольной группы. Однако дети с психопатоподобными проявлениями имели трудности адаптации в детском коллективе в большей степени, чем дети без психопатоподобного синдрома (76,2 % и 31,4 %). Среди детей с расстройствами шизофренического спектра исследуемой и контрольной групп выявлено равнозначное посещение ДДУ, однако дети из исследуемой группы в большей степени испытывали дезадаптационные проблемы по сравнению с детьми из контрольной группы (76,2 % и 31,4 %; $p < 0,05$). Среди детей с умственной отсталостью обнаружено, что дети из исследуемой группы чаще посещали ДДУ (66,1 % – исследуемая группа, 41,6 % – контрольная группа, $p < 0,01$), при этом трудности в адаптации они испытывали в большей степени, чем дети из группы без девиантного синдрома (72,9 % и 65,0 %). При органических расстройствах дети с выраженными формами нарушенного поведения значительно хуже адаптировались в детских садах (70,8 % – иссле-

дуемая группа, 44,8 % – контрольная группа). Кроме того, к началу исследования 17,9 % детей не посещали школу ($p < 0,05$), несмотря на то что средний возраст в группе составил $9,9 \pm 0,81$ года, при этом 78,1 % детей, обучающихся в школе, с трудом адаптировались в детском коллективе.

Анализ депривационных факторов и семейного окружения показал, что дети с девиантными формами поведения чаще воспитывались в условиях социального сиротства (32,3 % детей исследуемой группы и 12,6 % детей контрольной группы), причем в зависимости от нозологии психического нарушения выявлено следующее распределение: F20 – 5,7 % и 0 %; F70 – 39,2 % и 22,9 %; F06.6 – 46,2 % и 10,3 % ($p < 0,05$).

Анализ особенностей воспитания детей в группах с эндогенными расстройствами с отклоняющимися формами поведения и без поведенческих нарушений достоверных различий в семейном окружении не выявил, дети воспитывались в полных семьях (48,6 % и 47,1 %) либо одним родителем (37,1 % и 32,4 %). Умственно отсталые дети с психопатоподобным синдромом реже воспитывались в семьях (17,8 % детей с девиантными формами поведения и 52,1 % без нарушенных форм поведения) ($p < 0,05$), так же как и дети с органическими расстройствами (25,7 % детей исследуемой группы и 43,6 % детей контрольной группы воспитывались отцом и матерью) ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено, что в семьях детей с отклоняющимися формами поведения родители чаще находились в местах лишения свободы (16,1 % матерей и 19,1 % отцов детей исследуемой группы и 7,9 % матерей и 7,4 % отцов детей контрольной группы). Так же обращает на себя внимание тот факт, что у 53,8 % детей с отклоняющимися формами поведения отец был неизвестен ($p < 0,05$).

Анализ особенностей воспитания детей выявил, что дети с отклоняющимися формами поведения чаще воспитывались в условиях физического насилия (36,2 % детей с отклоняющимися формами поведения и 3,3 % детей без нарушенного поведения) ($p < 0,05$). В то время как дети без психопатоподобных симптомов воспитывались в условиях безнадзорности (15,7 %), гипоопеки (14,1 %), противоречивых форм воспитания (11,6 %). Анализ семейного воспитания детей с эндогенными психическими расстройствами выявил, что дети без психопатоподобной симптоматики воспитывались в условиях адекватных внутрисемейных отношений и отношения к ребенку (88,6 %), а дети с психопатоподобными формами поведения воспитывались в условиях гипоопеки (14,7 %) и противоречивых форм воспитания (14,7 %) ($p < 0,05$). Среди детей с умственной отсталостью дети

с расстройствами поведения воспитывались в условиях физического насилия (42,9 % – исследуемая группа и 4,2 % – контрольная группа) ($p < 0,05$). В то время как для детей без нарушений поведения наиболее характерным являлось воспитание в условиях безнадзорности (25,0 %), противоречивых форм воспитания (14,6 %), гипоопеки (8,4 %). Среди детей с органическими расстройствами дети с девиантным поведением воспитывались в атмосфере физического насилия (56,4 % детей исследуемой группы и 2,6 % детей контрольной группы) ($p < 0,05$), а дети без симптомов нарушенного поведения – в условиях безнадзорности (15,4 % – контрольная группа, 7,7 % – исследуемая группа).

Проведенный анализ показал весомый вклад в формирование отклоняющихся форм поведения микросоциального окружения ребенка (характерологических особенностей родителей, структуры семьи, стилей воспитания в семье), нарушений социальной адаптации в детских дошкольных учреждениях и школах, а также особенностей раннего развития. Однако диагностированное психическое расстройство так же имело существенное значение, определяя вклад переменных в генезе формирования психопатоподобного поведения. Для оценки значимости этих переменных в возникновении психопатоподобного синдрома у пациентов с различными психическими расстройствами все показатели были подвергнуты дихотомической оценке (0–1) с целью облегчения их дальнейшей статистической обработки, после чего была определена сила связи каждого из этих признаков, вследствие чего рассчитано более 1000 коэффициентов корреляции. В результате проведенного факторного анализа определена структура взаимосвязей между переменными. Таким образом, в результате были сформированы независимые друг от друга факторы. Основываясь на позиции влияния комплексов факторов на формирование расстройств поведения, группы факторов были разделены на три группы: биологические, социально-средовые, семейно-психологические.

Проведенный статистический анализ выделил независимые группы факторов, имеющих существенное значение в формировании отклоняющегося поведения у детей с психическими расстройствами. Для детей с психическими расстройствами шизофренического спектра наиболее значимыми оказались факторы: нарушения социализации ребенка (0,108 % от общей доли дисперсии), повышенной родительской опеки (0,093 %), нарушения эмоциональных отношений в семье (0,082 %). У детей с умственной отсталостью наибольшую значимость имели факторы: нарушения воспитания ребенка с органической несостоятельностью

ЦНС (0,177 % от общей доли дисперсии), материального неблагополучия семьи (0,064 %), психопатоподобных черт личности ребенка (0,056 %). Среди факторов формирования психопатоподобного синдрома у детей с органическими расстройствами выделены факторы: социального сиротства ребенка с органической несостоятельностью ЦНС (0,126 % от общей доли дисперсии), интеллектуальной несостоятельности (0,063 %), эмоциональной отгороженности ребенка (0,053 %).

Выводы. Таким образом, проведенное исследование показало тесную взаимосвязь социально-средовых, семейно-психологических и биологических составляющих в генезе формирования психопатоподобных расстройств у детей, однако вклад указанных переменных существенно зависит от основного психического заболевания ребенка.

Л и т е р а т у р а

1. Азарков А. А., Скороходова Т. Ф., Погорелова Т. В. Факторы риска психических расстройств у подростков допризывного и призывного возрастов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 4. – С. 61–64.
2. Бохан Н. А. Профилактика аддиктивных состояний в детско-подростковом возрасте: актуальные проблемы, перспективы и пути решения // Профилактика аддиктивных состояний в детско-подростковом возрасте : сборник материалов Всерос. конф. с междунар. участием (Томск, 10–11 октября 2003 г.) / под науч. ред. Н. А. Бохана. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2003. – С. 5–12.
3. Бохан Н. А., Благов Л. Н., Кургак Д. И. Коморбидность опиоидной наркомании и алкоголизма у больных молодого возраста: клинические варианты двойного диагноза // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 112, вып. 2. – С. 17–24.
4. Буторина Н. Е. Резидуально-психоорганический синдром в детском возрасте // 13-й съезд психиатров России : материалы съезда. – М., 2000. – С. 116.
5. Буторина Н. Е. Раннее наркологическое поведение при непсихотических формах резидуально-органического психосиндрома // Профилактика аддиктивных состояний в детско-подростковом возрасте : сборник материалов Всерос. конф. с междунар. участием (Томск, 10–11 октября 2003 г.) / под науч. ред. Н. А. Бохана. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2003. – С. 30–32.
6. Дмитриева Т. Б., Положий Б. С. Руководство по социальной психиатрии. – М.: Медицина, 2001. – 560 с.
7. Кирина Ю. Ю., Лопатин А. А., Селедцов А. М. Факторы, способствующие формированию девиантного поведения у несовершеннолетних с наркологическими расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – № 2 (87). – С. 43–48.
8. Кузнецов В. Н., Бохан Т. Г., Галажинская О. Н., Анкудинова И. Э. Особенности структуры личностного потенциала при формировании алкогольной зависимости в молодом возрасте // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – № 1 (86). – С. 67–74.
9. Куприянова И. Е., Дашиева Б. А., Карауш И. С. Клинико-психологические, биологические и социальные факторы риска развития психопатологических нарушений у детей с ограниченными возможностями здоровья // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 3. – С. 36–40.
10. Куприянова И. Е., Рахмазова Л. Д., Азарков А. А., Стоянова И. Я., Солонский А. В., Гуткевич Е. В., Дашиева Б. А., Карауш И. С., Скороходова Т. Ф., Погорелова Т. В., Чернышова К. Г. Психическое здоровье де-

- тей с инвалидизирующими заболеваниями в регионе Сибири и Дальнего востока (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009-2011 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4 (79). – С. 63—67.
11. Рычкова Л. С. Клиническая типология школьной дезадаптации у детей с умственной отсталостью (клинико-психопатологические и социально-психологические аспекты) : автореф. дис. ... д.м.н. – Томск, 2004. – 43 с.
 12. Семаго Н. Я. Новые подходы к построению коррекционной работы с детьми с различными видами отклоняющегося развития // Дефектология. – 2000. – № 1. – С. 67—75.
 13. Сирота Н. А., Ялтонский В. М. Мотивационная работа с лицами, употребляющими наркотики и зависимыми от них // Руководство по наркологии / под ред. Н. Н. Иванца. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – С. 765—782.
 14. Шипицына Л. М. Необучаемый ребенок в семье и обществе. Социализация детей с нарушением интеллекта. – СПб. : Изд-во «Дидактика Плюс», 2002. – 496 с.
 15. Adair C. Concurrent substance use and mental disorders in adolescents. A review of the literature on current science and practice. // The Alberta Centre for Child Family and Community Research. – 2009. – Retrieved from <http://www.research4children.com/admin/content/default.cfm?PageId=88576>
 16. Assink M., van der Put C. E., Hoevem M. et al. Risk factors for persistent delinquent behavior among juveniles: A meta-analytic review Article // Clinical Psychology Review. – 2015. – Dec. – V. 42. – P. 47—61.
 17. Beauchaine T. P., McNulty T. Comorbidities and continuities as ontogenic processes: Toward a developmental spectrum model of externalizing psychopathology // Development and Psychopathology. – 2013. – V. 25 (4). – Part 2. – P. 1505—1528.
 18. Berryessa C. M., Martinez-Martin N. A., Allyse M. A. Ethical, legal and social issues surrounding research on genetic contributions to anti-social behavior Review Article // Aggression and Violent Behavior. – 2013. – Nov.–Dec. – V. 18. – Is. 6. – P. 605—610.
 19. Bokhan N. A., Mandel A. I., Gusamov R. R. Mental and behavioral disorders in substance use among adolescents under conditions of the Far North // Alaska medicine. – 2006. – V. 49, № 2. – Suppl. – P. 251—254.
 20. Boylan K., Vaillancourt T., Boyle M., Szatmari P. Comorbidity of internalizing disorders in children with oppositional defiant disorder // European Child and Adolescent Psychiatry. – 2007. – V. 16 (8). – P. 484—494.
 21. Boynton-Jarrett R., Hair E., Zuckerman B. Turbulent times: Effects of turbulence and violence exposure in adolescence on high school completion, health risk behavior, and mental health in young adulthood Original Research Article // Social Science & Medicine. – 2013. – Oct. – V. 95. – P. 77—86.
 22. Darney D., Reinke W. M., Herman K. C., Stormont M., Jalongo N. S. Children with co-occurring academic and behavior problems in first grade: Distal outcomes in twelfth grade Original Research Article // Journal of School Psychology. – 2013. – Feb. – V. 51. – Is. 1. – P. 117—128.
 23. Hernandez L., Rodriguez A. M., Spirito A. Brief Family-Based Intervention for Substance Abusing Adolescents Review Article // Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. – 2015. – Jul. – V. 24. – Is. 3. – P. 585—599.
 24. Khalily M. T., Wota A. P., Hallahan B. Investigation of schema modes currently activated in patients with psychiatric disorders // Irish Journal of Psychological Medicine. – 2011. – V. 28 (2). – P. 76—81.
 25. Maydell R. J., van der Walt C., Roos J. L., Scribante L., Ladikos A. Clinical characteristics and premorbid variables in childhood-onset schizophrenia: A descriptive study of twelve cases from a schizophrenia founder population // African Journal of Psychiatry (South Africa). – 2009. – V. 12 (2). – P. 144—148.
 26. Schwartz C., Garland O., Harrison E., Waddell C. Treating concurrent substance use and mental health disorders in children and youth: A research report prepared for child and youth mental health policy branch // British Columbia Ministry of Child and Family Development. – 2007. – Retrieved from www.childhealthpolicy.sfu.ca.
 27. van Bokhoven I., Matthys W., van Goozen S., van Engeland H. Adolescent outcome of disruptive behaviour disorder in children who had been treated in in-patient and day-treatment settings // European Child & Adolescent Psychiatry. – 2006. – V. 15. – P. 79—87.
- Транслитерация русских источников**
1. Agarkov A.A., Skorokhodova T.F., Pogorelova T.V. [Risk factors of mental disorders in adolescents of pre-conscription and conscription age]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2011; 4: 61—64. (In Russ.).
 2. Bokhan N.A. [Prevention of addictive states at childhood/adolescence: relevant problems, prospects and ways of their resolution]. *Profilaktika addiktivnykh sostoyanii v detsko-podrostkovom vozraste : sbornik materialov Vseros. konf. s mezhdunar. uchastiem (Tomsk, 10—11 oktyabrya 2003 g.)* [Prevention of addictive states at childhood/adolescence: book of materials of the Russian conference with international participation (Tomsk, 10-11 October, 2003)]. N.A. Bokhan, ed. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2003: 5—12. (In Russ.).
 3. Bokhan N.A., Blagov L.N., Kurgak D.I. [Comorbidity of opioid addiction and alcoholism in patients of young age: clinical variants of the double diagnosis]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2012; 112, 5-2: 17—24. (In Russ.).
 4. Butorina N.E. [Residual-psycho-organic syndrome at childhood]. *13-i s"ezd psikhiatrov Rossii : materialy s"ezda* [The 13th Meeting of psychiatrists of Russia: materials of the Meeting]. Moscow, 2000: 116. (In Russ.).
 5. Butorina N.E. [Early addictive behaviour in non-psychotic forms of residual-organic psychosyndrome]. *Profilaktika addiktivnykh sostoyanii v detsko-podrostkovom vozraste : sbornik materialov Vseros. konf. s mezhdunar. uchastiem (Tomsk, 10—11 oktyabrya 2003 g.)* [Prevention of addictive states at childhood/adolescence: book of materials of the Russian conference with international participation (Tomsk, 10-11 October, 2003)]. N.A. Bokhan, ed. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2003: 30—32. (In Russ.).
 6. Dmitrieva T.B., Polozhy B.S. [Handbook of social psychiatry]. Moscow: Medicina, 2001. 560 p. (In Russ.).
 7. Kirina Yu.Yu., Lopatin A.A., Seledtsov A.M. [Factors contributing to formation of deviant behavior in minors with substance-related disorders]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2015; 2(87): 43—48. (In Russ.).
 8. Kuznetsov V.N., Bokhan T.G., Galazhinskaya O.N., Anku-dinova I.E. [Features of personality potential structure during formation of alcohol dependence at young age]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2015; 1(86): 67—74. (In Russ.).
 9. Kupriyanova I.E., Dashieva B.A., Karaush I.S. [Clinical-psychological, biological and social risk factors of development of psychopathological disturbances in children with disabilities]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2012; 3: 36—40. (In Russ.).
 10. Kupriyanova I.E., Rakhmazova L.D., Agarkov A.A., Stoyanova I.Ya., Solonsky A.V., Gutkevich E.V., Dashieva B.A., Karaush I.S., Skorokhodova T.F., Pogorelova T.V., Chernyshova K.G. [Health of children and adolescents with disabling diseases in region of Siberia and Far East (results of complex theme of scientific research of «Mental Health Research Institute» SB RAMSci, 2009—2011)]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 4(79): 63—67. (In Russ.).

11. Rychkova L.S. [Clinical typology of school disadaptation in children with mental retardation (clinical-psychopathological and social-psychological aspects). Avtoref. dis. ... d.m.n. [Abstract of MD thesis]. Tomsk, 2004. 43 Avtoref. dis. ... d.m.n. p. (In Russ.).
12. Semago N.Ya. [New approaches to construction of correction work with children with developmental deviations]. Defektologiya [Therapeutic Pedagogy]. 2000; 1: 67—75. (In Russ.).
13. Sirota N.A., Yaltonsky V.M. [Motivational work with drug using and drug dependent persons]. In: [Handbook of addiction psychiatry]. N.N. Ivanets, ed. Moscow: Medical Information Agency, 2008: 765—782. (In Russ.).
14. Shipitsina L.M. [Leaning-disabled child in the family and society. Socialization of children with intellectual disabilities]. SPb: Publishing House Didaktika Plus, 2002. 496 p. (In Russ.).

УДК 616.089-008:159.924.053.2
ББК 56.14+57.336.145+52.525.1

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕМЕЙ ДЕТЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К СОЦИУМУ

Гуткевич Е. В.^{*1,2}, Маркова А. О.²,
Селедцов А. М.³

¹ НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² Национальный исследовательский
Томский государственный университет
634050, Томск, пр. Ленина, 36

³ ГБОУ ВПО Кемеровская ГМА Минздрава России
650029, Кемерово, Ворошилова, 22-А

В статье представлены данные мультидисциплинарных исследований семей детей (здоровых и с психическими расстройствами, разным уровнем психологической адаптации) с целью разработки принципов комплексной реабилитации и семейно-генетической превенции. Используются методы психологического тестирования, анкетного опроса, клинико-anamnestический метод, методы математической статистики. Представлены социально-демографические, психологические, генетико-популяционные, в том числе репродуктивные особенности семей. Выявлены характеристики психического здоровья и психологической адаптации детей в дошкольном образовательном учреждении в зависимости от функционирования их семей (адаптации и сплоченности, функционального ресурса). Предложены системные принципы оказания медико-психолого-генетической помощи для семей детей, страдающих психическими расстройствами, в том числе сложными речевыми нарушениями, и превентивных мероприятий в семьях здоровых детей с нарушениями психологической адаптации к дошкольным образовательным учреждениям. **Ключевые слова:** психическое здоровье, психические расстройства, семья, семейно-генетическая превенция.

FEATURES OF FUNCTIONING OF FAMILIES OF CHILDREN WITH DIFFERENT LEVEL OF MENTAL HEALTH AND PSYCHOLOGICAL ADAPTATION TO SOCIETY. Gutkevich E. V.^{1,2}, Markova A. O.², Seledtsov A. M.³ ¹Mental Health Research Institute. Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation. ²National Research Tomsk State University. Lenin Avenue 36, 634050, Tomsk, Russian Federation. ³Kemerovo SMA of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voroshilov Street 22-A, 650029, Kemerovo, Russian Federation. In the article, data of multidisciplinary investigations of families of children (healthy and with mental disorders) with the view of development of principles of complex rehabilitation and familial-genetic prevention are presented. Methods of psychological testing, questioning, clinical-anamnesic method, methods of mathematical statistics have been used. Sociodemographic, genetic-population, psychological, including reproductive features of families are presented. Characteristics of mental health and psychological adaptation of children at a preschool educational institution depending on functioning of their families (adaptation and cohesion, functional resource)

* Гуткевич Елена Владимировна, д.м.н., в.н.с. отделения эндогенных расстройств; профессор кафедры генетической и клинической психологии факультета психологии. 83822723832, gutkevich.elena@rambler.ru

have been revealed. Systems concept of provision of medico-psychological-genetic help for families of children suffering from mental disorders including complex speech disturbances and preventive activities in families of healthy children with disturbances of psychological adaptation to preschool educational institutions are proposed. **Keywords:** mental health, mental disorders, family, familial-genetic prevention.

Введение. Движущей силой психического развития является совместная деятельность ребенка и взрослого, существует взаимосвязь между психическим развитием ребенка и системой его отношений в семье, с социальным окружением, с обществом [13, 16, 17]. Эти отношения реализуются в формах семейного взаимодействия и в социальных, институционализированных формах, например в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) и школах, и проявляются как процесс психологической адаптации. Психологическая адаптация – это приспособление человека как личности к существованию в обществе в соответствии с требованиями этого общества и с собственными потребностями, мотивами и интересами, а также способность к сохранению целостности и адекватному реагированию на различные ситуации окружающей среды.

Помимо того, психологическая адаптация детей – это и процесс принятия и усвоения ребенком правил и норм, процесс принятия интересов и потребностей других, возможность реализовывать свои потребности, интересы, не мешая другим детям и не ограничивая тем самым их интересы и потребности, возможность ребенка приспосабливать свои личностные особенности таким образом, чтобы взаимодействие и общение с другими (сверстниками, взрослыми) складывалось наилучшим благоприятным образом для обеих сторон. Отметим, что психологическая адаптация детей есть способность ребенка использовать свои ресурсы и возможности для благоприятного приспособления к изменяющимся условиям, а способности ребенка будут зависеть от разного рода факторов: физиологических, психологических и социальных [3, 10]. Внимание к психологической адаптации детей к условиям дошкольного образовательного учреждения связано с тем, что, являясь динамическим процессом прогрессивной перестройки функциональных систем организма, она обеспечивает возрастное развитие [7]. От того, насколько ребенок подготовлен в семье к переходу в дошкольное образовательное учреждение, зависит и течение адаптационного периода, и дальнейшее его развитие. Семейная система с родителями и детьми рассматривается в разных аспектах. Исследования показывают новые аспекты родителско-детских и семейных взаимоотношений, состояния здоровья членов семьи и их роли в психическом развитии детей и подростков, но-

вые подходы к повышению эффективности их адаптации в семье и социуме [1, 4, 9, 12, 18].

В задачу обеспечения нормального психического развития и охраны здоровья входит предупреждение возникновения умственного недоразвития, непсихотических и других нарушений психики, возникающих в результате поражения головного мозга в определенные периоды (детский и подростковый возрасты), которые являются выражением сложных взаимодействий биологических (генетических) и социальных факторов, затрагивающих все уровни и системы организма. Анализ данных медицинской статистики показывает рост показателей первичной заболеваемости детского населения психическими расстройствами как в целом в РФ и СФО, так и в Томской и Кемеровской областях [2, 14]. Так, заболеваемость психическими расстройствами в 2009 г. на территории Томской области составила: среди детей 0—14 лет – 67,4, среди подростков 15—17 лет – 109,8 на 1 000 соответствующего населения, что превышает аналогичный показатель по Российской Федерации в 1,8 раза [8].

В связи с этим актуальной задачей является ранняя диагностика нарушений психического здоровья, отклонений в психологической адаптации детей к социуму, их коррекция, реабилитация семей, проведение превентивных, семейно-генетических мероприятий. Специализированная медико-психолого-генетическая помощь семье в решении многих вопросов возможна только при определенном уровне грамотности и информированности людей, благоприятной психологической обстановке вокруг вопросов медико-генетического характера, знаний генетико-демографических, социально-психологических особенностей таких семей. Современная методология и многообразие взглядов на психическое здоровье и психические расстройства, психологическую адаптацию обуславливают необходимость мультидисциплинарных исследований и актуальность использования системных подходов.

Цель исследования – мультидисциплинарное изучение семей детей (здоровых и с психическими расстройствами, с разным уровнем психологической адаптации) с последующей разработкой принципов комплексной реабилитации и семейно-генетической превенции.

Материалы и методы. Исследовано 202 семьи с 205 детьми в возрасте от 1 года 9 месяцев до 14 лет, воспитанников дошкольного образовательного учреждения (40 детей) и находившихся на лечении в детских отделениях психиатрических больниц Томска и Кемерова (93 человека – Томская областная клиническая психиатрическая больница; 72 человека – Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница; всего 165 человек).

В исследовании применялись методы психологического тестирования: проективные методики для детей дошкольного возраста (рисуночные тесты «Свободный рисунок» и «Рисунок человека» для детей старше 3 лет) [6], клинико-анамнестический метод, данные медицинской документации.

На вопросы специально разработанного «Опросника участника программы помощи семье с детьми и подростками» ответили 167 родителей, из них 124 матери и 43 отца в возрасте от 21 года до 48 лет, от всех них было получено информированное согласие. Опросник включал три блока вопросов: 1) социально-демографические характеристики, состав семьи; 2) анамнестические сведения о беременности, родах, развитии ребенка, оценка родителями адаптации ребенка к детскому дошкольному образовательному учреждению; 3) некоторые социально-психологические характеристики родителей, их репродуктивных установок и мотиваций, желания получить генетическую консультацию [5]. Для выявления психологических характеристик внутрисемейных и межличностных отношений родителей детей использовался опросник «Шкала семейной адаптации и сплоченности» FACES-3 [15], рисуночная проективная методика тест «Семейная социограмма» [19]. Для оценки качества семейных отношений и функционального адаптационного потенциала семьи использовался «Тест функционального ресурса семьи» [11].

Методы математической статистики: критерий χ^2 – угловое преобразование Фишера для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости заданного эффекта; дисперсионный анализ для исследования значимости различия между средними с помощью сравнения (анализа) дисперсий; корреляционный анализ Пирсона для оценки связи между двумя переменными, измеренными в метрической шкале, распределение которых соответствует нормальному. Математическая обработка результатов была проведена с помощью программы Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 19.

На первом этапе анализировались генетико-демографические особенности, социально-репродуктивные и психологические характеристики семей детей с психическими расстройствами и здоровыми детьми (комплекс характеристик детей за определенный период посещаемости ДООУ – анамнез, сопутствующие заболевания, поведение, усвоение занятий, рисунки; определение параметров семейного функционирования (адаптация и сплоченность семьи, функциональный ресурс семьи). Второй этап исследования заключался в разделении общего числа здоровых детей по комплексу характеристик на две группы (без отклонений психологической адаптации – 1-я группа, с от-

клонениями психологической адаптации – 2-я группа) и проведение сравнительного анализа показателей двух групп.

Результаты исследования и обсуждение.

Большая часть детей, посещающих дошкольное образовательное учреждение, не имела жалоб на свое здоровье, в том числе психическое. Основной возраст начала посещения детьми дошкольного образовательного учреждения от 1 года до 2 лет. При этом легкое течение процесса психологической адаптации в ДООУ наблюдалось у 18,5 % детей (10 оценок родителей от общего количества, 58 человек), что являлось только пятой частью от общего количества детей. Остальные родители оценивали протекание адаптации детей с трудностями (плакал, отказывался посещать, часто болел, нарушались аппетит и сон и т. д.).

Возраст родителей (в момент обследования) здоровых детей-воспитанников ДООУ варьировал в пределах от 21 до 48 лет (средний возраст 30,6 года). Большая часть родителей имела высшее образование – 64 %, среднее образование – 28 %, другое – 8 %. Местом рождения родителей в 62 % случаев были Томск и Томская область, включая Северск. Место рождения у 10 человек – другие регионы Сибири (Новосибирская и Омская области, Красноярский и Забайкальский края), другие регионы России (Краснодарский край, Якутск, Амурская область) и ближнего зарубежья (Казахстан, Кыргызстан) – 10 человек. Полных семей – 79 %, неполных – 21 %. Примерно половина опрошиваемых семей имели 1 или 2 детей, только 1 семья являлась многодетной, имеющей 3 детей. Преобладающим ответом на вопрос о наличии заболеваний в семье являлся «отсутствие заболеваний». Однако заболевания, указанные опрошиваемыми, относились к числу распространенных, таких как гипертония, диабет, бронхиальная астма. Беременность большинства матерей (67 %) протекала с осложнениями, такими как токсикозы, угроза прерывания беременности, анемия, отеки, стрессы и недоношенность. Большая часть семей хотят еще детей, аргументируя это любовью к детям и тем, что «в семье должно быть больше детей».

Отклонения в психическом здоровье у детей, обследованных в психиатрических стационарах, были представлены такими психическими расстройствами, как умственная отсталость, специфические расстройства речи и чтения, детский аутизм, гиперкинетические расстройства, тревожные, фобические расстройства и др. Наиболее часто встречалась моторная алалия различной степени тяжести и стадии, сенсомоторная алалия, генерализованные формы заикания, смешанные дизартрии, речевые расстройства, сочетающиеся с интеллектуальными и поведенческими расстройствами,

а также с невротическими включениями. Значительный удельный вес приходился на коморбидную патологию, включающую речевую патологию и другие психические расстройства. У 14,4 % детей диагностировано сочетание речевых расстройств с гиперкинетическими, у 10,9 % – расстройство психологического развития осложнялось системным недоразвитием речи. Зафиксировано усложнение речевой патологии с формированием микстных форм, у 36,4 % детей недоразвитие речи разной степени сложности сочеталось с разными формами дизартрий (чаще мозжечковой, псевдобульбарной). Сложный дефект диагностирован у 54,9 % детей, в то время как изолированные расстройства речи регистрировались лишь у 6,5 %. Дети чаще посещали специализированные образовательные учреждения.

Возраст родителей (в момент обследования) детей с психическими расстройствами (109 человек) у 66 % матерей и отцов составлял от 25 до 35 лет, старше 35 лет – у 31,2 %. Младше 25 лет в исследованной выборке было всего 3 матери, старше 40 лет – 11 родителей (5 матерей и 6 отцов). Место рождения родителей в половине случаев – Томск (50 из 109). В Томской области, включая Северск, родились 80 человек (73,4 %). Место рождения у 17 человек – другие регионы Сибири (Новосибирская и Омская области, Красноярский и Забайкальский края). Образование выше среднего имели 78 % родителей (65 матерей, 20 отцов). Квалифицированным (профессиональным) трудом были заняты 86 человек (79 %), неквалифицированным и не работают 21 % родителей. Состоят в браке 86 родителей (78,9 %), в том числе 95,8 % мужчин, 74,1 % женщин. Находились в разводе только 1 мужчина и 14 женщин (16,5 %). Большинство семей являлись нуклеарными (родители, дети), при этом пятая часть семей (22 %) живет с другими (кроме супругов и детей) родственниками. Почти четверть семей – неполные (мать и дети, иногда другие родственники). В 50,6 % семей были другие, кроме пробанда, дети. Из числа этих семей планируют еще родить детей только 26,1 %. В половине семей (49,4 %) других детей нет. Среди них планируют деторождение 53,3 % семей, что в 2 раза больше, чем в семьях, где есть дети. Основной мотивацией деторождения родители считают: «в семье должно быть больше детей», единичные ответы были такими как «для помощи семье в будущем», «материальная заинтересованность («материнский капитал»», «чтобы дети поддерживали друг друга и знали, что они самые близкие люди». При отказе от рождения детей среди основных причин называют: «трудности в уходе за ребенком в связи с состоянием здоровья другого ребенка», возраст и состояние собственного здоро-

вья, неблагоприятные жилищные и материальные, внешние условия. Родители, которые собираются родить детей снова, характеризуются определенными психологическими особенностями: принимают ответственные решения в жизни, долго обдумывая, взвешивая все «за» и «против»; иногда пользуются прогнозами в различных жизненных ситуациях; при возникновении затруднительной ситуации на работе делают все, чтобы ее преодолеть, а дома своими действиями чаще усугубляют затруднительную ситуацию; их сильно расстраивает необходимость отказаться от давно задуманного; они не любители нового, разнообразия, даже риска, если того требуют обстоятельства; и, наконец, их нельзя считать людьми, которых обычно трудно в чем-то переубедить.

В семьях родителей, страдающих зависимостью от алкоголя, у детей с умственной отсталостью (недифференцированной, т. е. не сопровождавшейся явными соматическими и неврологическими изменениями, дефектом ферментов или хромосомными нарушениями) на фоне общего недоразвития психики отмечались более глубокие признаки психического недоразвития, особенно у детей, которые родились от двух больных родителей. Умственная отсталость сочеталась с психопатоподобным синдромом, состоящим из триады – умственная отсталость, расстройство влечений, расстройство поведения в сочетании с неустойчивым или ригидным вниманием, расторможенным протестным поведением с негативными и парадоксальными реакциями на фоне сниженного познавательного интереса. У 14 % детей отсутствовали познавательные интересы, 23,3 % детей не знали буквы, 34,9 % – не умели считать, 23,3 % – не обобщали, 14 % – не различали цвета, у 7 % детей отсутствовала речь. Когда алкоголизмом страдал один из родителей, эти соотношения были менее выраженными. Дети и подростки обучались во вспомогательных образовательных учреждениях.

На втором этапе исследования проведен анализ по комплексу характеристик детей и анкетных данных отцов и матерей детей, посещающих ДОО, по двум группам. 1-я группа (18 детей) имела в своих медицинских картах I группу здоровья и заключительный медицинский диагноз «соматически здоров». 2-я группа включала 22 ребенка, имевших низкую посещаемость ДОО, сложности при расставании с родителями на протяжении длительного периода посещения ДОО, неспособность включаться в игры со сверстниками, II группу здоровья и сопутствующие заболевания в заключительном диагнозе, такие как миотопический синдром, анемия, плосковогнутость и вальгус стоп, гипотрофия слабой степени, пупочная грыжа и др.

Детей 1-й группы, посещающих ДООУ в возрасте от 1 до 2 лет, выявлено больше, чем детей 2-й группы, тогда как большая часть детей 2-й группы начинают посещать ДООУ позже (в возрасте от 2 до 3 лет). Число детей без нарушений в процессе психологической адаптации в 1-й группе больше по сравнению со 2-й группой, тогда как количество детей, имеющих нарушения в состоянии здоровья (беспричинные страхи, пугливость, тревожный сон, отказ от еды, грызение ногтей, сосание пальцев и др.), выше во 2-й группе, чем в 1-й группе. По результатам сравнения протекания процесса адаптации детей по двум группам выявлено преобладание легкого прохождения адаптации в дошкольном образовательном учреждении детьми 1-й группы относительно детей 2-й группы. Показатели детей с трудностями адаптации (плакал, отказывался посещать, часто болел и др.) являются высокими во 2-й группе (χ^2 -критерий=2,864 при $p=0,001$).

Не выявлено, что у детей определенной группы есть преобладание типа семьи (полной, неполной), преобладание одного из родителей в какой-либо одной группе. Преобладающее количество родителей 1-й группы было в возрасте от 20 до 30 лет, тогда как количество родителей во 2-й группе распределилось более равномерно от 20 до 40 лет, т. е. родители при рождении детей 2-й группы находились в более старшем возрасте, чем родители детей 1-й группы. Образование родителей распределилось по группам приблизительно равномерно, за исключением высшего образования, где большинство родителей относится к 1-й группе, и среднеспециального образования, где большая часть родителей 2-й группы по отношению к 1-й группе (χ^2 -критерий=1,968 при $p=0,024$). Протекание беременности у матерей с нарушениями и без нарушений по показателям двух групп находится на одном уровне.

Сравнительные результаты особенностей семейной адаптации, сплоченности и функционального ресурса семей показали, что семей, относящихся к сбалансированному типу, было 28 %, к среднесбалансированному – 51 %, к несбалансированному – 21 %. Преобладающее число семей находятся в процессе увеличения или снижения эффективности и успешности функционирования семейной системы. По результатам, приведенным на рисунке 1, видно, что матери детей 2-й группы имели преобладание в ответах по выбору сбалансированных уровней (разделенный и связанный). В то время как матери детей 1-й группы имели преобладание в ответах только в одном несбалансированном уровне – разобщенном. Показатели разобщенного и разделенного типов сплоченности, которые относятся к сбалансированному и несбалансированному уровням соответ-

ственно, находятся на одном уровне у матерей 1-й группы. Отсутствует сцепленный уровень (несбалансированный) сплоченности у матерей обеих групп (F -критерий=1,498 при $p=0,229$).

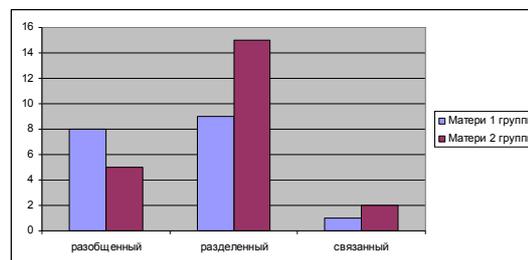


Рис. 1. Сравнение результатов опросника «Шкала семейной адаптации и сплоченности» матерей 1-й и 2-й групп детей по основному параметру «сплоченность»

Отцы детей 2-й группы имели ответы только по двум уровням, относящимся к несбалансированному и сбалансированному уровням (разобщенный и разделенный соответственно), при этом большая часть отцов детей 2-й группы отнесли свои семьи к разделенному уровню. Отцы детей 1-й группы имели ответы по всем трем показателям сплоченности, однако разобщенный и разделенный уровни характеризовались одинаковыми показателями. Отсутствует сцепленный уровень (несбалансированный) сплоченности у отцов обеих групп (F -критерий=0,458 при $p=0,507$) (рис. 2).

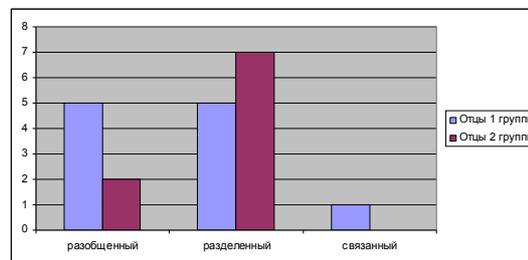


Рис. 2. Сравнение результатов опросника «Шкала семейной адаптации и сплоченности» отцов 1-й и 2-й групп детей по основному параметру «сплоченность»

Результаты, представленные на рисунке 3, показали, что матери детей 2-й группы имеют преобладающее количество в показателях по всем трем уровням сплоченности (структурный, гибкий, хаотичный) по сравнению с матерями детей 1-й группы. При этом больше всего показатель хаотичного уровня у матерей детей 2-й группы. Отсутствует несбалансированный уровень адаптации (ригидный), который обычно рассматривается как проблематичный, ведущий к нарушениям функционирования семейной системы. Семьи с ригидной структурой, не позволяющей быстро адаптироваться к изменяющимся условиям и возникающим стрессам в жизни семьи, что, в свою очередь, препятствует переходу к выполнению семьей задач раз-

вития, характеризующих новый этап жизненного цикла семьи. Подобная структура затрудняет проживание кризисных периодов и продвижение семьи по стадиям жизненного цикла. В этом состоянии семья может находиться в течение такого периода времени, которое ей необходимо для адаптации в условиях кризисной ситуации (F-критерий=0,000 при $p=0,986$).

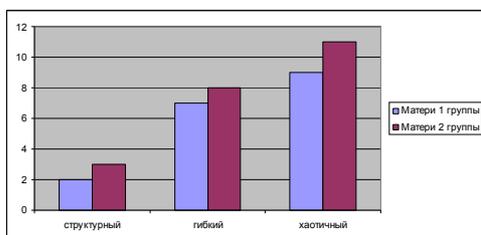


Рис. 3. Сравнение результатов опросника «Шкала семейной адаптации и сплоченности» матерей 1-й и 2-й групп детей исследования по основному параметру «адаптация»

Ответы отцов детей 1-й группы больше относились к несбалансированному уровню сплоченности по сравнению с ответами отцов детей 2-й группы. Зарегистрировано равное количество ответов отцов обеих групп по сбалансированному уровню. При этом отсутствует несбалансированный уровень (ригидный) адаптации у отцов обеих групп (F-критерий=0,243 при $p=0,628$) (рис. 4).

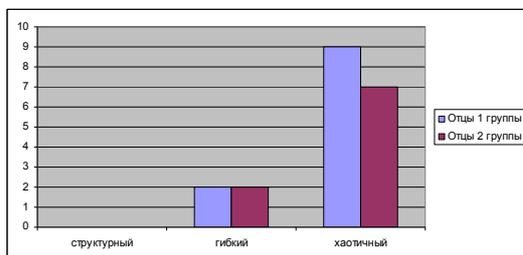


Рис. 4. Сравнение результатов опросника «Шкала семейной адаптации и сплоченности» отцов 1-й и 2-й групп детей по основному параметру «адаптация»

Исследование функционального ресурса семьи показало, что семьи распределились следующим образом: 64 % семей имели высокий положительный ресурс, 29 % – средний положительный ресурс, 5 % – низкий положительный ресурс, 2 % – низкий отрицательный ресурс. Матери детей 2-й группы имеют высокие показатели по высокому положительному и среднему положительному ресурсу семьи по сравнению с матерями 1-й группы. Одинаковы показатели матерей обеих групп по низкому положительному ресурсу семьи. Матери детей только 1-й группы имеют ответы, относящиеся к отрицательной оценке функционального ресурса. У матерей детей обеих групп отсутствует высокоотрицательный ресурс семьи (F-критерий=0,651 при $p=0,425$). Отцы детей 1-й

группы имеют большее количество по следующим положительным оценкам функционального ресурса по отношению к отцам детей 2-й группы – высоко положительному и среднему положительному. Отцы детей только 2-й группы имели низкий положительный ресурс. Отсутствовали отрицательные оценки ресурса (слабоотрицательный и высокоотрицательный) по обеим группам отцов (F-критерий=0,13 при $p=0,911$).

В целом обе группы семей находятся на одном уровне каждого положительного вида ресурса. Преобладание ответов по высокому положительному и низкому положительному ресурсам имели родители детей 2-й группы, по среднему положительному ресурсу – родители детей 1-й группы. Причем только родители детей 1-й группы имели слабоотрицательный ресурс. Следует выделить отсутствие статистически значимых различий между первой и второй группами (F-критерий=0,367 при $p=0,547$). Это говорит о том, что семьи и 1-й, и 2-й групп способны решать проблемы самостоятельно, без посторонней помощи, а также восстанавливаться после негативных событий. Чем выше функциональный ресурс, тем быстрее семья решает проблемы и тем более гармонично ее равновесное состояние. В ходе корреляционного анализа были выявлены положительные корреляционные значимые связи между значениями функционального ресурса семьи и сплоченностью отцов детей 1-й группы. При повышении целеустремленности у отцов детей 1-й группы в разрешении возникающих проблем будет расти степень эмоциональной связи между членами семьи, что в свою очередь повышает функционирование семейной системы.

Выводы. Таким образом, в ходе исследования семей детей с разным уровнем психического здоровья (здоровых и с психическими расстройствами) и психологической адаптации к социуму (дошкольные и школьные образовательные учреждения) были сделаны обобщающие выводы. Дети с психологической адаптацией без осложнений чаще психически и соматически здоровы, находятся в более младшем возрасте (от 1 до 2 лет). Дети с психологической адаптацией с осложнениями находятся преимущественно в возрасте от 2 до 3 лет, имеют II группу соматического здоровья с сопутствующими заболеваниями. Дети, имеющие легкое протекание адаптации, преимущественно рисуют цветными карандашами, с твердым нажимом и развитыми функциями координации, с присутствием эмоциональных и познавательных элементов на рисунках. Дети, которые имеют протекание адаптации с трудностями, склонны меньше выбирать цветные карандаши, нажим у них нетвердый, расположение изображений на рисунке хаотичное.

Самым функциональным членом семьи у детей с отклонениями в психологической адаптации являются матери, тогда как в группе детей, имеющих психологическую адаптацию без осложнений, – отцы. У детей с отклонениями в психологической адаптации матери характеризуются высокой степенью непредсказуемости, меньшей степенью гибко решать возникающие проблемы и способностью принимать импульсивные и непродуманные решения, но в то же время они обладают высоким функциональным ресурсом. Отцы детей без осложнений в адаптации имеют склонность к затруднению проживания кризисных периодов и продвижения семьи по стадиям жизненного цикла, к медленной адаптации к изменяющимся условиям, но вместе с тем обладают высоким функциональным ресурсом. Это свидетельствует о том, что родители имеют ясное представление как поддерживать гармоничные отношения, но часто не стремятся быстро решать возникающие проблемы. Родители детей с адаптацией с трудностями имеют большую тенденцию к конфликтным отношениям в семье, эмоциональному отвержению, недифференцированности «Я» у членов семьи, наличию симбиотических связей, эгоцентрической направленности личности. Большинство семей с высокой положительной оценкой функционального ресурса имеют детей с отклонениями в психологической адаптации. Таким образом, чем выше показатель функционального ресурса семьи, тем выше увеличение активности, гибкости, адаптивности семьи к изменению обстоятельств, а также способность решать проблемы и восстанавливаться после негативных событий.

Семьи детей с психическими расстройствами и обучающимися во вспомогательных образовательных учреждениях в основном полные, браки родителей гомолокальные, возраст родителей до 35 лет в 2/3 случаев, родители имеют образование выше среднего. Однако в трети семей имеется мать в возрасте старше 35 лет, а отец – почти в половине семей. В структуре четверти семей – только мать и дети, развод произошел после рождения больного ребенка. В семьях, где родители (один или оба) страдают зависимостью от алкоголя, у детей отмечаются более глубокие признаки психического недоразвития, особенно у детей, которые родились от двух родителей, страдающих алкоголизмом. При этом 40 % семей, где есть ребенок с психическим расстройством, планируют дальнейшее деторождение. Репродуктивные установки (положительные, негативные) практически совпадают с популяционными, однако зависят преимущественно от наличия в семье других детей, от возраста родителей и присутствия отца. Родители, которые собираются родить

детей снова, характеризуются определенными психологическими особенностями.

Проведенные исследования позволили разработать системные принципы оказания медико-психолого-генетической помощи в семьях здоровых детей с нарушениями психологической адаптации к дошкольным образовательным учреждениям, а также для семей детей, страдающих психическими расстройствами, в том числе сложными речевыми нарушениями, и превентивных мероприятий. Организация специализированной помощи детям со сложным типом дефекта предусматривает комплексный и системный подход с одновременным формированием речи и развитием нарушенных высших психических функций, а также тесную взаимосвязь развития речи и познавательных процессов, с использованием заданий, стимулирующих активность и заинтересованность детей, способствующих переводу того или иного действия из зоны ближайшего развития в зону актуального развития. Усвоение языковой системы основано на развитии мыслительных операций, анализа, синтеза, обобщения, абстракции. Программа помощи детям с ранним детским аутизмом обязательно учитывает клиническую форму заболевания с применением метода оперантной терапии. Программы превентивных мероприятий включают изменение структурно-ролевых аспектов жизнедеятельности семьи с учетом психологических, когнитивных особенностей родителей, созданием образовательных программ и тренингов; коррекцию родительско-детских отношений с переходом от оценочной позиции с формированием личностной беспомощности у ребенка к генеративному подходу с включением в систему прародителей (бабушек, дедушек) и отцов; выработку разноуровневых компетенций у членов семьи, в частности мотиваций к реабилитации; выработку адекватных копинг-стратегий, навыков проблемно-разрешающего поведения, эффективных внутрисемейных действий для решения семейных проблем. Описывается действующая функциональная модель центра семейно-генетической адаптации и превенции «Психическое здоровье семьи».

Л и т е р а т у р а

1. Бадахова Е. В. Неблагополучная семья как фактор формирования девиантного поведения детей // Вопросы психологии. – 2009. – № 1. – С. 37–50.
2. Васильева Н. А. Заболеваемость непсихотическими психическими расстройствами детско-подросткового населения отдельных территорий Сибирского региона. // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии : сборник тезисов Международной научно-практической конференции (Чита, 14–15 мая 2015 г.). – Чита, 2015. – С. 45–47.
3. Выготский Л. С. Обучение и развитие в дошкольном возрасте [Электронный ресурс] // Электронная библиотека. Московский городской психолого-педагогический университет. – URL: <http://psychlib.ru/mgppu/VUR/VUR-0201.htm>

4. Гуткевич Е. В. Семья и психические расстройства: генетика, превенция, этика. – Saarbruchen, Deutschland: Изд-во «Palmarium Academic Publishing», 2014. – 236 с.
5. Гуткевич Е. В., Андрусенко И. В., Агарков А. А., Куприянова И. Е. Семьи детей с психическими расстройствами: социально-психологические, генетико-демографические и превентивные аспекты // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 1. – С. 33–40.
6. Дилео Д. Детский рисунок: диагностика и интерпретация. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. – 272 с.
7. Журавлев Д. А. Адаптация учащихся в образовательном учреждении // Народное образование. – 2002. – № 8. – С. 99–101.
8. Здравоохранение Томской области в 2009 г. – Томск, 2010. – 17 с.
9. Корнилов А. А., Селедцов А. М., Максименко А. В., Летунова В. С., Крысюк М. В., Новосельцев А. Л. Алкоголизм родителей и умственная отсталость их детей // Мать и дитя в Кузбассе. – 2005. – № 1. – С. 24–27.
10. Коробейников И. А. Нарушения развития и социальная адаптация. – М.: ПЕР СЭ, 2002. – 192 с.
11. Лаврова Н. М., Лавров В. В. Измерение качества семейных отношений // Психическое здоровье. – 2007. – № 4. – С. 7–13.
12. Римащевская Н. В., Кремнева А. Ф. Психическое развитие детей раннего возраста при нарушениях материнского поведения // Журн. неврологии и психиатрии. – 2003. – Вып. 2. – С. 19–24.
13. Рудина Л. М., Никифорова Л. А. Стиль мышления родителей как предиктор состояния здоровья детей // Психотерапия. – 2008. – № 9. – С. 39–42.
14. Селедцов А. М., Кокорина Н. П., Лопатин А. А., Казанцева Т. В. Расстройства наркологического профиля и девиантное поведение у контингентов несовершеннолетних в крупном промышленном центре // Наркология. – 2002. – № 7. – С. 31.
15. Системная семейная психотерапия / под ред. Э. Г. Эйдемиллера. – СПб.: Питер, 2002. – С. 53–61.
16. Слободская Е. Р., Ахметова О. А., Кузнецова В. Б., Рябиченко Т. И. Социальные и семейные факторы психического здоровья детей и подростков // Психиатрия. – 2008. – № 1. – С. 16–23.
17. Смирнова Е. О., Соколова М. В. Структура и динамика родительского отношения в онтогенезе ребенка // Вопросы психологии. – 2007. – № 2. – С. 57–68.
18. Смирнова Е. О., Хохлачева И. В. Особенности отношения родителей к ребенку с трудностями в общении // Вопросы психологии. – 2008. – № 4. – С. 24–34.
19. Эйдемиллер Э. Г., Юстицкис В. Психология и психотерапия семьи. – 4-е изд. – СПб.: Питер, 2009. – С. 297–302.
20. book of abstracts of the International scientific-practical conference (Chita, 14–15 May 2015). Chita, 2015: 45–47. (In Russ.).
21. Vygotzky L.S. [Learning and development at preschool age]. E-library. Moscow City Psychological-Pedagogical University; URL: <http://psychlib.ru/mgppu/VUR/VUR-0201.htm> (In Russ.).
22. Gutkevich E.V. [Family and mental disorders: genetics, prevention, and ethics]. Saarbruchen, Deutschland: Publishing House Palmarium Academic Publishing, 2014. 236 p. (In Russ.).
23. Gutkevich E.V., Andrusenko I.V., Agarkov A.A., Kupriyanova I.E. [Families of children with mental disorders: social-psychological, genetic-demographic and preventive aspects]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2012; 1: 33–40. (In Russ.).
24. Dileo D. [Child's drawing: diagnostics and interpretation]. Moscow: EKSMO-Press, 2001. 272 p. (In Russ.).
25. Zhuravlev D.A. [Adaptation of schoolchildren at an educational institution]. *Narodnoe obrazovaniye* [Public Education]. 2002; 8: 99–101. (In Russ.).
26. [Healthcare of the Tomsk Region in 2009]. Tomsk, 2010. 17 p. (In Russ.).
27. Kornilov A.A., Seledtsov A.M., Maximenko A.V., Letunova V.S., Krysyuk M.V., Novoseltsev A.L. [Parental alcoholism and mental retardation of their children]. *Mat' i ditya v Kuzbasse* [Mother and Child in Kuzbass]. 2005; 1: 24–27. (In Russ.).
28. Korobeinikov I.A. [Developmental disturbances and social adaptation]. Moscow: PER SE, 2002. 192 p. (In Russ.).
29. Lavrova N.M., Lavrov V.V. [Measuring the quality of family relations]. *Psikhicheskoe zdorov'e* [Mental Health]. 2007; 4: 7–13. (In Russ.).
30. Rimashhevskaya N.V., Kremneva A.F. [Mental development of children of early age in disturbances of maternal behaviour]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2003; 2: 19–24. (In Russ.).
31. Rudina L.M., Nikiforova L.A. [Parental style of thought as a predictor of state of child's health]. *Psikhoterapiya* [Psychotherapy]. 2008; 9: 39–42. (In Russ.).
32. Seledtsov A.M., Kokorina N.P., Lopatin A.A., Kazantseva T.V. [Substance use-related disorders and deviant behaviour in contingents of minors in big industrial center]. *Narkologiya* [Narcology]. 2002; 7: 31. (In Russ.).
33. [Systemic family psychotherapy]. E.G. Eidemiller, ed. SPb: Piter, 2002: 53–61. (In Russ.).
34. Slobodskaya E.R., Akhmetova O.A., Kuznetsova V.B., Ryabichenko T.I. [Social and family factors of mental health of children and adolescents]. *Psikhiiatriya* [Psychiatry]. 2008; 1: 16–23. (In Russ.).
35. Smirnova E.O., Sokolova M.V. [Structure and dynamics of parental attitude in ontogeny of the child]. *Voprosy psikhologii* [Issues of Psychology]. 2007; 2: 57–68. (In Russ.).
36. Smirnova E.O., Khokhlacheva I.V. [Features of parental attitude towards the child with difficulties in communication]. *Voprosy psikhologii* [Issues of Psychology]. 2008; 4: 24–34. (In Russ.).
37. Eidemiller E.G., Yustitskis V. [Psychology and psychotherapy of family]. The 4th edition. SPb: Piter, 2009: 297–302. (In Russ.).

Транслитерация русских источников

1. Badakhova E.V. [A deviant family as a factor in development of deviant behavior in children]. *Voprosy psikhologii* [Issues of Psychology]. 2009; 1: 37–50. (In Russ.).
2. Vasilieva N.A. [Sickness rate with non-psychotic mental disorders of child-adolescent population of some territories of the Siberian region]. *Aktual'nye problemy psikhiiatrii i narkologii : sbornik tezisov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Chita, 14–15 maya 2015 g.)*. [Relevant problems of psychiatry and addiction psychiatry:

ПЕНИТЕНЦИАРНАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.89-008.14.447

ББК 56.14-3+56.148+53.435

КОМПЛЕКСНЫЙ (КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЙ И МАТЕМАТИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ) ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РИСКА ОБЩЕСТВЕННОЙ ОПАСНОСТИ ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Макушкина О. А.^{*}, Муганцева Л. А.

ФГБУ ФМИЦ психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского Минздрава России 119991, Москва, Малый Кропоткинский пер., 23

В статье представлены результаты исследования по определению потенциальной общественной опасности больных тяжелыми психическими расстройствами. Предложена методика оценки риска опасного поведения, основанная на комплексном применении клинико-психопатологического и математико-статистического методов с определением факторов риска, их информативности и прогностических коэффициентов. Установлена высокая информативность факторов: низкий уровень образования; взрывчатая, возбудимая, агрессивная, асоциальная личностная структура в преморбиде; расстройства поведения в детско-подростковом возрасте; перенесенные экзогенно-органические вредности; семейно-бытовая неустроенность; зависимость от алкоголя и наркотических средств; противоправное поведение в анамнезе; трудовая незанятость; некомплаентность больного; а также клинико-психопатологических характеристик психического расстройства: выраженные нарушения поведения, диссоциальность; эмоциональная измененность, парадоксальность, искажение морально-этического смысла; хронические бредовые и галлюцинозно-бредовые синдромы; выраженная прогрессивность заболевания со значительным нарушением когнитивных и критических функций, эмоциональной неадекватностью. Их анализ позволит психиатрам получить представление о степени потенциальной общественной опасности конкретного больного, принять решение о необходимости применения специальных мер предупреждения опасного поведения; сформировать эффективные индивидуальные программы психосоциальной терапии и реабилитации, комплексной профилактики состояний дезадаптации совершения опасных действий. **Ключевые слова:** общественная опасность; лица, страдающие психическими расстройствами; опасное поведение; опасные действия; факторы риска; оценка риска; прогностический коэффициент; методика оценки риска; профилактика опасного поведения.

^{*} Макушкина Оксана Анатольевна – д.м.н., руководитель отдела судебно-психиатрической профилактики; e-mail: makushkina@serbsky.ru

Муганцева Людмила Александровна – канд.мат.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела.

COMPLEX (CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL AND MATHEMATICAL-STATISTICAL) APPROACH TO ASSESSING THE RISK OF SOCIAL DANGER OF PERSONS WITH MENTAL DISORDERS. Makushkina O. A., Mugantseva L. A. V. P. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology. Malyy Kropotkinsky Lane 23, 119991, Moscow, Russian Federation. The article presents the results of study that determined the potential social danger of patients with severe mental disorders. The technique of assessing the risk of dangerous behaviour, based on a complex use of clinical-psychopathological and mathematical-statistical methods to identify risk factors, their self-descriptiveness and prognostic coefficients is proposed. The high self-descriptiveness of factors has been identified: low level of education; the explosive, excitable, aggressive, antisocial personality structure in pre-illness period; behavioural disorder at childhood and adolescence; experienced exogenous organic adverse health events; family and home misery; alcohol and drug dependence; offensive behaviour in anamnesis; unemployment; noncompliance of the patient; and clinical-psychopathological characteristics of mental disorders: severe behavioural disorders, dissociality; emotional lability, paradoxicality, distortion of moral-ethical sense; chronic delusional and hallucinatory-delusional syndromes; severe progressive disease with significant impairment in cognitive and insight functions, emotional inadequacy. Their analysis will allow psychiatrists to obtain idea of the extent of potential social danger of the particular patient for the purpose to make a decision about the necessity of using special measures to prevent dangerous behaviour; to create effective individual programmes for psychosocial therapy and rehabilitation, comprehensive prevention of states of disadaptation and committing dangerous acts. **Keywords:** social danger; mental patients; dangerous behaviour; dangerous actions; risk factors; risk assessment; prognostic factor; methods of risk assessment; prevention of dangerous behaviour.

Введение. Проблема влияния психических расстройств на формирование опасного поведения, оценка его риска и определение эффективных мер медицинской профилактики сохраняет свою актуальность для психиатрического сообщества. Ее решение требует дальнейшей научной проработки [11, 10, 5, 7 и др.].

Определение потенциальной общественной опасности психически больных является частью повседневной практической деятельности психиатра вне зависимости от подразделения службы, в котором он работает. Участковый психиатр должен соизмерять риск совершения пациентом общественно опасного действия (ООД) при решении вопроса о целесообразности применения в отношении него специальных мер профилактики, в частности при включении в группу активного диспансерного наблюдения либо выведении из нее. Судебному психиатру-эксперту необходимо оценить потенциальную опасность психически больных в отношении себя или других лиц в случае рекомендации назначения принудительных мер медицинского характера (ПММХ). В обязанности психиатра, работающего в стационаре, входит решение вопроса о сохранении либо отсутствии риска общественной опасности пациента, находящегося на принудительном лечении, так как именно это определяет достижение цели исполнения ПММХ и возможность их отмены, изменения либо продления [6, 12].

Оценка риска совершения общественно опасных действий представляет значительные трудности, поэтому ее разработкой занимаются специалисты многих стран. Критериями, служащими мерой такой оценки, являются факторы риска опасного поведения. Знание этих критериев важно для медицинских работников, чья деятельность связана с определением потенциальной опасности лиц, страдающих психическими расстройствами.

В нашей стране факторы, значимые в генезе общественной опасности больных, как правило, подразделяют на группы нозологических (клинико-психопатологических), личностных и социальных. Для прогноза общественно опасного поведения предлагается использовать анализ клинических характеристик, психопатологического механизма ранее совершенного ООД, а также тяжесть и вероятность прогнозируемого деяния [9, 1, 3, 4]. При этом в процессе вынесения психиатрами решения о потенциальной общественной опасности больного доминирующим является клинический подход.

Зарубежными специалистами разработан ряд инструментов оценки риска опасного поведения. К ним, в частности, относятся так называемые статистические методики – инструменты актуарной оценки (Base Expectancy Score; Salient Factor Score; Statistical Information on Recidivism Scale; Level of Supervision Inventory и др.), в которых используется относительно небольшое число факторов риска, выделенных в эмпирических исследованиях и обладающих статистической значимостью [16, 17, 19, 13].

Еще одним способом оценки риска является *структурированная клиническая оценка* [15], представляющая сочетание эмпирических данных о факторах риска и клинических характеристик. К инструментам такой оценки относятся: Historical/Clinical/Risk Management scale (HCR); Spousal Assault Risk Assessment Guide; Sexual Violence Risk scale [20, 18, 14]. В них используется комбинированный принцип со взаимным дополнением статистических переменных, клинических и психологических характеристик.

Ни одна из указанных методик не нашла широкого применения в нашей стране. Их анализ позволяет сделать вывод о том, что перечень используемых клинических признаков нельзя признать исчерпывающим для оценки опасности у лиц, страдающих тяжелыми психическими расстройствами, с учетом многообразия возможных психопатологических факторов, значимых в генезе опасного поведения этих лиц. Вместе с тем применение статистически значимых критериев, четкого алгоритма оценки, которому должен следовать специалист при проведении исследования, можно отнести к факторам, обеспечивающим сопоставимость результатов, повышающим объективность

оценки. В данной связи для отечественной психиатрии сохраняет актуальность проблема определения потенциальной общественной опасности психически больных с комплексным применением клинического и статистического подходов, количественных критериев оценки [8].

В качестве одной из попыток ее решения приводим результаты работы, в задачи которой входило изучение риска опасного поведения лиц, страдающих хроническими и затяжными психическими расстройствами с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями, с использованием, наряду с клиническим, статистического подхода [2].

Материал исследования. Проведено сравнительное исследование 172 больных, совершивших ООД в состоянии невменяемости, и 100 пациентов, длительно (более 10 лет) страдавших психическими расстройствами, находившихся под диспансерным наблюдением участкового психиатра, с правомерным поведением – никогда не совершавших опасных действий.

Анализировалось 53 фактора (признака), каждый из которых имел несколько градаций. Оценивались клинико-психопатологические и социально-демографические, индивидуально-личностные характеристики больных, условия воспитания в детском возрасте, преморбидный склад личности, уровень образования, трудоспособность, наличие перенесенных экзогенно-органических вредностей, зависимости от алкоголя и наркотических средств, динамические и клинико-психопатологические характеристики психического расстройства и др.

Преимущественное большинство обследованных пациентов – лица трудоспособного возраста (80,51 %), мужчины (79,78 %). Основную часть всего изучаемого контингента составили больные шизофренией (55,88 %), доля лиц с органическими психическими расстройствами и умственной отсталостью была равна 22,79 % и 9,56 % соответственно.

Результаты исследования. Анализ результатов сравнительного исследования с целью изучения риска опасного поведения проходил в несколько этапов. На первом этапе с помощью критерия хи-квадрат определялись те признаки и градации, где распределения признаков и частоты градаций для двух рассматриваемых групп больных (совершивших ООД и никогда не совершавших ООД) достоверно не отличались с уровнем доверия 95 %. Это позволило сократить их количество. Выпали из анализа такие признаки, как наличие эндокринной, врожденной патологии и др. Внутри оставшихся было уменьшено число градаций путем объединения тех из них, частоты для которых достоверно не отличались для двух рассматриваемых совокупностей с тем же уровнем доверия 95 %.

На втором этапе с помощью неоднородной статистической процедуры распознавания определена информативность для каждого из оставшихся признаков с тем, чтобы выделить наиболее информативные. Те из них, информативность которых оказалась менее 2, были выведены из анализа. Таковыми были: служба в армии, трудоспособность, состав семьи, психопатологически отягощенная наследственность, проявления патологии раннего периода развития и др.

На третьем этапе с целью уменьшения зависимости оставшихся признаков друг от друга некоторые из них были объединены: например, алкоголизм, наркомания и зависимость от иных психоактивных веществ (ПАВ) были объединены в один признак – «зависимость или злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами», иными ПАВ с пагубными последствиями».

Далее было произведено ранжирование клинических признаков по значению их информативности по Кульбаку. Информативность по Кульбаку показывает, каков вклад данного признака в сочетании с другими и позволяет рассчитать, сколько понадобится подобных признаков для достижения намеченного прогностического порога неким средним больным. Значения порогов 13 и 20 соответствуют уровням принятия ошибочного решения соответственно 5,0 % и 1,0 %.

Т а б л и ц а 1
Признаки с высокой (не менее 3) информативностью по Кульбаку для оценки риска опасного поведения психически больных

Признак	ПК
<i>Зависимость или злоупотребление алкоголем или наркотическими средствами, иными ПАВ с пагубными последствиями</i>	
Имеются и усиливают изменения волевой регуляции, аффективной сферы и поведения	+6
Сочетаются с перенесенными травмами головы и усиливают изменения волевой регуляции, аффективной сферы и поведения	+10
Отсутствуют	-12
<i>Взаимоотношения в настоящей семье</i>	
Эмоционально теплые	-12
Конфликтные	+6
<i>Трудовой стаж</i>	
Не работал, стаж отсутствует	+5
Стаж более 5 лет	-12
Стаж менее 5 лет	-1
<i>Образование</i>	
Вспомогательная школа, незаконченное среднее	+12
Среднеспециальное, высшее	-8
Другое	-1
<i>Социализация в детско-подростковом возрасте</i>	
Без особенностей	-7
Имели место расстройства поведения	+11
<i>Физическое насилие, перенесенное в детстве</i>	
Отсутствовало	-5
Однократно	+3
Неоднократно, систематически	+12
<i>Отношения с родителями в детстве</i>	
Тесные, эмоционально теплые	-8
Безразличные, эмоционально холодные, конфликтные, враждебные с одним из родителей	+2

Безразличные, эмоционально холодные, конфликтные, враждебные с обоими родителями	+12
Материальное неблагополучие, жилищная неустроенность, отсутствие перспектив на будущее	+12
Указанные проблемы отсутствуют	-5
<i>Уровень квалификации</i>	
Работал на низкоквалифицированных работах	-1
Работал на высококвалифицированных работах	-12
<i>Наблюдение психиатром, комплаентность</i>	
Не наблюдается либо эпизодические визиты к психиатру	+3
Отсутствие приверженности лечению	+6
Регулярное наблюдение, выполнение врачебных рекомендаций	-4
Другое	-2
<i>Экзогенно-органические вредности в анамнезе</i>	
Отсутствуют	-2
Более двух	+9
<i>Возраст</i>	
20-39 лет	+5
40-59 лет	-1
60 лет и старше	-9
<i>Противоправное поведение в анамнезе</i>	
Имеется	+7
Отсутствует	-5
<i>Особенности личности в преморбиде</i>	
Эксплозивная, возбудимая, агрессивная, асоциальная структуры	+7
Указанные личностные особенности отсутствуют	-11
<i>Клинико-психопатологические характеристики психического расстройства</i>	
Выраженные нарушения поведения вплоть до степени эмоционально-волевой дисрегуляции, диссоциальность	+10
Эмоциональная измененность, парадоксальность, искажение морально-этического смысла: отсутствие чувства вины, эмпатии, сопереживания	+8
Хронические бредовые и галлюцинаторно-бредовые синдромы	+8
Выраженная прогрессивность заболевания со значительным нарушением когнитивных и критических функций, эмоциональной неадекватностью	+7
Указанные клинико-психопатологические характеристики отсутствуют	-11

Примечание. * – Прогностический коэффициент в виде целого числа со знаком «минус» – благоприятный прогноз, со знаком «плюс» – неблагоприятный прогноз в отношении риска опасного поведения.

В результате была составлена прогностическая таблица, содержащая наиболее значимые признаки, информативность по Кульбаку для которых оказалась не менее 3, рассчитаны их прогностические коэффициенты (ПК) в отношении риска опасного поведения психически больных, часть из них представлена в таблице 1.

Одно из ведущих мест по значимости при оценке риска опасного поведения занимал такой признак, как наличие у обследованных больных зависимости злоупотребления алкоголем или наркотическими средствами. Наименее благоприятный прогноз (ПК +10) был характерен для тех пациентов, у которых зависимость или злоупотребление ПАВ сочеталась с перенесенными травмами головы, усиливая имевшиеся вследствие хронического психического расстройства изменения волевой регуляции, аффективной сферы и поведения.

Большое значение в прогностическом отношении имели анамнестические сведения. Наименее благоприятный прогноз (ПК +12) был характерен для тех больных, у которых взаимоотношения с обоими родителями в детстве были безразличными, эмоционально холодными, конфликтными, враждебными. Прогностический коэффициент со знаком «плюс», свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе, был также установлен в отношении физического насилия, перенесенного пациентом в детстве, с его максимальным значением (ПК +12) в случае неоднократного, систематического насилия. Высокие показатели информативности в отношении риска общественной опасности имели признаки, характеризующие особенности социализации в детско-подростковом возрасте. Наибольшая величина прогностического коэффициента, соответствовавшая благоприятному прогнозу, отмечалась при отсутствии девиантного и делинквентного поведения (ПК -7). Наименее благоприятный прогноз был в случае наличия расстройств поведения в подростковом возрасте (ПК +11).

Низкий уровень образования относится к числу факторов риска опасного поведения психически больных многими исследователями. В соответствии с полученными нами данными самый неблагоприятный прогноз в отношении риска совершения опасных действий (ПК +12) был у пациентов с незаконченным средним образованием. Факторами риска общественной опасности больных с высокими прогностическими коэффициентами являлись также отсутствие трудового стажа (ПК +5) и неоднократно перенесенные экзогенно-органические вредности (ПК +9).

Большое значение в прогностическом отношении имели признаки, характеризующие социально-бытовую адаптацию. Информативным был характер взаимоотношений больного с родными и близкими. В случае эмоционально теплых взаимоотношений, оказания помощи и поддержки пациенту это имело отчетливо протективное значение в отношении его общественной опасности, прогноз был благоприятным со значением ПК -12. При конфликтных взаимоотношениях величина ПК составляла +6, определяя повышение риска опасного поведения. Значимыми были материальное неблагополучие, жилищная неустроенность с отсутствием перспектив на будущее – крайние величины ПК данного признака имели значение от +12 до -5 (при отсутствии указанных проблем).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования сведений о наблюдении психиатром, комплаентности больного как достоверного и информативного прогностического признака при оценке риска совершения ООД. При отсутствии приверженности лече-

нию ПК составлял +6; в случаях, когда пациент не наблюдался участковым психиатром либо при эпизодических визитах к психиатру, ПК был равен +3, при регулярном наблюдении, выполнении врачебных рекомендаций ПК равен -2.

Обращает на себя внимание высокое прогностическое значение для оценки потенциальной общественной опасности преморбидных особенностей личности больного. Прогноз был неблагоприятным (ПК +7) при наличии до дебюта психического расстройства эксплозивной, возбудимой, агрессивной, асоциальной личностных структур с такими качествами, как высокая агрессивность, раздражительность, низкий самоконтроль, ригидность, враждебность, мстительность, импульсивность, равнодушие к чувствам и интересам других людей, отсутствие угрызений совести и раскаяния, бессердечие, склонность к асоциальным действиям. При отсутствии указанных личностных особенностей прогностический коэффициент имел значение -11, что соответствовало благоприятному прогнозу.

Из клинико-психопатологических характеристик психического заболевания большую информативность по Кульбаку для оценки риска опасного поведения имели выраженные нарушения поведения с агрессией, конфликтностью, патологией влечений, диссоциальностью (ПК +10); а также эмоциональная измененность, парадоксальность, искажение морально-этического смысла с отсутствием чувства вины, эмпатии и сопереживания (ПК +8).

Определен высокий прогностический коэффициент (ПК +8) хронических бредовых и галлюцинаторно-бредовых синдромов – систематизированного персекуторного бреда с идеями преследования, воздействия, отравления, иных персонифицированных бредовых переживаний с аффективной заряженностью бредовых идей. Общественная опасность больных усиливалась в случае их сочетания с императивными галлюцинациями и психическими автоматизмами.

Полученные результаты подтвердили имеющиеся в литературе данные о неблагоприятном прогнозе в отношении риска общественной опасности у пациентов с выраженной прогрессивностью психического расстройства. Большая величина прогностического коэффициента (ПК +7) установлена у больных с неблагоприятным течением заболевания со значительным нарушением когнитивных и критических функций, морально-этическим огрублением, эмоциональной неадекватностью (табл. 1).

Представленные в таблице 1 признаки являются факторами риска опасного поведения психически больных. Высокие показатели информативности, величины прогностических коэффициентов свидетельствуют о целесообразности их анализа специалистами психиатрической службы.

К примеру, они могут быть применены участковыми психиатрами для определения потенциальной общественной опасности пациентов при решении вопроса о включении в группу активного диспансерного наблюдения либо выведении из нее, а также в процессе разработки индивидуальных программ психосоциальной терапии и реабилитации больных с риском опасного поведения.

По результатам исследования был составлен Тест оценки риска опасного поведения психически больных. В его основу положен принцип многоосевого подхода к формированию структурированного анализа общественной опасности. Используемая в тесте балльная оценка основана на величинах ПК, полученных при применении метода Кульбака. Вопросы в тесте располагались в порядке убывающей информативности, и как только алгебраическая сумма баллов достигала выбранного прогностического порога (+13/-13 при уровне принятия ошибочного решения 5,0 % и +20/-20 при уровне принятия ошибочного решения 1,0 %), процедура тестирования завершалась. Невозможность достижения прогностического порога при анализе всех включенных в тест вопросов расценивалась как свидетельство неопределенности прогноза.

При проверке Теста оценки риска опасного поведения психически больных на 272 пациентах был выбран прогностический порог -20/+20 для уровня принятия ошибочного решения, равного 1,0 %, получены следующие результаты. Для 172 больных, совершивших ООД, было 2 ошибочных оценки (1,16 %), 9 неопределенных (5,23 %) и 161 правильных (93,60 %). Причем правильные решения относительно общественной опасности в основном выносились с использованием не более 25 % факторов (5—7 вопросов теста), применить все вопросы понадобилось в 2 случаях. Для 100 пациентов, длительно болеющих и никогда не совершавших ООД, ошибочных оценок не было, 12 (12,0 %) неопределенных и 88 (88,0 %) правильных. Для этой группы правильное решение в большинстве случаев так же выносилось по 5—7 вопросам теста и только в одном случае для принятия решения понадобилось использование 10 факторов. Следующим этапом должна стать проверка теста на других совокупностях и его корректировка в случае необходимости.

Заключение. В результате исследования выявлены наиболее значимые из факторов риска опасного поведения лиц, страдающих психическими расстройствами, доля их влияния оценена в баллах. С использованием выделенных признаков и их прогностических коэффициентов разработаны методика и модель инструмента для оценки риска опасного поведения психически больных.

Определены факторы риска, характеризующиеся большой информативностью: низкий уровень образования; взрывчатая, возбудимая, агрессивная, асоциальная личностная структура в преморбиде; расстройства поведения в детско-подростковом возрасте; перенесенные экзогенно-органические вредности; семейно-бытовая неустойчивость; зависимость от алкоголя и наркотических средств; противоправное поведение в анамнезе; трудовая незанятость; некомплаентность больного; а также клинико-психопатологические характеристики психического расстройства: выраженные нарушения поведения, диссоциальность; эмоциональная изменчивость, парадоксальность, искажение морально-этического смысла; хронические бредовые и галлюцинаторно-бредовые синдромы; выраженная прогрессивность заболевания со значительным нарушением когнитивных и критических функций, эмоциональной неадекватностью. Анализ указанных признаков позволит психиатрам получить представление о степени потенциальной общественной опасности конкретного больного, принять решение о необходимости применения специальных мер предупреждения опасного поведения; сформировать эффективные индивидуальные программы психосоциальной терапии и реабилитации, комплексной профилактики совершения опасных действий.

Представленная методика, основанная на комплексном применении клинического и математико-статистического методов, может оказаться значимой для специалистов психиатрической службы и судов в аспекте прогнозирования риска опасного поведения психически больных, выделения оценочных показателей с определением их информативности. Новые результаты планируется опубликовать после обработки данных более масштабного обследования пациентов при взаимодействии со специалистами региональных психиатрических служб.

Л и т е р а т у р а

1. Агрессия и психическое здоровье / под ред. Т. Б. Дмитриевой, Б. В. Шостаковича. – СПб., 2002. – 464 с.
2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – М., 1978. – 294 с.
3. Котов В. П., Мальцева М. М. Диагностика потенциальной общественной опасности // Функциональный диагноз в судебной психиатрии. – М., 2001. – Глава 8. – С. 148—166.
4. Котов В. П., Мальцева М. М. Предупреждение опасных действий лиц с психической патологией // Руководство по судебной психиатрии. – М., 2004. – Ч. 5. – С. 428—507.
5. Котов В. П., Мальцева М. М., Макушкина О. А., Голланд В. Б. Опасные действия психически больных в сопоставлении с данными криминальной статистики // Психическое здоровье – фактор социальной стабильности и гармоничного развития общества : материалы Пятого Национального конгресса по социальной и клинической психиатрии / под ред. З. И. Кекелидзе. – М., 2013. – С. 81.

6. Макушкина О. А., Анисимова Т. Г., Макушкин Е. В. Проблема оценки риска опасности лиц, страдающих психическими расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Вып. 11. – С. 65—69.
7. Макушкина О. А., Симбирцев А. А. Характеристики и предикторы повторного опасного поведения больных с тяжелыми психическими расстройствами // Психическое здоровье. – 2014. – № 14 (102). – С. 26—32.
8. Макушкина О. А. Прогнозирование риска общественной опасности у лиц с психическими расстройствами: проблемы, отраслевые задачи // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 4. – С. 56—66.
9. Мальцева М. М., Котов В. П. Опасные действия психически больных. – М., 1995. – 256 с.
10. Семке А. В., Сторожева Т. А. Оценка уровня социального функционирования у больных шизофренией и шизотипическим расстройством после принудительного лечения // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – № 4 (47). – С. 16—18.
11. Усов Г. М. Оценка значимости предикторов криминальной и некриминальной агрессии лиц, страдающих психическими расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 3 (37). – С. 21—23.
12. Яхимович Л. А., Макушкина О. А. Проблемы прогнозирования риска опасного поведения больных шизофренией (информационно-статистический подход) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – № 4 (89). – С. 51—58.
13. Andrews D. A. The Level of Supervision Inventory (LSI). – Toronto, Canada : Ontario Ministry of Correctional Services, 1982.
14. Boer D. P., Hart S. D., Kropp P. R., Webster C. D. Manual for the sexual violence Risk-20. Professional guidelines for assessing risk of sexual violence. – Burnaby, BC : Mental Health, Law, and Policy Institute, Simon Fraser University, 1997.
15. Dolan M., Doyle M. Violence risk prediction. Clinical and actuarial measures and the role of the Psychopathy Checklist // British Journal of Psychiatry. – 2000. – V. 177. – P. 303—311.
16. Gottfredson D. M., Bonds J. A. A manual for intake base expectancy scoring. – San Francisco, CA : California Department Corrections, Research Division, 1961.
17. Hoffman P. B. Screening for risk: A revised Salient Factor Score (SFS:81) // Journal of Criminal Justice. – 1983. – V. 1. – P. 539—547.
18. Kropp P. R., Hart S. D., Webster C. D., Eaves D. Manual for the Spousal Assault Risk Assessment Guide. – Vancouver : British Columbia Institute on Family Violence, 1995.
19. Nuffield J. The 'SIR Scale': Some reflections on its applications // Forum on Corrections Research. – 1989. – V. 1. – P. 19—22.
20. Webster C. D., Douglas K. S., Eaves D., Hart S. D. HCR-20: Assessing risk of violence. – Vancouver : Mental Health Law & Policy Institute, Simon Fraser University, 1997.

Транслитерация русских источников

1. [Aggression and mental health]. Т.В. Dmitrieva, B.V. Shostakovich, eds. Saint Petersburg, 2002. 464 p. (in Russ.)
2. Gubler E.V. [Computational approaches of analysis and recognition of pathological processes]. Moscow, 1978. 294 p. (In Russ.)
3. Kotov V.P., Maltseva M.M. [Diagnosis of potential public danger]. In: [Functional diagnosis in forensic psychiatry]. Moscow, 2001; 8: 148—166. (In Russ.)
4. Kotov V.P., Maltseva M.M. [Prevention of dangerous acts of persons with mental pathology]. In: [Handbook of Forensic Psychiatry]. Moscow, 2004; 5: 428—507. (In Russ.)
5. Kotov V.P., Maltseva M.M., Makushkina O.A., Golland V.B. [Dangerous acts of mentally ill persons compared with data on criminal statistics]. *Psichicheskoe zdorov'e – faktor social'noj stabil'nosti i garmonichnogo razvitiya obshhestva : materialy 5-go Nac. kongr. po soc. i klin. psihiatrii / pod red. Z. I. Kekelidze* [Mental health – factor of social stability and harmonious development of the society: materials of the 5th National Congress of Social and Clinical Psychiatry, Z. I. Kekelidze, ed.]. Moscow, 2013; 81. (In Russ.)
6. Makushkina O.A., Anisimova T.G., Makushkin E.V. [Problems of risk assessment of dangerous actions in people with mental disorders]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova* [S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2014; 11: 65—69. (In Russ.)
7. Makushkina O.A., Simbirtsev A.A. [Characteristics and predictors of repeated dangerous behaviour in patients with severe mental disorders]. *Psichicheskoe zdorov'e* [Mental Health]. 2014; 11(102): 26—32. (In Russ.)
8. Makushkina O.A. [Predicting the risk of public danger in persons with mental disorders: problems, department-specific tasks]. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal* [Russian Psychiatric Journal]. 2015; 4: 56-66. (In Russ.)
9. Maltseva M.M., Kotov V.P. [Dangerous acts of mentally ill persons]. Moscow, 1995. 256 p. (In Russ.)
10. Semke A.V., Storozheva T.A. [Assessment of social functioning level in patients with schizophrenia and schizotypal disorder after coercive treatment]. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2007; 4(47): 16-18. (In Russ.)
11. Usov G.M. [Assessment of significance of predictors of criminal and non-criminal aggression of persons suffering from mental disorder]. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2005; 3(37): 21-23. (In Russ.)
12. Yakhimovich L.A., Matushkina O.A. [Problems of prognosis of dangerous behaviour risk in patients with schizophrenia (information and statistical approach)]. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2015; 4 (89): 51-58. (In Russ.)

СОЦИАЛЬНАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.89-008(571.17)

ББК 56.14+51.1(2Рос),06,09

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Сорокина В. А., Самусь И. В.*

ГКУЗ КО Кемеровская ОКПБ

650036, Кемерово, Волгоградская, 41

В статье представлена структура психиатрической службы Кемеровской области, соответствующая Порядку оказания специализированной психиатрической помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения, и описана трехуровневая модель оказания специализированной психиатрической помощи населению. Это позволило на севере и юге области сформировать два мощных центра по оказанию специализированной психиатрической помощи лицам с психической патологией, чем достигается доступность, равномерная обеспеченность и качество как амбулаторной, так и стационарной помощи. Качественные и количественные показатели работы психиатрической службы Кемеровской области в 2014 г. сопоставимы со средними показателями по Российской Федерации и Сибирскому федеральному округу. **Ключевые слова:** структура психиатрической службы, трехуровневая модель оказания помощи, занятость койки, обеспеченность койками, первичная заболеваемость, общая заболеваемость, диспансерное наблюдение.

SPECIALIZED MENTAL HEALTH CARE IN THE KEMEROVO REGION. Sorokina V.A., Samus' I.V. Kemerovo Regional Clinical Psychiatric Hospital. Volgogradskaya Street 41, 650036, Kemerovo, Russian Federation. In the article the structure of mental health service of the Kemerovo Region is presented that corresponds to the Procedure of specialized mental health care provision in mental disorders and behavioural disorders and the three-level model of specialized mental health care provision for population is described. This has allowed forming two large centers of specialized mental health care provision for people with mental pathology in the North and South of the Region through which accessibility, uniform provision and quality both of outpatient and inpatient care are achieved. The qualitative and quantitative indices of work of mental health service of the Kemerovo Region in 2014 are compatible with mean indices in the Russian Federation and Siberian Federal District. **Keywords:** structure of mental health care, three-level model of care provision, bed occupancy, bed provision, primary disease incidence, general disease incidence, regular medical checkup.

Введение. Организация психиатрической помощи в России является приоритетным направлением в медицинской практике с оказанием помощи больным психическими расстройствами в стационарных условиях и во внебольничных учреждениях.

В Кемеровской области существует разветвленная сеть медицинских организаций, оказывающих все виды специализированной психиатрической помощи взрослому населению, детям и подросткам с психической патологией. Специализированная психиатрическая помощь на территории Кемеровской области оказывается в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», Федеральным законом от 02.07.1992 г. № 3285-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании», с Приказом Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 г. № 566н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения» и утвержденными Приказами Минздрава России Стандартами оказания медицинской помощи. При оказании психиатрической помощи соблюдаются права граждан в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», Федеральным законом от 02.07.1992 г. № 3285-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании» [1].

Обсуждение. Система оказания психиатрической помощи в Кемеровской области традиционно носит многоступенчатый характер. Её структура включает стационарную помощь, амбулаторную (диспансерную) и стационарзамещающую или внебольничную помощь, представленную отделениями медико-психосоциальной помощи в амбулаторных условиях, дневными стационарами, медико-реабилитационными отделениями для формирования навыков независимого проживания в сообществе, лечебно-трудовыми мастерскими.

Специализированная психиатрическая помощь в Кемеровской области оказывается в 5 психиатрических больницах, 5 психоневрологических диспансерах и в 20 психиатрических кабинетах (взрослых и детских) при ЦРБ и ЦГБ. Для внебольничной лечебно-реабилитационной помощи выделено 1415 мест в подразделениях, использующих стационарзамещающие технологии (дневной стационар – 598, отделение медико-психосоциальной работы в амбулаторных условиях – 347, лечебно-трудовые мастерские – 584, медико-реабилитационные отделения для формирования навыков самостоятельного проживания у пациентов, утративших социальные связи, – 170). При фактическом наличии психиатрических кабинетов в ЦГБ Мариинска, ЦРБ Чебулинского, Яйского и Ижморского районов в них отсутствуют врачи-психиатры. Психиатрическая помощь оказывается силами областных специалистов амбулаторного звена и врачами-терапевтами данных больниц.

* Сорокина Вероника Альбертовна, к.м.н. главный врач, главный специалист психиатр ДОЗН АКО, телефон: +73842542498; e-mail: sva@kokpb.org

Самусь Ирина Валерьевна, к.м.н., и.о. зав. организационно-методическим отделом.

В 2012 г. были разработаны маршруты оказания психиатрической помощи в рамках трехуровневой системы оказания медицинской помощи [2], т. е. всем психиатрическим учреждениям области был присвоен уровень оказания помощи. В учреждениях первого уровня, а к ним принадлежат все психиатрические кабинеты при центральных районных больницах и диспансерные отделения при психоневрологических диспансерах, оказывается первичная специализированная психиатрическая помощь и помощь при неотложных состояниях. В учреждениях второго уровня оказывается специализированная психиатрическая помощь в условиях стационара. К таким учреждениям относятся психоневрологические диспансеры со стационарными койками и психиатрические больницы кроме клинических (Калтан, Прокопьевск, Ленинск-Кузнецкий). В учреждениях третьего уровня оказывается специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь в медицинских организациях клинического уровня, являющихся завершающим этапом лечения больных, проживающих в регионе – это Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница и Новокузнецкая клиническая психиатрическая больница. Таким образом, на севере и юге области сформировано два мощных центра по оказанию специализированной помощи, в результате чего достигается доступность, равномерная обеспеченность и качество как амбулаторной, так и стационарной помощи.

Коечный фонд в психиатрических стационарах составляет 2565 коек (в том числе 188 нарколологических). С 2013 по 2014 г. произошло сокращение коечного фонда на 54 койки (за счет сокращения 40 коек психотуберкулезного отделения и 17 коек «стражного» отделения ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница», введения в структуру Междуреченского ПНД дополнительных трёх нарколологических коек). Следовательно, показатель обеспеченности койками на 10 тысяч населения снизился на 2,1 % и составил 9,4 на 10 тысяч населения. Показатель обеспеченности психиатрическими койками равен 8,7 на 10 тысяч населения.

В течение 2014 г. отмечается увеличение среднего числа дней занятости койки в году на 3,1 %, показатель составил 354,3 (в 2013 г. – 343,6), при этом данный показатель возрос как для контингента взрослых и подростков с 348,1 до 357,2, т. е. на 2,6 %, так и для детей – с 308,1 в 2013 г. до 317,7 в 2014 г., т. е. на 3,1 %.

Одним из показателей эффективности работы стационарной психиатрической службы является средняя длительность пребывания пролеченного больного. В динамике с 2012 г. средняя длительность пребывания пролеченного

больного по всем психическим расстройствам менялась как в сторону увеличения, так и снижения. По сравнению с 2013 г. данный показатель снизился на 3,2 % и составил 62,3 дня, что значительно ниже аналогичного показателя по СФО и РФ на 16,3 % и 16,4 % соответственно. В разрезе нозологических групп наблюдается снижение на 13,6 % средней длительности пребывания больного с психозами и состояниями слабоумия, в частности с шизофренией – на 9,9 %. Средняя длительность пребывания пролеченного больного с психическими расстройствами непсихотического характера и умственной отсталостью не превышает значений аналогичного показателя по СФО и РФ.

Одна из сложных и больших проблем кузбасского здравоохранения, как и российской в целом, – это кадровый дефицит. Укомплектованность психиатрических учреждений врачевными кадрами составляет 42,9 %. Число физических лиц врачей-психиатров уменьшается: с 216 по государственным психиатрическим учреждениям до 203. Соответственно снижается и обеспеченность врачами-психиатрами, данный показатель в 2014 г. составил 7,0 на 100 тысяч населения. Коэффициент совместительства врачей-психиатров в 2012 г. в целом по стране составил 1,6, в Кемеровской области прослеживается увеличение от 2,17 в 2012 г. до 2,3 в 2014 г., т. е. на 5,7 %. Число занятых должностей по Кемеровской области в 2014 г. увеличилось на 5,9 % по отношению к 2012 г. и 2013 г. Данный показатель выше, чем в РФ (1,29) на 31,8 % по итогам 2013 г.

Все работающие врачи-психиатры имеют сертификаты специалиста-психиатра, а 88,2 % врачей присвоены квалификационные категории, из них высшую квалификационную категорию имеют 59,2 %, первую категорию – 33,5 %, вторую категорию – 7,3 %. Для сравнения: в РФ по итогам 2012 г. сертификаты имели 97,1 % врачей-психиатров, что на 2,9 % ниже, чем в Кемеровской области, а квалификационные категории в РФ имеют 56,3 %.

Уровень госпитализации в специализированные психиатрические медицинские организации Кемеровской области снижается из года в год и к началу 2015 г. составил 561,1 на 100 тысяч населения, что на 8,7 % меньше по отношению к 2012 г. и на 2,4 % относительно 2013 г. Данный показатель превышает аналогичный в СФО и РФ на 25,2 % и 23,1 % соответственно. Обращает на себя внимание уменьшение на 38,9 % в 2014 г. числа больных, госпитализированных в психиатрический стационар в связи с непсихотическими психическими расстройствами, по сравнению с 2013 г. Данный показатель меньше аналогичного в СФО и РФ на 30,6 % и 33,7 % соответственно. В течение последних 3 лет наблюдается неуклонный рост

числа пациентов, госпитализированных в связи с психозами, состояниями слабоумия и умственной отсталостью. Уровень госпитализации больных с психозами превышает аналогичный показатель в СФО и РФ на 26,5 % и 20,1 % соответственно. Уровень госпитализации больных с умственной отсталостью выше аналогичных в СФО и РФ на 2,8 % и 31,6 % соответственно.

Показатель общей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в Кемеровской области в 2014 г. снизился на 5,2 % по сравнению с 2013 г. и остается ниже, чем в СФО и РФ на 22,4 % и 2,2 % соответственно. Общая заболеваемость психозами и состояниями слабоумия в Кемеровской области продолжает оставаться на высоком уровне и превышает аналогичный показатель по СФО и РФ на 17,5 % и 21,2 % соответственно. Показатель общей заболеваемости в группе непсихотических психических расстройств ниже аналогичных показателей в СФО и РФ на 29,0 % и 9,7 % соответственно.

Показатель первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в Кемеровской области остается относительно стабильным в течение последних 2 лет и составляет 332,4 на 100 тысяч населения в 2014 г. (т. е. произошел рост по сравнению с 2013 г. на 3,1 %). Он на 21,1 % меньше аналогичного показателя в СФО и превышает данный показатель по РФ на 1,2 %. Помимо того, в течение последних 2 лет наблюдается рост первичной заболеваемости в группе психозов и состояний слабоумия в группе умственной отсталости. И напротив, первичная заболеваемость в группе непсихотических психических расстройств имеет тенденцию к снижению. Показатель первичной заболеваемости в группе психозов превышает аналогичные показатели в СФО и РФ на 44,2 % и 43,0 % соответственно, показатель первичной заболеваемости в группе умственной отсталости превосходит аналогичные показатели в СФО и РФ на 24,2 % и 57,1 % соответственно. Показатель первичной заболеваемости в группе непсихотических психических расстройств ниже аналогичных показателей в СФО и РФ на 48,0 % и 31,5 % соответственно.

Общее число посещений участкового врача-психиатра в 2014 г. снизилось на 0,2 % за счет уменьшения количества обращений по поводу оказания медицинской помощи – на 9,1 %. Число посещений к врачу-психиатру с целью психиатрического освидетельствования в рамках медицинского осмотра за счет бюджетных средств увеличилось на 34,9 %.

На конец 2014 г. в Кемеровской области на диспансерном наблюдении у врача-психиатра находилось 31 179 больных, или 1140,4 психически больных в расчете на 100 тысяч населе-

ния, что оказалось на 3,6 % ниже по сравнению с предыдущим годом (1183,6 на 100 тысяч населения). Данный показатель по Кемеровской области выше окружного на 11,2 %, но ниже федерального показателя на 1,4 %. Число больных, которым прекращено диспансерное наблюдение (266,0 на 100 тысяч населения) в 2,3 раза больше числа больных, взятых на диспансерное наблюдение (113,7 на 100 тысяч нас.). Соотношение числа больных, взятых на диспансерное наблюдение и снятых с учета, составляет: в Прокопьевской психиатрической больнице – 1:1,8, в Ленинск-Кузнецкой психиатрической больнице – 1:2,4, в Беловском психоневрологическом диспансере – 1:1,9, в Анжеро-Судженском психоневрологическом диспансере – 1:5,3, в Юргинском психоневрологическом диспансере – 1:2,6.

Также по Кемеровской области уменьшилось число психически больных, которым оказывается лечебно-консультативная помощь, по сравнению с 2013 г. на 27,4 % (с 1716,5 до 1246,8 на 100 тысяч населения), в основном за счет снижения контингента больных непсихотическими психическими расстройствами (на 32,4 %) и умственной отсталостью (на 43,8 %). При этом число больных психозами увеличилось в 2014 г. по отношению к 2013 г. с 289,9 до 316,7 на 100 тысяч населения, т. е. на 9,6 % (в частности доля больных шизофренией в 1,6 раза). Следует отметить, что в целом по области число психически больных, получающих консультативную помощь, ниже, чем в СФО на 36,9 %, в РФ на 17,1 % (по итогам 2011 г.). Количество больных непсихотическими психическими расстройствами и умственной отсталостью ниже, чем в СФО, на 43,3 % и 27,4 % соответственно. Областные показатели контингента больных лечебно-консультативной группы, страдающих психозами, в частности шизофренией, превышают аналогичные показатели по СФО и РФ.

В целом по области доля умерших в психиатрических стационарах не изменилась и составила 0,5 % от числа пролеченных, или 84 человека. Наибольший удельный вес умерших отмечается в Калтанской психиатрической больнице – 1,7 % от всех пролеченных больных, что объясняется наличием отделения для лечения психически больных, страдающих туберкулезом.

С каждым годом увеличивается число больных, находящихся на принудительном лечении, и в 2014 г. доля таких пациентов составила 10,9 % по отношению ко всем больным, состоящим на конец года. Наибольшее увеличение наблюдается в Калтанской психиатрической больнице – в 8 раз. В Новокузнецкой клинической психиатрической больнице число находящихся на принудительном лечении больных значительно отличается в меньшую сторо-

ну относительно среднеобластного показателя. Средняя длительность пребывания в стационаре на принудительном лечении общего типа снизилась на 27,9 % и в 2014 г. составила 286,7 дня. Самый низкий данный показатель отмечается в Калтанской психиатрической больнице (80,0 дня) и самый высокий (1119,2 дня) – в Ленинск-Кузнецкой психиатрической больнице. Принудительное лечение специализированного типа осуществляется в Кемеровской областной клинической психиатрической больнице, где средняя длительность пребывания в стационаре составила 407,5 дней.

При анализе показателей работы судебно-психиатрической экспертной службы отмечается увеличение числа лиц, прошедших экспертизу в разрезе каждой территории и в целом по области. При этом изменился удельный вес признанных невменяемыми – снизился с 7,4 % в 2013 г. до 5,7 % в 2014 г. При общем росте числа проведенных судебно-психиатрических экспертиз соотношение амбулаторных и стационарных экспертиз увеличилось с 3,9:1 до 5,7:1 за счет увеличения соотношения числа проводимых экспертиз Кемеровской судебно-психиатрической комиссией в сторону амбулаторных СПЭ.

Определены задачи на будущее: решение кадровых вопросов, информатизация службы, улучшение материально-технической базы, оказание специализированной психиатрической помощи в соответствии с Порядком и Стандартами, критериями качества оказания специали-

зированной психиатрической помощи, соблюдение прав психически больных, полипрофессиональная биопсихосоциальная модель оказания специализированной психиатрической лечебно-реабилитационной помощи.

Выводы. Таким образом, наряду с имеющимися проблемами (недостаточные кадровая обеспеченность и материально-техническая база), для оказания специализированной психиатрической помощи на территории Кемеровской области имеются все необходимые условия – это достаточный коечный фонд, развитие стационарзамещающих подразделений, удовлетворительное обеспечение современными лекарственными препаратами, высокий научный потенциал, а главное – богатые традиции лечебной и реабилитационной работы, высокий профессионализм и ответственность каждого участника лечебно-диагностического процесса.

Л и т е р а т у р а

1. О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании. Закон РФ. – М.: Изд-во Независимой психиатрической ассоциации, 1993.
2. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями на 29 декабря 2015 г.) (редакция, действующая с 1 января 2016 года).

Транслитерация русских источников

1. [About mental health care and guarantees of rights of citizens during its provision]. Law of the Russian Federation. Moscow: Publishing house of the Independent Psychiatric Association, 1993. (In Russ.).
2. [Federal Law "About bases of health care of citizens in the Russian Federation" (with changes of 12/29/2015)]. Edition acting since 01/01/2016. (In Russ.).

ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

УДК 616.89-008+614.251.2

ББК 56.14+51.1(2Рос)п

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПСИХИАТРОВ

Грачева Т. Ю.^{*1}, Плотникова Е. А.¹, Москвина Я. В.², Самусь И. В.²

¹ ГБОУ ВПО Кемеровская ГМА Минздрава России 650029, Кемерово, Ворошилова, 22-А

² ГКУЗ КО Кемеровская ОКПБ 650036, Кемерово, Волгоградская, 41

Проведено изучение нормативно-правовой базы, регламентирующей деятельность врачей-психиатров. Изучена потребность в правовой информации, возможность удовлетворения потребности и способность самостоятельного обучения врачей этой профессиональной группы. Установлена высокая потребность в информации среди врачей, готовность к работе с информацией значительно варьировала в зависимости от возраста опрошенных. При оценке возможности удовлетворения информацией выяснилось, что имеющееся информационное обеспечение не отвечает современным потребностям медицинских работников в удобных и мобильных приложениях, а также в справочниках. Выявлена недостаточная приверженность врачей принципам доказательной медицины, наиболее часто обусловленная трудностью в поиске источников. Оценены возможности обучения врачей разных возрастных групп. Предложены организационные решения по повышению профессиональных компетенций врачей-психиатров в части практического применения законодательства. **Ключевые слова:** обучение врачей-психиатров, правовая база, потребность в информации.

ORGANIZATION OF REGULATORY SUPPORT OF PSYCHIATRISTS. Gracheva T. Y.¹, Plotnikova E. A.¹, Moskvina Y. A.², Samus I. V.² ¹Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voroshilov Street 22a, 650036, Kemerovo, Russian Federation. ²Kemerovo Regional Clinical Psychiatric Hospital. Volgogradskaya Street 41, 650036, Kemerovo, Russian Federation. The study of legislation framework regulating the activity of psychiatrists was carried out. Need for juridical information, possibility to meet the need and ability of self-education of doctors of this professional group were studied. A high need for information among doctors has been found, willingness to work with information varied greatly depending on the age of respondents. When assessing the possibility to meet the need for information, it has become clear that the existing information provision does not meet current needs of medical professionals for convenient and mobile applications, as well as manuals. The lack of commitment to the principles of evidence-based medicine in doctors was revealed, most often due to the difficulty in

* Грачева Татьяна Юрьевна, д.м.н, доцент, профессор кафедры последипломной подготовки по надзору и медицинскому праву. (3842)331546, medpravo@bk.ru

searching the sources. The possibilities of training of doctors of different age groups were assessed. The organizational solutions to improve the professional competence of psychiatrists in terms of the practical use of legislation were proposed. **Key-words:** training of psychiatrists, legislation framework, need for information.

Актуальность. В настоящее время увеличивается количество законов и подзаконных актов, регламентирующих деятельность психиатров. Эти документы отражают такие стороны повседневной работы врача, как права пациентов, страдающих психическими заболеваниями, недобровольная госпитализация, принудительные меры медицинского характера, восстановление и утрата дееспособности, получение информированного добровольного согласие на осмотр, освидетельствование, госпитализацию и лечение и другие вопросы. В то же время постоянно растет нагрузка на врача [1, 2, 3], что затрудняет своевременное ознакомление и применение в практической деятельности новых нормативно-правовых актов.

Цель исследования. Представилось актуальным изучение нормативно-правовой базы, регламентирующей деятельность врачей-психиатров, потребность в правовой информации, возможность удовлетворения потребности и способность самостоятельного обучения врачей этой профессиональной группы в разных возрастных категориях. Результатом работы стали предложения по организации обучения и правовому обеспечению деятельности психиатров.

Материалы и методы. Для изучения потребности в информации правового содержания выбраны группы медицинских работников, проходивших обучение на кафедре последипломной подготовки по надзору и медицинскому праву в 2009–2015 гг. Исследование проводилось по методике Т. В. Андреевой (2003) [4].

Обсуждение. В опросе приняли участие 863 человека из 10 медицинских организаций Кемеровской области, оказывающих психиатрическую помощь населению (Кемерово, Новокузнецк, Прокопьевск, Ленинск-Кузнецкий, Анжеро-Судженск, Калтан, Белово, Юрга, Междуреченск, Киселёвск). Анкетирование являлось анонимным, проводилось по время врачебных и сестринских приемов с приглашением по списку выборки немедицинского персонала. Вторая группа (сравнения) представлена 216 врачами терапевтами и гастроэнтерологами. Выбор специальностей группы сравнения обусловлен сходным характером выполняемых работ, похожими компетенциями и навыками, за исключением превалирования специальных правовых навыков в группе психиатров. Получено согласие на анкетирование всех участников опроса. Группы репрезентативно представляют генеральную совокупность врачей-специалистов, сопоставимы по половозрастному составу.

Анкетирование включало 4 блока вопросов: потребность в информации, возможность удовлетворения информации, информационное обеспечение, готовность к работе с информацией и другие.

Представляется важным и необходимым изучение потребности в знаниях, информационном обеспечении, а также готовность к работе с информацией у медицинского и немедицинского персонала медицинских организаций, оказывающих психиатрическую помощь, что актуально с учетом значительного количества стрессовых рабочих факторов [1, 2, 3].

Опрашивались руководители различных уровней медицинских организаций – 9,6 % (7,8–11,8), врачи – 42,3 % (39,0–45,6), медицинские сестры – 30,8 % (27,8–34,0), немедицинский персонал – 17,3 % (14,9–19,9). Стаж работы в медицинских организациях по специальности у меньшей части респондентов – 11,9 % (9,9–14,3) составил до 5 лет. Стаж 6–10 лет и 11–15 лет составлял соответственно по 24,6 % (21,8–27,6), продолжительный трудовой стаж – 16–20 лет имели 17,9 % опрошенных (15,5–20,7), 21 год и более работали 21,0 % респондентов (18,4–23,8).

В исследованной выборке с незначительными различиями в доле представленности выявлены возрастные группы: до 30 лет – 18,9 % (16,4–21,6), 31–40 лет – 32,2 % (29,2–35,4), 41–50 лет – 22,4 % (19,7–25,3), 51 год и старше – 26,5 % (23,7–29,6).

Таким образом, существует потребность в знаниях в области информационных технологий преимущественно у лиц, имеющих большой профессиональный стаж и находящихся в активном трудоспособном возрасте, то есть самый эффективный и продуктивный слой кадрового потенциала с точки зрения интересов медицинской отрасли.

При анализе потребности в информационных знаниях в исследовании автор ориентировал анкетированных на использование информационных технологий в основной профессии. Лишь 5,4 % (4,1–7,2) респондентов отметили, что для их должности (или их профессии) нет необходимости в компьютеризации работы, это были медицинские сестры – 17,7 % (13,6–22,7). Среди руководителей, врачей и немедицинского персонала не нуждающихся в компьютеризации рабочего процесса не выявлено.

Блок вопросов «Потребность в информации» выявил наличие такой потребности и ее характер. Из 864 опрошенных лишь 2,3 % респондентов (1,5–3,6) ответили, что не испытывают потребности в справочной информации, из них 3,0 % (1,5–5,8) медицинских сестер и 8,8 % (5,1–14,7) немедицинского персонала. Среди остальных респондентов реже 1 раза в месяц испытывают такую потребность 3,6 %

(2,5–5,0), примерно 1 раз в месяц – 16,7 % (14,4–19,4), 1 раз в неделю – 33,1 % (30,0–36,4), чаще 1 раза в неделю – 46,6 % (43,3–50,0). Из числа последних ежедневную необходимость в справочном материале отмечает практически половина.

При ответе на вопрос: «Какого рода информация представляет для Вас интерес?» (при возможном выборе более 1 варианта ответов) получены ответы следующего рода: медицинская информация – 77,7 % (74,8–80,4); нормативные документы (законы и подзаконные акты) – 67,4 % (64,1–70,5); справочники (стандартов, льгот, медикаментов, др.) – 75,9 % (72,9–78,7); приказы Министерства здравоохранения РФ – 91,2 % (80,1–92,9); приказы и распоряжения, касающиеся психиатрической службы – 81,0 % (78,2–83,5); юридическая информация – 89,1 % (86,8–91,0); экономическая информация – 83,4 % (80,7–85,8); кадровые вопросы и ресурсы организации, иные локальные нормативные акты – 84,8 % (82,2–87,1).

Таким образом, выявлена большая потребность в информации различного характера (в основном это специальная медицинская, юридическая и экономическая информация), которую невозможно удовлетворить без использования новых информационных технологий.

На вопрос о степени удовлетворения потребности в информации респонденты (работающие в медицинских организациях с использованием сетевых компьютерных программ последние 5 лет) ответили: «не удовлетворены» – 7,9 % (6,3–9,9), «удовлетворены менее чем на 50,0 %» – 39,0 % (35,8–42,4), «удовлетворены более чем на 50 %» – 28,2 % (25,3–31,4), «полностью удовлетворены» – 24,8 % (21,9–27,8). Данный факт свидетельствует, по мнению пользователей, о недостаточном справочном материале, имеющемся в доступе для сотрудников, или о возрастающей потребности в информации.

Также оценивалась и возможность в удовлетворении потребности в информации. Установлено, что компьютер в работе используют 95,1 % [93,5–96,4] респондентов. Среди них компьютер дома имеют 91,8 % [89,8–93,4] опрошенных, а дома на нем работают 69,3 % [66,0–72,4]. Домашний электронный адрес имеют 53,4 % [49,9–56,8] сотрудников.

При изучении степени потребности предлагались градации возможных действий от уровня ввода данных до продвинутого уровня использования пакетов прикладных программ и создания баз данных. Более половины опрошенных – 52,8 % (49,5–56,2), включая 39,5 % (36,3–42,8) руководителей и врачей. Предполагали необходимым выполнять анализ информации 27,8 % респондентов (24,9–30,9). Четверть оп-

рошенных выразила заинтересованность в получении статистических обобщений – 25,0 % (22,3–28,0). В целом 65,8 % (62,6–68,9) медицинских работников убеждено, что рутинным подходом к информации профессиональная деятельность не ограничивается. 82,9 % (80,2–85,2) респондентов ответили, что следует вникать в профессиональные вопросы, работая на компьютере, по группам – от 79,3 % (66,6–88,0) и выше. К тому же и средний медицинский персонал исключительно на механическую работу не ориентирован.

В таблице 1 представлены результаты ответа респондентов на вопрос: «В какой степени используется компьютер в процессе работы» (с возможными видами ответов, среди которых можно было выбрать более одного).

Таблица 1

Степень использования компьютера в процессе работы

	Руководители		Врачи		Средний медперсонал		Немедицинский персонал	
	%	95 % ДИ	%	95 % ДИ	%	95 % ДИ	%	95 % ДИ
1	88,0	79,2–93,3	92,1	88,8–94,4	75,6	70,1–80,3	84,6	77,0–89,5
2	95,2	88,3–98,1	72,3	67,5–76,7	77,8	72,5–82,4	62,4	54,4–69,8
3	90,4	82,1–95,0	65,8	60,7–70,4	86,5	81,8–90,1	53	45,0–60,9
4	100,0	95,6–100,0	76,7	72,1–80,8	58,7	52,7–64,4	76,5	69,1–82,6
5	100,0	95,6–100,0	45,2	40,2–50,3	12,8	9,3–17,3	81,2	74,2–86,7

Примечание. В 1-м столбце приводится параметр использования компьютера: 1 – ввод информации, 2 – обработка информации, 3 – получение информации, 4 – анализ информации, 5 – прогнозирование на основе информации.

При ответе на вопрос о формах приобретения компьютерных знаний проявили безразличие лишь 6,7 % (5,2 – 8,6) респондентов. Причем статистически значимых различий между группами не выявлено: руководители – 0,0 % (0,0–6,8), врачи – 8,8 % (6,5–11,9), медицинские сестры – 5,2 % (3,0–8,9), немедицинский персонал – 5,3 % (2,8–10,2). Большинство респондентов – 75,9 % (72,9–78,6) считают, что преподавание компьютерных знаний должно быть обязательным. Меньшая часть респондентов – 17,4 % (15,0–20,1) опрошенных полагают, что преподавание должно быть факультативным.

Оценивая степень должного владения персональным компьютером, 82,9 % (80,3–85,3) опрошенных считают, что степень владения должна быть у всех одинакова. Не выявлено статистически значимых различий между группами: в 84,9 % (73,0–92,1) случаев так считают руководители, в 85,2 % (81,5–88,2) подобное мнение разделяют врачи, в 81,2 % (75,7–85,8) – средний медицинский персонал, в 78,5 % (71,3–84,4) немедицинский персонал. Меньшая часть опрошенных отметила, что «степень владения должна быть различной в зависимости от рода профессиональной деятельности».

При ответе на вопросы, касающиеся доказательной медицины и работы на медицинских сайтах в интернете, получены следующие результаты. Что такое «доказательная медицина» знают 58,6 % (55,3–61,9) опрошенных, при этом выявлены статистически значимые различия между группами: руководители – 90,6 % (79,8–95,9), врачи – 68,3 % (63,8–72,5), медицинские сестры – 45,4 % (39,1–51,9) и немедицинский персонал – 39,6 % (32,1–47,6). Из тех, кто знает «что такое доказательная медицина», 74,9 % (70,9–78,5) респондентов в процессе поиска медицинской информации используют принципы доказательной медицины, при этом между группами не выявлено статистически значимых различий: 80,3 % (70,0–87,7) руководителей, 74,1 % (68,3–79,2) врачей, 75,0 % (66,7–81,8) медицинских сестер, 71,2 % (58,6–81,2) немедицинского персонала.

При выявлении потребности в изучении принципов доказательной медицины получены следующие результаты. У 23,3 % (20,6–26,2) респондентов такой потребности нет. В разрезе групп отрицательный ответ на поставленный вопрос распределился следующим образом: не испытывают потребности в изучении принципов доказательной медицины 40,9 % (31,0–51,7) руководителей, 26,0 % (21,8–30,8) врачей, 11,3 % (8,0–15,7) медицинских сестер и 20,1 % (14,5–27,3) немедицинского персонала. Основную причину при отрицательном ответе указывают как нежелание узнавать новое.

Заключение. Как медицинский, так и немедицинский персонал специализированных психиатрических медицинских организаций придает большое значение информационным знаниям и технологиям. Среди всех респондентов руководители максимально владеют и применяют в работе информационные технологии, в условиях компьютеризации нацелены на аналитическую работу, предъявляя требования к участию всех групп специалистов в процессе информатизации. Помогает использованию компьютеров на работе наличие домашней информационной техники, поскольку в настоящее время персональные компьютеры – это обыденность. Использование компьютеров в профессиональной деятельности врачей более сдержано, чем у руководителей. Врачи предполагают более активное участие среднего звена в процессе работы с информационными технологиями, особенно при вводе данных. Сами медицинские сестры мотивированы на познание нового и не считают работу механической, занимаясь вводом информации. Средний медицинский персонал видит свои возможности и предполагает равный доступ к компьютерам, определяя одинаковое владение информационными технологиями, а также нацелен мыслить логически, работая с компьютерными программами.

Следует учитывать специфику должностных уровней как медицинского, так и немедицинского персонала в деятельности по обучению кадров правовым вопросам. Предложена организация правового обеспечения деятельности психиатрических учреждений, включающего работу в справочно-правовых системах, банк судебных решений с разделами «недобровольная госпитализация», «принудительные меры медицинского характера», «опровержение заключений судебно-психиатрических экспертов», «лишение дееспособности». Все изложенное актуально не только для работающих, но также и для обучающихся лиц [5].

В современных условиях необходимо искать возможности, с одной стороны, для преодоления рассогласования между недостаточным уровнем правовых знаний специалистов, с другой стороны – удовлетворения стремительно возрастающей потребности сферы здравоохранения в кадрах, владеющих современными информационными технологиями в области правового обеспечения.

Л и т е р а т у р а

1. Жигинас Н. В. Новые научно-организационные формы медико-психологического сопровождения учебного процесса в вузе // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 3. – С. 93–97.
2. Стоянова И. Я., Семке В. Я., Филоненко А. Л. Динамика стрессоустойчивости во время экзаменационной сессии у студентов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С. 75–77.
3. Куприянова И. Е., Бохан Н. А., Лебедева В. Ф. Психическое здоровье населения в Евразийском регионе (по материалам XVI конгресса ВПА) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 4 (85). – С. 102–104.
4. Андреева Т. В. Новые педагогические подходы в обучении работников здравоохранения основам информатики: дис. ... канд. пед. наук. – М., 2003. – 158 с.
5. Аксенов М. М., Гычев А. В., Белокрылова М. Ф., Семке В. Я., Ветлугина Т. П., Никитина В. Б., Перчаткина О. Э., Рудницкий В. А., Левчук Л. А., Костин А. К. Стрессоустойчивость и дезадаптация при непсихотических психических расстройствах (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4. – С. 11–18.

Транслитерация русских источников

1. Zhiginas N.V. [New scientific-organizing forms of medical and psychological support of the educational process at high school]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2011; 3: 93–97. (In Russ.).
2. Stoyanova I.Ya., Semke V.Ya., Filonenko A.L. [Stress resistance dynamics during exam session in students of psychological faculty]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 1: 75–77. (In Russ.).
3. Kupriyanova I.E., Bokhan N.A., Lebedeva V.F. [Mental health in the Eurasian region (proceedings of the XVIth Congress of the WPA)]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2014; 4(85): 102–104. (In Russ.).
4. Andreeva T.V. [New pedagogical approaches to teaching the basics of computer science to healthcare workers]. [Thesis for PhD. degree in Pedagogy]. Moscow, 2003. 158 p. (In Russ.).
5. Axenov M.M., Gychev A.V., Belokrylova M.F., Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Nikitina V.B., Perchatkina O.E., Rudnitsky V.A., Levchuk L.A., Kostin A.K. [Stress resistance and disadaptation in non-psychotic mental disorders (results of complex theme of research work of Mental Health Research Institute SB RAMSci, 2009–2012)]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 4: 11–18. (In Russ.).

АДДИКЦИИ

УДК 159.9:613.99:613.3
ББК 56.14+51.1(2Рос)п

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБРАЗА ТЕЛА И ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ФИТНЕСОМ

Фельсендорфф О. В.^{*1}, Егоров А. Ю.^{1,2,3},
Афанасьев С. В.³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Набережная Макарова, д. 6

² Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44

В современном мире всё больше людей обращаются к оздоровительным занятиям спортом (фитнесом). Несмотря на очевидные плюсы от занятий спортом, есть и негативные эффекты от чрезмерных тренировок. Так же как и спорт «высших достижений», занятия фитнесом могут нести в себе аддиктивный потенциал. Данное исследование показало, что у женщин, регулярно посещающих занятия фитнесом, наблюдается склонность к аддикции упражнений (спортивной зависимости), признаки расстройств пищевого поведения, а также неудовлетворённость как отдельными параметрами тела, так и образом тела в целом. Исследование личностных характеристик женщин, занимающихся фитнесом, выявило их большую невротизацию по сравнению с женщинами, менее приверженными спортивным тренировкам. **Ключевые слова:** фитнес, спортивная аддикция, пищевые расстройства, образ тела, личностные особенности.

BODY IMAGE ATTITUDES AND PERSONALITY TRAITS OF WOMEN ATTENDING FITNESS CLASSES. Felsendorff O. V.¹, Egorov A. Y.^{1,2,3}, Afanasyev S. V.³ ¹Saint-Petersburg State University. Makarov Embankment 6, 199034, St Petersburg, Russian Federation. ²Department of Psychiatry and Addictions, I. I. Mechnikov North-West Medical University. Kirochnaya Street 41, 191015, St. Petersburg, Russian Federation. ³Laboratory of Behaviour Neurophysiology and Pathology, I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. Torez Avenue 44, 194223, St Petersburg, Russian Federation. The purpose of the present study was to examine the relationship among frequency of attending fitness classes and body image, exercise addiction, personality traits and eating disorders in physically active women. 100 female fitness class participants recruited from fitness centers (experimental group) and 53 females who do not participate in fitness classes (control group) were investigated. Body image, eating disorders, exercise addiction and personality traits were assessed using questionnaire measures. It was found that females who exercise regularly have a higher level of exercise addiction and eating disorders than the females who exercise less or do not exercise. Females committed to fitness have shown higher body dissatisfaction and more neurotic personality characteristics than women who do not exercise as frequently. **Keywords:** fitness, exercise addiction, eating disorders, body image, personality traits.

* Фельсендорфф Ольга Владимировна, аспирантка каф. социальной психологии, ф-т психологии. Телефон: +79213734639. E-mail: felsendorff@mail.ru

Введение. Сегодня занятия фитнесом приобретают характер массового социального явления. С каждым днем всё больше людей обращаются к занятиям оздоровительной физической культурой, к которой некоторые авторы относят и фитнес [5, 2, 7]. Согласно данным Всероссийского центра общественного мнения (ВЦИОМ), количество занимающихся фитнесом в России составляет 3 % от общей численности населения, тогда как в США эта величина приближается к 15 % населения. В европейских странах число лиц, занимающихся фитнесом, также выше, чем в России: в Великобритании – 6 %, в Германии – 8,5 %, в Голландии – 15,5 %. Однако по данным ВЦИОМ, на 2012 г. данные в России изменились с 3 до 9 %. Подобная динамика отражает повышение интереса к фитнес-услугам в России.

Отечественный рынок фитнес-индустрии начал своё становление около двух десятилетий назад. Первые идеи о важности красивой спортивной фигуры и правильного питания, составляющие основу фитнеса, пришли в Россию с Запада, где к тому моменту уже был наработан большой опыт в этом направлении. С того времени в России открылось множество фитнес-клубов, рассчитанных на разные слои населения. В наши дни можно сказать, что Россия переживает своеобразный «фитнес-бум». Согласно ВЦИОМ, в последние несколько лет доля россиян, с той или иной периодичностью выполняющих физические упражнения, колеблется в пределах 48—52 % [3].

Посетители фитнес-центров обращаются к тренировкам по разным причинам. Самым распространёнными мотивами для занятий являются поддержание физической формы, укрепление здоровья, уменьшение лишнего веса, избавление от «негативной энергии», проведение свободного времени и обретение новых знакомств. В основном клиенты фитнес-клубов тренируются «от случая к случаю», но есть и такие, которые предпочитают регулярные и частые тренировки 3—4 раза в неделю.

Несмотря на очевидные плюсы от занятий спортом, к сожалению, есть и негативные эффекты от интенсивных многочасовых тренировок. Существует мнение, что чрезмерные занятия спортом могут привести к аддикции упражнений (спортивной). В последние десятилетия в западной литературе все чаще появляются публикации, посвященные этому виду нехимической зависимости. Показано, что наибольший аддиктивный потенциал несут в себе профессиональный спорт, или спорт высших достижений [12]. Вместе с тем существуют исследования, где приводятся доказательства того, что даже спорт для «здоровья» может вызывать аддикцию упражнений.

Так, М. Лежуайе [23] с коллегами обследовали 300 посетителей фитнес-центров, среди которых признаки спортивной аддикции были выявлены у 125 (42 %) человек. Кроме того, в группе спортивных аддиктов по сравнению с неаддиктами достоверно чаще встречались компульсивный шопинг (63 % против 38 %) и признаки булимии (70 % против 47 %), а также выявлен достоверно более высокий индекс ипохондрии. В другом исследовании, проведенном с использованием специального опросника на аддикцию упражнений, было показано, что у женщин существует прямая зависимость между количеством часов в неделю, уделяемых спорту, и риском развития зависимости [22].

Вместе с тем одной из основных причин частого посещения спортивных занятий может быть не только формирующаяся аддикция упражнений, но и недовольство своей внешностью и фигурой.

Современная культура передает стандарты и ожидания от внешности человека и его физического облика. Средства массовой информации транслируют эти идеи, и их влияние чрезвычайно высоко. В свою очередь общество предписывает множество методов, способствующих достижению культурных идеалов (диеты, фитнес, косметическая продукция и т. п.). За последние несколько десятилетий на Западе не ослабевает интерес специалистов к вопросам телесного образа. В подавляющем большинстве работ, посвященных этому вопросу, главное внимание уделяется обеспокоенности женщин своей фигурой и весом тела. Необходимо отметить, что и в современной России недовольство внешностью и телом приобретает характер массового явления.

Н. Рамси и Д. Харкорт в своей работе «Психология внешности» [6] ссылаются на исследование Родин и коллег [30], которые ввели понятие «нормативная неудовлетворенность» для описания того широко распространенного недовольства, которое женщины испытывают относительно своей внешности. За последние несколько десятилетий в мире не ослабевает интерес специалистов к вопросам телесного образа. В подавляющем большинстве работ, посвященных этому вопросу, главное внимание уделяется обеспокоенности женщин своей фигурой и весом тела.

Сегодня большинство исследователей представляют понятие телесного образа в качестве континуума, характеризующегося различными уровнями нарушения в диапазоне от нулевого до крайнего. Согласно Н. Рамсей [31], более высокие уровни нарушения образа тела, как правило, связаны с наличием других симптомов, таких как тревога, депрессия, ухудшение социального функционирования, а низкие предполагают позитивную адаптацию и благо-

получие. С точки зрения психологии здоровья, интересно отметить, что Томсон с коллегами [34] пишут, что неудовлетворенность телесным образом и обеспокоенность им в диапазоне от низких до средних уровней континуума может быть полезной, так как ведет к «здоровым» моделям питания и физическим упражнениям.

В 1990 г. Лернер и Йованович [24] предложили модель «хорошего соответствия» (goodness of fit), согласно которой совпадение внешности с общепринятыми в обществе стандартами физической привлекательности может иметь решающее значение для самооценки индивида. Среди прочих факторов, влияющих на образ тела, являются вес индивида, физические недостатки, угревая болезнь и многие др.

Согласно результатам зарубежных исследований, у женщин, занимающихся в фитнес-клубах, высокий уровень самообъективации. В 1997 г. американскими учёными Б. Фредериксон и Т.-Энн Робертс была предложена теория объективации, которая гласит, что в западном обществе женское тело овеществляется, сексуально объективируется [16]. Средства массовой информации посылают обществу, и прежде всего самим женщинам, сигналы о том, что женщин нужно оценивать не по личностным качествам, а по тому, как они выглядят. Популярный в массовой культуре идеал стройной, даже худощавой красоты побуждает женщин думать, что если они хотят добиться положительной оценки, то должны соответствовать этому идеалу. Мнение, что женщин нужно оценивать только через призму физической привлекательности усваивается и принимается самими женщинами. Процесс «интернализации» такой позиции называется самообъективацией. Результаты исследований свидетельствуют, о том, что вследствие самообъективации у женщин увеличиваются тревога по поводу внешности, неудовлетворенность образом тела, чувство стыда [11, 25, 29, 32], понижаются самооценка телесного образа и общая самооценка [21, 33], увеличиваются симптомы пищевых отклонений, а также возрастает депрессивность [35]. Австралийские учёные И. Причард и М. Тиггеман доказали, что женщины, посещающие фитнес-клубы, демонстрируют повышенные уровни самообъективации и самоконтроля, а также среди них более выражены расстройства пищевого поведения [27].

Целью данной работы было исследовать характеристики образа тела, личностные особенности, выраженность аддикции упражнений, а также наличие пищевых расстройств у женщин, регулярно занимающихся фитнесом.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе двух крупных фитнес-центров Санкт-Петербурга (Sculptors и Gio Wellness) в период 2013—2015 гг.

Всего в исследовании приняли участие 153 женщины в возрасте от 16 до 61 года, средний возраст составил $37,5 \pm 12,6$ года. Критерием выделения экспериментальной и контрольной групп стала частота занятий спортом. В экспериментальную группу («спортсменки») вошли 100 женщин в возрасте от 16 до 61 года, средний возраст $34,9 \pm 1,3$ года, занимающиеся фитнесом от 1 раза в неделю до 7 и более раз. В контрольную группу вошли 53 женщины в возрасте от 21 до 61 года, средний возраст $42,4 \pm 1,6$ года, не занимающиеся фитнесом.

Для решения поставленных в исследовании задач был использован ряд методик.

1. Специально разработанная социально-демографическая анкета, содержащая данные о возрасте, семейном положении, трудовом статусе, частоте и длительности занятий спортом, желании похудеть, удовлетворенности фигурой, а также наличии/отсутствии следования диете.

2. Определитель аддикции упражнений – Exercise Addiction Inventory (EAI), разработанный А. Terry, А. Szabo, М. Griffiths [2003]. Скрининговая методика для оценки наличия аддикции упражнений использовалась нами с целью анализа аддиктивного потенциала женщин, занимающихся фитнесом.

3. Опросник пищевых предпочтений – Eating Attitudes Test (EAT-26) [1979]. В русском варианте – скрининговая методика для оценки наличия симптомов расстройств пищевого поведения. В данном исследовании мы использовали методику EAT-26 для оценки обеспокоенности женщин своим весом, фигурой, питанием.

4. Фрайбургский Личностный опросник – Freiburg Personality Inventory (FPI). В нашем исследовании методика FPI использована для диагностики состояний и свойств личности, имеющих первостепенное значение в процессе социальной адаптации и регуляции поведения.

5. Опросник Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина применялся для оценки уровня тревожности.

6. Многокомпонентный опросник отношения к собственному телу MBSRQ – The Multidimensional Body-Self Relations Questionnaire (MBSRQ), предложенный Т. F. Cash [2002]. Опросник включает самоотчет испытуемого о самооценке образа собственного тела и включает 5 субшкал: 2 факторные субшкалы (оценка внешности, ориентация на внешность) и 3 дополнительные субшкалы (удовлетворенность параметрами тела, оценка лишнего веса, оценка собственного веса).

7. Опросник ситуативной неудовлетворенности собственным телом SIBID – The Situational Inventory of Body-Image Dysphoria (SIBID), составленный Т. F. Cash [1994]. Опросник выявляет негативное отношение к собственному те-

лу в контексте различных ситуаций (например, когда необходимо встать на весы, посмотреть на себя в зеркало, примерить новую одежду, посмотреть на себя на фотографии или видеозаписи, при общении с внешне привлекательными людьми и т. д.).

8. Опросник влияния образа тела на качество жизни BIQL – Body Image Quality of Life Inventory, разработанный Т. F. Cash [2002]. Опросник разработан для количественного измерения как положительного, так и отрицательного влияния образа тела на качество жизни в различных сферах (например, самоощущение, социальное функционирование, физическая активность и др.).

9. Опросник образа собственного тела [Скугаревский О. А., Сивуха С. В., 2006]. Данный опросник оценивает степень неудовлетворенности телом как составной компонент образа тела.

Для статистических сравнений балльных оценок применяли тест Манна-Уитни. Для сравнения пропорций использовали t-test (пакет программ Statistica 6.0).

Результаты и обсуждение. Данные социально-демографической анкеты показали, что как в контрольной, так и в экспериментальной группе преобладали женщины с высшим (в контрольной группе – 73,6 %, в экспериментальной группе – 65 %), незаконченным высшим (в контрольной выборке – 3,8 %, в экспериментальной группе – 22 %) и средним специальным (в контрольной группе – 20,7 %, в экспериментальной группе – 11 %) образованием.

Результаты анализа семейного положения показали, что в контрольной группе число женщин, состоящих в браке, оказалось выше, чем в экспериментальной группе (47 % против 31 %), а в группе «спортсменок» выявлено больше женщин, не состоящих в браке (40 % против 5,6 %).

Согласно данным социально-демографической анкеты, женщины из экспериментальной группы чаще давали утвердительный ответ на вопрос: «Хотели бы Вы похудеть?» (69 % в экспериментальной группе против 34 % в контрольной группе; $U=1771$, $p<0,001$). Женщины, посещающие фитнес-клуб, намного чаще придерживаются разнообразных диет по сравнению с контрольной группой женщин (47 % против 3,77 %; $U=1504$, $p<0,001$). В экспериментальной группе большее число женщин отвечают отрицательно на вопрос «Довольны ли Вы своей фигурой?» (табл. 1).

Показательным является результат, что женщины, часто занимающиеся спортом, более склонны к проявлениям аддикции упражнений по сравнению с женщинами контрольной группы ($U=255$, $p<0,001$) (рис. 1).

Таблица 1

Довольны ли Вы своей фигурой?	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Да	23 %	51 %	p=0,001
Не совсем	53 %	43 %	p=0,24
Нет	24 %	6 %	p=0,006

Склонность к аддикции упражнений выражалась в потребности увеличивать количество спортивных занятий, усиливать длительность и интенсивность нагрузок. Лица, склонные к аддикции упражнений, стремятся продолжать тренировки, несмотря на травмы, а также сокращение важной социальной деятельности, направленной на работу, общение или отдых, так как она препятствует необходимому количеству тренировок.

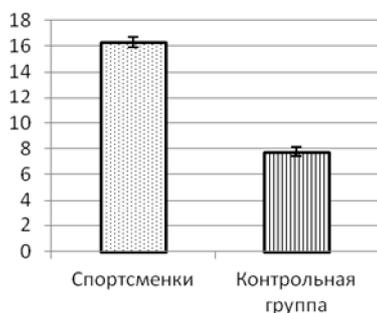


Рис. 1. Результаты сравнения групп по методике «Определитель аддикции упражнений»

Примечание. По оси ординат – средний балл по «Определителю аддикции упражнений» (EAI).

Данные результаты могут свидетельствовать о том, что регулярные занятия фитнесом имеют определенный аддитивный потенциал. Безусловно, далеко не все, кто регулярно занимается фитнесом, станут аддиктами. Согласно современным данным, в популяции риск развития аддикции от упражнений составляет менее 1 %, а среди регулярно занимающихся спортом не превышает 5 % [14]. Вместе с тем при возникновении спортивной аддикции, как и при любой другой, существует риск ее перехода в более тяжелые аддитивные расстройства. Так показано, что спортивная аддикция может переходить в химические зависимости. Исследователи давно отметили, что у спортивных аддиктов существует повышенный риск развития химической зависимости [10,18]. В другом исследовании показано, что 15–20 % спортивных аддиктов имеют также зависимость от никотина, алкоголя или наркотиков [9]. Таким образом, при отмене частых занятий спортом может развиваться более негативная форма зависимости.

Женщины, регулярно посещающие спортивные занятия, имеют более выраженные расстройства пищевого поведения, которые выявились при обработке данных, полученных по методике EAT-26 ($U=858$, $p<0,001$), чем женщины, не занимающиеся фитнесом (рис. 2).



Рис. 2. Результаты сравнения групп по методике EAT-26 (наличие расстройств пищевого поведения).

Примечание. По оси ординат – средний балл по «Опроснику пищевых предпочтений» (EAT-26).

Полученные нами данные согласуются с результатами многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что признаки аддикции упражнений сочетаются с проявлениями расстройств пищевого поведения, чаще всего с нервной анорексией [4]. Так, в одном исследовании у 48 % женщин, страдающих нервной анорексией, были выявлены признаки аддикции упражнений. В другой работе было показано, что 25 % женщин, пробегающих более 30 миль в неделю, согласно данным Теста отношения к еде (Eating Attitude Test), имеют высокий риск анорексии [15]. С другой стороны, 39–48 % лиц, страдающих расстройствами пищевого поведения, так же страдают и от спортивной аддикции [17].

Интересные данные были получены в результате исследования личностных характеристик. Результаты сравнения двух выборок по Фрайбургскому личностному опроснику (FPI) показали большую «невротизацию» женщин, часто занимающихся спортом. У женщин, часто занимающихся фитнесом, более выражены невротичность, спонтанная агрессивность, депрессивность, раздражительность, застенчивость и эмоциональная лабильность (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительный анализ средних значений по методике FPI

Личностные особенности	«Спортсменки»	Контрольная группа	Достоверность различий
Невротичность	5,5±0,2	4,2±0,3	U=1742 p<0,001
Спонтанная агрессивность	4,2±0,2	2,4±0,3	U=1340 p<0,001
Депрессивность	5,2±0,2	4,2±0,3	U=1826 p<0,001
Раздражительность	5,6±0,2	4,6±0,3	U=1907 p<0,005
Застенчивость	5,8±0,2	4,3±0,3	U=1600 p<0,001
Эмоциональная лабильность	5,4±0,2	4,2±0,2	U=1773 p<0,001

Наряду с этим, исследование уровня тревожности по методике Спилберга–Ханина выявило повышенную ситуативную тревожность у женщин, часто занимающихся фитнесом ($U=1746,5$, $p<0,001$). Среднее значение ситуативной тревожности в группе «спортсменок» было $41,6\pm 0,9$, в контрольной группе – $37,3\pm 1,1$.

Полученные нами результаты выглядят, на первый взгляд, весьма парадоксально. Казалось бы, люди, посещающие оздоровительные тренировки, должны демонстрировать личностные черты «благополучного человека», однако, как показало наше исследование, женщины, приверженные к спорту, имеют более выраженную «невротизацию».

Таким образом, полученный «психологический портрет», характерный для женщин экспериментальной группы, перекликается с личностными чертами, свойственными спортивным аддиктам. В предыдущих исследованиях было показано, что психологические особенности аддиктов упражнений характеризуются эмоциональной холодностью, черствостью, склонностью к перфекционизму [36]. В исследовании Е. Эйдман и С. Вуллард отмечаются такие показатели, как повышенный невротизм, психотизм, гипомания и импульсивность, а также низкий уровень экстраверсии [9]. Дж. Дрэгер с соотр. также указывают на больший перфекционизм и невротизацию спортивных аддиктов [13].

Анализ результатов, характеризующих отношение к собственному телу, показал, что женщины, занимающиеся фитнесом, склонны оценивать свое тело «хуже», чем остальные. Так, согласно результатам исследования по опроснику MBSRQ у «спортсменок» ниже самооценка собственной внешности ($3,59\pm 0,07$ против $4,009\pm 0,09$) ($U=1775$, $p<0,001$). Кроме того, у «спортсменок» ниже удовлетворенность и отдельными параметрами тела ($3,41\pm 0,06$ против $3,80\pm 0,099$). К этим параметрам относятся: лицо, волосы, нижняя часть туловища (ягодицы, бедра, ноги), средняя часть туловища (талия, живот), верхняя часть туловища (грудная клетка, плечи, руки), мышечный тонус, вес, рост, внешность в целом ($U=1775$, $p<0,001$). Таким образом, несмотря на регулярные тренировки, активный образ жизни, «спортсменки» демонстрируют неудовлетворенность отдельными параметрами тела на фоне общей неудовлетворенности.

Низкие показатели по данному тесту говорят о большей неудовлетворенности собственным телом, большей зависимости самооценки от удовлетворенности собственной внешностью, большей склонности следовать культурно навязанным стандартам красоты.

У «спортсменок» более высокая ситуативная неудовлетворенность телом ($27,69\pm 1,62$ против $18,96\pm 2,088$) была выявлена и по методике

SIBID ($U=1771$, $p<0,001$). Суммарный балл в экспериментальной выборке варьирует от 0 до 71, в контрольной группе – в пределах от 0 до 67. Чем выше балл, тем чаще испытуемая переживает отрицательные эмоции, связанные со своей внешностью, в разных социальных ситуациях. Эти результаты также свидетельствуют, что в различных социальных контекстах «спортсменки» испытывают больше отрицательных эмоций по поводу собственной внешности. Разные ситуации представляют больший стресс для них в связи с негативным образом тела.

Данные, полученные в нашем исследовании, пересекаются с результатами, полученными с помощью этих же методик Л. Т. Баранской (2009) при исследовании пациентов эстетической хирургии, демонстрирующих повышенные показатели по тестам, отражающие неудовлетворенность внешностью в разных контекстах и «сверхценность телесного облика» [1].

Выше показатели у представительниц контрольной группы оказались и по опроснику образа собственного тела (ООСТ): $5,47\pm 0,19$ против $3,58\pm 0,31$ ($U=1381$, $p<0,001$), что так же говорит об общей неудовлетворенности своим телом.

Таким образом видно, что у женщин, занимающихся фитнесом, наблюдаются неудовлетворенность своим телом и внешностью, что компенсируется чрезмерными занятиями спортом, контролем за весом тела и рациональным питанием. Возможно, недовольство параметрами собственного тела является основным мотивом для занятий спортом с целью их изменения и совершенствования. Для таких женщин занятия спортом носят компенсаторный характер и выступают в качестве своеобразной копинг-стратегии.

Результаты нашего исследования имеют определенное сходство с данными, полученными зарубежными учёными, свидетельствующими, что женщины, занимающиеся в фитнес-клубе, в меньшей мере удовлетворены своим телесным образом, а также имеют более выраженные пищевые расстройства. Так, в совместной работе, проведенной в 2002 г. испанскими и английскими учёными, показано, что женщины, занимающиеся фитнесом, склонны оценивать своё тело хуже в сравнении с женщинами, не занимающимися фитнесом, или мужчинами, занимающимися фитнесом [26].

Обобщая полученные результаты, необходимо отметить, что психологический портрет женщины, приверженной спорту и регулярно посещающей фитнес-клуб, выглядит весьма парадоксально и противоречит принятому в обществе мнению о том, что оздоровительные нагрузки находят благоприятное отражение в каждом аспекте жизни. В ходе анализа выяснилось, что в группе «спортсменок» по сравне-

нию с контрольной группой более выражены невротичность, агрессивность, депрессивность, раздражительность, эмоциональная лабильность и тревожность. Кроме того, участницы проявляют очевидное недовольство своим телом, фигурой и внешностью; они в большей степени придерживаются разнообразных диет и более склонны к расстройствам пищевого поведения. Все эти особенности являются предпосылками для развития аддикции упражнений, которая несет в себе целый ряд негативных последствий как для личной, так и для социальной жизни индивида.

Выводы. По материалам исследования сформулированы основные выводы. Женщины, регулярно посещающие фитнес-клуб: 1) испытывают большее желание похудеть и проявляют большее недовольство своей фигурой, чем женщины, не занимающиеся спортом; 2) чаще других придерживаются различных диет, имеют более выраженные расстройства пищевого поведения и демонстрируют обеспокоенность своим весом, фигурой и питанием; 3) более склонны к проявлениям аддикции упражнений; 4) имеют обобщенный личностный портрет: все они характеризуются невротичностью, спонтанной агрессивностью, депрессивностью, раздражительностью, застенчивостью и эмоциональной лабильностью, а также ситуативной тревожностью; 5) демонстрируют неудовлетворенность как целостным образом собственного тела, так и отдельными его параметрами.

Л и т е р а т у р а

1. Баранская Л. Т., Татаурова С. С. Методика исследования образа тела : учебное пособие. – Екатеринбург : Изд-во Уральского ун-та, 2009. – 82 с.
2. Борилкевич В. Е. Об идентификации понятия «фитнес» // Теория и практика физической культуры. – 2003. – № 2. – С. 45–47.
3. Всероссийский Центр Исследования Общественного Мнения (ВЦИОМ). – wciom.ru.
4. Егоров А. Ю., Фельсендорфф О. В. Спортивная аддикция (Обзор литературы) // Уральский журнал психиатрии, наркологии и психотерапии (Екатеринбург). – 2013. – Вып. 1. – С. 44–57.
5. Лисицкая Т. С., Сиднева Л. В. Аэробика: теория и методика : в 2-х т. – М. : Федерация аэробики России, 2002. – Т. 1. – 229 с.
6. Рамси Н., Харкорт Д. Психология внешности / пер. с англ. – СПб. : Питер, 2009. – 256 с.
7. Сайкина Е. Г. Фитнес в физкультурном образовании детей дошкольного и школьного возраста в современных социокультурных условиях. – СПб. : Б. И., 2008. – 300 с.
8. Скугаревский О. А., Сивуха С. В. Образ собственного тела: разработка инструмента для оценки [Электрон. ресурс] // Психологический журнал. – 2006. – № 2 (10). – С. 40–48 Режим доступа: <http://elibrary.miu.by/journals/item.pj/issue.10/article.8.html>.
9. Aidman E. V., Woollard S. The influence of self-reported exercise addiction on acute emotional and physiological responses to brief exercise deprivation // Psychology of Sport and Exercise. – 2003. – V. 4, № 3. – P. 225–236.
10. Bell J. A., Doege T. C. Athletes' use and abuse of drugs // Phys. Sport M. – 1987. – V. 15. – P. 99–108.
11. Calogero R. M., Davis W. N., Thompson J. K. The role of self-objectification in the experience of women with eating disorders // Sex Roles. – 2005. – V. 52. – P. 43–50.
12. Cogan N., Brown R. Metamotivational dominance, states and injuries in risk and safe sports // Personality and Individual Differences. – 1999. – V. 27, № 3. – P. 503–518.
13. Draeger J., Yates A., Crowell D. The Obligatory Exerciser. Assessing an Overcommitment to Exercise // The Physician and Sportsmedicine. – 2005. – V. 33, № 6. – www.physsportsmed.com/issues/2005/0605/toc0605.htm
14. Egorov A. Y., Szabo A. The exercise paradox: An interactional model for a clearer conceptualization of exercise addiction // Journal of Behavioral Addictions. – 2013. – V. 2, № 4. – P. 199–208.
15. Estok P. J., Rudy B. Physical, psychosocial, menstrual changes/risks, and addiction in the female marathon and nonmarathon runner // Health Care for Women International. – 1996. – V. 7. – P. 187–202.
16. Fredrickson B. L., Roberts T. A. Objectification theory: Toward understanding women's lived experiences and mental health risks // Psychology of Women Quarterly. – 1997. – V. 21. – P. 173–206.
17. Freimuth M., Moniz S., Kim S. R. Clarifying exercise addiction: differential diagnosis, co-occurring disorders, and phases of addiction // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2011. – V. 8, № 10. – P. 4069–4081.
18. Furst D. M., Germone K. Negative addiction in male and female runners and exercisers // Percept. Mot. Skills. – 1993. – Aug. – V. 77, № 1. – P. 192–194.
19. Garner et al. The Eating Attitudes Test: Psychometric features and clinical correlates // Psychological Medicine. – 1982. – V. 12. – P. 871–878.
20. Griffiths M. D., Szabo A., Terry A. The Exercise Addiction Inventory: A quick and easy screening tool for health practitioners // British Journal of Sports Medicine. – 2005. – V. 39, № 6. – P. e30.
21. Hebl M. R., King E. B., Lin J. The swimsuit becomes us all: Ethnicity, gender, and vulnerability to self-objectification // Personality and Social Psychology Bulletin. – 2004. – V. 30. – P. 1322–1331.
22. Kjelsas E., Augestad L. B., Gotestam K. G. Exercise dependence in physically active women // Eur. J. Psychiatry. – 2003. – V. 17, № 3. – P. 145–155.
23. Lejoyeux M., Avril M., Richoux C., Embouazza H., Nivoli F. Prevalence of exercise dependence and other behavioral addictions among clients of a Parisian fitness room // Compr Psychiatry. – 2008. – V. 49, № 4. – P. 353–358.
24. Lerner R. M., Jovanovic J. The role of body image in psychosocial development across the life span: A developmental contextual perspective // Eds. T. F. Cash, T. Pruzinsky // Body images: Development, deviance, and change. – New York : Guilford Press. Psychology of Sport and Exercise 9, 2008. – P. 855–866.
25. Noll S. M., Fredrickson B. L. A mediational model linking self-objectification, body shame, and disordered eating // Psychology of Women Quarterly. – 1998. – V. 22. – P. 623–636.
26. Penˆas-Lledoˆ E., Sancho L., Waller G. Eating attitudes and the use of alcohol, tobacco, and exercise among male and female adolescents // Eating Behaviors. – 2002. – V. 3. – P. 101–111.
27. Prichard I., Tiggemann M. Self-objectification, body image and reasons for exercise // Proceedings of the 40th APS annual conference. – Melbourne, Australia : The Australian Psychological Society, 2005. – P. 253–257.
28. Prichard I., Tiggemann M. Relations among exercise type, self-objectification and body image in the fitness center environment: The role of reasons for exercise // Psychology of Sport and Exercise. – 2008. – V. 9. – P. 855–866.
29. Roberts T. A., Gettman J. Y. Mere exposure: Gender differences in the negative effects of priming a state of self-objectification // Sex Roles. – 2004. – Jul. – V. 51, Nos. 1/2. – P. 17–27.
30. Rodin J., Silberstein L., Streigel Moore R. Women and weight: a normative disconnect // Nebraska Symposium on Motivation, 32: Psychology and Gender. – 1985. – P. 267–308.

31. *Rumsey N., Harcourt D.* Body image and disfigurement: issues and interventions // *Body image*. – 2004. – V. 1. – P. 83—97.
 32. *Slater A., Tiggemann M.* A test of objectification theory in adolescent girls // *Sex Roles*. – 2002. – V. 46. – P. 343—349.
 33. *Strelan P., Mehaffey S. J., Tiggemann M.* Self-Objectification and esteem in young women: The mediating role of reasons for exercise // *Sex Roles*. – 2003. – V. 48. – P. 89—95.
 34. *Thomson J. K., Van den Berg P.* Measuring Body image attitudes among adolescents and adults / T. F. Cash, T. Pruzinsky (eds.) // *Body Image: A Handbook of Theory, Research and Clinical Practice*. – London : The Gilford Press, 2002.
 35. *Tiggemann M., Kuring J. K.* The role of body objectification in disordered eating and depressed mood // *British Journal of Clinical Psychology*. – 2004. – V. 37. – P. 243—253.
 36. *Veale D.* Exercise Dependence // *British Journal of Addiction*. – 1987. – V. 82. – P. 735—740.
- Транслитерация русских источников**
1. *Baranskaya L.T., Tataurova S.S.* [Technique of investigation of body image: manual]. Yekaterinburg: Publishing house of Ural University, 2009. 82 p. (In Russ.).
 2. *Borilkevich V.E.* [About identification of notion “fitness”]. *Teoriya i praktika fizicheskoi kul'tury* [Theory and Practice of Physical Culture]. 2003; 2: 45—47. (In Russ.).
 3. Russian Center of Investigation of Public Opinion (RCI-PO). wciom.ru (In Russ.).
 4. *Egorov A.Yu., Felsendorff O.V.* [Sport addiction (literature review)]. *Ural'skii zhurnal psikhiiatrii, narkologii i psikhoterapii* [Ural Journal of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy]. 2013; 1: 44—57. (In Russ.).
 5. *Lisitskaya T.S., Sidneva L.V.* [Aerobics: theory and technique]. In 2 volumes. Moscow: Federation of Aerobics of Russia, 2002; 1: 229 p. (In Russ.).
 6. *Rumsey N., Harcourt D.* [Psychology of appearance]. Translated from English. SPb: Piter, 2009. 256 p. (In Russ.).
 7. *Saikina E.G.* [Fitness in physical education of children of preschool and school age under modern sociocultural conditions]. SPb, 2008. 300 p. (in Russ.).
 8. *Skugarevsky O.A., Sivukha S.V.* [Image of own body: development of a tool for assessment]. *Psikhologicheskii zhurnal* [Psychological Journal]. 2006; 2(10): 40—48. (In Russ.).
<http://elibrary.miu.by/journals!/item.pj/issue.10/article.8.html>.

ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ

УДК 616.895.8:615.45
ББК 56.145.51+52.817.105

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЙ ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Алтынбеков К. С.*

ГКП на ПХВ «Центр психического здоровья»
050060, Алматы, Казахстан, ул. Каблукова, 117/а

Проведенное исследование направлено на сравнительное изучение препаратов (галоперидол, арипипразол и палиперидон) с целью определения значимых различий по параметрам клинической эффективности и терапевтической безопасности у больных шизофренией на этапе стационарного лечения. Клинико-психопатологически и психометрически обследовано 80 пациентов с шизофренией, разделенных на 2 группы: респондеры (n=52) и нонреспондеры (n=28). В ходе исследования продемонстрированы результаты эффективности и безопасности нейролептических препаратов первого и второго поколений для купирования острых состояний в рамках шизофрении. **Ключевые слова:** шизофрения, нейролептики первого и второго поколений, респондеры, нонреспондеры, терапия больных шизофренией.

STUDY OF EFFICIENCY AND SAFETY OF NEUROLEPTIC DRUGS OF THE FIRST AND THE SECOND GENERATIONS DURING INPATIENT TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS. Altynbekov K.S. Mental Health Center. Kablukov Street 117/a, 050060, Almaty, Kazakhstan. The carried out study is directed at comparative study of drugs (haloperidol, aripiprazole and paliperidone) for the purpose of identification of significant differences across parameters of clinical efficiency and therapeutic safety in schizophrenic patients at the stage of inpatient treatment. 80 patients with schizophrenia were exposed to clinical-psychopathologic and psychometric examination, they were divided into 2 groups: responders (n=52) and non-responders (n=28). In the course of study the results of efficiency and safety of neuroleptic drugs of the first and the second generations for reduction of acute states within schizophrenia have been demonstrated. **Keywords:** schizophrenia, neuroleptics of the first and the second generations, responders, non-responders, therapy of schizophrenic patients.

Введение. В настоящее время на основе применения биопсихосоциального подхода установлен современный комплекс молекулярно-генетических, структурно-функциональных, нейрофизиологических и нейропсихологических

факторов развития и динамики шизофрении (Шмуклер А. Б., 2011; Семке А. В. и др., 2013; Fedorenko O. et al., 2008; Olesena J. et al., 2012). Высочайшее экономическое и социально-психологическое бремя шизофрении в виде раннего начала в наиболее социально активном возрасте, хронического течения, высокого процента инвалидизации стимулирует специалистов к разработке новых лекарственных препаратов, созданию и внедрению более эффективных методов лечения и реабилитации (Иванова С. А. и др., 2013).

До настоящего времени не разработаны дифференцированные реабилитационные программы, учитывающие индивидуальные особенности больных, обусловленные сочетанием биологических, психологических и социальных показателей. Междисциплинарные исследования, направленные на выявление наиболее специфичных для данной душевной патологии морфофункциональной системы анатомических структур головного мозга, приведут к созданию новых критериев выделения не только психопатологических, но и нейропсихопатологических синдромов и формированию новых диагностических подходов с большей ориентацией на прогноз терапевтического ответа. Дальнейшее развитие рецепторно-нейротрансмиттерных, психонейроиммунологических и метаболических технологий позволит проводить дифференциацию форм и вариантов течения шизофрении с установлением высокодостоверных критериев отграничения шизофрении от аффективных расстройств настроения.

Активно проводимые рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые исследования с участием пациентов с шизофренией и шизотипическими расстройствами продемонстрировали ряд преимуществ атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными антипсихотиками: низкую частоту возникновения экстрапирамидных расстройств; низкую частоту возникновения поздней дискинезии; клинически незначимое повышение уровня пролактина; более выраженное влияние на негативные симптомы шизофрении; преобладание в спектре нейрхимического действия блокады серотониновых 5HT₂-рецепторов над блокадой дофаминовых D₂-рецепторов.

Среди недавно появившихся на фармацевтическом рынке Казахстана препаратов обращают на себя внимание новые представители атипичных нейролептиков: палиперидон и арипипразол. Результаты современных исследований дали им высокую оценку в аспекте эффективности и безопасности применения на контингенте больных шизофренией (Любов Е. Б., 2011; Kane J. M. et al., 2009; Citrome L., 2010; Fleischhacker W. W. et al., 2011; Khanna P. et al., 2014).

* Алтынбеков Куаныш Сагатович, к.м.н., главный врач.
Телефон: +77017755513. kuanysh_altyntyn@mail.ru

С целью установления эффективности и безопасности указанных препаратов в условиях реальной клинической практики было проведено открытое сравнительное нерандомизированное проспективное исследование препаратов галоперидол, палиперидон и арипипразол.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились 80 больных шизофренией, поступивших в мужское и женское психиатрические отделения РНПЦППН. Среди них практически одинаковое число мужчин и женщин: 41 мужчина (51 %), 39 женщин (49 %). Возрастной диапазон пациентов был в пределах от 20 до 60 лет. Основным методом являлся клинко-психопатологический (подкрепленный оценкой по шкале PANSS) с применением структурно-динамического анализа.

Критериями включения являлись: 1) установленный диагноз шизофрении (согласно критериям МКБ-10); 2) общий балл по шкале PANSS не менее 70.

Критериями исключения являлись: 1) прием нейролептической терапии менее чем за неделю до поступления в стационар; 2) индивидуальная непереносимость палиперидона, арипипразола и галоперидола; 3) беременность и период лактации у женщин; 4) наличие хронических соматических и неврологических расстройств в стадии суб- и декомпенсации

Средний возраст пациентов с шизофренией составил $38,0 \pm 5,0$ года, группы по возрасту достоверно не различались ($p > 0,05$).

В зависимости от варианта течения заболевания нами сформированы 3 подгруппы пациентов.

1-я подгруппа ($n=17$, 21 %) – пациенты с непрерывно-прогредиентным течением шизофрении, отражавшимся в клинко-коммуникативных аномалиях вербального и невербального характера, с низкими показателями социального функционирования. В данной подгруппе в 9 случаях наблюдалось постепенно развитие шизофренического процесса от параноидного этапа к параноидному с манифестацией развернутых проявлений синдрома Кандинского-Клерамбо и нарастанием негативной симптоматики. При этом в 3 случаях отмечались отчетливые кататонические включения, не достигавшие уровня завершеного симптомокомплекса. Госпитализация пациентов была обусловлена проявлением психотической симптоматики в виде синдрома психического автоматизма, парафренических и кататонических проявлений, хронологически связанной с несоблюдением режима терапии антипсихотических препаратов. Для этой группы пациентов был характерен низкий удельный вес клинически очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) нарушений. У 8 пациентов наблюдались дезорганизация мышления, приподнятое настроение, дурашливое поведение,

гримасничество, эхолалии, определявшие картину заболевания на всем ее протяжении, за фасадом которых выявлялись отчетливые негативные нарушения.

2-я подгруппа ($n=47$ пациентов, 59 %) – пациенты с приступообразно-прогредиентным течением шизофрении, с характерной для них взаимосвязью между вербальными и невербальными клинко-коммуникативными нарушениями и социальной дезадаптацией. В этой группе на начальных этапах заболевания отмечались циклотимоподобные колебания настроения. В последующих приступах к аффективным нарушениям присоединялись галлюцинаторно-параноидные проявления, эпизодические включения синдрома Кандинского-Клерамбо. На момент включения в обследование в клинической картине выявлялись депрессивно-параноидный синдром со статичными позами и аффективно-бредовыми нарушениями.

В 3-й подгруппе ($n=16$, 20 %) на момент обследования у пациентов наблюдался первый эпизод заболевания, протекавший по типу аффективно-бредового приступа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для оценки параметрических данных при отсутствии нормального распределения признаков использовались критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона (данные представлялись в виде «среднее \pm отклонение среднего», χ^2 – для оценки частотных признаков; статистически значимым считался уровень $p < 0,05$).

Обсуждению результатов. По результатам исследования клинической эффективности пациенты были распределены в 2 группы (рис. 1).

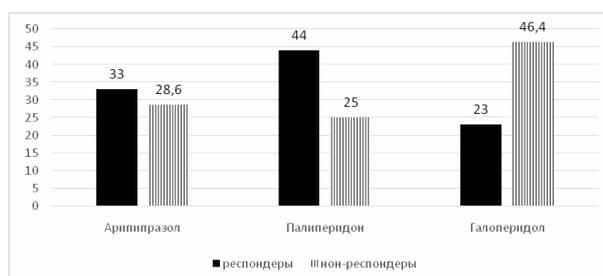


Рис. 1. Сравнительное исследование клинической эффективности нейролептиков

В 1-ю группу с положительным эффектом (респондеры) вошли 52 больных, в частности пациенты с приступообразно-прогредиентным течением (34 пациента), 16 пациентов с острым аффективно-бредовым эпизодом, а также 2 пациента с непрерывно текущей формой заболевания. Из них получали арипипразол 17 пациентов (33 %); терапию галоперидолом – 12 пациентов (23 %); палиперидон – 23 пациента (44 %).

У пациентов, получавших арипипразол в дозе 15,0 мг/сут, к середине 2-й недели терапии наблюдалось отчетливое и прогрессирующее улучшение состояния, регистрируемое как клинически, так и по шкале PANSS (средний балл на момент начала исследования составил $108,2 \pm 6,3$). После 5—6-дневного «латентного» периода отмечалось уменьшение аффективной напряженности, психомоторного возбуждения, страха, враждебности, поведение становилось более упорядоченным. Редукция галлюциаторно-бредовых расстройств, явлений психического автоматизма проявлялась к началу 3-й недели (средний балл по шкале PANSS составил $84,8 \pm 5,4$; $p=0,001$).

Постепенно нивелировались продуктивные психотические проявления (нарушалась целостность синдромальной картины с гармоничной редукцией галлюцинаций, бреда, идей величия, психомоторного возбуждения и аффективной заряженности), улучшался сон. К началу 4-й недели более половины пациентов были включены в число респондеров. В последующем, на 5-й и последующих неделях, продолжалась гармоничная редукция психопатологической симптоматики. К середине 7-й недели в 15 случаях (88 %) можно было говорить о формировании медикаментозной ремиссии. У остальных 2 пациентов формирование ремиссии происходило к концу 2-го месяца терапии. В целом у пациентов, принимавших арипипразол, наблюдалась равномерное и неуклонное снижение остроты психотической симптоматики.

Клиническая картина пациентов, принимавших галоперидол (20,0 мг/сут), менялась несколько иначе (средний балл по шкале PANSS на момент начала исследования составлял $84,8 \pm 5,4$). У 9 пациентов (75 %) в первые дни после начала инъекционного приема препарата развился первичный седативный эффект. Больные были заторможены, высказывали бредовые идеи, однако аффективная напряженность практически не выявлялась, поведение в целом характеризовалось упорядоченностью. К середине 2-й недели больных переводили на пероральный прием препарата (средний балл по шкале PANSS повысился до $104,3 \pm 5,4$). К середине 3-й недели отмечался распад бредовых систем, сопровождавшийся некоторым увеличением активности, продуктивной деятельности. К 5-й неделе более 50 % пациентов было включено в число респондеров. В последующем динамика положительных изменений психического состояния замедлилась, только к концу исследования в 10 случаях можно было говорить о формировании полноценной ремиссии.

У пациентов, получавших палиперидон в дозе 6,0 мг/сут, уже к концу 1-й недели терапии наблюдалось отчетливое и прогрессирующее

улучшение состояния, регистрируемое как клинически, так и по шкале PANSS (средний балл на момент начала исследования $102,9 \pm 8,1$; $p=0,06$). Начиная с первых дней лечения отмечалось уменьшение аффективной напряженности, психомоторного возбуждения, подозрительности, страха, враждебности, больные становились более доброжелательными и доступными. Редукция галлюциаторно-бредовых расстройств, явлений психического автоматизма происходила несколько медленнее. На 2-й неделе терапии у пациентов постепенно редуцировались продуктивные психотические проявления (нарушалась целостность синдромальной картины с гармоничной редукцией галлюцинаций, бреда, идей величия, психомоторного возбуждения и аффективной заряженности), что сопровождалось упорядочиванием поведения, улучшался сон (средний балл по шкале PANSS составил $84,3 \pm 3$; $p=0,001$). К началу 3-й недели более половины пациентов были включены в число респондеров. В последующем, на 5-й и последующих неделях, продолжалась гармоничная редукция психопатологической симптоматики. Так, к середине 5-й и началу 6-й недели в 17 случаях (73 %) можно было говорить о формировании медикаментозной ремиссии. У остальных 6 пациентов формирование ремиссии происходило несколько позже – на 7-й неделе или в начале 8-й недели терапии. В целом на начальных этапах лечения в данной группе происходило равномерное и последовательное снижение остроты психотической симптоматики.

На рисунке 2 представлена динамика общего балла по шкале PANSS у пациентов с положительными результатами терапии, получавших различные препараты.

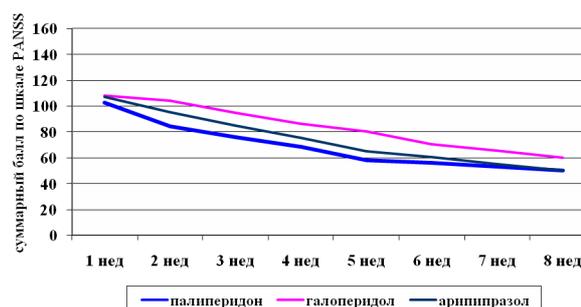


Рис. 2. Динамика общего балла по шкале PANSS в 1-й группе пациентов

Во 2-ю группу вошли 28 пациентов, клиническая картина течения заболевания у которых не имела значительных изменений на фоне терапии. Из них получали арипипразол 8 пациентов (28 %), галоперидол – 13 пациентов (46 %), палиперидон – 7 пациентов (28 %). Следует отметить, что все пациенты этой группы страдали психическим расстройством более 5 лет.

У пациентов, получавших арипипразол, на протяжении 2 недель не наблюдалось видимого улучшения психического состояния. Повышение суточной дозы до 30 мг/сут так же не внесло качественных изменений в состояние. Средний балл по шкале PANSS у пациентов, принимавших арипипразол, составлял $107,3 \pm 5,0$, на протяжении 3-недельного периода снижался до $84,8 \pm 3,0$ балла ($p=0,001$). Следует отметить, что 6 (75 %) из 8 пациентов, получавших арипипразол, страдали гебефренической формой шизофрении. У остальных 2 пациентов в структуре клинической картины заболевания выявлялись стойкие параноидные состояния с кататоническими включениями на фоне слабо выраженных аффективных переживаний.

В подгруппе пациентов, принимавших галоперидол, на фоне терапии отмечалась выраженная сонливость, однако инцизивное (антипсихотического) действие нейролептика не обнаруживалось. Переход с инъекционных форм введения галоперидола на пероральный прием также не обуславливал качественных изменений в состоянии пациентов, после чего галоперидол сменялся на другой нейролептик. У данной группы пациентов выявлялись гебефреническая форма шизофрении (2 случая) и параноидная форма (11 случаев).

В подгруппе пациентов, получавших палиперидон, на протяжении 2 недель терапии не происходило заметных изменений состояния. Повышение суточной дозы палиперидона до 12,0 мг/сут не сопровождалось положительной динамикой психического статуса. Средний балл по шкале PANSS у пациентов этой группы составлял $102,9 \pm 5,1$, на протяжении 3-недельного периода снизился до $94,8 \pm 3,2$ балла ($p=0,01$). Небольшое снижение суммарного балла происходило за счет некоторых показателей по субшкале «общая психопатология». В клинической картине заболевания сохранялись психотические переживания, особенно стойкими оставались галлюцинаторно-бредовые и кататонические проявления. Неэффективность 3-недельного курса терапии палиперидоном обусловила необходимость перевода пациентов на другие антипсихотические препараты.

Сведения о безопасности. Результаты мониторинга побочных эффектов при терапии палиперидоном и арипипразолом не выявили клинически значимых нарушений, за исключением явлений тахикардии (4 – 7 %) и диспептических расстройств по типу изжоги (2 – 3 %). Однако эти явления отмечались только на начальном этапе терапии. Субъективная оценка больными своего состояния, а также результаты клинко-лабораторного и клинко-инструментального обследований пациентов не выявляли данных, указывающих на наличие нежелательных эффектов терапии. Побочные

эффекты галоперидола были представлены более заметно. В 11 случаях (44 %) в первые дни терапии манифестировал острый экстрапиримидный синдром, требовавший незамедлительного купирования, в последующие дни у 14 пациентов эпизодически отмечались акатизия, сердечно-сосудистые нарушения, снимавшиеся симптоматической терапией, однако приносящие ощутимый дискомфорт пациентам.

Заключение. Таким образом, полученные результаты применения арипипразола и палиперидона при лечении острых психотических эпизодов в рамках шизофрении позволяют говорить о хорошей эффективности этих лекарственных средств (в 68 % и 77 % случаев соответственно). Вместе с тем распределение пациентов по уровню эффективности терапии указывает, что наибольший антипсихотический эффект нейролептики оказывают на состояния, в структуре которых, наряду с галлюцинаторными и бредовыми проявлениями, отмечаются очерченные аффективные расстройства, а также на первые острые психотические эпизоды шизофрении. Необходимо отметить положительное влияние использования данных препаратов на эффективность в случае давности заболевания менее 5 лет. В этих случаях наблюдалась достаточно быстрая гармоничная редукция психотических расстройств, фиксируемая как клинически, так и по динамике показателей шкалы PANSS. Меньшая эффективность монотерапии (в частности арипипразолом) отмечалась в группах больных с гебефренической формой шизофрении и параноидной шизофренией, структура психотических приступов которой характеризовалась преимущественно галлюцинаторно-параноидными проявлениями и отсутствием очерченных аффективных (маниакальных и депрессивных) расстройств. Следует учитывать особенность начального действия арипипразола до установления равновесной концентрации препарата в крови, что требует краткосрочного подключения седативных нейролептиков для купирования двигательного возбуждения пациентов.

Анализ терапии арипипразолом и палиперидоном в сравнении с галоперидолом показывает их достоверные ($p<0,05$) преимущества как по профилю эффективности, так и по параметрам переносимости и безопасности. Сопоставление арипипразола и палиперидона установило, в целом, сопоставимость препаратов по параметрам эффективности и безопасности.

Полученные в ходе исследования статистически значимые результаты об эффективности и безопасности палиперидона и арипипразола по сравнению с галоперидолом позволяют определить эти психотропные препараты как средство первого выбора для лечения больных шизофренией.

Следует отметить, что результаты данного исследования имеют ограничения, в частности касаются лишь стационарного контингента пациентов. Тем не менее полученные данные указывают на необходимость дифференцированного подхода к назначению терапии с учетом психопатологической картины состояния пациентов, а также обуславливают продолжение исследований, направленных на дальнейшее уточнение показаний для эффективного применения новых препаратов.

Литература

1. Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Смирнова Л. П., Семке А. В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1 (76). – С. 12–17.
2. Любов Е. Б. Палиперидон пальмитат – новая возможность фармакотерапии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. XXI, вып. 2. – С. 43–50.
3. Семке А. В., Ветлугина Т. П., Рахмазова Л. Д., Иванова С. А., Счастный Е. Д., Федоренко О. Ю., Лобачева О. А., Гуткевич Е. В., Корнетова Е. Г., Даниленко О. А. Биологические и клиничко-социальные механизмы развития шизофрении (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4 (79). – С. 18–26.
4. Шмуклер А. Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 84 с.
5. Olesena J., Gustavsson A., Svensson M. et al. The economic cost of brain disorders in Europe // European Journal of Neurology. – 2012. – Vol. 19. – P. 155–162.
6. Fedorenko O., Strutz-Seebohm N., Henrion U., Ureche O. N., Lang F., Seebohm G., Lang U. E. A schizophrenia-linked mutation in PIP5K2a fails to activate neuronal M channels // Psychopharmacology. – 2008. – Vol. 199, № 1. – P. 47–54.
7. Kane J. M., Correll C. U., Goff D. C. et al. 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. – Vol. 70 (10). – P. 1348–1357.
8. Fleischhacker W. W., Sanchez R., Johnson B. et al. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2013. – Jul. – Vol. 28 (4). – P. 171–176.
9. Citrome L. Paliperidone palmitate – review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication // Int. J. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 64. – P. 216–239.
10. Khanna P., Suo T., Komossa K. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1: CD006569. doi: 10.1002/14651858.CD006569.pub5

Транслитерация русских источников

1. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V. [Search for biomarkers and development of pharmacogenetic approaches to the personalized therapy of schizophrenic patients]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 1(76): 12–17. (In Russ.).
2. Lyubov E.B. [Paliperidone palmitate – new possibility of pharmacotherapy of schizophrenia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* [Social and Clinical Psychiatry]. 2011; XXI, 2: 43–50. (In Russ.).
3. Semke A.V., Vetlugina T.P., Rakhmazova L.D., Ivanova S.A., Schastnyy E.D., Fedorenko O.Yu., Lobacheva O.A., Gutkevich E.V., Kornetova E.G., Danilenko O.A. [Biological and clinical-social mechanisms of development of schizophrenia (results of complex theme of research work of Mental Health Research Institute SB RAMSci, 2009–2012)]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2013; 4(79): 18–26. (In Russ.).
4. Shmukler A.B. [Problem of schizophrenia in modern research: achievements and controversial issues]. Moscow: Publishing House MEDPRAKTIKA-M, 2011. 84 p. (In Russ.).

ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ

УДК 616.853

ББК 56.127.7,92-38+56.145.2

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Казенных Т. В.^{*1}, Бохан Н. А.^{1,2}

¹ НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ГБОУ ВПО Сибирский ГМУ Минздрава России
634050, Томск, Московский тракт, 2

На основании 10-летнего катамнестического прослеживания 1 039 больных с пароксизмальными состояниями эпилептического генеза и анализа литературных данных представлены клинические и психосоциальные критерии прогноза заболевания. Выявлен ряд особенностей, определяющих течение эпилепсии и его прогноз: динамика пароксизмального синдрома, психического состояния, физических данных, в том числе ЭЭГ-изменений, реакция на терапию, уровень адаптации пациентов, характер и частота припадков, «расписание» их, наличие и отсутствие провоцирующих факторов, локализация эпилептогенного очага, повторные органические повреждения мозга, адекватность проводимого лечения, условия жизни и др. Представленный патоморфоз рассматриваемых форм эпилепсии и противостоящих ей процессов компенсации позволяет предположить общие исходы заболевания в целом, а также его достаточно продолжительных периодов, что позволяет персонализировать реабилитационные программы для данной категории пациентов. **Ключевые слова:** эпилепсия, критерии прогноза.

CLINICAL AND PSYCHOSOCIAL CRITERIA FOR PROGNOSIS OF PAROXYSMAL STATES OF EPILEPTIC ORIGIN. Kazennykh T. V., Bokhan N. A. ¹Mental Health Research Institute. Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation. ²Siberian State Medical University. Moscovski Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation. Based on the ten-year follow-up of 1039 patients with paroxysmal states of epileptic origin and analysis of the literature data the clinical and psychosocial criteria for prognosis of the disease are presented. A number of features that determine the course of epilepsy and its prognosis has been revealed: dynamics of paroxysmal syndrome, mental status, physical findings, including EEG changes, response to treatment, level of adaptation of patients, nature and frequency of seizures, "schedule" of them, presence and absence of provoking factors, localization of epileptic focus, repetitive organic brain impairments, adequacy of treatment, conditions of life etc. Presented pathomorphosis of considered forms of epilepsy and opposing it processes of compensation allows supposing overall outcomes as a whole as well as its enough long-term periods that allows personalizing the rehabilitation programs for this category of patients. **Key-words:** epilepsy, criteria of prognosis.

* Казенных Татьяна Валентиновна, к.м.н., ученый секретарь. E-mail kazennykh@sibmail.com; redo@mail.tomsknet.ru
Телефон: (83822)723149.

Введение. Уже в определении пароксизмальных состояний заложено их хроническое течение, что связано, прежде всего, с повторением припадков. Динамика заболевания, развернутая во времени, имеющая непосредственное отношение к его прогнозу, у каждого пациента различна. Существующее ранее мнение о неизбежном прогрессировании заболевания в настоящее подлежит пересмотру, в связи с чем по направленности динамики процесса выделяют следующие типы течения расстройств: прогрессирующее (злокачественное) и три относительно доброкачественных типа – регрессирующее, стационарное и ремиттирующее (Казановцев Б. А., 1999). Для оценки течения расстройств анализируется динамика пароксизмального синдрома, психического состояния, физических данных, в том числе ЭЭГ-изменений, реакция на терапию, уровень адаптации пациентов (Зенков Л. Р., Притыко А. Г., 2003; Mohanraj R., Brodie M. J., 2003).

Материалы и методы. Мы проанализировали клинический патоморфоз болезни у 1 039 пациентов Междисциплинарного центра профилактики пароксизмальных состояний (МЦППС) с верифицированными эпилептическими церебральными пароксизмами, различными по длительности заболевания, выраженности эпилептического синдрома, реакции на противозэпилептическую терапию, а также данные литературы. Методами исследования явились клинический, клинико-катамнестический, статистический.

Результаты. 10-летний катамнез 1 039 больных эпилепсией, наблюдающихся в МЦППС, позволил выделить 132 больных с прогрессирующим течением расстройств (группа пациентов с неконтролируемым течением эпилепсии) – 12,7 % от всех случаев ЭБ. У них отмечались нарастание ядерных симптомов заболевания, прогрессирование психических расстройств в картине болезни, стойкая социальная дезадаптация, ведущая к снижению качества жизни. Прогрессирующее течение предполагает нарастание тяжести ядерных синдромов эпилепсии и снижение адаптации больного. Прогрессирование пароксизмального синдрома состояло в увеличении частоты припадков, изменении их «расписания» с ночных или дневных на диффузные, нарастании тяжести их клинических проявлений, появлении феноменов трансформации и полиморфизма с разворачиванием новых клинически завершённых пароксизмов, серий припадков или эпилептического статуса. Отмечалась резистентность к лечению и невозможность достижения ремиссии по припадкам. Прогрессирование нарушений психики характеризовалось нарастанием эмоционально-волевых, интеллектуально-мнестических и характерологических нарушений.

Психологическое тестирование, проведенное в динамике, выявляло нарастание когнитивного дефекта, снижение интеллекта с общим исходом в эпилептическое слабоумие.

ЭЭГ-картина характеризовалась изменением биоэлектрической активности мозга в виде усиления эпилептической активности и нарастания дизритмии. В большинстве случаев эпилептическая активность становилась диффузной и появлялась во всех отведениях; билатерально-синхронные разряды эпилептических графоэлементов регистрировались спонтанно либо при легкой провокации. Моноочаговая активность в динамике становилась многоочаговой, при которой выделение ведущего очага часто затруднено. На фоновую дизритмию, связанную с этиологическим органическим повреждением мозга и возрастом пациентов, накладывалась дезорганизация биоэлектрической активности, вызванная прогрессирующим эпилептическим процессом. На ЭЭГ таких больных признаки органических изменений в мозге сочетались с дезорганизацией и нарушением регионального распределения физиологических ритмов, общей тенденцией к синхронизации потенциалов и преобладанием медленной активности.

Стационарное течение относится к доброкачественному с известной долей условности. Действительно, оно предполагает определенную стабилизацию процесса, которая, с одной стороны, допускает отсутствие рассмотренных выше признаков прогрессирования заболевания, а с другой – включает в себя и резистентность к лечебным воздействиям. В наших наблюдениях эту группу составили пациенты с эпилепсией на фоне текущих заболеваний головного мозга, клиническая картина которых напрямую зависела от прогрессирования или стабильности основного заболевания. Таковых было 29 человек (2,8 % от всех больных с эпилепсией).

Ремиттирующее течение характеризуется периодами обострений и ремиссий, определяемых прежде всего по наличию или отсутствию припадков. Эта разновидность течения не исключает, однако, явлений трансформации и полиморфизма припадков. Регрессирующее течение предполагает урежение или прекращение припадков, замену тяжелых пароксизмов на более легкие, порою атипичные, неразвернутые, трудно классифицируемые, регресс ЭЭГ-изменений и улучшение адаптации пациентов (Shafer S. Q., Hauser W. A., Annegers J. F., Klaus D. W., 1988). Регрессирующее течение может закончиться у ряда больных полным выздоровлением. Следует отметить, что общим признаком для этих двух кластеров является терапевтический контроль приступов, что мы наблюдали у 605 больных эпилепсией (58,2 % случаев).

Надежным критерием доброкачественности заболевания является достижение ремиссии по припадкам. Ремиссия очень часто сопровождается улучшением адаптации больного и всегда является желанной, несмотря на возможность сохранения при этом нарушений психики и ЭЭГ-изменений. Кроме того, наступление ремиссии всегда означает появление надежды на выздоровление. Согласно нашим данным, ремиссия приступов наступала у 16,7 % пациентов с эпилепсией.

По мнению D. Lanz et al. (1986), вероятность рецидива тесно связана с клинической формой эпилепсии, продолжительностью достигнутой ремиссии и возрастом начала заболевания. Общая тенденция состоит в том, что чем более продолжительной является ремиссия, тем меньше риск рецидива припадков. При первичной генерализованной эпилепсии ремиссию по припадкам продолжительностью более 2 лет авторы выявляли в 72 % случаев, при парциальной эпилепсии – в 52,5 %, при вторичной генерализованной эпилепсии – в 50 %. Однако при первичной генерализованной эпилепсии рецидивы наступают значительно чаще, чем при вторичной, – соответственно в 64 и 33 % наблюдений.

Самая высокая частота рецидивов наблюдается при начале заболевания в возрасте от 10 до 30 лет. По данным В. А. Карлова (1990), прогностически неблагоприятным является возраст начала заболевания до 3 лет и от 12 до 16 лет, что связывается в первом случае с незрелостью мозга, а во втором – с периодом эндокринного становления ребенка.

Следует отметить, что влияние возраста начала заболевания на характер его течения не является однозначным. Это обусловлено, с одной стороны, высокой ранимостью детского мозга, а с другой – его большими компенсаторными возможностями. При раннем начале заболевания разрушающему воздействию эпилептического процесса часто сопутствует общая задержка индивидуального развития ребенка, в отличие от начала болезни в молодом или зрелом возрасте, когда созревание мозга, и в частности его антиэпилептических систем, закончено. Однако высокая пластичность детского мозга и его большие резервные возможности являются факторами, тормозящими прогрессирование заболевания. Клиническим выражением этого сложного взаимодействия являются следующие особенности течения эпилепсии у детей: наличие продромальной стадии заболевания, высокая частота атипичных, клинически неразвернутых и трудно классифицируемых пароксизмов, хороший эффект от антиконвульсантной терапии, продолжительные ремиссии заболевания и возможность выздоровления.

Поэтому прямая зависимость между ранним началом заболевания и его тяжестью существует далеко не всегда, и возрастной фактор, взятый в изолированном виде, не определяет тяжести заболевания.

На течение заболевания и его тяжесть оказывают влияние характер дебюта и наследственный фактор (Миридонов В. Т., 1988, 1994). Анализ сравнимых признаков двух разновидностей дебюта заболевания (типичными эпилептическими припадками и посредством неэпилептических и пограничных пароксизмов) показал, что эпилепсия у детей является единым заболеванием вне зависимости от формы дебюта. Об этом свидетельствовали общность этиологии, структуры пароксизмального синдрома, нарушений психики и ЭЭГ-изменений. Различия же касаются двух существенных особенностей заболевания: степени «типичности» эпилептической болезни и её тяжести. Менее типичным и менее тяжелым является заболевание, начинающееся с пограничных пароксизмов.

Меньшая типичность эпилепсии проявляется снижением частоты абсансов, бессудорожных форм припадков и увеличением количества больных с атипичными, клинически незавершенными, трудно классифицируемыми припадками. Признаки меньшей тяжести заболевания более многочисленны: достоверное снижение частоты начала заболевания в раннем детском возрасте, увеличение частоты ремиссий и стационарного течения, редкость посещения больными вспомогательной школы и утраты обучаемости, преобладание очаговой, но не диффузной или генерализованной эпилептической активности на ЭЭГ, большая сохранность неврологического статуса и др. Эти данные можно расценить как свидетельство большей морфологической и функциональной сохранности мозга, включая и его естественные механизмы защиты, у таких больных по сравнению с дебютом эпилепсии посредством типичных эпилептических припадков.

Как известно, С. Н. Давиденков (1960) существенно расширил представление о наследственном факторе при эпилепсии, предложив учитывать в качестве наследственного фактора не только семейные варианты собственно эпилепсии, но и так называемые малые эпилептические признаки, понимая под ними разнообразные патологические состояния, протекающие, главным образом, пароксизмально.

Кроме рассмотренных выше, есть еще целый ряд особенностей, определяющих течение заболевания и его прогноз: характер и частота припадков, «расписание» их, наличие и отсутствие провоцирующих факторов, локализация эпилептогенного очага, повторные органические повреждения мозга, адекватность проводимого лечения, условия жизни ребенка и др.

Более тяжелое течение эпилепсии отмечается при локализации очага в медиобазальных структурах лобно-височной коры и при преобладании судорожного характера припадков. Тяжесть течения лимбических вариантов эпилепсии связана не только с большой вероятностью появления психомоторных припадков и сумеречных состояний сознания, но и с грубыми нарушениями мнестического процесса, эмоциональной сферы, вегетативных и эндокринных функций, дезинтеграцией целостной поведенческой деятельности.

Прогностически неблагоприятным является серийное течение припадков, наличие эпизодов эпилептического статуса и тяжесть послеприступного состояния после отдельного пароксизма – продолжительное нарушение сознания, дисфорическое состояние, стойкий очаговый неврологический дефект. Традиционно тяжелы клинические варианты эпилепсии, проявляющиеся серийными сгибательными спазмами, пропульсивными и акинетическими припадками в отличие от роландических пароксизмов или простых абсансов, считающихся более доброкачественными.

Распределение припадков в цикле «сон – бодрствование» имеет также определенное прогностическое значение в связи с некоторыми особенностями их патофизиологии. Известно, например, что высокий уровень бодрствования человека, более характерный для дневного времени суток, препятствует появлению припадков в связи с усиленным функционированием десинхронизирующих, активирующих систем мозга. И наоборот, во время сна защита мозга от синхронизирующих влияний эпилептического очага ослаблена, особенно в начальных фазах «медленного» сна, что в свою очередь создает нейродинамические условия, благоприятные для появления припадков. В связи с этим эпилепсия, проявляющаяся только ночными припадками, считается более доброкачественной, по сравнению с теми ее вариантами, в которых припадки являются дневными или диффузными, т. е. появляющимися и днем, и ночью.

Некоторое прогностическое значение имеет и наличие факторов, провоцирующих каждый или большинство припадков, что не является редкостью для эпилепсии у детей. Спонтанный или аутохтонный характер их косвенно свидетельствует о низком пороге эпилептической готовности мозга, который преодолевается мало выраженными, порою внешне незаметными колебаниями параметров внешней и внутренней среды, например незначительным сокращением возрастной продолжительности ночного сна, случайным и небольшим увеличением продолжительности перерыва между приемами пищи и др.

В свою очередь, низкий порог эпилептической готовности мозга обеспечивает известную легкость разворачивания припадков, высокую их частоту и тем самым ухудшает течение и прогноз заболевания. Если же каждый или почти каждый припадок требует весьма заметного провоцирующего фактора, то это косвенно свидетельствует о высоком пороге эпилептической готовности мозга, об известной сохранности его антиэпилептических систем; указывает на относительную доброкачественность процесса и возможность предупреждения приступов посредством нейтрализации известных провоцирующих факторов.

Таблица 1
Прогноз течения различных форм эпилепсий

Диагноз эпилепсии по МКБ-10	Психические расстройства	Тип течения
G40.0 Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия, эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом. Доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центральной височной области. Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области	Когнитивное снижение. Психозомоциональные расстройства, депрессии. Психосоматические расстройства. Астенические реакции	Катамнестическое прослеживание для уточнения типа течения
G40.1 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками. Приступы без изменения сознания. Простые парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные приступы	Расстройства внимания, памяти. Расстройства познавательных функций. Астенические реакции. Эпилептические психозы с аффективными и бредовыми расстройствами	С отставленной экацербацией
G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками. Приступы с изменением сознания, часто с психическими автоматизмами. Комплексные парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные приступы	Расстройства познавательных функций. Расстройства внимания, памяти. Склонность к депрессивным переживаниям, сниженный уровень оптимизма, пониженная самооценка. Неаффективные психозы. Астенические состояния. Альтернативные шизофреноподобные психозы с уменьшением частоты припадков и вынужденной нормализацией ЭЭГ. Эпилептические психозы с аффективными и бредовыми расстройствами	С отставленной экацербацией

G40.3 Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы. Доброкачественная(ые): миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста, неонатальные судороги (семейные), детские эпилептические абсансы (пикнолепсии). Эпилепсия с большими судорожными припадками (grand mal) при пробуждении. Ювенильная: абсанс-эпилепсия миоклоническая эпилепсия (импульсивный малый припадок, petit mal) Неспецифические эпилептические припадки: атонические, клонические, миоклонические, тонические, тонико-клонические	Расстройство памяти. Депрессии. Астения. Расстройства кратковременной памяти и счета. Транзиторные эпилептические психозы с преимущественно аффективными расстройствами Расстройства кратковременной памяти и счета. Когнитивная недостаточность, обуславливающая отклонения в социальном поведении	Благоприятный тип Катамнестическое прослеживание для уточнения типа течения
G40.4 Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов. Эпилепсия с миоклоническими абсансами, миоклоно-астатическими припадками. Детские спазмы. Синдром Леннокса-Гастро. Салаамов тик. Симптоматическая ранняя миоклоническая энцефалопатия. Синдром Уэста	Задержка исследующего поведения и социального опыта у детей дошкольного возраста. Поведенческие и когнитивные расстройства. Прогрессирующее психомоторное снижение. Эпилептические психозы с преимущественно кататоническими расстройствами	Катамнестическое прослеживание для уточнения типа течения. Неблагоприятный тип

Клиническая мономорфность повторяющихся припадков свидетельствует о функционировании одной эпилептической системы в мозге и указывает, таким образом, на относительную доброкачественность заболевания в отличие от трансформации и полиморфизма припадков, в основе которых лежит образование нескольких или многих эпилептических систем, что отражает прогрессирующий характер заболевания и тенденцию к формированию «эпилептического мозга».

Условия внешней среды так же могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на динамику заболевания. Черепно-мозговые травмы, интоксикации, инфекционные заболевания мозга и общие инфекции, нарушения принципов антиконвульсантной терапии, погрешности режима, диеты, воспитания могут вызвать срыв компенсации и прогрессирование заболевания.

Таким образом, анализ литературных данных и собственных наблюдений позволяет представить патоморфоз рассматриваемых форм эпилепсии и противостоящих ей процессов компенсации и позволяет высказаться об общих исходах в целом либо тех или иных достаточно продолжительных периодов (табл. 1).

Выводы. Оценка течения заболевания и его прогноз по какому-либо одному из многочисленных факторов, влияющих на эпилептогенез, являются весьма рискованным делом и требуют учета как можно большего количества факторов. При этом в любом случае оценка тяжести заболевания и его исхода объективно, по не зависящим от врача причинам, справедлива лишь на данный момент времени и является поэтому в определенной степени метафизичной и приблизительной. При этом очевидно, что чем моложе заболевший, тем труднее у него прогнозировать дальнейшее течение заболевания и его исход. В то же время представленный патоморфоз рассматриваемых форм эпилепсии и противостоящих ей процессов компенсации позволяет предположить общие исходы заболевания в целом, а также его достаточно продолжительных периодов, что позволяет персонализировать реабилитационные программы для данной категории пациентов.

Л и т е р а т у р а

1. Казаковцев Б. А. Психические расстройства при эпилепсии. – М., 1999. – 416 с.
2. Зенков Л. Р., Притыко А. Г. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей. – М.: МЕДпрессинформ, 2003. – 208 с.
3. Mohanraj R., Brodie M. J. Predicting outcomes in newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia*. – 2003. – V. 44 (suppl 9). – P. 15–16.
4. Shafer S. Q., Hauser W. A., Annegers J. F., Klaus D. W. EEC and other early predictors of epilepsy remission: a community study // *Epilepsia*. – 1988. – V. 29. – P. 590–600.
5. Janz D., Doose H., Anderson V. Genetics of the epilepsies // *Proceeding of Workshop*. – Berlin: Springer, 1986. – P. 195–200.
6. Карлов В. А. Эпилепсия. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.
7. Миридонов В. Т., Корж Г. С., Лысеченкова О. В. Факторы риска по эпилепсии у детей // *Профилактическая и реабилитационная неврология и психиатрия*. – Пермь, 1988. – С. 58–59.
8. Миридонов В. Т. Церебральные пароксизмы в детской неврологической клинике. – Пермь, 1994. – 191 с.
9. Давиденков Н. Эпилепсия // *Руководство по неврологии*. – М.: Медицина, 1960. – Т. 6. – С. 136–257.

Транслитерация русских источников

1. Kazakovtsev B.A. [Mental disorders in epilepsy]. Moscow, 1999. 416 p. (In Russ.).
2. Zenkov L.R., Prit'ko A.G. [Pharmaco-resistant epilepsies: Handbook for doctors]. Moscow: MEDpressinform, 2003. 208 p. (In Russ.).
6. Karlov V.A. [Epilepsy]. Moscow: Medicina, 1990. 336 p. (In Russ.).
7. Miridonov V.T., Korzh G.S., Lysechenkova O.V. [Risk factors for epilepsy in children]. In: [Preventive and rehabilitative neurology and psychiatry]. Perm, 1988: 58–59. (In Russ.).
8. Miridonov V.T. [Cerebral paroxysms in children's neurological clinic]. Perm, 1994. 191 p. (In Russ.).
9. Davidenkov N. [Epilepsy]. In: [Handbook of neurology]. Moscow: Medicina, 1960; 6: 136–257. (In Russ.).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.89-008.441.13-053.2

ББК 57.336.14+57.336.145.9+57.336.145.1

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ У ПОДРОСТКОВ, АССОЦИИРОВАННАЯ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Пискарева О. И.¹, Кирина Ю. Ю.¹,
Лопатин А. А.^{1*}, Селедцов А. М.²

¹ ГБУЗ КО Кемеровский ОКНД

650010, Кемерово, Карболитовская, 15

² ГБОУ ВПО Кемеровская ГМА Минздрава России

650029, Кемерово, Ворошилова, 22-А

В статье освещается проблема употребления алкоголя подростками на фоне умственной отсталости. Рассматривается роль наследственной отягощенности алкоголизмом и особенностей микросоциальной среды как факторов риска формирования аддикции. Проведен анализ социально-демографических критериев, клинико-психологических особенностей несовершеннолетних с умственной отсталостью с использованием экспериментально-психологических методик. Анализ полученных данных и особенностей формирования наркологической патологии у подростков с легкой степенью умственной отсталости позволил сформировать реабилитационные мероприятия для данного контингента, способствующие социально-трудовой адаптации указанных пациентов. **Ключевые слова:** умственная отсталость, несовершеннолетние, злоупотребление ПАВ, аддиктивное поведение, социально-трудовая реабилитация.

MENTAL RETARDATION IN ADOLESCENTS ASSOCIATED WITH USE OF ALCOHOL. Piskareva O. I.¹, Kirina Yu. Yu.¹, Lopatin A. A.¹, Seledtsov A. M.² ¹Kemerovo Regional Clinical Narcological Dispensary, Karbolitovskaya Street 15, 650010, Kemerovo, Russian Federation. ²Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voroshilov Street 22-A, 650029, Kemerovo, Russian Federation. In the article problem of use of alcohol by adolescents against the background of mental retardation is covered. The role of family history of alcoholism and features of microsocial environment as risk factors of formation of addiction is considered. The analysis of sociodemographic criteria, clinical-psychological traits of minors with mental retardation using experimental-psychological techniques has been carried out. The analysis of findings and features of formation of narcological pathology in adolescents with mild degree of mental retardation has allowed forming the rehabilitative activities for this contingent promoting social-labour adaptation of these patients. **Keywords:** mental retardation, minors, substance abuse, addictive behaviour, social-labour rehabilitation.

* Лопатин Андрей Анатольевич, д.м.н., проф. Телефон: 83842753966. E-mail: koknd@mail.ru

Селедцов Александр Михайлович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии. E-mail: SeledtsovAM@mail.ru

Наркологическая ситуация в подростковой среде, сложившаяся в настоящее время в России, не претерпела существенных изменений по сравнению с предыдущими годами. В частности на протяжении последних лет отмечался непрерывный рост вовлеченности детей и подростков в употребление наркотических средств, синтетических наркотиков, продолжает расти и число злоупотребляющих алкоголем. Обращает на себя внимание и тот факт, что увеличивается число аддиктивных поступков, совершаемых подростками, имеющими нарушения интеллекта. Несмотря на это, изучению умственной отсталости, ассоциированной с регулярным употреблением психоактивных веществ, посвящены лишь единичные публикации в отечественных и зарубежных источниках.

Проблема умственной отсталости (УО) остается актуальной в современной психиатрии. Это связано как с достаточной распространенностью УО, составляющей от 0,6 % до 1—3 % населения, с тенденцией к увеличению в последние десятилетия числа лиц с УО, особенно с её легкими формами, так и с трудностями воспитания, трудового обучения и высоким риском дезадаптации среди умственно отсталых. Согласно данным А. А. Чуркина (1997), распространенность умственной отсталости в России составляет 608,1 на 100 тысяч населения (или 0,6 %), заболеваемость – 0,39 %. По распространенности психической патологии умственная отсталость оказывается на втором месте (31 %), а в подростковом возрасте выходит на первое место (50,3 %, из них 80 % приходится на легкие формы). Б. Д. Менделевич (2009) по данным официальной статистики за период 2001–2007 гг. установил, что умственная отсталость в 2007 г. зарегистрирована у 16,4 % больных в детском и у 22,9 % в подростковом возрасте, причем более тяжелые формы патологии отмечались в 3 % случаев. А. П. Агарков и др. (2006) при исследовании структуры заболеваемости разными формами психической патологии у детей и подростков за 2005 г. – жителей Томска выявили, что в структуре заболеваемости диспансерной группы несовершеннолетних доминировала умственная отсталость (51 %) [1, 3, 4].

Показатели распространенности умственной отсталости среди детского населения в 2006 г. в Кемеровской области достигали значения 56,8 на 10 тысяч населения, среди подростков – 116,7.

При умственной отсталости достаточно часто встречается ранняя алкоголизация. Из-за легкой внушаемости, снижения критики умственно отсталые несовершеннолетние начинают употреблять алкогольные напитки в компании своих сверстников или более старших приятелей. Движущим мотивом у таких подростков

являются любопытство, раздражительность, но чаще первая проба обусловлена их повышенной внушаемостью. При этом для них типичны измененные формы опьянения, сопровождающиеся психопатоподобным поведением. Умственно отсталые подростки полностью не осознают последствий аддиктивного поведения, не могут выстроить логическую цепочку от начала злоупотребления психоактивными веществами с последующим возникновением зависимости и риском возможных негативных последствий. Это связано не столько с отсутствием или недостаточностью получаемой информации о последствиях аддиктивного поведения, сколько с клинико-психологическими особенностями этой категории подростков, их интеллектуальной неполноценностью.

Несовершеннолетние с легкой степенью умственной отсталости обучаются в коррекционных школах VIII вида по специальной коррекционной программе. Анализируя факторы, оказывающие влияние на развитие аддиктивного поведения среди учащихся коррекционных групп с легкой степенью умственной отсталости, следует учитывать основные черты психического недоразвития: недоразвитие абстрактного мышления и негрубое уплощение эмоционально-волевой сферы личности. Общее психическое недоразвитие учащихся коррекционных школ оказывает влияние на неспособность перенести полученные знания о нравственных нормах и представлениях в реальные жизненные ситуации, о их высокой потребности в социальном одобрении, которая может реализовываться через употребление ПАВ «за компанию», стремление быть «как все», «не хуже других».

На формирование аддиктивного поведения у подростков с нарушением интеллекта оказывают влияние такие факторы риска, как интеллектуальное нарушение, эмоционально-личностное неблагополучие и связанные с ними нарушения адаптации и социализации. При изучении факторов, способствующих ранней алкоголизации подростков, необходимо учитывать весь комплекс действующих на них неблагоприятных биологических и микросоциальных условий, связанные с этим индивидуально-психологические особенности обследуемых и возникающие у них разнообразные личностные проблемы. Воспитание в асоциальных условиях или помещение ребенка из отягощенной алкоголизмом семьи в детский дом, имитация им на ранних этапах онтогенеза алкогольного поведения родителей является важным фактором формирования у него в дальнейшем мотивационных установок в отношении употребления алкогольных напитков, а возникающая в связи с разрушением семьи дополнительная фрустрация способствует усилению этой мотивации.

С целью изыскания путей для коррекционной работы с подростками, склонными к злоупотреблению алкоголем, мы провели клинико-психологический анализ их состояния в зависимости от наследственной отягощенности алкоголизмом и некоторых особенностей микросоциальной (семейной) среды. Во всех наблюдениях факторами риска формирования аддикции явились дисфункциональные семейные условия, с преимущественно конфликтным, дисгармоничным характером, что проявлялось алкогольным бытом с безразличием членов семей по отношению друг к другу. Одновременно определяющим отношением к потреблению спиртных напитков было влияние сверстников, которому очень легко подвергались подростки с умственной отсталостью.

Материал исследования. Нами проанализированы истории болезней 40 пациентов мужского пола с умственной отсталостью легкой степени, в возрасте от 15 лет. В ходе исследования проводилась экспериментально-психологическая диагностика, направленная на изучение интеллектуально-мнестической деятельности несовершеннолетних. Все представители исследуемой группы являлись выпускниками коррекционных школ-интернатов VIII вида.

Методы исследования: клинико-психопатологический, клинико-динамический, экспериментально-психологический, математико-статистический.

Результаты и их обсуждение. Поскольку одним из определяющих факторов развития аддиктивного поведения у подростков является модель потребления ПАВ в семье, выявлено следующее. Обследованная выборка характеризовалась высоким процентом алкоголизма родительского – в 34 случаях из 40, что составляет 85 %, причем в 18 случаях алкоголем злоупотребляли и отец, и мать. В 5 % случаев в семейном анамнезе прослеживалась умственная отсталость одного из родителей. Большая часть детей (92,5 %) воспитывалась в дисфункциональных семьях. Следовательно, становление жизненных установок у изучаемого подросткового контингента происходило в условиях эмоциональной депривации, отвержения родителями, которые характеризовались узким, ограниченным кругом интересов, односторонностью запросов, безразличием к собственной судьбе, положению и воспитанию детей [2, 5].

Большое внимание в работе уделялось изучению таких социально-демографических критериев, как состав семьи. Анализ состава семьи участников исследования показал, что 16 человек (40 %) воспитывались в неполных семьях, из них 15 % воспитывались в многодетных семьях. В связи с лишением родителей прав у родителей 8 подростков (20 %) была оформ-

лена опека и подростки проживали с опекунами или воспитывались в приемных семьях. Воспитанниками государственных учреждений являлись 9 человек (22,5 %). Большая часть обследованного контингента до поступления в государственное учреждение проживала определенное время в родительских семьях или у родственников с асоциальным и алкогольным бытом в условиях гипоопеки и безнадзорности. Большинство матерей были социально неблагополучными – не имели образования, постоянного места работы, в 70 % случаев дети родились вне брака. У многих женщин беременность протекала на фоне гипоксии плода, было патологическое течение родов. Для детей, перенесших внутриутробное воздействие алкоголя, характерны стигмы дисэмбриогенеза (малые аномалии развития). Дети рождались маловесными, даже при нормальной продолжительности беременности. Характерной особенностью женщин, употребляющих алкоголь, является отсутствие их заинтересованности в благополучном исходе беременности, в рождении и воспитании здорового ребенка.

Таким образом, в большинстве случаев дети воспитывались в условиях недостаточной заботы, ухода и внимания со стороны матерей и семьи, а часть детей вообще не воспитывалась родителями с раннего возраста. Вследствие злоупотребления родителями алкоголем дети были свидетелями скандалов, драк, жили в состоянии хронического стресса.

Все испытуемые были членами подростковых групп, употребляющих алкогольные напитки. Возраст начала первых проб алкогольных напитков варьировал от 10 до 17 лет. Средний возраст первого знакомства с алкогольными напитками составлял 14 лет. Чаще всего первая проба алкоголя происходила в компании сверстников. Как правило, первое знакомство со спиртным было связано с желанием испытать его действие на себе, удовлетворить любопытства. Более или менее систематическое употребление алкогольных напитков у всех обследуемых происходило в кругу приятелей, под непосредственным влиянием компании. По выбору предпочитаемых напитков преобладало пиво (48 %) и алкогольные коктейли (36 %), с более редкой частотой подростки употребляли крепкие спиртные напитки (водка, коньяк) – 16 %.

У 14 подростков (35 %) склонность к употреблению алкогольных напитков появлялась на фоне уже имевшихся девиаций поведения, которые чаще всего проявлялись в отказе от посещения школы, уходах из дома, драчливости. Несколько человек имели проблемы с законом, состояли на учете в полиции за совершенные правонарушения. Эти подростки игнорировали замечания родителей и педагогов или открыто негативно относились к ним.

Помимо клинического метода, в ходе исследования нами использовались экспериментально-психологические методики, направленные на исследование интеллектуально-мнестической сферы, особенностей поведения подростков в сложных жизненных ситуациях, оценку собственного восприятия своих поступков. Все исследования выполнялись с направляющей помощью экспериментатора, причем зачастую с неоднократным повторением инструкции.

Определение самооценки выявило формальный подход у подростков к исследованию. Показатели на среднем уровне по всем шкалам отметили 18 (45 %) подростков. Завышенные показатели по шкалам определялись у 15 (37,5 %) подростков, что характеризовалось снижением критической оценки себя и отсутствием признаков реалистичности ситуации. По шкале алкоголизации все обследуемые не признавали наличие проблемы. У подростков с отягощенной по алкоголизму наследственностью, выходцев из неполных семей, воспитываемых одной матерью, а также у подростков, воспитывающихся в детском доме, характерными были проявления инфантилизма, неустойчивости, импульсивности. Кроме того, у них отмечались трудности переключения внимания, склонность к стереотипным реакциям, страхам, подавленности. При проведении проективных методик у подростков с умственной отсталостью характер их ответов был связан с особенностями личности, сюжетные картинки содержательны, в отдельных случаях эмоционально отражают суть понятия, у большинства обследованных прослеживается склонность к употреблению спиртных напитков. У 28 подростков (70 %) из 40 обследованных умственная отсталость сочеталась с поведенческими нарушениями, что отражалось в проявлениях физической агрессии, косвенной агрессии, раздражительности в различных ситуациях и подтверждалось результатами психологических исследований.

Заключение. Обобщая полученные результаты, следует констатировать, что у большинства подростков с умственной отсталостью наблюдаются несформированное отрицательное отношение к курению, склонность к употреблению алкоголя и наркотических средств, отсутствие знаний о негативном влиянии психоактивных веществ на организм человека, отсутствие способности логически проследить, к каким последствиям может привести употребление психоактивных веществ. Все это делает данную категорию подростков группой повышенного риска в отношении аддиктивного поведения. Аддиктивное поведение микросоциального окружения у большинства этих подростков так же не способствует становлению отрицательного отношения к употреблению ПАВ,

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения подросткам с умственной отсталостью, склонным к злоупотреблению ПАВ, программ коррекционных и лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на повышение их уровня знаний о вредных последствиях употребления различных видов ПАВ, помощь в освоении жизненных навыков по принятию решений и сопротивляемости давлению со стороны сверстников с отрицательными поведенческими установками, обучение альтернативным, более конструктивным и здоровым формам реализации потребности в социализации.

Л и т е р а т у р а

1. *Агарков А. А., Глушко Т. В., Погорелова Т. В.* Социальная адаптация лиц допризывного и призывного возрастов, страдающих умственных отсталостью // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – № 5. – С. 72.
2. *Лопатин А. А.* Реабилитация несовершеннолетних, злоупотребляющих ПАВ, в условиях общеобразовательного учреждения // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2002. – Спецвыпуск. 1. – С. 30–31.
3. *Менделевич Б. Д.* Заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения детского населения Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. – 2009. – № 3 (11).
4. *Чуркин А. А.* Психическое здоровье населения России в 1985–1995 гг. // Российский психиатрический журнал. – 1997. – № 1. – С. 53–58.
5. *Семке В. Я., Мандель А. И., Бокхан Н. А. и др.* Эмоционально-личностные особенности подростков с противоправным поведением (особенности психологической диагностики). – Томск, 2005. – 52 с.

Транслитерация русских источников

1. *Agarkov A.A., Glushko T.V., Pogorelova T.V.* [Social adaptation of persons of pre-conscription and call-up age suffering from mental retardation]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2006; 5: 72. (In Russ.).
2. *Lopatin A.A.* [Rehabilitation of minors-substance abusers under conditions of general education institution]. *Mat' i ditya v Kuzbasse* [Mother and Child in Kuzbass]. 2002; Special Issue 1: 30–31. (In Russ.).
3. *Mendelevich B.D.* [Sickness rate of mental and behavioural disorders of the children' population of the Russian Federation]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya (Elektronnyi nauchnyi zhurnal)* [Social Aspects of health of population (scientific e-journal)]. 2009; 3(11). (In Russ.).
4. *Churkin A.A.* [Mental Health of population of Russia in 1985–1995]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal* [Russian Psychiatric Journal]. 1997; 1: 53–58. (In Russ.).
5. *Semke V.Ya., Mandel A.I., Bokhan N.A. et al.* [Emotional-personality features of adolescents with offensive behaviour (features of psychological diagnostics)]. Tomsk, 2005. 52 p. (In Russ.).

УДК 616.89-008.441.13:615.212.7

ББК 56.145.12+51.1(2Рос),28

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ В ОТДЕЛЕНИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Покровская А. В. *, Дубчак Ю. В.,
Алимбекова Ю. Е., Иванова А. В.,
Зорохович И. И.

ГБУЗ КО Кемеровский ОКНД

650010, Кемерово, Карболитовская, 15

В работе отмечено изменение в структурном соотношении нозологической принадлежности пациентов, поступивших в стационарное отделение медицинской реабилитации ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический наркологический диспансер» за период 2012–2015 гг. При этом у пациентов выявлена тенденция к уменьшению изолированного употребления препаратов группы опиатов и увеличение употребления синтетических наркотических средств за счет групп психостимуляторов и синтетических каннабимиметиков. Проведенный сравнительный анализ течения заболевания на этапе реабилитации у лиц с синдромом зависимости от опиатов и синдромом зависимости от психостимуляторов показал необходимость избирательной тактики ведения пациентов с различными видами зависимостей на этапе реабилитации. **Ключевые слова:** реабилитация, психостимуляторы, синтетические каннабимиметики.

FEATURES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DEPENDENCE ON SYNTHETIC PSYCHOSTIMULANTS AT MEDICAL REHABILITATION UNIT. Pokrovskaya A. V., Dubchak Yu. V., Alimbekova Yu. E., Ivanova A. V., Zorokhovich I. I. **Kemerovo Regional Narcological Dispensary.** Karbolitovskaya Street 15, 650010, Kemerovo, Russian Federation. In the paper the change in structural correlation of nosological belonging of patients admitted at inpatient unit of medical rehabilitation of Kemerovo Regional Clinical Narcological Dispensary for period 2012–2015 has been registered. Thereby patients showed tendency toward reduction of isolated use of preparations of group of opiates and increase of use of synthetic drugs at the expense of groups of psychostimulants and synthetic cannabimimetics. Conducted comparative analysis of course of the disease at the stage of rehabilitation in persons with opiates dependence syndrome and psychostimulants dependence syndrome has shown necessity of selective tactics of management of patients with different kinds of dependences at the stage of rehabilitation. **Keywords:** rehabilitation, psychostimulants, synthetic cannabimimetics.

Начиная с 2012 г. в своей практической деятельности врачи психиатры-наркологи ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический наркологический диспансер» (ГБУЗ КО КОКНД) принимают пациентов, употребляющих новые синтетические наркотические средства разных химических групп: психостимуляторы («соль», «скорость») и синтетические каннабиноиды – канна-

* Покровская Алина Владимировна, врач психиатр-нарколог отделения медицинской реабилитации. Телефон: 83842753966. E-mail: koknd@mail.ru

бимиметики («спайсы»). Употребление указанных психоактивных веществ получило широкое распространение среди молодежи как «легальная» альтернатива традиционным наркотическим средствам, так как многие из них еще не попали под международные меры контроля, но обладают психоактивным действием, схожим с действием контролируемых наркотиков, имеют значительно низкую рыночную стоимость и легкую доступность, несмотря на значительные неблагоприятные последствия для потребителей, вплоть до психотических состояний [6].

Цель исследования. Определение особенностей ведения пациентов на этапе стационарной реабилитации в условиях наркологического диспансера в зависимости от вида употребляемого ими психоактивного вещества.

Материалы и методы. Группа исследования представлена пациентами отделения медицинской реабилитации ГБУЗ КО КОКНД, проходившими лечение в период с 2012 г. по 2015 г. На различных этапах исследования использовались методы: клиничко-психопатологический, клиничко-динамический, экспериментально-психологический, математико-статистический.

Обсуждение результатов. Врачами и медицинскими психологами отделения медицинской реабилитации ГБУЗ КО КОКНД отмечены изменения в структурном соотношении нозологической принадлежности пациентов за последние 4 года, что видно из таблицы 1.

Т а б л и ц а 1

Нозологическая структура пациентов реабилитационного отделения ГБУЗ КО КОКНД

Диагноз	Соотношение по годам пациентов реабилитационного отделения к общему числу пациентов ГБУЗ КО КОКНД, %			
	2012	2013	2014	2015
Синдром зависимости от				
опиатов	66 %	43 %	26 %	25 %
синтетических каннабиноидов	0 %	6 %	12 %	18 %
психостимуляторов	3 %	15 %	24 %	15 %
алкоголя	6 %	11 %	19 %	20 %
с сочетанным употреблением ПАВ	25 %	25 %	19 %	22 %

Из данных таблицы 1 четко просматривается тенденция к уменьшению изолированного употребления препаратов группы опиатов и увеличению употребления синтетических наркотических средств за счет групп психостимуляторов и синтетических каннабимиметиков. Определяется незначительный прирост числа пациентов с зависимостью от алкоголя. В группе лиц с сочетанным употреблением психоактивных веществ численность изменилась несущественно. Однако если в 2012 г. её составляли пациенты с сочетанным употреблением опиатов и алкоголя, то в 2015 г. в неё входят преимущественно пациенты с сочетанным употреблением опиатов и психостимуляторов.

В связи с сохраняющейся напряженной наркологической ситуацией вопросы повышения качества лечебно-реабилитационной и социальной работы с больными с зависимостью от психостимуляторов и синтетических каннабимиметиков являются весьма актуальными.

Для выработки тактики ведения пациентов, употребляющих психостимуляторы, был проведен сравнительный анализ течения заболевания на этапе реабилитации (т. е. в постабстинентном периоде) у лиц с синдромом зависимости от опиатов и синдромом зависимости от психостимуляторов. Сравнение проводилось по следующим критериям: психопатологические расстройства, соматоневрологические расстройства, диссомнические проявления, влечение к наркотическим средствам (табл. 2).

При психологическом исследовании у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентный период наблюдаются преимущественно повышенный фон настроения, сниженная критичность к актуальной ситуации. Они легковесны в отношении употребления наркотических средств, оценки собственного состояния, в отношении предстоящего лечения и прогноза на будущее. Пациенты мало обеспокоены своим внешним видом и нарушенным поведением, высказывания и оценки со стороны окружающих так же не являются для них значимыми. Поведение неуравновешенное, непоследовательное. Периоды пассивности и апатии сменяются фазами навязчивого общения, чрезмерной активности. При этом пациенты остаются малопродуктивны, не критичны к себе, не могут обдуманно действовать. На фоне преобладающего повышенного фона настроения наблюдаются маломотивированные реакции эмоциональной лабильности, пугливости. Отмечаются трудности дифференциации собственных чувств, слабые возможности рефлексии.

По результатам экспериментальных методик у них выявляются эмоциональное обеднение, неадекватность, что проецировалось в рисунковом тесте «Пиктограммы». Образы пациентов чаще формальные, не отражают глубоких личностно значимых переживаний, а отдаленно соответствуют предложенным понятиям.

Например, пациентка В. на понятие «дружба» нарисовала два дерева, пояснив так: «Они всегда будут вместе, их нельзя разъединить», на понятие «сомнение» нарисовала «луну», пояснив так: «То ли пребывает, то ли убывает».

Помимо того, сниженная критичность, неадекватность, завышенность самооценки подтверждаются результатами теста Дембо-Рубинштейн: испытуемые нередко дают нереалистичные, несоответственно высокие оценки по предложенным шкалам («здоровье», «интеллект», «самочувствие» и др.).

Т а б л и ц а 2
Сравнительный анализ течения заболевания
в постабстинентном периоде у лиц с синдромом
зависимости от опиатов и синдромом зависимости
от психостимуляторов

Опиаты	Психостимуляторы
Психопатологические проявления	
Наблюдаются проявления ипохондричности, тревожности, симптомы большой и малой депрессии (не включая идей самообвинения), фобические расстройства, генерализованная тревога. Обострение данных проявлений соответствует актуализации компульсивного влечения. Появляются напряженность, дисфория, ухудшение общего самочувствия, болезненное реагирование на внешние раздражители [1, 3]. Вышеописанные расстройства могут сохраняться до 6 месяцев и более, но в динамике заметно снижение аффективной напряженности [1].	Параноидные реакции с недоверчиво-тревожным настроением и бредовыми идеями отношения, ущерба, преследования, которые удерживаются до месяца, далее ослабевают [1]. Эмоциональный фон лабильный. В течение 3—4 месяцев преобладают переживания с оттенком повышения настроения в виде избыточной активности, улыбочности, отказа от конфронтации, желания принимать окружающих такими, какие они есть [4]. Это состояние часто сменяется депрессивной симптоматикой разной степени тяжести, которая затем редуцируется. Больные становятся вялыми, адинамичными, тоскливыми, плаксивыми. Наблюдается трудность в описании и дифференцировке своих чувств, эмоций, их вербальном выражении. Утрачиваются повседневные интересы, отмечаются пренебрежение правилами личной гигиены, в отдельных случаях проявления аутизма. Суицидальный риск при злоупотреблении стимуляторами в 2—3 раза выше, чем при других формах наркомании [1]. Длительность купирования ярких психопатологических проявлений – до 6—12 месяцев
Соматоневрологические проявления	
Алиментарное истощение, трофические расстройства разной тяжести, что зависит от длительности заболевания. Расстройства нейрорегуляции, иммунной защиты, метаболизма [1]. Астенический симптомокомплекс до 2—4 недель (быстрая утомляемость, неустойчивость внимания). Снижение побуждений, олиготимия, анергия, неспособность к интеллектуальным усилиям, что носит функциональный характер. Качественно осмысление не страдает, но интеллектуальные процессы требуют осознаваемого усилия, что вызывает быстрое утомление. Снижение способности запечатления и удержания мнестического материала. Концентрация внимания затруднена. Обинтактности высшей психической деятельности свидетельствует отсутствие амнезии. Способность опиомана ограничиваться дозой, достаточной для	Резкое общесистемное физическое истощение пациентов с выраженной астенизацией и полиорганной недостаточностью. Выглядят больные старше паспортного возраста (дефицит массы тела, бледность кожных покровов с землистым оттенком, утрата тургора кожи, блеска глаз, расслоение ногтей, потеря волос, патология зубов). Расстройства нейрорегуляции, иммунной защиты и метаболизма. Неврологически: акатизия, мышечное беспокойство, включая быстрые, как бы жевательные движения нижней челюсти, хореоподобные движения конечностей, шеи. Расстройства координации распространяются на мелкие движения; наблюдается про- и ретропульсивная походка. Сосудистая гипертензия, повышение рефлексов, мелкий тремор пальцев рук, век, языка, латеральный нистагм глаз [1]. Многообразие невропатологической симптоматики доказывает вовлечение центральных регуляторных структур. Развитие психоорганического синдрома прогрессивное. Нередко после перенесенного психоза обнаруживается утяжеление, уг-

получения желаемого эффекта, говорит о сохранности функции контроля высшей функции сознания. Т. е. опийная интоксикация качественно в меньшей мере искажает мозговые функции [1, 2]	лубливание психоорганической симптоматики, скачкообразное продвижение процесса. Учитывая зачастую перенесенные острые психотические состояния, наблюдаются более существенные органические поражения ЦНС [1]
Диссомнические проявления	
Трудности с засыпанием, частые или ранние пробуждения, поверхностный сон, утрата чувства сна. Избыточность даже нейтральных по теме сновидений [1, 3]	Сон длительно неупорядоченный, с сохранением бессонницы. Дремотные состояния днем и бессонница ночью. При наступлении сон может быть длительным, отсутствие чувства сна. Причудливые, навязчивые сновидения на тему наркотизации [1, 3]
Влечение к наркотику	
Патологическое влечение к наркотику разной степени, не угасает полностью даже при длительных ремиссиях (часто бывает неосознанным). Влечение носит волнообразный характер, как правило, обостряется на 1-й, 3-й, 6-й, 9-й месяц воздержания, с течением времени его напряженность снижается [3]	Сохраняется актуальное (часто компульсивное) влечение к наркотикам на протяжении длительного времени (около 6 месяцев). Только в последующем напряженность влечения начинает постепенно снижаться, обострения принимают волнообразный характер, схожий с влечением к наркотическим средствам группы опиатов

Со стороны интеллектуально-мнестической деятельности у пациентов с зависимостью от психостимуляторов снижения формальных функций интеллекта не выявляется. Вместе с тем наблюдаются повышенная утомляемость, усталость, снижение общей продуктивности, низкая мотивированность к достижению качественного результата, ослабленность внимания. Пациенты не сразу и с трудом усваивают инструкции по выполнению тестов, отвлекаются, нуждаются в дополнительных пояснениях, организующей помощи извне. В методике «Счёт по таблицам Шульте» у всех пациентов имели место неравномерность деятельности, слабая концентрация и колебания объёма внимания. Мышление пациентов, в основном, ускоренное с явлениями соскальзывания, непоследовательности суждений, склонностью к пустым рассуждениям.

Например, пациент М. при сравнении парный в паре «стакан – одеяло» дал такое высказывание: «Стакан – это предмет, куда можно налить жидкость, он может быть изготовлен из глины, стекла, стакан может сохранять жидкость в агрегатном состоянии, если его не трогать. Жидкость может находиться в жидком, парообразном и замороженном состоянии, это же физика 7-го класса...».

Пациент Г. пословицу «Тише едешь – дальше будешь» пояснил следующим образом: «Не спеши, так как именно в спешке появляется неряшливость, а неряшливость – это плохое качество, а если летишь, то можно вообще упасть, разбиться...».

Заключение. Таким образом, проведенные наблюдения позволяют сделать следующие выводы. В клинической картине у пациентов с зависимостью от психостимуляторов наблюдаются шизофреноподобные проявления (гипоманиакальные состояния, параноидные реакции с недоверчиво-тревожным настроением, бредовыми идеями отношения, ущерба и преследования, специфические нарушения мыслительной деятельности в виде явлений соскальзывания, непоследовательности и пустых рассуждений), соматоневрологические нарушения (резкое стремительное развитие общесистемного физического истощения и полиорганной недостаточностью, нейротрофические нарушения), признаки психорганического синдрома (снижение психической активности с упрощением побуждений и снижением функций контроля, обеднение эмоциональной гаммы с явлениями неадекватности аффекта, повышенная истощаемость психических процессов, ослабление функций памяти и внимания, снижение критики с грубой переоценкой своей личности).

На основании вышеизложенных клинических проявлений у пациентов с зависимостью от психостимуляторов возникает необходимость изменения тактики их ведения на этапе реабилитации. Из наблюдений специалистов реабилитационного отделения данная группа пациентов нуждается в более длительном адаптационном периоде (4—6 месяцев), где ведущее место занимает медикаментозное лечение для купирования психопатологических проявлений (дисфории, компульсивного влечения, поведенческих расстройств) и восстановление соматического состояния. Далее реализуется постепенное вовлечение пациентов в групповой психотерапевтический процесс начиная с участия в трудовой деятельности, позже переходя к более целенаправленным видам психотерапии (занятия по 12-шаговой программе, арттерапия, спортивная терапия) с учетом возможностей

реабилитации наркозависимых в условиях терапевтического сообщества, сформированного в стационарном реабилитационном наркологическом отделении [7].

Л и т е р а т у р а

1. *Пятницкая И. Н.* Общая и частная наркология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2008. — 640 с.
2. *Пятницкая И. Н.* Наркомании: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994. — 544 с.
3. *Пятницкая И. Н.* Клиническая наркология. — Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1975. — 335 с.
4. *Иванец Н. Н., Винникова М. А.* Героиновая зависимость (клиника и лечение постабстинентного состояния). — М.: Медпрактика-М, 2001. — 129 с.
5. *Менделевич В. Д.* Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 327 с.
6. *Бохан Н. А., Селиванов Г. Ю.* Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических каннабиноидов (спайсов) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2015. — № 4 (89). — С. 18—23.
7. *Семке В. Я., Россинский Ю. А., Мандель А. И., Алтынбекова Г. И.* Расстройства личности у больных опиоидной наркоманией и возможности реабилитации в условиях терапевтического сообщества. — Павлодар, 2005. — 286 с.

Транслитерация русских источников

1. *Pyatnitskaya I.N.* [General and particular narcology: Handbook for doctors]. Moscow: Medicina, 2008. 640 p. (In Russ.).
2. *Pyatnitskaya I.N.* [Drug addictions: Handbook for doctors]. Moscow: Medicina, 1994. 544 p. (In Russ.).
3. *Pyatnitskaya I.N.* [Clinical narcology]. Leningrad: Medicina, Leningrad Branch, 1975. 335 p. (In Russ.).
4. *Ivanets N.N., Vinnikova M.A.* [Heroin dependence (clinic and treatment of post-withdrawal state)]. Moscow: Medpraktika-M, 2001. 129 p. (In Russ.).
5. *Mendelevich V.D.* [Drug dependence and comorbid behavioural disorders]. Moscow: MEDpress-inform, 2003. 327 p. (In Russ.).
6. *Bokhan N.A., Selivanov G.Yu.* [Clinical typology of psychopathological disorders in users of synthetic cannabinoids (spices)]. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii* [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2015; 4(89): 18—23. (In Russ.).
7. *Semke V.Ya., Rossinsky Yu.A., Mandel A.I., Altyzbekova G.I.* [Personality disorders in patients with opiate addiction and possibilities of rehabilitation under conditions of the therapeutic community]. Pavlodar, 2005. 286p. (In Russ.).

**Научно-практический
рецензируемый журнал**

**Сибирский вестник
психиатрии и наркологии.
2016. № 2 (91).**

Оригинал-макет СВПН. 2016. № 2 (91) подготовлен
в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научно-исследовательский институт психического здоровья» (Томск)
выпускающим редактором И. А. Зеленской.
Переводчик С. В. Владимирова

**Подписано к печати 20.04.2016 г.
Формат 60x84_{1/8}. Печать офсетная.
Бумага мелованная 1. Гарнитура «Arial».
Печ. л. 14,75; усл. печ. л. 13,72; уч.-изд. л. 14,24.
Тираж 1000 экз. Заказ № 162481.
Цена договорная**

**Тираж отпечатан в типографии «Иван Фёдоров»
634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 115/1
Тел.: (3822)78-80-80, тел./факс: (3822)78-30-80
E-mail: mail@if.tomsk.ru**

**Индекс подписки
66013**