

Современная терапия в психиатрии и неврологии

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

- ▶ Антипсихотическая терапия психопатологических и поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера
- ▶ Трудности диагностики расстройств личности в период adolescence
- ▶ Фильм «Винноваты звезды»: комментарий практикующего психиатра

<http://logospres.ru>

№ 3-4/2018

ЦЕРЕТОН®

холина альфосцерат

№ 56 **НОВИНКА!**
КАПСУЛ
экономичная
УПАКОВКА!

МЫСЛИ ЯРКО!



ВОССТАНАВЛИВАЕТ КОГНИТИВНЫЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

Обладает двойным механизмом действия:

- улучшает холинергическую нейротрансмиссию
- увеличивает пластичность (структуру и функцию) нейрональных мембран

Раствор для в/в
и в/м введения **250 мг/мл 4 мл №3**
250 мг/мл 4 мл №5

Капсулы **400 мг №14**
400 мг №28
400 мг №56



Отпускается по рецепту врача.
Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
Регистрационный номер: ЛС-002652 от 21.09.2011. Информация для врачей.

 **sotex**
www.sotex.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ушаков Ю.В., д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель – **Левин О.С.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии РМАПО, Москва

Баранов П.А. – к.м.н., доцент кафедры психиатрии РМАПО, Москва

Боголепова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РГМУ, Москва

Головина А.Г. – д.м.н., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Иллариошкин С.Н. – д.м.н., профессор, зам. директора Научного центра неврологии РАМН по научной работе, Москва

Камчатнов П.Р. – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РГМУ, Москва

Кравченко Н.Е. – к.м.н., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Олейчик И.В. – д.м.н., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Петрова Н.Н. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского университета, Санкт-Петербург

Положий Б.С. – д.м.н., профессор, руководитель отдела экологических и социальных проблем психического здоровья ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва

Ретюнский К.Ю. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

Шмилович А. А. – д.м.н., заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Яхин К.К. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии с курсом неврологии Казанского государственного медицинского университета, главный психиатр МЗ РТ, Казань

журнал

«Современная терапия
в психиатрии и неврологии»

№ 3–4, 2018

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-50476

ISSN 2304-9707

Редакция журнала

Директор издательства **Гейне М.В.**Руководитель проекта **Шугурова И.М.**, к.б.н.Руководитель отдела маркетинга **Лебедева Е.В.**Дизайн, верстка **Курукина Е.И.**Выпускающий редактор **Богданова Г.В.**

Издательство «Логос Пресс»

Адрес: 127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

http://logospress.ru

Тел.: +7/495/220-48-16, +7/495/689-85-16

Тираж: 20 000 экз.

ПСИХИАТРИЯ

К проблеме оценки качества амбулаторной лечебной помощи больным шизофренией в повседневной практике участкового психиатра / To the problem of assessing the quality of outpatient medical care for patients with schizophrenia in the daily practice of the district psychiatrist.....4
Ю.В. Ушаков, Н.Е. Кравченко, М.Е. Суетин / Y.V. Ushakov, N.E. Kravchenko, M.E. Suetin

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Методы нейрометаболической терапии в профилактике когнитивного дефицита у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера / Methods of neurometabolic therapy in the prevention of cognitive deficits in relatives of 1 degree of kinship of patients with Alzheimer's disease.....8
Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова / N.D. Selezneva, I.F. Roshchina, S.I. Gavrilova

Антипсихотическая терапия психопатологических и поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера / Antipsychotic therapy for psychopathological and behavioural disorders in Alzheimer's disease.....19
И.В. Колыхалов / I.V. Kolykhalov

РАССТРОЙСТВА ДВИЖЕНИЯ

Новая лекарственная форма Леводопы/Карбидопы/Энтакапона (СТАЛЕВО 200) в лечении болезни Паркинсона, осложненной моторными флуктуациями / A new L-DOPA/Carbidopa/Entacapone (Stalevo 200) preparation in patients with Parkinson's disease complicated by motor fluctuations.....26
О.С. Левин, Н.Н. Яхно, И.Г. Смоленцева, Е.Е. Васенина, М.Р. Нодель, Т.К. Кулуа, О.А. Ганькина / Levin O.S., Yakhno N.N., Smolenceva I.G., Vasenina E.E., Nodel M.R., Kuluva T.K., Gankina O.A.

ПСИХОТЕРАПИЯ

Трудности диагностики расстройств личности в период adolescence / Difficulties in diagnosis of personality disorders during adolescence.....32
А.Г. Головина / A.G. Golovina

Структурирование переживаемых эмоций: комплекс психологических занятий / Structuring the emotions experienced, a complex of psychological exercises.....36
Д.Н. Ефремова / D.N. Ephremova

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Постинсультная апатия: от механизмов к лечению / Post-stroke apathy: from mechanisms to treatment.....43
О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова / O.S. Levin, A.Sh. Tchimagomedova

ПСИХООБРАЗОВАНИЕ

«Паразиты» Рю Мураками: рецензия на роман.....50
Н.Е. Кравченко

Фильм «Виноваты звезды»: комментарий практикующего психиатра.....52
Н.Е. Кравченко

К ПРОБЛЕМЕ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА АМБУЛАТОРНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ПСИХИАТРА

Ю.В. Ушаков¹, Н.Е. Кравченко², М.Е. Суетин³

¹ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ, филиал ПНД № 13

²ФГБНУ НЦПЗ

³ГБУЗ ПКБ № 13 ДЗМ, филиал ПНД № 11

В статье отмечено, что в повседневной амбулаторной психиатрической практике успешность результатов лечения больных шизофренией должна оцениваться с учетом клинических, психологических и социальных показателей в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: шизофрения, частые рецидивы, амбулаторное лечение.

Вопросы лечения больных шизофренией до настоящего времени остаются весьма актуальными и продолжают широко обсуждаться в периодической психиатрической литературе. В частности, особенно много публикаций посвящено проблемам поддерживающей терапии, одной из значимых целей которой является увеличение числа больных, остающихся вне стен психиатрических стационаров. При этом участковый психиатр должен стать ключевым звеном системы оказания психиатрической помощи. Именно в эту сторону направлены усилия организаторов текущей масштабной реформы психиатрической службы, в результате которой должен произойти не только перенос основного звена лечебного процесса в амбулаторные условия, но и минимизироваться срок купирующего антипсихотического лечения в стационаре [5, 6, 15]. Продолжают совершенствоваться стационарозамещающие формы амбулаторной психиатрической службы [14]. В Москве после сокращения коечного фонда и присоединения ПНД к психиатрическим больницам наряду с ранее существующими дневными стационарами в диспансерах появились новые структурные подразделения: медико-реабилитационные отделения, отделения интенсивного оказания психиатрической помощи.

Многочисленные исследования направлены на изыскание возможностей сократить число и продолжительность госпитализаций и увеличить длительность ремиссий. Достижению этой цели, по мнению прошлых и современных авторов, способствует длительная постоянная терапия нейрорептиками, так как именно эти препараты оказывают профилактическое противорецидивное действие. Как подчеркивал еще в конце 1980-х гг. Руслан Яковлевич Вовин, «даже отсутствие завершенных представлений об этиологии и патогенезе шизофрении не является препятствием для широкого использования психофармакотерапии, так как достаточно эффективные профилактические мероприятия опираются преимущественно на эмпирические данные, накопленные за последние десятилетия, и в гораздо меньшей степени на теоретические представления». Целесообразной, особенно при часто рецидивирующих формах заболевания, является именно длительная и непрерывная поддерживающая терапия в виде постоянного приема психотропных средств в течение многих лет после достижения ремиссии. Она может назначаться как для устранения субпсихотической симптоматики, так и с превентивной целью — для профилактики рецидивов. Как показывает наш многолетний опыт [7, 11], подавляющее большинство пациентов ПНД с частыми психотическими обострениями принимают психотропные средства и по миновании острых психотических эпизодов. Очевидно, что тенденция к возникновению частых приступов, а также наличие остаточной симптоматики в ремиссиях ставит больных перед необходимостью приема назначенных им препаратов. В одной из современных работ также упоминается, что более комплаентны пациенты с большей длительностью заболевания [3], а менее — длительно болеющие; эмоционально сохранные и в меньшей степени осознающие

значение лечения пациенты демонстрируют меньшую приверженность терапии. Как правило, в качестве поддерживающей терапии используются комбинации различных психотропных средств, но основу составляют нейролептики первого и второго поколений. В реальной клинической практике 2/3 пациентов амбулаторного звена получают более одного антипсихотика, однако большинство пациентов, проходящих курс комбинированной антипсихотической терапии, способны благополучно перейти к монотерапии антипсихотиком, тем самым снизив затраты на лечение и повысив комплаенс [10]. Среди больных, систематически принимающих психотропные средства, количество повторных госпитализаций намного меньше, чем среди отказавшихся от лечения, однако ответ на антипсихотические препараты ослабевает при каждом последующем рецидиве [8, 16]. Вероятно, снижением антипсихотического эффекта со временем возможно объяснить и популярность вынужденной полипрагмазии. Наиболее часто используемыми дополнительными препаратами являются хлорпротиксен или азалептин, которые употребляются не как антипсихотики, а в качестве снотворных. Синтезированные в прошлом столетии нейролептики продленного действия значительно расширили терапевтические возможности в отношении часто рецидивирующих форм шизофрении. Как показано в многочисленных работах, они не только купируют обострение, но и предупреждают очередной приступ, следствием чего является уменьшение количества регоспитализаций и увеличение продолжительности ремиссии. В настоящее время появились депонированные формы нейролептиков нового поколения, использование которых, по данным ряда исследований [4, 6, 9], является наиболее эффективным способом снижения частоты рецидивов и увеличения продолжительности и качества ремиссии.

В то же время весьма существенной остается проблема эффективности антипсихотической терапии в зависимости от особенностей эндогенного процесса. Как отмечено в сравнительно недавно проведенном исследовании больных шизофренией с частыми психотическими декомпенсациями [2, 12], существует контингент больных, у которых не удается достичь полного ответа на лечебное вмешательство даже при адекватно подобранной схеме амбулаторной терапии, в том числе и с помощью второго поколения антипсихотиков. Считается, что хорошая переносимость и эффективность лечения пролонгированными формами нейролептиков нового поколения особенно заметны у пациентов на ранних этапах заболевания с недавно диагностированной шизофренией [4] и сравнительно невысокий результат наблюдается у длительно

болеющих лиц с частыми рецидивами и тенденцией к непрерывному течению [1, 12]. Следует также иметь в виду, что в современных работах, посвященных длительному противорецидивному лечению с помощью антипсихотиков-пролонгов нового поколения, оценивается эффективность всего лишь в течение года, максимум — двух лет. С нашей точки зрения, это недостаточная длительность наблюдения за качеством терапевтического ответа, так как большинству психиатров амбулаторного звена в повседневной практике приходится сталкиваться с «истощением» положительного эффекта препарата. Подобное явление мы наблюдали у некоторых больных с частыми рецидивами [13]. Проведенное исследование показало, что когда начало лечения больных многоприступной шизофренией дюранными формами нейролептиков приходилось на активный прогрессивный этап развития эндогенного процесса с высокой активностью приступообразования, положительное терапевтическое воздействие было не полным и выразилось в урежении частоты и укорочении продолжительности приступов, ограничиваясь 2,5–3 годами, а в дальнейшем наступало ослабление эффекта и психотические приступы возобновлялись практически с прежней частотой. В тех же случаях, когда депо-нейролептик назначался на фоне уже начинающихся, хотя не всегда явных регрессирующих тенденций заболевания, психотические эпизоды не только прекращались спустя 2–3 года, но и не возобновлялись даже после отмены препарата.

При оценке качества амбулаторной помощи нельзя упускать из вида, что в ПНД всегда существует весьма немалочисленная категория больных шизофренией, течение болезни у которых диктует необходимость более длительного пребывания в стационаре в период психотических эксацербаций, а амбулаторное, даже адекватно подобранное, лечение не приводит в короткий срок к желаемым результатам. Существенное сокращение продолжительности лечения в больнице в таких случаях не позволяет у подобных пациентов в необходимой мере стабилизировать состояние и приводит к повторным госпитализациям [17], такое положение вещей вряд ли можно объяснить только неуспешностью амбулаторной врачебной тактики и неудачами участковых психиатров. Реализация регрессирующих тенденций у больных с частыми психотическими эксацербациями иногда наступает спустя десятилетия многоприступного течения, при этом нередко формируется длительная удовлетворительного качества ремиссия, позволяющая им жить вне стен ПНИ и обслуживать себя самостоятельно [7]. Хочется подчеркнуть, что в случаях часто рецидивирующего течения не стоит забывать о возможности при «истощении» эффекта противорецидивной терапии попыток замены одного

препарата пролонгированного действия на другой депо-нейролептик — новый и, возможно, с более выраженным антипсихотическим потенциалом.

Таким образом, прогноз вероятности успеха длительного амбулаторного поддерживающего лечения в каждом конкретном случае должен строиться с учетом разных обстоятельств. При этом чрезвычайно значимой представляется клиническая оценка состояния часто госпитализируемых больных с позиций отечественной психиатрической школы: с анализом формы и типа течения болезни, этапа заболевания, особенностей клинических проявлений психотических эпизодов, тенденций динамики эндогенного процесса, типа ремиссий. К сожалению, об этом часто забывают молодые психиатры, используя взгляд на шизофрению, представленный в МКБ-10. Немаловажными являются и социально-психологические характеристики: критика к болезни и приверженность лечению, особенности микро-социального окружения (наличие родственников, следящих за соблюдением режима терапии и участвующих в психообразовательных мероприятиях), и, наконец, возможность обеспечения больного необходимыми на данном этапе терапевтической интервенции препаратами (часто весьма дорогостоящими). Значимым вкладом в амбулаторную лечебную помощь могут быть согласованные действия новых структурных подразделений — ОИОПП, ДС и МРО (купирование обострений, включение в реабилитационные программы, обеспечение хотя бы начального уровня внебольничной социализации).

Такой подход позволит всем участникам и контролерам амбулаторного лечебного процесса не только не принимать поспешных решений о дальнейшей судьбе больного, но и использовать персоналицированные формы выбора дальнейшей терапевтической тактики.

Литература

- Бурыгина Л.А. Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов при оказании медикаментозной помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями (рецидивами): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2013. — 24 с.
- Бурыгина Л.А., Ушаков Ю.В., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-психообразовательного подходов при оказании амбулаторной помощи больным параноидной шизофренией с частыми обострениями // Современная терапия психических расстройств. — 2009. — Т. 9, № 3. — С. 19–26.
- Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Антипсихотическая полипрагмазия при шизофрении в клинической практике // Современная терапия психических расстройств. — 2016. — Т. 16, № 3. — С. 16–19.
- Зайцева М.С., Кузьменко А.Ю., Костюк Г.П., Курмышев М.В., Ханнанова А.Н., Холодова Е.М., Гукасян Э.О. Анализ длительной терапии препаратом ксеплион больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. — 2018. — Т. 28, № 1. — С. 44–49.
- Костюк Г.П. Участковый врач-психиатр сегодня становится ключевым звеном всей системы оказания психиатрической помощи // Московская медицина. — 2017. — № 2 (17). — С. 5–12.
- Костюк Г.П., Курмышев М.В., Зайцева М.С., Кузьменко А.Ю., Ханнанова А.Н. Рисперидон пролонгированного действия: анализ терапии в течение 24 месяцев у пациентов с частыми госпитализациями // Социальная и клиническая психиатрия. — 2017. — Т. 27, № 4. — С. 53–58.
- Кравченко Н.Е. Клинико-динамические особенности многоприступной шизофрении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 24 с.
- Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 6. — С. 4–11.
- Оленева Е.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я. Возможности палиперидона пальмитата в длительной противорецидивной терапии шизофрении (обзор доказательных исследований) // Современная терапия психических расстройств. — 2017. — Т. 17, № 1. — С. 37–44.
- Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против // Современная терапия психических расстройств. — 2016. — Т. 16, № 1. — С. 11–16.
- Суетин М.Е. Амбулаторно протекающие депрессивные расстройства в повседневной работе участкового психиатра (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 21 с.
- Ушаков Ю.В. Сравнительное клиническое исследование лечения рисполептом конста и традиционной нейролептической терапией у больных параноидной шизофренией в процессе длительного амбулаторного лечения (часть 1) // Современная

- терапия психических расстройств. — 2009. — Т. 9, № 1. — С. 25–32.
13. Ушаков Ю.В., Кравченко Н.Е. Клинико-экономические аспекты длительной терапии модитеном-депо // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1990. — Т. 90, № 12. — С. 67–69.
 14. Шашкова Н.Г., Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И., Сторожакова Я.А. Динамика амбулаторных контингентов больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и диспансерное наблюдение на современном этапе // Социальная и клиническая психиатрия. — 2018. — Т. 28, № 1. — С. 36–43.
 15. Шмуклер А.Б., Гурович И.Я., Костюк Г.П. Стационарная психиатрическая помощь: деинституционализация и ее последствия в странах Северной Америки и Европы // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — Т. 26, № 4. — С. 97–109.
 16. Kane J., Aguglia E., Altamura A. et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia // European Neuropsychopharmacology 1998; 8: 55–66.
 17. Sharfstein, S.S., Dickerson F.B. Hospital psychiatry for the twenty-first century // Hlth. Affairs 2009; 28 (3): 685–688.

To the problem of assessing the quality of outpatient medical care for patients with schizophrenia in the daily practice of the district psychiatrist

Y.V. Ushakov¹, N.E. Kravchenko², M.E. Suetin³

¹N.A. Alekseev “Psychiatric clinical hospital № 1” Moscow PND № 13 MRD

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia

³Psychiatric clinical hospital № 13 Moscow PND № 11 MRD

The article notes that in everyday outpatient psychiatric practice, the success of the results of treatment of patients with schizophrenia should be evaluated taking into account clinical, psychological and social indicators in each case.

Keywords: schizophrenia, frequent relapses, outpatient treatment.

МЕТОДЫ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У РОДСТВЕННИКОВ 1 СТЕПЕНИ РОДСТВА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, С.И. Гаврилова

Отдел гериатрической психиатрии, отделение по изучению болезни Альцгеймера
и ассоциированных с ней расстройств ФГБНУ НЦПЗ

Актуальность исследования определяется возрастающим в последние десятилетия интересом к родственникам пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) как к объекту клиничко-генетического исследования. Необходимость исследования особенностей когнитивной сферы у родственников 1-й степени родства больных БА обусловлена представлениями о том, что задолго до развития БА могут существовать специфические когнитивные особенности психической деятельности, позволяющие идентифицировать лиц среднего возраста с повышенным риском развития БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, когнитивный дефицит, профилактика.

К настоящему времени обнаружены гены, ответственные за аутосомно-доминантный тип наследования семейных форм БА, при котором поражаются 50 % каждого поколения независимо от пола [2], а также гены, ответственные за формы с полигенным типом наследования — мутации в гене предшественника амилоида (β -APP) и генов пресенилинов (PSN1 и PSN2) [3]. Риск развития БА у родственников 1 степени родства оказался значимо более высоким (30–48 %) по сравнению с контрольной группой (13–19 %).

В проспективном 33-месячном исследовании R.J. Caselli et al. выявлены более низкие показатели вербальной памяти (запоминание и воспроизведение) и усвоения практических навыков у 87 родственников 1 степени родства больных БА (средний возраст — 60 лет) — носителей ϵ 4 аллеля ApoE гена по сравнению с 93 родственниками, не имеющими ϵ 4 аллеля [4].

Levy J.A. et al. обнаружена сходная закономерность, свидетельствующая о более низких результатах по тестам, оценивающим вербальное запоминание и воспроизведение, внимание, а также рабочую память у родственников пациен-

тов с БА-носителей ϵ 4 аллеля в отличие от не-носителей ϵ 4 аллеля [5].

В исследовании M.A. Sager et al. (2005) при обследовании 452 родственников больных БА (45 % из которых являлись гетеро- или реже гомозиготными по ϵ 4 аллелю ApoE гена) у пожилых родственников больных — носителей ϵ 4 аллеля обнаружена значимо более выраженная зрительно-пространственная дисфункция, а также худшие результаты в выполнении некоторых тестов.

Полученные данные подтверждают результаты генетических исследований о более высокой вероятности развития БА у родственников больных БА по сравнению с общей популяцией и определяют необходимость проведения направленного поиска специфических маркеров психических нарушений когнитивного и некогнитивного спектра, которые могли бы с высокой достоверностью свидетельствовать о развитии в последующем БА у родственников 1 степени родства.

Гипотеза о возможном выявлении на пре-клиническом этапе болезни специфических когнитивных нарушений у родственников больных БА и вероятной их зависимости от формы БА у пробанда подтверждается данными о большей частоте когнитивного дефицита среди родственников пациентов с БА (55 % и 20 %), а также о более раннем и более выраженном появлении когнитивной недостаточности у родственников больных с ранним началом БА по сравнению с родственниками пациентов с поздним началом заболевания и контрольной группой [7]. У кровных родственников больных БА выявлены более низкие по сравнению с группой контроля показатели вербальной и зрительной памяти, исполнительных функций, абстрактного мышления и худшие способности к обучению.

Аналогичные результаты получены в мультидисциплинарном крос-секционном исследовании в ФГБНУ НЦПЗ Селезневой Н.Д., Рощиной И.Ф. и соавт. в 2007–2011 гг., которое показало, что возможными предикторами появления

или ухудшения когнитивного функционирования вплоть до развития синдрома мягкого когнитивного снижения (МСИ) и БА могут быть генотип АроЕ4(+), наличие на доклиническом этапе при объективном психопатологическом обследовании альцгеймерофобии, симптомов депрессии, тревоги или раздражительной слабости; признаки конституциональной когнитивной недостаточности в анамнезе (трудности запоминания цифровой информации, дефицит пространственной ориентировки, затруднение формирования мануальных навыков); личностные акцентуации по возбудимому и тревожно-мнительному типам; низкие показатели кинетической и пространственной организации праксиса, оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухо-речевой памяти и произвольной регуляции деятельности, выявленные при нейропсихологическом обследовании. Показано, что когнитивные, личностные особенности родственников 1 степени родства больных БА, особенно носителей генотипа АроЕ4(+), являются прогностически значимыми для появления и/или прогрессирования у них когнитивной недостаточности. Такие лица должны быть отнесены к группе наиболее высокого риска по развитию БА и стать объектом медикаментозного и коррекционно-реабилитационного воздействия, направленного на предупреждение прогрессирования у них мнестико-интеллектуального снижения и восстановление когнитивного функционирования [8].

Гипотеза о возможности с помощью реабилитационных мер и превентивного медикаментозного воздействия способствовать предупреждению прогрессирования когнитивного дефицита у родственников больных БА получила свое подтверждение в ряде исследований, проведенных в последнее десятилетие в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ [9, 10].

Целью настоящей работы являлась комплексная оценка разных видов нейрометаболической терапии (с использованием холина альфосцерата, Цитиколина, Актовегина) у родственников 1 степени родства больных БА для профилактики прогрессирования у них когнитивной недостаточности и предупреждения развития деменции.

ВИДЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В настоящем исследовании анализируются результаты курсов превентивной терапии нейрометаболического действия.

Холина альфосцерат обладает нейропротективным мультимодальным действием и является полусинтетическим дериватом лецитина. Он увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, стимулируя синаптическую передачу; стимулирует фосфолипидный и глицеролипидный синтез, улучшая функциональное состояние клеточных мембран [11, 12];

увеличивает массу тела рибосом и митохондрий; оказывает положительное влияние на процессы фосфорилирования и состояние цитоскелета нейронов [13].

Актовегин — депротеинизированный гемолитат крови молодых телят, полученный путем ультрафильтрации. Высокая эффективность препарата обусловлена широким спектром входящих в его состав веществ — продуктов белкового обмена (аминокислот и олигопептидов), фрагментов нуклеиновых кислот (нуклеозидов), промежуточных продуктов углеводного и жирового обмена (олигосахаридов и гликолипидов), электролитов и микроэлементов (Na — 46,25 %, K — 52,85 %, P — 4,89 %, Mg — 0,21 %, Si, Ca, Cu). Фракциями олигопептидов обусловлено инсулиноподобное действие Актовегина. В препарате содержится большое количество жизненно важных макро- и микроэлементов, в том числе магний — важнейший микроэлемент, «нейроседативный» ион, который входит в состав многих нейропептидов, играя важную роль в нейротрансмиссии нейромедиаторов холина и глутамата. Антиоксидантное действие (инактивация свободных радикалов) осуществляется пиримидиновым основанием аденозина и ферментом супероксиддисмутазой. Улучшение пластического обмена происходит за счет аминокислот аланина и лейцина. Увеличение энергетического статуса нейрона осуществляется в результате возрастания продукции АТФ (фермент гипоксантинтрансфераза), транспорта и накопления глюкозы и кислорода, а также внутриклеточной утилизации глюкозы (стимуляция аэробного метаболизма АТФ).

Эффективность и безопасность Актовегина в лечении синдрома МСИ была ранее изучена в группе из 30 пациентов (средний возраст 71,2 года). Актовегин назначали внутримышечно по 5 мл (200 мг) ежедневно в течение 4 недель. Значимое улучшение было достигнуто по шкале общего клинического впечатления (CGI), минитесту для оценки когнитивного статуса (MMSE), по тесту «Вербальные ассоциации», шкале лобной дисфункции, тесту рисования часов, Бостонскому тесту называния, тесту деменции Маттиса, тесту запоминания 10 слов. Установлено позитивное терапевтическое влияние препарата на увеличение скорости психических процессов, уменьшение дисмнестических расстройств, на астенические и депрессивные симптомы. Побочных эффектов и нежелательных явлений на терапии Актовегином не наблюдалось. Результаты исследования позволяли рекомендовать применение препарата у пожилых пациентов с МСИ [14].

Цитиколин является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) — основного структурного компонента нейрональных мембран. Механизм действия состоит в защите клеток от повреждения путем ослабления накопления свободных радикалов в участках

повреждения нейронов; в нормализации функциональной активности нейронов вследствие восстановления нейронной мембраны и функции поврежденных АСhE нейронов (за счет увеличения синтеза ацетилхолина). Фармакологические эффекты Цитиколина изучались в многочисленных экспериментальных исследованиях, проводившихся *in vivo* и *in vitro* в различных странах в течение более 20 лет [15–20].

В исследовании, проведенном в отделении болезни Альцгеймера ФГБНУ НЦПЗ [21], у 20 пациентов с синдромом МСI амнестического типа в возрасте 50–90 лет, получены статистически значимые данные, свидетельствующие о положительном воздействии Цитиколина на когнитивную дисфункцию и хорошей переносимости препарата. Цитиколин назначался по 1000 мг в сутки в виде питьевого раствора в течение трех месяцев. Для оценки когнитивного функционирования в динамике использовался комплекс шкал и тестов с их статистической обработкой.

Полученные результаты подтвердили полученные ранее данные о положительном воздействии Цитиколина на когнитивные трудности у лиц с синдромом МСI, что обусловлено полученными в экспериментальных работах данными о свойствах Цитиколина — стимулирующим влиянием на регенерацию нейронов [22], на улучшение церебрального кровотока и мозговую активность. Сделано предположение о том, что Цитиколин оказывает не только немедленное симптоматическое влияние, но и, при условии длительного приема, более продолжительное нейропротективное воздействие, препятствующее прогрессированию нейродегенеративного процесса.

Согласно данным, полученным в исследовании И.А. Журавина и соавт. [23], основная холинэстеразная активность крови обусловлена наличием в плазме бутирилхолинэстеразы (БХЭ), поскольку уровень общей активности этого фермента на 1–2 порядка выше, чем ацетилхолинэстеразы (АХЭ). БХЭ является растворимым ферментом, выполняющим важную защитную функцию в организме. Показано, что активность БХЭ в плазме крови пациентов с диагнозом а-МКС (амнестический тип мягкого когнитивного снижения) была достоверно ниже (на 15 %) контрольных величин. В плазме крови пациентов с БА снижение активности БХЭ было еще более выраженным: на 33 % от контрольных величин и на 22 % от значений активности при а-МКС.

Изменение активности АХЭ у пациентов с разной степенью развития когнитивного дефицита имело сходный характер: в группе а-МКС активность АХЭ была ниже на 33 %, чем в контрольной группе, а при БА ее уровень не превышал 34 % от контрольных величин.

Более выраженное снижение активности АХЭ и БХЭ в плазме крови пациентов с БА может быть объяснено тем, что у пациентов с а-МКС патологические изменения еще не достигают степени

тяжести деменции и являются в той или иной мере обратимыми, в то время как у пациентов с БА уже наступили необратимые метаболические изменения, приводящие в том числе к нарушению функционирования ферментов различных медиаторных систем.

При лечении пациентов с а-МКС препаратом Цитиколином, в отличие от группы получавших плацебо, установлено статистически значимое улучшение когнитивного функционирования больных по тесту «Звуковые ассоциации» и Бостонскому тесту называния, коррелирующее с повышением относительной активности неприлизина (НЕП), АХЭ и БХЭ в плазме крови: НЕП повышалась на 40 % по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, активность АХЭ — на 33 %, а активность БХЭ — на 19 %.

Результаты работы свидетельствуют о возможности восстановления на этом вероятном додементном этапе БА свойств нервной системы, а также исследуемых ферментов плазмы крови до показателей возрастной нормы при использовании лекарственного препарата Цитиколин у пациентов с а-МКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группа родственников 1 степени родства пациентов с БА, получивших курсы нейрометаболической превентивной терапии, составила 113 человек, 39 из них получали курсовую терапию холина альфосцератом, 35 — Актовегином, 39 — Цитиколином. По результатам клинической и нейропсихологической диагностики все включенные в исследование были разделены на две группы: 1 группа — родственники, имевшие субъективные жалобы на когнитивные трудности, которые были подтверждены при объективном клиничко-нейропсихологическом обследовании; 2 группа состояла из родственников пациентов с БА, не имевших субъективных когнитивных затруднений, однако в анамнезе у них были установлены аномалии когнитивного развития и признаки легкой конституциональной когнитивной недостаточности. Родственники, включенные во 2 группу, получали превентивную терапию по собственной настойчивой просьбе, а некоторые прибегали к ней по собственной инициативе.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГРУПП

Холина альфосцерат получали 39 родственников, средний возраст которых составлял $57,9 \pm 14,9$ года. Средний возраст лиц в 1 группе был выше ($65,6 \pm 14,7$), чем средний возраст во 2 группе ($52,0 \pm 12,5$) (табл. 1). Средний возраст родственников с синдромом МСI (10 чел.) оказался наиболее высоким — $69,1 \pm 11,5$. В этой терапевтической группе преобладали лица женского

пола (табл. 1). Группа в целом состояла из 15 мужчин (38,5 %) и 24 женщин (61,5 %). Значимых гендерных различий между 1 и 2 группами не было: в 1 группе — 35,3 % мужчин и 64,7 % женщин; во 2 группе — 40,9 % мужчин и 59,1 % женщин.

Частота детей пробандов, получивших этот лечебный курс, превышала частоту сестер и братьев: соответственно 84,6 % и 15,4 %. Доля детей и в 1, и во 2 группе также оказалась выше: в 1 группе — 76,5 % детей и 23,5 % братьев и сестер; во 2 группе — 95,5 % детей и 9,1 % братьев и сестер (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика родственников, получавших холина альфосцерат, по возрасту, полу и родству, n (%)

Показатели	Группа в целом (n = 39)	1 группа (n = 17)	2 группа (n = 22)
Средний возраст	57,9 ± 14,9	65,6 ± 14,7	52,0 ± 12,5
Пол:			
— мужчины	15 (38,5)	6 (35,3)	9 (40,9)
— женщины	24 (61,5)	11 (64,7)	13 (59,1)
Родство:			
— дети	33 (84,6)	13 (76,5)	20 (95,5)
— братья и сестры	6 (15,4)	4 (23,5)	2 (9,1)

Холина альфосцерат назначался в суточной дозе 1200 мг (по 400 мг 3 раза в день) на протяжении трех месяцев.

Актовегин получали 35 родственников (средний возраст — 51,9 ± 12,9 года). Средний возраст лиц в 1 группе был выше (62,0 ± 18,7), чем во 2 (48,5 ± 8,1) (табл. 2). Группа родственников с синдромом МСІ (4 чел.) была самой старшей — 69,2 ± 8,1 года. В терапевтической группе частота женщин (65,7 %) также превышала частоту мужчин (34,3 %) (табл. 2). 1 группу составили только женщины, 2 группу — 53,8 % женщин и 46,2 % мужчин.

Частота детей пробандов в группе в целом превышала частоту сестер и братьев: соответственно 82,9 % и 17,1 %. Доля детей в 1 и 2 группе также была более высокой: в 1 группе — 55,6 % детей и 44,4 % братьев и сестер; во 2 группе — 92,3 детей и 7,7 % братьев и сестер (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика родственников, получавших Актовегин, по возрасту, полу и родству, n (%)

Показатели	Группа в целом (n = 35)	1 группа (n = 9)	2 группа (n = 26)
Средний возраст	51,9 ± 12,9	62,0 ± 18,7	48,5 ± 8,1
Пол:			
— мужчины	12 (34,3)	0	12 (46,2)
— женщины	23 (65,7)	9 (100,0)	14 (53,8)
Родство:			
— дети	29 (82,9)	5 (55,6)	24 (92,3)
— братья и сестры	6 (17,1)	4 (44,4)	2 (7,7)

Актовегин назначался по 400 мг в сутки, разделенных на два приема. Курс терапии длился три месяца.

Цитиколин получали 39 родственников (1 группа — 16 чел., 2 — 23 чел.). Средний возраст группы в целом составил 54,2 ± 13,2 года, 1 группы — 65,6 ± 8,9, 2 группы — 46,4 ± 49,2 (табл. 3). Наиболее высоким оказался средний возраст 6 родственников с синдромом МСІ (67,2 ± 4,4).

В этой терапевтической группе, так же как и в двух других, преобладали лица женского пола (табл. 3). Частота женщин и в 1, и во 2 группе также была выше, чем мужчин: соответственно в 1 группе 87,5 % женщин и 12,5 % мужчин; во 2 группе — 65,2 % женщин и 34,8 % мужчин.

Частота детей пробандов, получивших курс Цитиколина, превышала частоту сестер и братьев и в группе в целом (соответственно 76,9 % и 23,1 %), а так же как в 1 группе (56,2 % и 43,3 %), так и во 2 группе (91,3 и 8,7 %) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика родственников, получавших Цитиколин, по возрасту, полу и родству, n (%)

Показатели	Группа в целом (n = 39)	1 группа (n = 16)	2 группа (n = 23)
Средний возраст	54,2 ± 13,2	65,6 ± 8,9	46,4 ± 49,2
Пол:			
— мужчины	10 (25,6)	2 (12,5)	8 (34,8)
— женщины	29 (74,4)	14 (87,5)	15 (65,2)
Родство:			
— дети	30 (76,9)	9 (56,2)	21 (91,3)
— братья и сестры	9 (23,1)	7 (43,3)	2 (8,7)

Курс Цитиколина продолжался три месяца. Суточная доза составляла 1000 мг препарата (в один прием).

Для оценки эффективности и безопасности препаратов применялся мультидисциплинарный подход с использованием следующих методов обследования:

1. Клинико-психопатологический метод с использованием формализованного инструмента клинической и психопатологической оценки состояния пациента, который включал следующие шкалы: CGI (Clinical global impression scale — шкала общего клинического впечатления), MMSE (Mini-Mental State Examination — мини-тест оценки когнитивных функций), MoCA (Montreal Cognitive Assessment — монреальская шкала оценки когнитивных функций), шкалу Гамильтона для оценки депрессии и тревоги, модифицированную шкалу Хачински (для дифференциальной диагностики атрофической и сосудистой патологии).

2. Комплексное нейропсихологическое обследование (по методу А.Р. Лурии).

3. Экспресс-методика исследования когнитивных функций [24].

4. Психометрический комплекс: тест Мюнстерберга (произвольное внимание), тест запоминания 10 слов (непосредственное запоминание и отсроченное воспроизведение), Бостонский тест называния (55 картинок), тест запоминания 5 геометрических фигур (зрительная память), тест «Расстановка стрелок на слепых часах» и тест Бентона (узнавание геометрических фигур).

5. МРТ-исследование головного мозга.

6. Молекулярно-генетический метод (выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной методики фенол/хлороформной экстракции); генотипирование ApoE аллелей проведено методом полимеразной цепной реакции по стандартной процедуре [25].

7. Шкала оценки побочного действия UKU [26].

8. Статистический метод включал критерий Стьюдента для количественных показателей и критерий Пирсона (χ^2) для качественных признаков (различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По шкале CGI в результате проведенного лечения холином альфосцератом в группе в целом выраженное и умеренное улучшение достигнуто в 71,8 %, распределяясь поровну: частота выраженного и умеренного улучшения составляла по 35,9 % (табл. 4).

В 1 группе чаще отмечено минимальное улучшение (в 47,1 %), несколько реже оно имело умеренную степень (41,2 %); выраженное улучшение имело наименьшую частоту (11,7 %).

Во 2 группе в наибольшей части случаев улучшение имело выраженную степень (54,5 %), реже — умеренную (27,3 %) и наиболее редко — минимальную (13,6 %).

Анализ эффективности терапии холином альфосцератом показал статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) по 7 из 8 шкал (MMSE и MoCA, по Бостонскому тесту называния, по тесту запоминания и воспроизведения 5 геометрических фигур, по тесту зрительной памяти Бентона, по тесту запоминания и тесту отсроченного воспроизведения 10 слов) (табл. 5).

Таблица 4

Улучшение когнитивных функций по шкале общего клинического впечатления (CGI), n (%)

Препарат	Группа в целом (n = 39)			1 группа (n = 17)			2 группа (n = 22)		
	Степень улучшения			Степень улучшения			Степень улучшения		
	выраженное	умеренное	минимальное	выраженное	умеренное	минимальное	выраженное	умеренное	минимальное
Холина альфосцерат	14 (35,9)	14 (35,9)	11 (28,2)	2 (11,7)	7 (41,2)	8 (47,1)	12 (54,5)	7 (27,3)	3 (13,6)

Таблица 5

Результаты терапии холином альфосцератом по шкалам и тестам

Шкалы и тесты	Группа в целом (n = 39)				1 группа (n = 17)				2 группа (n = 22)			
	Время оценки		Изменение оценки	p	Время оценки		Изменение оценки	p	Время оценки		Изменение оценки	p
	0 день	окончание терапии			0 день	окончание терапии			0 день	окончание терапии		
1. Шкала MMSE	28,6	29,6	1,0	*	27,1	28,3	1,2	*	29,7	29,9	0,2	*
2. Шкала MoCA	27,0	28,7	1,0	*	25,7	27,4	1,7	*	28,0	29,6	1,6	*
3. Бостонский тест называния	48,7	51,9	3,2	*	46,7	50,1	3,4	*	50,2	53,3	3,1	*
4. Тест запоминания 5 геометрических фигур	3,4	4,1	0,7	*	2,7	3,5	0,8	*	3,9	4,5	0,6	*
5. Тест зрительной памяти Бентона	8,8	10,6	1,8	*	7,4	8,9	1,5	*	9,6	11,6	2,0	*
6. Тест запоминания 10 слов	6,5	7,1	0,6	*	5,9	6,4	0,5	*	6,9	7,8	0,9	*
7. Тест отсроченного воспроизведения 10 слов	6,0	6,8	0,8	*	6,2	6,6	0,3	*	6,6	7,6	1,0	*
8. Тест «Расстановка стрелок на слепых часах»	9,7	9,9	0,2	–	9,4	9,8	0,4	–	1,0	10,0	0	–

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Результаты по Экспресс-методике исследования когнитивных функций к окончанию лечения холином альфосцератом у родственников всех групп показали значимое улучшение непосредственного запоминания в слухо-речевой модальности (табл. 6). При этом во 2 группе отмечались значимо более высокие результаты при непосредственном запоминании в зрительной модальности и в процессе заучивания слухо-речевых стимулов.

В обеих группах, получавших лечение **холином альфосцератом**, установлена более высокая частота АроЕ4(+) генотипа по сравнению с частотой генотипа АроЕ4(-), однако различия не являлись статистически значимой величиной (табл. 7).

По шкале CGI на терапии **Актовегином** в группе в целом выраженное и умеренное улучшение достигнуто в 80,0 %: несколько чаще оно имело умеренную степень (42,9 %) (табл. 8).

В 1 группе наиболее частым было минимальное улучшение (55,6 %), реже — умеренное (33,3 %), и наименьшую частоту имело выраженное улучшение (11,1 %).

Во 2 группе выраженное и умеренное улучшение распределялись поровну (по 46,2 %), наиболее редко отмечалось улучшение минимальной степени (7,6 %).

В результате терапии **Актовегином** статистически значимо ($p < 0,05$) улучшились суммарные оценки по 7 из 8 применявшихся шкал и тестов (шкалы MMSE и MoCA, Бостонский тест назы-

Таблица 6

Терапевтическая динамика по Экспресс-методике исследования когнитивных функций на лечении холином альфосцератом

Тесты	1 группа			2 группа		
	0 день терапии	Окончание курса терапии	p	0 день терапии	Окончание курса терапии	p
1. Запоминание 9 слов	0,9	0,4	*	0,6	0,1	*
2. Рисунок 3 геометрических фигур	0,6	0,4		0,6	0,4	
3. Серийное вычитание «от 100 по 7»	0,7	0,6		0,6	0,4	
4. Отсроченное воспроизведение 9 слов	1,6	1,4		1,0	0,9	
5. Зрительная память	4,7	4,6		4,2	3,6	*
6. Расстановка стрелок на слепых часах	0,8	0,7		0,5	0,4	
7. Решение арифметической задачи	0,9	0,8		0,4	0,1	
8. Заучивание 10 слов	3,2	2,9	*	2,7	2,2	*
9. Ассоциации на заданный признак	0,4	0,3		0,2	0,1	
10. Запоминание 9 слов, имеющих общий смысловой признак	0,3	0,1		0,1	0,0	
11. Актуализация упроченных в прошлом опыте знаний	0,1	0,1		0,1	0,1	
12. Понимание смысла пословицы	0,2	0,1		0,1	0,1	
Сумма	11,1	10,2		14,4	12,4	*

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 7

Распределение АроЕ генотипа в терапевтической группе, получавшей холина альфосцерат

АроЕ генотип	Группа в целом (n = 39)					1 группа (n = 17)					2 группа (n = 22)				
	АроЕ4(+)		АроЕ4(-)			АроЕ4(+)		АроЕ4(-)			АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
	25	64,1	14	35,9	0,85	12	70,6	5	29,4	0,75	13	59,1	9	40,1	0,81

Таблица 8

Улучшение когнитивных функций по шкале общего клинического впечатления (CGI), n (%)

Актовегин	Группа в целом (n = 35)			1 группа (n = 9)			2 группа (n = 26)		
	Степень улучшения			Степень улучшения			Степень улучшения		
	выраженное	умеренное	минимальное	выраженное	умеренное	минимальное	выраженное	умеренное	минимальное
	13 (37,1)	15 (42,9)	7 (20,0)	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,6)	12 (46,2)	12 (46,2)	2 (7,6)

вания, тест запоминания и воспроизведения 5 геометрических фигур, тест зрительной памяти Бентона, тестам запоминания и отсроченного воспроизведения 10 слов) (табл. 9).

К окончанию курса терапии Актовегином по результатам оценки с помощью Экспресс-методики исследования когнитивных функций у всех

родственников значительно улучшились возможности слухо-речевой и зрительной памяти (непосредственное запоминание 9 слов и геометрических фигур, заучивание 10 слов) (табл. 10). Также следует отметить улучшение у всех родственников нейродинамических параметров психической активности.

Таблица 9

Результаты терапии Актовегином по шкалам и тестам

Шкалы и тесты	Группа в целом (n = 39)				1 группа (n = 17)				2 группа (n = 22)			
	Время оценки		Изменение оценки	p	Время оценки		Изменение оценки	p	Время оценки		Изменение оценки	p
	0 день	окончание терапии			0 день	окончание терапии			0 день	окончание терапии		
1. Шкала MMSE	28,7	29,6	0,9	*	26,8	28,4	1,6	*	29,3	29,9	0,6	*
2. Шкала MoCA	27,1	28,9	1,8	*	26,8	28,4	1,6	*	27,8	29,6	1,8	*
3. Бостонский тест называния	48,9	52,7	3,8	*	46,0	49,9	3,9	*	49,9	53,6	3,7	*
4. Тест запоминания 5 геометрических фигур	3,7	4,4	0,7	*	2,4	3,1	0,7	*	4,1	4,8	0,7	*
5. Тест зрительной памяти Бентона	10,4	12,2	1,8	*	8,2	9,6	1,4	*	11,2	13,2	2,0	*
6. Тест запоминания 10 слов	6,9	7,7	0,8	*	5,9	6,5	0,6	*	7,3	8,1	0,8	*
7. Тест отсроченного воспроизведения 10 слов	6,1	7,0	0,9	*	4,8	6,6	0,8	*	6,6	7,5	1,3	*
8. Тест «Расстановка стрелок на слепых часах»	9,7	9,8	0,1	–	8,9	9,3	0,2	–	10,0	10,0	0	–

*Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 10

Результаты по Экспресс-методике исследования когнитивных функций на лечении Актовегином

Шкалы и тесты	1 группа			2 группа		
	0 день терапии	Окончание курса терапии	p	0 день терапии	Окончание курса терапии	p
1. Запоминание 9 слов	0,69	0,4	*	0,1	0,1	*
2. Рисунок 3 геометрических фигур	0,6	0,4		0,5	0,3	
3. Серийное вычитание «от 100 по 7»	0,7	0,6		0,6	0,4	
4. Отсроченное воспроизведение 9 слов	1,5	1,5		1,0	0,8	
5. Зрительная память	4,7	4,2	*	4,3	3,6	*
6. Расстановка стрелок на слепых часах	0,8	0,6		0,5	0,3	
7. Решение арифметической задачи	0,9	0,8		0,4	0,1	
8. Заучивание 10 слов	3,2	2,7	*	2,0	2,2	*
9. Ассоциации на заданный признак	0,4	0,3		0,2	0,1	
10. Запоминание 9 слов, имеющих общий смысловой признак	0,3	0,2		0,1	0,0	
11. Актуализация упроченных в прошлом опыте знаний	0,1	0,1		0,1	0,1	
12. Понимание смысла пословицы	0,2	0,1		0,1	0,1	
Сумма	14,3	11,9	*	11,1	8,1	*

*Различия статистически значимы (p < 0,05).

Анализ ассоциации ApoE4(+) генотипа с эффектом терапии Актовегином показал ее отсутствие — значимых различий в частоте ApoE4(+) и ApoE4(-) генотипов не обнаружено ни в одной из групп (табл. 11).

На терапии **цитиколином по шкале CGI** в группе в целом выраженное и умеренное улучшение достигнуто в 79,5 %, распределяясь примерно поровну: 41,0 % — умеренное и 38,5 % — выраженное (табл. 12).

В 1 группе минимальное улучшение было наиболее частым (50,0 %), реже отмечена его умеренная степень (37,5 %) и наиболее редко — выраженная (12,5 %).

Во 2 группе выраженное улучшение отмечено с наибольшей частотой (52,2 %), в 1/3 части

случаев оно имело умеренную степень (39,1 %) и реже всего — минимальную (8,7 %).

При терапии **Цитиколином** исходные оценки статистически улучшились статистически значимо ($p < 0,05$) шкалам MMSE и MoCA, по Бостонскому тесту называния, тесту запоминания и воспроизведения 5 геометрических фигур, тесту зрительной памяти Бентона (табл. 13). Отсутствие значимого улучшения во 2 группе по последнему из перечисленных тестов объясняется максимальным баллом в начале курса терапии.

Результаты лечения Цитиколином по Экспресс-методике исследования когнитивных функций показали, что в обеих группах значимое улучшение наблюдалось при непосредственном запоминании в зрительной модальности и по

Таблица 11

Распределение ApoE генотипа в терапевтической группе, получавшей Актовегин

ApoE генотип	Группа в целом (n = 35)					1 группа (n = 9)					2 группа (n = 26)				
	ApoE4(+)		ApoE4(-)			ApoE4(+)		ApoE4(-)			ApoE4(+)		ApoE4(-)		
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
	15	42,9	20	57,1	0,87	5	55,6	4	44,4	0,72	10	38,5	16	61,5	0,86

*Статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 12

Улучшение когнитивных функций по шкале общего клинического впечатления (CGI), n (%)

Цитиколин	Группа в целом (n = 39)			1 группа (n = 16)			2 группа (n = 23)		
	Степень улучшения			Степень улучшения			Степень улучшения		
	выраженное	умеренное	минимальное	выраженное	умеренное	минимальное	выраженное	умеренное	минимальное
	14 (38,5)	15 (41,0)	10 (20,5)	2 (12,5)	6 (37,5)	8 (50,0)	12 (52,2)	9 (39,1)	2 (8,7)

Таблица 13

Результаты терапии Цитиколином по шкалам и тестам

Шкалы и тесты	Группа в целом (n = 39)				1 группа (n = 16)				2 группа (n = 23)			
	Время оценки		Изменение оценки	p	Время оценки		Изменение оценки	p	Время оценки		Изменение оценки	p
	0 день	окончание терапии			0 день	окончание терапии			0 день	окончание терапии		
1. Шкала MMSE	28,7	29,4	0,7	*	27,4	28,6	1,2	*	29,7	29,9	0,2	*
2. Шкала MoCA	27,0	28,6	9,7	*	25,3	27,2	1,9	*	28,2	29,7	1,5	*
3. Бостонский тест называния	48,9	52,2	3,3	*	46,4	50,1	3,7	*	50,6	53,7	4,3	*
4. Тест запоминания 5 геометрических фигур	4,0	4,7	0,7	*	2,3	3,4	1,1	*	4,8	4,9	0,1	*
5. Тест зрительной памяти Бентона	10,1	11,7	1,6	*	8,9	11,9	3,0	*	11,4	12,9	1,5	*
6. Тест запоминания 10 слов	6,6	8,6	2,0	-	5,8	6,4	0,6	-	7,2	7,9	0,7	-
7. Тест отсроченного воспроизведения 10 слов	6,9	7,4	0,5	-	6,0	6,7	0,7	-	7,7	8,0	0,3	-
8. Тест «Расстановка стрелок на слепых часах»	9,5	9,7	0,2	-	8,9	9,4	0,5	-	10,0	10,0	0	-

*Статистически значимое улучшение ($p < 0,05$).

Таблица 14

Результаты по Экспресс-методике исследования когнитивных функций на лечении Цитиколином

Тесты	1 группа			2 группа		
	0 день терапии	Окончание курса терапии	p	0 день тера-пии	Окончание курса тера-пии	p
1. Запоминание 9 слов	0,61	0,8		0,6	0,4	
2. Рисунок 3 геометрических фигур	0,6	0,4		0,5	0,3	
3. Серийное вычитание «от 100 по 7»	0,7	0,6		0,6	0,4	
4. Отсроченное воспроизведение 9 слов	1,5	1,4		1,0	0,8	
5. Зрительная память	4,7	4,2	*	4,3	3,6	*
6. Расстановка стрелок на слепых часах	0,8	0,6		0,5	0,4	
7. Решение арифметической задачи	0,9	0,9		0,4	0,2	
8. Заучивание 10 слов	3,5	3,5		2,8	2,4	
9. Ассоциации на заданный признак	0,4	0,3		0,2	0,1	
10. Запоминание 9 слов, имеющих общий смысловой признак	0,3	0,2		0,1	0,0	
11. Актуализация упроченных в прошлом опыте знаний	0,1	0,1		0,1	0,1	
12. Понимание смысла пословицы	0,2	0,1		0,1	0,1	
Сумма	14,7	13,1	*	11,2	8,8	*

*Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 15

Распределение ApoE генотипа в терапевтической группе, получавшей Цитиколин

ApoE генотип	Группа в целом (n = 39)					1 группа (n = 16)					2 группа (n = 23)				
	ApoE4(+)		ApoE4(-)			ApoE4(+)		ApoE4(-)			ApoE4(+)		ApoE4(-)		
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
	21	53,8	18	46,2	0,77	10	62,5	6	37,5	0,77	11	47,8	12	52,2	0,83

*Статистически значимые различия (p < 0,05).

суммарной оценке. По остальным субтестам методики наблюдалось улучшение многих параметров когнитивной сферы, не достигавшие уровня значимости (табл. 14).

Значимых различий между частотой ApoE4(+) и ApoE4(-) генотипами в обеих терапевтических группах Цитиколина не установлено (табл. 15).

ВЫВОДЫ

1. По шкале общего клинического впечатления (CGI) в каждой из терапевтических групп в целом улучшение выраженной и умеренной степени установлено наиболее часто — от 71,8 до 80,0 %.

Доля родственников, показавших выраженное и умеренное улучшение когнитивного функционирования, превышала 80 % случаев. Максимальная частота такого терапевтического ответа достигнута на курсовой терапии Актовегином (92,4 %), однако значимых различий между разными курсами нейрометаболической терапии не установлено. Лица, включенные в 1 группу, показывали меньшую частоту терапевтического

ответа, чем лица 2 группы, независимо от вида применявшейся терапии.

2. По шкалам MMSE и MoCA статистически значимое улучшение когнитивных функций установлено в обеих группах независимо от терапии.

3. По бостонскому тесту называния 55 рисунков, по тесту воспроизведения 5 геометрических фигур и по тесту Benton (узнавание серии геометрических фигур) все применявшиеся виды терапии значимо улучшали показатели в обеих группах родственников.

4. Показатели теста запоминания и отсроченного воспроизведения 10 слов статистически значимо улучшались на терапии холином альфосцератом и Актовегином как по группе в целом, так и в 1 и 2 группах.

5. Применение Экспресс-методики для оценки когнитивных функций показало, что на лечении холином альфосцератом и в 1, и во 2 группе значимо улучшались показатели непосредственного запоминания в слухо-речевой модальности, а во 2 группе отмечались значимо более высокие результаты при непосредственном запоминании в зрительной и слухо-речевой модальности.

На терапии Актовегином у всех родственников значительно улучшалась слухо-речевая и зрительная память, а также нейродинамические параметры психической активности. Лечение цитиколином приводило к значимому улучшению зрительной памяти.

6. Различия в частоте ApoE4(+) генотипа в терапевтических группах (статистически незначимые) не оказали негативного влияния на результаты терапии ни одним из применявшихся препаратов.

Таким образом, проведенный анализ эффективности и безопасности трех видов нейрометаболической терапии, обладающей нейротрофическим, нейропротективным, метаболическим и антиоксидантным действием, показал эффективность указанных видов терапевтического воздействия в восстановлении сниженных или конституционально дефицитарных когнитивных функций у родственников 1 степени родства пациентов с БА, относящихся к наиболее высокой группе риска развития БА.

Литература

1. La Rue, S.S. Matsuyama, S. McPherson, J. Sherman, L. F. Jarvik. Cognitive performance in relatives of patients with probable Alzheimer disease: an age at onset effect? // *J Clin Exp Neuropsychol.* 1992; 14: 533–538.
2. Selkoe D.E. Biochemistry and Molecular Biology of Amyloid β -Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease. Chapter published 2008 in *Handbook of Clinical Neurology* on pages 245 to 260.
3. Campion D., Dumanchin C., et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer' disease: prevalence, genetic heterogeneity and mutation spectrum // *Am J Hum Genetics.* 1999; 65: 664–670.
4. Caselli R.J., Reiman E.M., et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele // *Neurology.* 2004; 62: 1990–1995.
5. Levy J.A., Bergeson J., et al. Context-specific memory and apolipoprotein E (APOE) epsilon 4: cognitive evidence from the NIMH prospective study of risk for Alzheimer's disease // *J Int Neuropsychol Soc.* 200; 10: 362–370.
6. Sager M.A., Hermann B., La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005; 18 (4): 245–249.
7. Jarvik L.F. and Brazer D. Children of Alzheimer parents: An Overview // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005; 18: 181–186.
8. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. и соавт. Психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2012; 112 (10): 8–13.
9. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Колыхалов И.В. и соавт. Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2008; 108 (8): 24–29.
10. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б. и соавт. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2010; 110 (1): 62–69.
11. Amenta F., Franch F., Ricci A., Vega J.A. Cholinergic neurotransmission in the hippocampus of aged rats: influence of alpha-glycerilphosphorylcholine treatment // *Ann NY Acad Sci.* 1993; 695: 311–313.
12. Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A., et al. Chronic alpha-glycerilphosphorylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures // *Pharmacol Toxicol.* 1994; 74: 5–100.
13. Ban T.A., Pansarasa R.M., Borra S. et al. Choline alphoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness // *New Trends Clin Neur.* 1991; 5: 1–35.
14. Селезнева Н.Д., Михайлова Н.М., Калын Я.Б. и соавт. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза // *Психиатрия.* 2009; 1: 37–50.
15. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // *J Neurosci Res.* 2003; 73: 308–315.
16. Lopez-Coviella I., Agut J., Savci V. et al. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipids composition by increasing choline and cytidine plasma levels // *J Neurochem.* 1995; 65: 889–894.
17. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol.* 1999; 56: 303–308.
18. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Does DPcholine modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // *Brain Res* 2001; 893: 268–272.
19. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J. et al. The global deterioration scale (GDS). An

- instrument for the assessment of primary degenerative dementia // *Am J Psychiatry*. 1982; 139: 1136–1139.
20. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *ArchNeurol*. 1996; 53: 441–448.
 21. Гаврилова С. И., Федорова Я. Б. и соавт. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 111(12): 16–20.
 22. Agnoli A., Bruno G., Fioravanti M. et al. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: *Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging*. Eds. R. Wurtman, S. Corkin, J. Growden, Boston, MA: Birkhauser. 1989; 649–654.
 23. Журавин И. А., Наливаева Н.Н. и соавт. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015; 115(12): 110–117.
 24. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009; 2: 44–50.
 25. Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В. и соавт. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполиipoproteина E (APOE) и различными формами болезни Альцгеймера // *Генетика человека*. 2001; 37 (4): 529–533.
 26. UKU (UKU Side-Effect Rating Scale, O. Lingjaerde, U.G. Ahlfors, P. Bech, 1987.

Methods of neurometabolic therapy in the prevention of cognitive deficits in relatives of 1 degree of kinship of patients with Alzheimer's disease

N.D. Selezneva, I.F. Roshchina, S.I. Gavrilova

The division of geriatric psychiatry, Department for the study of Alzheimer's disease and associated disorders FEDERAL NMHC

The relevance of the study is determined by the growing interest in recent decades to the relatives of patients with Alzheimer's disease (BA) as an object of clinical and genetic research. The need to study the features of the cognitive sphere in relatives of the 1st degree of relationship of patients with BA is due to the idea that long before the development of BA there may be specific cognitive features of mental activity, allowing to identify middle-aged people with an increased risk of BA.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive deficit, prevention.

АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

И.В. Колыхалов

Отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Москва

Поведенческие и психопатологические симптомы деменции (ППСД) являются важной группой некогнитивных симптомов при болезни Альцгеймера (БА) и других когнитивных нарушениях. Они включают психотические симптомы, аффективные расстройства и различные поведенческие нарушения. Выраженность ППСД коррелирует как с атрофическими, так и биохимическими изменениями в головном мозге больных БА. Применение психофармакотерапии признается необходимым для купирования ППСД, при этом существует единая точка зрения клиницистов и исследователей о необходимости сохранения осторожного баланса между пользой от купирования этих симптомов и теми опасностями, которые связаны с применением большинства психотропных препаратов у пожилых людей.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, деменция, поведенческие нарушения, антипсихотическая терапия.

Болезнь Альцгеймера (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых по своим медико-социальным последствиям заболеваний позднего возраста. Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание характеризуется ухудшением памяти, нарушением других высших корковых функций и утратой функциональных возможностей больных. Хотя большая часть исследований, посвященных БА, направлена на изучение и предотвращение когнитивного дефицита, в настоящее время признано, что поведенческие и психопатологические симптомы также важны при БА, поскольку их появление сильно коррелирует со степенью функциональных нарушений и когнитивным функционированием. Выполненные ранее эпидемиологические исследования показали, что клинически значимые поведенческие и психопатологические симптомы деменции (ППСД) наблюдаются у 61,0% из общей популяции пожилых пациентов [1]. Их распространенность у лиц с деменцией, находящихся

в стационарах, увеличивается до 80% [2]. У 9 из 10 больных БА на протяжении заболевания развивается по крайней мере один психотический или поведенческий симптом, а у 75% пациентов появляется два или более таких симптомов [2, 3]. Доминирует точка зрения о том, что поведенческие и психопатологические симптомы деменции являются важной группой некогнитивных симптомов БА и других деменций. Они включают психотические симптомы, аффективные расстройства и различные поведенческие нарушения. Их выраженность коррелирует как с атрофическими, так и биохимическими изменениями в головном мозге больных БА. Присутствие некогнитивных психических расстройств при БА часто ассоциируется с худшим прогнозом и более быстрым прогрессированием деменции [4, 5], а также значительно увеличивает прямые и косвенные затраты на уход [6]. Появление поведенческих симптомов при деменции приводит к эмоциональному дистрессу у ухаживающих лиц [7] и является значимым предиктором в снижении функциональной активности пациентов [8].

Применение психофармакотерапии признается необходимым для купирования психотических и поведенческих симптомов деменции. При этом существует единая точка зрения клиницистов и исследователей о необходимости сохранения осторожного баланса между пользой от купирования этих симптомов и теми опасностями, которые связаны с применением большинства психотропных препаратов у пожилых людей вообще и у лиц, страдающих деменцией в частности [9].

Систематические обзоры и метаанализы показали, что некоторые типичные нейрорептики [10] и атипичные антипсихотики [11] могут быть полезны в терапии ряда поведенческих и психотических расстройств, хотя величина этого эффекта ограничена и порой не превышает потенциальные неблагоприятные явления. Атипичные антипсихотики, наиболее широко использовались для терапии психотических симптомов при БА, но их применение часто было связано с серьезными неблагоприятными событиями, такими как

повышение риска смерти [12], развитие инсульта [13], падения [14] и нарастание когнитивных расстройств [15]. Антипсихотические препараты до сих пор активно используются при терапии поведенческих и психотических расстройств у больных с деменцией, особенно в учреждениях по уходу за больными деменцией. От 30 до 60 % пациентов с деменцией, проживающих в домах для престарелых в Европе и Северной Америке, получают антипсихотические препараты. О частоте их применения, в частности, свидетельствует высокая стоимость такой терапии, которая оценивается в 80 млн фунтов стерлингов в год только в одной Великобритании [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В связи с существованием неких разногласий при использовании антипсихотической терапии был проанализирован собственный опыт применения атипичных антипсихотиков (рисперидона и кветиапина), позволивший оценить их эффективность и безопасность при лечении психотических и поведенческих расстройств у больных БА. Анализ опыта использования атипичных антипсихотиков был проведен на группе из 52 пациентов с БА, имеющих некогнитивные психические расстройства и получавших терапию рисперидоном и кветиапином на протяжении 56 дней.

Рисперидон — это селективный моноаминергический антагонист с уникальными свойствами. Он обладает более высоким аффинитетом к серотониновым 5-НТ_{2А}, чем к дофаминовым D₂-рецепторам. Рисперидон связывается также с α₁-адренорецепторами и в меньшей степени с Н₁-гистаминовыми и α₂-адренорецепторами, но не обладает сродством к холинергическим рецепторам [17]. Установлено, что при использовании низких доз препарат обнаруживает выраженный центральный рецепторный антагонизм к серотониновым 5-НТ_{2А}-рецепторам. В то же время антагонизм по отношению к дофаминовым D₂-рецепторам носит дозозависимый характер. При применении более высоких доз возросший антагонизм к дофаминовым D₂-рецепторам перекрывает благоприятный эффект препарата в отношении экстрапирамидных симптомов, обусловленный антагонизмом к серотониновым 5-НТ_{2А}-рецепторам. Именно этим объясняется установленное в клинических испытаниях дозозависимое повышение частоты нежелательных экстрапирамидных симптомов рисперидона.

Было обнаружено также высокое или умеренно выраженное связывание с другими нейротрансмиттерными рецепторами, что очень важно для оценки переносимости препарата у пожилых людей. Так, блокада α₁-адренорецепторов ответственна за постуральную гипотензию, а с блокадой α₂-адренорецепторов и гистаминовых рецепторов связывают такие нежелательные эф-

фекты, как сонливость и заторможенность. Для того чтобы избежать гипотензии, доза рисперидона должна титроваться. Напротив, тот факт, что рисперидон не связывается с мускариновыми рецепторами, объясняет низкий риск центральных и периферических антихолинергических эффектов, что особенно важно для пациентов с деменцией.

Установлено, что рисперидон обнаруживает наименьшее сродство с ацетилхолиновыми рецепторами, даже по сравнению с другими атипичными антипсихотиками: клозапином и оланзапином, а следовательно, он должен иметь еще более низкую, чем у этих препаратов, вероятность вызывания нежелательных антихолинергических эффектов [18].

Кветиапин представляет собой производное дибензодиазепина с широким диапазоном аффинитета к различным подтипам рецепторов центральной нервной системы. Кветиапин имеет наибольшее сродство к 5-НТ₂-серотонинергическим рецепторам при относительно низком взаимодействии с дофаминовыми

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследованных групп больных

Показатель	Группы больных	
	Рисперидон	Кветиапин
Число больных	23	29
Пол		
мужчины	4	4
женщины	19	25
Медиана возраста (годы) Me [Q ₁ ; Q ₃]	71,0 [62,0; 78,0]	69,0 [64,0; 74,0]
Медиана возраста начала заболевания (годы) Me [Q ₁ ; Q ₃]	70,0 [61,0; 78,0]	68,0 [62,0; 72,0]
Длительность заболевания	2,0 [1,5; 6,0]	5,0 [3,0; 6,0]
БА с ранним началом	9	11
Показатель	Группы больных	
	Рисперидон	Кветиапин
БА с поздним началом	14	18
Тяжесть деменции		
мягкая	7	7
умеренная	9	14
тяжелая	7	8
MMSE	12,0 [9,0; 17,0]	12,0 [9,0; 18,0]
BEHAVE-AD	19,0 [13,0; 22,0]	16,0 [12,0; 19,0]
BEHAVE-AD нагрузка на лицо, ухаживающее за больным (баллы) Me [Q ₁ ; Q ₃]	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]

D₁- и D₂-рецепторами. Наряду с этим, по сравнению с классическими нейролептиками кветиапин обнаруживает низкий тропизм к мускариновым и α₁-адренергическим рецепторам [19]. Кветиапин проявляет избирательность к мезолимбическим и мезокортикальным дофаминовым рецепторам, которые считаются ответственными за развитие собственно антипсихотического эффекта. В отличие от большинства классических и некоторых атипичных антипсихотиков кветиапин оказывает минимальное влияние на нигростриальную дофаминовую систему, с которой связано развитие неврологических экстрапирамидных побочных симптомов. Все указанные свойства позволяют считать кветиапин эффективным антипсихотиком с относительно благоприятным профилем побочных эффектов.

Распределение больных по терапевтическим группам представлено в табл. 1. Возраст больных был от 49 до 88 лет. Значимых различий между двумя терапевтическими группами выявлено не было ни по одному из параметров, хотя медиана продолжительности заболевания на момент начала терапии была выше у пациентов БА, лечившихся кветиапином, по сравнению с больными получавшими рисперидон (соответственно 5 и 2 года), а выраженность некогнитивных психических расстройств была несколько выше в группе больных, лечившихся рисперидоном.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 6 фирмы StatSoft Inc. (США). Для описания выборочного распределения количественных признаков использовалась медиана (Me) и верхний (Q₁) и нижний (Q₃) квартили (интерквартильный размах). Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев U-критерия Манна-Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерий Вилкоксона для связанных групп. Различия считали достоверными при p < 0,05.

Оценка эффективности терапии производилась до начала лечения, на 7, 28 и 56 дни терапии по шкале поведенческой патологии при БА (BEHAVE-AD), а также для оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE.

Рисперидон назначали в дозе 0,5 мг/сут 2 раза в день не менее чем на два дня. Дальнейшее наращивание дозы проводили индивидуально с повышением дозы препарата на 0,5 мг/сут. Медиана дозы рисперидона составила 1,5 [1,0; 2,0] мг/сут.

Кветиапин назначался в начальной дозе 50 мг/сут (по 25 мг 2 раза в день). В течение последующих 7 дней доза повышалась до 100 мг/сут (по 50 мг 2 раза в день). Если на протяжении 7 дней улучшения в психическом состоянии не отмечалось, доза препарата повышалась (не более чем на 50 мг/сут). Медиана дозы кветиапина составила 100 [75,0; 100,0] мг/сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала терапии некогнитивные психические расстройства, оцениваемые по шкале BEHAVE-AD, по частоте симптомов были представлены в группе больных, леченных рисперидоном, следующим образом: бредовые расстройства выявлялись у 83,3 % больных, галлюцинации — у 41,6 %, нарушение активности — у 75,0 %, агрессивность — у 83,3 %, нарушение суточного ритма — 79,2 %, аффективные нарушения, тревога и фобии были установлены у 75,0 % больных. В группе больных, получавших кветиапин, бредовые расстройства выявлялись у 65,3 % больных, галлюцинации — у 42,3 %, нарушение активности — у 75,0 %, агрессивность — у 85,2 %, нарушение суточного ритма — 70,2 %, аффективные нарушения у 83 %, тревога и фобии были установлены у 89,0 % больных (рис. 1).

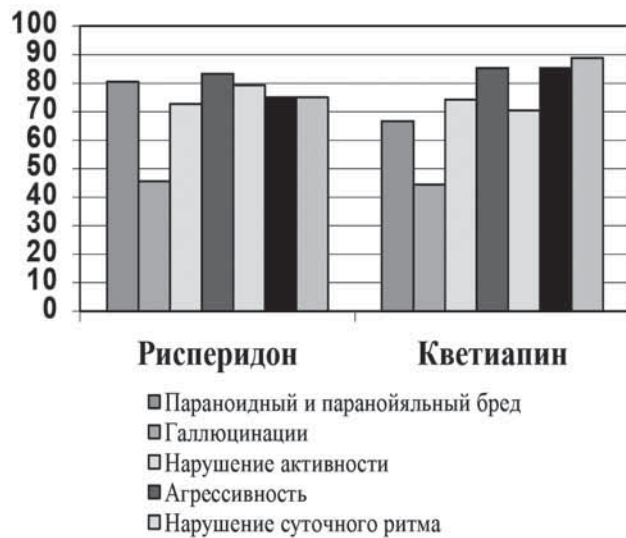


Рис. 1. Частота (в %) некогнитивных психических расстройств у больных БА до начала терапии (шкала BEHAVE-AD)

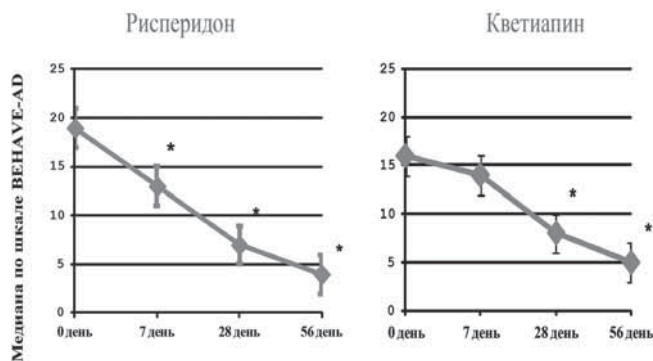
Тяжесть поведенческой и психопатологической симптоматики была сопоставима в группах больных БА, получавших рисперидон и лечившихся кветиапином (табл. 2), хотя в группе больных, получавших рисперидон, была более выражена агрессия, аффективные нарушения и тревога, а у пациентов, принимавших кветиапин, преобладало нарушение активности.

Улучшение в состоянии больных происходило за счет редукции поведенческих и психотических расстройств с одновременным снижением физической и моральной нагрузки на лиц, ухаживающих за больными.

В процессе терапии как рисперидоном, так и кветиапином установлена значимая редукция некогнитивных психических симптомов по шкале BEHAVE-AD (рис. 2). В группе больных, получавших рисперидон, значимая положительная динамика отмечалась уже с 7 дня лечения, тогда

Таблица 2
Выраженность некогнитивных психических расстройств по шкале ВЕНАВЕ-AD в терапевтических группах больных БА до начала лечения, Me [Q₁; Q₃]

Симптомы	Рисперидон	Кветиапин
Параноидные и паранойяльные бредовые расстройства	4 [2; 6]	4 [3; 6]
Галлюцинации	3 [2; 4]	2 [2; 3]
Нарушение активности	4 [2,5; 6]	5 [2; 7]
Агрессивность	4 [2; 6]	3 [2; 6]
Нарушение суточного ритма	2 [1; 2]	2 [1; 2]
Аффективные нарушения	3 [2; 4]	2 [1; 4]
Тревога и фобии	3 [2; 6]	2,5 [2; 4]



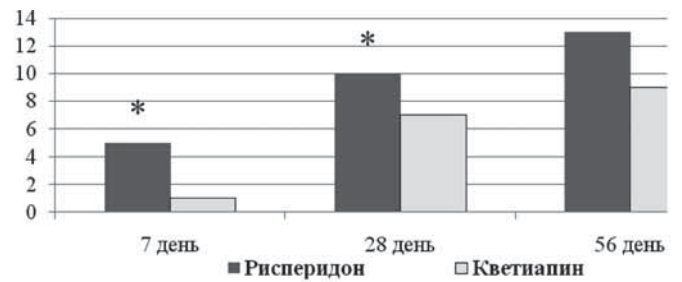
*Различия значимы по сравнению с 0 днем (p < 0,05).

Рис. 2. Динамика медианы выраженности некогнитивных психических расстройств (ВЕНАВЕ-AD) в результате терапии рисперидоном и кветиапином

как в группе больных, лечившихся кветиапином, значимые различия в динамике этих показателей выявлялись только с 28 дня терапии.

При оценке степени редукции поведенческих и психотических симптомов (по разности суммарных показателей шкалы ВЕНАВЕ-AD) отмечено более быстрое и значимое появление терапевтического эффекта при лечении рисперидоном по сравнению с кветиапином уже с 7 дня терапии, и подобные тенденции сохраняются и к 28 дню, к 56 дню различия в редукции этих показателей между рисперидоном и кветиапином становятся незначимыми (рис. 3).

Анализ отдельных групп симптомов, представленных в шкале ВЕНАВЕ-AD, показал, что к моменту окончания терапии достоверная положительная динамика отмечена по всему спектру наблюдавшихся некогнитивных психических расстройств, и их редукция по отношению к оценке на начало терапии была выше 50,0 % как при лечении рисперидоном, так и кветиапином (рис. 4).



*Различия между группами значимы (p < 0,05).

Рис. 3. Сравнение редукции выраженности некогнитивных психических расстройств по шкале ВЕНАВЕ-AD (разность суммарных показателей) в результате терапии рисперидоном и кветиапином

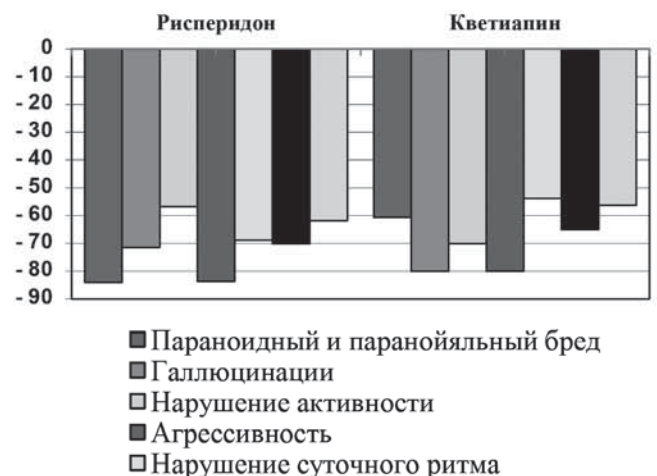
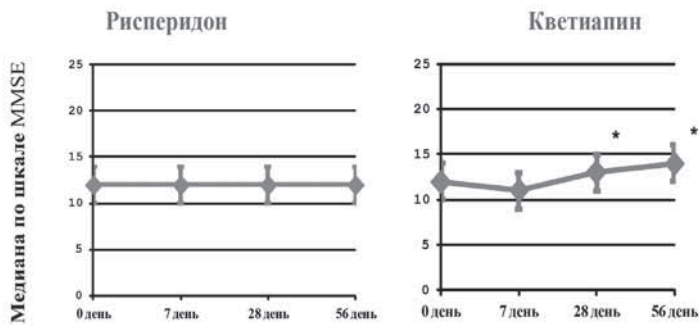


Рис. 4. Редукция (в %) некогнитивных психических расстройств (шкала ВЕНАВЕ-AD) у больных БА

При терапии рисперидоном такие показатели, как бредовые и галлюцинаторные расстройства, агрессия, депрессивные симптомы, редуцировались в диапазоне от 70 до 84 %, а при лечении кветиапином подобная редукция (70–80 %) отмечалась в отношении галлюцинаций, агрессивности и нарушения активности (рис. 4).

К 56 дню терапии как в группе больных, получавших рисперидон, так и в группе лечившихся кветиапином в связи с улучшением состояния больных были существенно снижены дозы обоих препаратов. При лечении рисперидоном медиана суточной дозы снизилась с 1,5 [1,0; 2,0] мг/сут до 1,0 [1,0; 1,0] мг/сут (p = 0,002569), а при терапии кветиапином соответственно медиана дозы снизилась со 100 [75; 150] мг/сут до 75 [50; 100] мг/сут (p = 0,013328). На момент окончания исследования у 10 пациентов (43,5 %), получавших рисперидон, и у 8 пациентов (27,6 %), получавших кветиапин, произошло снижение дозы антипсихотика по сравнению с начальной дозировкой, а у одного пациента, получавшего рисперидон, антипсихотик на момент окончания исследования был отменен.

Следует особо подчеркнуть, что в процессе терапии рисперидоном и кветиапином не отмечалось отрицательной динамики когнитивных показателей (по шкале MMSE). Наоборот, на 28 день и на момент окончания терапии отмечено значимое улучшение когнитивного функционирования в группе больных, лечившихся кветиапином (рис 5). При лечении рисперидоном состояние когнитивных функций оставалось стабильным.



*Различия значимы по сравнению с 0 днем ($p < 0,05$).

*Различия значимы по сравнению с 0 днем ($p < 0,05$).

Рис. 5. Динамика когнитивных симптомов (по шкале MMSE) в результате терапии рисперидоном и кветиапином

Нежелательные явления побочные явления наблюдались у 9 из 23 пролеченных рисперидоном больных, однако ни в одном случае серьезных нежелательных явлений не было. Следует отметить, что частота нежелательных явлений у больных, принимавших рисполепт в дозе 1,0 мг/сут, отмечалась в 2 раза реже по сравнению с больными, получавшими препарат в дозе 1,5 и 2,0 мг/сут (соответственно 25,0 и 50,0 % больных).

Наиболее частыми нежелательными явлениями были мышечная слабость, заторможенность и сонливость (у 6 больных). Указанные симптомы появлялись к концу 4 недели терапии, чаще всего на дозе рисперидона, превышающей 1,0 мг/сут, а после снижения дозировки препарата эти симптомы исчезали. У троих больных отмечена легкая скованность, гипомимия, которые возникали на 2–3 неделе терапии и оставались до конца терапевтического курса.

При терапии кветиапином побочные явления наблюдались у 5 из 29 пролеченных пациентов. В основном преобладала мышечная слабость (у 4 больных) и повышенная сонливость (у 2 больных) в дневное время. У одного больного была выявлена ортостатическая гипотензия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Некогнитивные психические расстройства являются одним из важных компонентов деменции при БА независимо от стадии заболевания. Хотя

по современным критериям диагностики БА синдром деменции определяется прогрессирующим когнитивным дефицитом, у большинства пациентов с БА на том или ином этапе заболевания появляются психотические или поведенческие расстройства. Эти расстройства значительно усиливают тяжесть заболевания и увеличивают нагрузку на лиц, ухаживающих за больными, поэтому трудно решать проблемы терапии деменции без должного лечения некогнитивных психических расстройств.

Немедикаментозные стратегии терапии, рекомендуемые в качестве первой линии помощи при этих симптомах, еще недостаточно изучены и имеют много сложностей при реализации в клинической практике [20]. В отдельных случаях легкие нарушения поведения у больных БА могут корректироваться с помощью психосоциальных методов или лично-ориентированного подхода, в котором подчеркивается необходимость учета индивидуальных особенностей больных и организации ухода, заинтересованного на их индивидуальных характеристиках.

Некогнитивные психические расстройства чрезвычайно осложняют жизнь как самого больного, так и ухаживающих за ним лиц, и порой антипсихотические препараты являются единственными средствами, способными повлиять на состояние пациента, если оно потенциально опасно для него или окружающих. Однако применение этих препаратов при деменции связывают с серьезными неблагоприятными явлениями. В 2005 г. FDA объявило запрет [21] на использование атипичных антипсихотиков среди пожилых пациентов с деменцией из-за высокого риска смертности. Из 17 плацебо-контролируемых исследований оланзапина, арипипразола, рисперидона и кветиапина у пациентов с ППСД 15 выявили повышенную смертность (примерно в 1,7 раза по отношению к группе плацебо). Но проблема повышенного риска смертности от применения типичных нейролептиков остается открытой и анализируется в ряде исследований. Так, L.S. Schneider и соавт. [12], проведя анализ исследований по атипичным антипсихотикам, куда был добавлен специальный анализ по галоперидолу, выявили, что риск смертности при применении традиционных нейролептиков был выше, чем при применении атипичных у пожилых пациентов с деменцией. Многие исследователи отдают предпочтение атипичным антипсихотикам по сравнению с типичными нейролептиками, так как они имеют более низкий уровень нежелательных явлений, особенно в отношении экстрапирамидных расстройств и антихолинергических симптомов.

Мы оценили эффективность и безопасность двух атипичных антипсихотиков у больных БА, имеющих некогнитивные психические расстройства. Рисперидон и кветиапин применялись в пределах диапазона суточных доз, рекомендо-

ванного экспертами в предыдущих исследованиях [22]. Опыт применения рисперидона и кветиапина показал хорошую эффективность обоих препаратов при лечении некогнитивных психических расстройств у больных БА, а также их хорошую переносимость пожилыми пациентами. При терапии рисперидоном значимо редуцировались бредовые и галлюцинаторные расстройства, агрессия и депрессивные симптомы, а при терапии кветиапином значимая редукция отмечалась в отношении галлюцинаторных расстройств, агрессии и нарушения активности. Терапевтический эффект от применения рисперидона оказался достоверно более быстрым в сравнении с кветиапином, но постепенно к окончанию второго месяца терапии различия в эффекте лечения становились незначимыми.

Ряд метаанализов, подводящих итоги изучения эффективности и безопасности атипичных антипсихотиков при лечении поведенческих и психотических расстройств у больных с БА, хорошо соотносятся с полученными нами результатами. Так, метаанализ C.G. Ballard и соавт. [23] включал 9 рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований. Полученные результаты свидетельствуют о том, что рисперидон и оланзапин имели умеренно выраженный, но значимый эффект при лечении агрессивности, при этом только рисперидон редуцировал психотические расстройства. Так как эти два препарата связывают с повышенным риском развития инсульта и экстрапирамидных побочных расстройств, авторы пришли к выводу, что их использование у пожилых больных с деменцией должно быть обусловлено значительной выраженностью поведенческих и психотических симптомов. Метаанализ I. Katz и соавт. [24] включал четыре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования рисперидона. Результаты показывают, что рисперидон хорошо редуцирует психотические симптомы у больных БА и его ответ ярче выражен у пациентов с более тяжелыми симптомами. По сравнению с группой плацебо пациенты, получавшие рисперидон, были более сонливы (18 % против 8 %, $p < 0,001$), и у них чаще отмечались экстрапирамидные нарушения (12 % против 6 %, $p < 0,01$).

В проспективном открытом 12-недельном экспериментальном исследовании [25] у пациентов с БА и психотическими расстройствами и агрессивным поведением было установлено, что после приема кветиапина в дозе от 50 до 150 мг у больных отмечалось значительное снижение бредовых расстройств, агрессии по шкале NPI как на 6, так и 12 неделе терапии. При этом не отмечалось значимого изменения показателей когнитивного функционирования по шкале ADAS-cog.

Наш опыт применения рисперидона и кветиапина при лечении больных БА с ППСД показал высокую эффективность и переносимость этих препаратов при лечении проанализированных в

предыдущих главах проявлений болезни на протяжении короткого (8-недельного) периода.

Антипсихотические эффекты рисперидона наступали значимо быстрее и были более выражены уже начиная с 7 дня лечения по сравнению с кветиапином. Однако к 8 неделе терапии эти различия становились менее выраженными и клинически незначимыми. Рисперидон оказывал большее влияние по сравнению с кветиапином на такие психопатологические симптомы, как бредовые расстройства и депрессивные симптомы, которые редуцировались в диапазоне 70–85 %. Кветиапин же в большей степени влиял на снижение бесцельной активности, которая редуцировалась на 70 %.

В процессе терапии рисперидоном и кветиапином не отмечалось отрицательной динамики когнитивных показателей (по шкале MMSE). На протяжении всего курса терапии не было отмечено серьезных нежелательных явлений, а присутствовавшие нежелательные явления легко корректировались изменением терапии (снижением дозы антипсихотика).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинические рекомендации по поводу применения антипсихотических препаратов сводятся к тому, что их следует назначать в максимально низких эффективных дозах и преимущественно на короткие периоды времени с постоянным контролем за их эффективностью и безопасностью. Всё вышесказанное дает основание для заключения о том, что рисперидон, применяемый в дозе 1–1,5 мг/сут, и кветиапин 75–100 мг/сут эффективны и безопасны для лечения психозов, симптомов агрессии и других поведенческих нарушений у пациентов с БА.

Литература

1. Lyketsos C.G., Steinberg M., et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging // *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708–714.
2. Sink K.M., Holden K.F., Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence // *JAMA* 2005; 293 (5): 596–608.
3. De Deyn P.P., Rabheru K., et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia // *Neurology* 1999; 53: 946–955.
4. Paulsen J.S., Ready R.E., et al. Neurobehaviors and psychotic symptoms in Alzheimer's disease // *J Int Neuropsychol Soc.* 2000; 6(7): 815–820.
5. Wadsworth L.P., Lorus N., et al. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum // *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; 34: 96–111.

6. Tampi R.R., Williamson D., et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia: part I — epidemiology, neurobiology, heritability, and evaluation // *Clin. Geriatr.* 2011; 19: 1–6.
7. Rocca P., Leotta D., et al. Neuropsychiatric symptoms underlying caregiver stress and insight in Alzheimer's disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord* 2010; 30: 57–63.
8. Scarmeas N., Brandt J., et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2005; 62 (10): 1601–1608.
9. Lawlor, B. The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia // *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997; 12: 519–527.
10. Lanctot K.L., Best T.S., et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia // *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (10): 550–561.
11. Schneider L.S., Tariot P.N., et al.; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease // *N. Engl. J Med.* 2006; 355 (15): 1525–1538.
12. Schneider L.S., Dagerman K., Insel P.S. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *Am J Geriatric Psych.* 2006; 14 (3): 191–210.
13. Herrmann N., Mamdani M., Lanctot K.L. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents // *Am. J Psychiatry* 2004; 61: 1113–1115.
14. Hien Le T.T., Cumming R.G., et al. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities // *J Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (8): 1290–1295.
15. Vigen C.L., Mack W.J., et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD // *Am. J Psychiatry.* 2011; 168 (8): 831–839.
16. Alanan H.M., Finne-Soveri H., et al. Use of antipsychotics in older home care patients in Finland // *Drugs Aging.* 2008; 25 (4): 335–342.
17. Pickar D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia // *Lancet* 1995; 345: 557–561.
18. Bhana N., Spencer C.M. Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia // *Drugs Aging.* 2000; 16 (6): 451–471.
19. Sailer C.F., Salama A.L. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic // *Psychopharmacology* 1993; 112: 285–292.
20. Covinsky K.E., Johnston C.B. Envisioning better approaches for dementia care // *Ann. Intern. Med.* 2006; 145 (10): 780–781.
21. FDA Public Health Advisory: Deaths With Antipsychotics in Elderly Patients With Behavioral Disturbances. Available at: <http://www.fda.gov/eder/drug/advisory/antipsychotics.htm>.
22. Masopust J., Protopopova D., et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr // Dis. Treat.* 2018; 14: 1211–1220.
23. Ballard C., Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD003476.
24. Katz I., de Deyn P.P., et al. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials // *Int. J Geriatr. Psychiatry.* 2007; 22 (5): 475–484.
25. Scharre D.W., Chang S.I. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002; 16 (2): 128–30.

Antipsychotic therapy for psychopathological and behavioural disorders in Alzheimer's disease

I.V. Kolykhalov

The division of geriatric psychiatry, Federal NMHC, Moscow

Behavioral and psychopathological symptoms of dementia (DED) are an important group of noncognitive symptoms in Alzheimer's disease (AD) and other dementia. These include psychotic symptoms, affective disorders and various behavioural disorders. The severity of PPSD correlates with both atrophic and biochemical changes in the brain of patients with AD. The use of psychopharmacotherapy is recognized as necessary for the relief of PPSD. At the same time there is a common point of view of clinicians and researchers about the need to maintain a careful balance between the benefits of relief of these symptoms and the dangers that are associated with the use of most psychotropic drugs in the elderly.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive impairment, dementia, behavioral disorders, antipsychotic therapy.

НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ЛЕВОДОПЫ/КАРБИДОПЫ/ЭНТАКАПОНА (СТАЛЕВО 200) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, ОСЛОЖНЕННОЙ МОТОРНЫМИ ФЛУКТУАЦИЯМИ

О.С. Левин¹, Н.Н. Яхно², И.Г. Смоленцева¹, Е.Е. Васенина¹, М.Р. Нодель², Т.К. Кулуа¹, О.А. Ганькина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

²ФГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

Препараты леводопы являются золотым стандартом лечения болезни Паркинсона (БП) на развернутых стадиях заболевания. Однако длительный прием леводопы часто приводит к развитию моторных флуктуаций, которые через 10 лет от начала лечения отмечаются у 80 % больных. Одной из возможностей коррекции резкого снижения двигательной активности на фоне истощения однократной дозы препарата является увеличение кратности приемов препаратов леводопы с сохранением исходной суточной дозы. Однако такой подход не всегда возможен в связи с трудностью приема препарата более 4 раз в день, а также недостаточной эффективностью более низких разовых доз. Новая лекарственная форма Сталево 200 позволяет при хорошем клиническом эффекте на проявления моторных флуктуаций и двигательные симптомы БП снизить кратность приема препаратов, а в ряде случаев и уменьшить суточную дозу леводопы, что приводит к улучшению общего состояния больных и продлению их активности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа, моторные флуктуации, расстройства движения.

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний. Данные о распространенности БП в Российской Федерации по результатам эпидемиологических исследований варьируют в зависимости от их дизайна, но по данным популяционных исследований составляет около 140 случаев на 100 тыс. населения, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1–2 %) [1, 2]. Учитывая тенденции к постарению населения и увеличению доли пожилых людей в популяции, в ближайшее десятилетие ожидается увеличение количества пациентов

с возраст-ассоциированными состояниями, в частности с БП, в 1,5–2 раза.

Золотым стандартом лечения БП остается леводопа, которая при относительно высокой эффективности в меньшей степени, по сравнению с другими группами средств, влияет на когнитивные и другие психические функции [2, 3]. Тем не менее на фоне текущего дегенеративного процесса и критического снижения численности нигростриарных нейронов, длительная терапия леводопой приводит к появлению дискинезий, моторных и немоторных флуктуаций. Через 10 лет от начала терапии леводопой эти осложнения отмечаются у 80 % пациентов и нередко являются основным фактором инвалидизации больных [3].

Одним из подходов к коррекции колебаний флуктуаций является сокращение интервала между приемами препарата и увеличение кратности приемов с сохранением общей суточной дозы. Однако эффективность этого метода ограничена и может снижать гарантированность эффекта леводопы, если ее доза попадает в пограничную зону, не всегда обеспечивающую «включение», особенно во второй половине дня.

Одной из возможностей продления эффекта леводопы является перевод со стандартного двухкомпонентного препарата (леводопа/ингибитор ДОФА-декарбоксилазы) на трехкомпонентный препарат леводопы, содержащий в своем составе не только ингибитор ДОФА-декарбоксилазы, но и ингибитор КОМТ, который ограничивает процесс метилирования, дополнительно увеличивая биодоступность препарата [3].

В настоящий момент на российском рынке доступны три лекарственных формы трехкомпонентного препарата леводопы Сталево, которые содержат 50, 100 и 150 мг леводопы (соответственно Сталево 50, 100 и 150). Данные лекарственные формы Сталево не всегда позволяют легко подобрать необходимую дозу леводопы [3].

Решением может быть комбинация трех- и двухкомпонентных препаратов, однако данный подход, «перегружая» схему лечения, приводит к снижению приверженности больных, а следовательно, к недостаточной эффективности терапии.

Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости терапии новой дозировки препарата Сталево® (леводопа/карбидопа/энтакапон — 200/50/200 мг) у пациентов с болезнью Паркинсона, осложненной феноменом «истощения дозы».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило проспективный многоцентровой характер, включало 60 пациентов с БП, осложненной моторными флуктуациями, которые были рандомизированы на перевод всех приемов двухкомпонентной леводопы на трехкомпонентный препарат леводопа/карбидопа/энтакапон — 200/50/200 мг. В исследование включались пациенты от 40 до 80 лет с установленным диагнозом БП согласно критерием Британского банка мозга [4], с наличием моторных флуктуаций и феноменом «истощения однократной дозы». Разрешенная доза двухкомпонентных препаратов леводопы составляла от 350 до 800 мг с кратность приема от 3 до 6 раз в сутки. В исследование не включались пациенты с деменцией, наличием психотических эпизодов на момент скрининга или в анамнезе, наличием тяжелой вегетативной недостаточности, а также больные БП после проведенных стереотаксических операций. Ограничением включения в протокол был прием препаратов с антидофаминергическим действием, наличие выраженных лекарственных дискинезий, а также серьезной соматической патологии.

Средний возраст пациентов составил $64,1 \pm 7,8$ лет, из включенных в исследование больных БП 51,7 % были женщины, 48,3 % мужчины.

Всем пациентам проводились:

- сбор анамнестических данных (сопутствующие заболевания, прием препаратов, время дебюта БП, длительность болезни, прием противопаркинсонических средств и др.);
- оценка выраженности симптомов паркинсонизма (шкала UPDRS I — III части, шкала Хен-Яр) [5, 6];
- опросник нарушения сна (PDSS) [7];
- шкала выявления моторных флуктуаций [8];
- шкала общего клинического впечатления пациента и врача [9];
- оценка разовых доз препаратов леводопы и кратности приемов;
- учет переносимости и безопасности исследуемого препарата.

Подавляющее большинство больных — 40 человек (66,7 %) находились на 3 стадии заболевания по шкале Хена и Яр (рис. 1).



Рис. 1. Распределение больных по стадиям заболевания (Хен-Яр)

Всем пациентам на этапе скрининга была проведена электрокардиограмма, учет сопутствующей патологии, а также развернутый набор лабораторных тестов (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ).

Из сопутствующих заболеваний, которые были выявлены у 40 пациентов (66,7 %), наиболее часто была представлена артериальная гипертензия, однако, учитывая возрастную популяцию, необходимо отметить, что клинически значимое повышение давления отмечено только у 22 человек (36,7 %) исследуемой популяции.

Средняя суточная доза леводопы у пациентов, включенных в исследование, составила $660,8 \pm 128,9$ мг с диапазоном от 450 до 800 мг с кратностью приема от 3 до 6 раз в сутки (рис. 2).

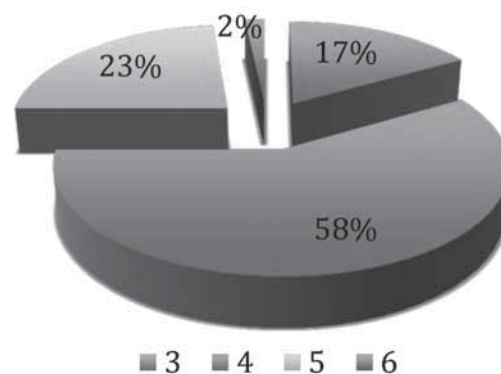


Рис. 2. Распределение пациентов по кратности приемов препаратов леводопы, р/сут

83 % пациентов на момент включения в исследование уже принимали препараты леводопы больше 4 раз в сутки, что в значительной степени ограничивало попытки уменьшения степени моторных флуктуаций за счет увеличения кратности приемов.

Помимо препаратов леводопы, из 60 пациентов, включенных в исследование, 58 больных БП (96,7 %) получали другую противопаркинсоническую терапию в различных комбинациях: 52 пациента (86,7 %) находились на терапии агонистами дофаминовых рецепторов, 44 человека (73,3 %) получали амантадины и 4 (6,7 %) — ингибиторы МАО-В (рис. 3).

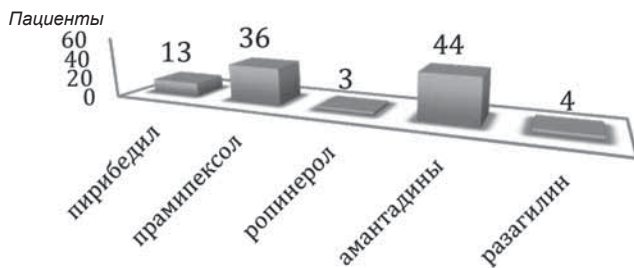


Рис. 3. Распределение пациентов по приему других классов противопаркинсонических средств

Чаще всего пациенты принимали более двух других классов противопаркинсонических средств, помимо препаратов леводопы, что свидетельствует о максимальном использовании различных терапевтических подходов для коррекции моторных флуктуаций у пациентов еще до включения в исследование.

У всех пациентов, прошедших этап скрининга, все приемы двухкомпонентного препарата леводопы были заменены на препарат Сталево с коррекцией однократной дозы на 200 мг по трехкомпонентному препарату и соответствующим подбором кратности приема для достижения эквивалентной первоначальному приему дозы леводопы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент включения в исследование у большинства пациентов отмечались множественные проявления моторных флуктуаций, которые в значительной степени ограничивали степень функциональной активности пациента. Так, по шкале выявления моторных флуктуаций большинство пациентов отмечали более 5 клинических проявлений, которые наступали в момент истощения дозы леводопы (рис. 4).

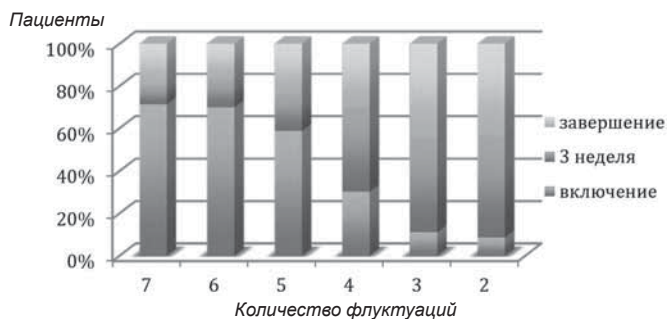


Рис. 4. Динамика количества проявлений моторных флуктуаций за время проведения исследования

Количество пациентов с 5 и более клиническими проявлениями моторных флуктуаций снизилось с 77 % при начале приема Сталево до 22 % пациентов к завершению исследования. Подавляющее большинство пациентов отмечало не более 2–3 симптомов off-периода.

Положительная динамика отмечена при всех видах моторных флуктуаций (рис. 5).

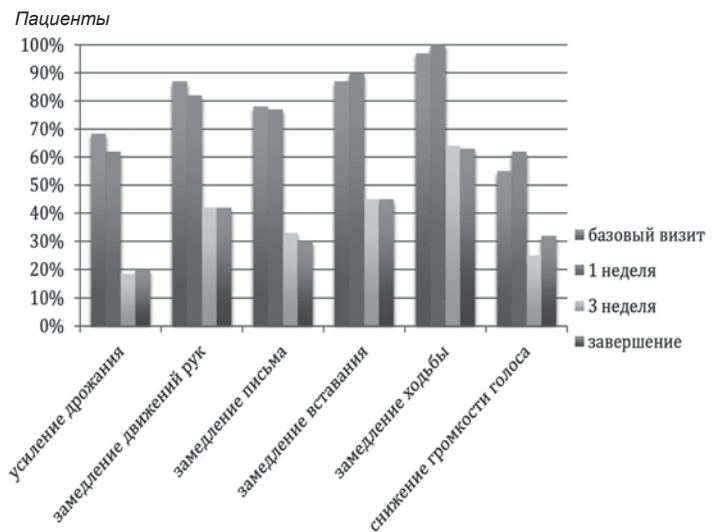


Рис. 5. Клинические проявления моторных флуктуаций у пациентов во время исследования

На фоне применения трехкомпонентного препарата уменьшение выраженности моторных флуктуаций отчетливо проявлялось к 3-й неделе лечения и сохранялось до завершения исследования. Необходимо отметить, что к визиту на 6-й неделе 15 % отмечали только одно клиническое проявление off-периода, а еще 15 % вообще не отмечали колебаний двигательного статуса.

Моторные симптомы, оцениваемые по III разделу шкалы UPDRS, также имели тенденцию к положительной динамике (рис. 6).

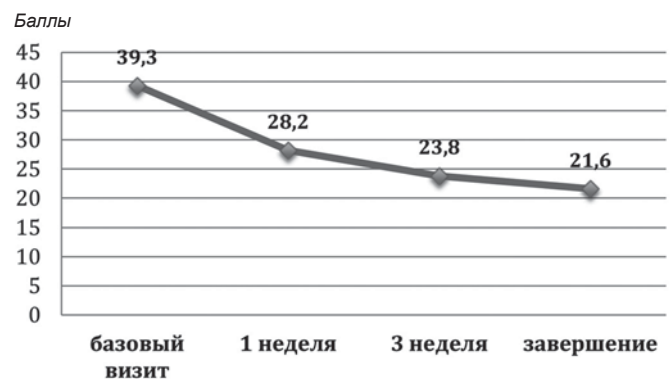


Рис. 6. Оценка моторных симптомов по III разделу шкалы UPDRS

После первой недели терапии оценка по данному разделу достоверно снизилась на 11 пунктов ($p < 0,05$) по сравнению с исходным баллом. В дальнейшем положительная динамика сохранялась, и к завершению исследования итоговая разница оценки до и после по III разделу шкалы UPDRS составила 17,6 балла.

По шкале общего клинического впечатления большинство пациентов и врачей отметили улучшение состояния (рис. 7).



Рис. 7. Оценка врачами и пациентами исследования состояния по шкале общего клинического впечатления

Оценки эффективности проведенной терапии со стороны пациента и врача в целом оказались схожи. Количество больных БП без динамики или с ухудшением состояния составило только 9 % по оценке самих пациентов, а при оценке врачом-исследователем отсутствие эффекта или негативная реакция была отмечена всего в 6 % случаев. В остальных случаях было отмечено улучшение состояния: больше чем у 50 % пациентов положительная динамика была отмечена как улучшение, у 12 % — как значительное улучшение.

Перевод на Сталево 200 мг за счет высокой однократной дозы повлиял на кратность приема леводопы.

Использование трехкомпонентного препарата с более высокими дозами леводопы (леводопа/карбидопа/энтакапон — 200/50/200 мг) позволило снизить количество принимаемых доз.

И если в начале исследования 10 пациентов (16,7 %) принимали 3 дозы леводопы, 35 пациентов (58,3 %) 4 дозы в сутки, 14 пациентов (23,3 %) принимали 5 доз леводопы в сутки, и 1 пациент (1,7 %) находился на 6-кратной схеме леводопатерапии, то к завершению исследования количество пациентов на 3-кратном приеме увеличилось до 29 пациентов (48,3 %), 4-кратно леводопу получали 28 человек (46,7 %). У всех пациентов с 5- и 6-кратным приемом (5 %) кратность удалось снизить до 3–4 раз в сутки (рис. 8).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

За время проведения исследования было зафиксировано 32 нежелательных явления у 16 пациентов. Наиболее часто отмечались дискинезии — 6 случаев (8,3 %), у 3 пациентов отмечена тошнота (5 %) у 3 человек (5 %) повышенная сонливость, кроме того у 2 пациентов отмечено усиление гипокинезии, остальные явления зафиксированы за время проведения исследования не более одного раза. Описанные нежелательные явления были оценены врачом-исследователем как легкие и умеренные, и ни одно из них не привело к выходу из исследования, не потребовало отмены препарата, но у 8 пациентов (13,3 %) потребовало изменения дозы исследуемого препарата.

В ходе проведения исследования было зафиксировано 4 серьезных нежелательных явления с досрочным выходом пациентов из протокола. В одном случае исследователями не отмечено связи с исследуемым препаратом (острый

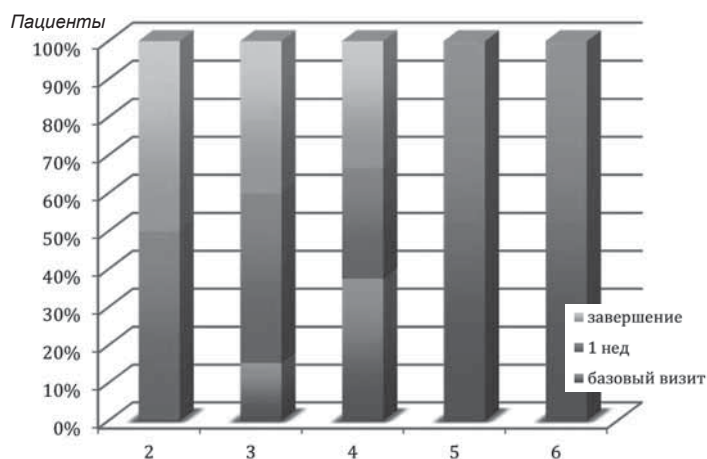


Рис. 8. Кратность приема препаратов леводопы, р/сут

тромбофлебит), в двух случаях на фоне перевода на трехкомпонентный препарат narосли явления гипокинезии, и в одном случае прием препарата был прекращен из-за выраженной сонливости. В целом по итоговым данным переносимость препарата может быть расценена как хорошая, подавляющее большинство нежелательных явлений разрешилось либо самостоятельно, либо путем незначительных изменений в дозе препарата.

Не было отмечено никаких значимых отклонений от исходных показателей по лабораторным и инструментальным данным, что говорит о безопасности изучаемой дозы Сталево.

ОБСУЖДЕНИЕ

Энтакапон, содержащийся в препарате Сталево, позволяет увеличить биодоступность леводопы на 50–80 %, что клинически выражается в увеличении продолжительности действия препарата, уменьшении моторных флуктуаций с увеличением суточного времени включения, а также уменьшении периодов выключения [1–3]. Применение трехкомпонентного препарата 3 раза в день может снизить тяжесть двигательных проявлений с увеличением повседневной активности больных, что в итоге приводит к улучшению качества жизни и уменьшению степени инвалидизации [10–16]. Несмотря на широкий диапазон возможных дозировок препарата Сталево (50, 100 и 150 мг), к сожалению, развернутые стадии болезни часто требуют назначения более высоких доз препаратов леводопы для коррекции двигательного дефицита. Максимальная доза в 150 мг вынуждала либо увеличивать количество приемов, либо комбинировать различные дозировки препарата Сталево для достижения необходимой суточной дозы. И тот и другой подход не выгоден как с учетом низкого комплаенса, так и с фармакоэкономических позиций, учитывая высокую стоимость препарата и необходимость большего количества суточных доз. Нами была проведена оценка эффективности и безопасности новой формы, недавно зарегистрированной на территории РФ, — Сталево 200. Хороший клинический эффект препарата был отмечен в уменьшении выраженности моторных флуктуаций, улучшении моторных функций, оцениваемых с помощью III раздела шкалы UPDRS. По общему клиническому впечатлению как исследователя, так и самого пациента от проведенной терапии, в 91–94 % случаев отмечено улучшение состояния, причем 65 % пациентов расценили положительную динамику как значительную или очень значительную (рис. 7), что говорит о высокой эффективности терапии. В целом полученные в нашей работе данные согласуются с результатами многочисленных работ, показавшими эффективность добавления к препарату леводопы ингибитора КОМТ. Эффективность новой дозы трехкомпонентного

препарата 200 мг была показана в серии наблюдений, в которых так же, как и по результатам данного исследования, отмечен положительный эффект Сталево на моторные флуктуации, двигательные проявления заболевания с увеличением повседневной активности больных и, как следствие, улучшением качества жизни [17]. С нашей точки зрения, наиболее значимым результатом проведенного исследования является то, что новая дозировка позволила при положительной клинической динамике добиться снижения кратности приема препарата, что является важным фактором приверженности терапии как пациентов, так и ухаживающих за ними лиц. У нескольких пациентов удалось добиться уменьшения и общей суточной дозы леводопы. Возможность снижения суточной дозы леводопы на 15–20 % при переводе на препараты леводопы в комбинации с ингибитором КОМТ неоднократно была показана в контролируемых исследованиях [18], однако в нашем исследовании данные тенденции отмечались не у всех пациентов и не достигали статистически достоверного уровня.

Показанная хорошая безопасность и переносимость препарата позволяют рекомендовать новую лекарственную форму Сталево® (леводопа/карбидопа/энтакапон — 200/50/200 мг) у пациентов с болезнью Паркинсона, осложненной моторными флуктуациями, которая позволяет снижать кратность приема препарата, повышать клиническую эффективность и комплаенс терапии.

Литература

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. — 5-е изд. — М.: Медпресс-информ, 2016. — С. 352.
2. Руководство по лечению и диагностике болезни Паркинсона / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. — М., 2017. — 336 с.
3. Левин О.С., Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Эффективность Сталево в лечении больных болезнью Паркинсона с моторными флуктуациями (клинико-фармакоэкономический анализ) // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2015. — № 1. — С. 16–21.
4. Gelb D., Oliver E. and Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease // *Archives of Neurology* 1999; 56 (1): 33. DOI: 10.1001/archneur.56.1.33.
5. Trudelle P. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) // *Kinesitherapie, la Revue* 2006; 6(51): 20–24. DOI: 10.1016/s1779-0123(06)74622-8.
6. Rabey J. and Korczyn A. The Hoehn and Yahr Rating Scale for Parkinson's Disease. *Instrumental Methods and Scoring in Extraparadidal Disorders*, 1995: 7–17. DOI: 10.1007/978-3-642-78914-4_2.
7. Trenkwalder C., Kohlen R., Hogl B., Metta V., Sixel-Doring F., Frauscher B., Hulsman J.,

- Martinez-Martin P. and Chaudhuri K. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2 // *Movement Disorders* 2011; 26 (4): 644–652. DOI: 10.1002/mds.23476.
8. Kleiner-Fisman G., Martine R., Lang A. and Stern M. Development of a Non-Motor Fluctuation Assessment Instrument for Parkinson Disease // *Parkinson's Disease*, 2011: 1–13. DOI: 10.4061/2011/292719.
 9. Clinical Global Impression Scales. (n.d.). *SpringerReference*. DOI: 10.1007/springer-reference_170110.
 10. Fung V. (). 448: Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone compared to levodopa/carbidopa // *Journal of Clinical Neuroscience* 2008; 15 (3): 359. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.07.059.
 11. Levodopa/carbidopa/entacapone. (2012). *Reactions Weekly*, &NA;(1414), p. 33. DOI: 10.2165/00128415-201214140-00111.
 12. Pouloupoulos M. (2009). Carbidopa/levodopa/entacapone: the evidence for its place in the treatment of Parkinsons disease. *Core Evidence*, p.1. DOI: 10.2147/ce.s7031/.
 13. Muller T. (2009). Levodopa/carbidopa and entacapone in the treatment of Parkinsons disease: efficacy, safety and patient preference // *Patient Preference and Adherence*, p.51. DOI: 10.2147/ppa.s4084.
 14. Eggert K., Skogar O., Amar K., Luotonen L., Kuoppamaki M., Leinonen M., Nissinen H. and Oertel W. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearing-off: efficacy, safety and feasibility — an open-label, 6-week study // *Journal of Neural Transmission* 2009; 117 (3): 333–342. DOI: 10.1007/s00702-009-0344-4.
 15. Myllyla V., Haapaniemi T., Kaakkola S., Kinunen E., Hartikainen P., Nuutinen J., Rissanen A., Kuopio A., Jolma T., Satomaa O. and Heikkinen H. Patient satisfaction with switching to Stalevo: an open-label evaluation in PD patients experiencing wearing-off (Simcom Study) // *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 114 (3): 181–186. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00703.x.
 16. Damier P. Evidence for the Use of Levodopa–Carbidopa–Entacapone (STALEVO) to Improve Motor Fluctuations in Parkinson's Disease // *European Neurological Review* 2008; 3 (2): 37. DOI: 10.17925/enr.2008.03.02.37.
 17. Sethi K., Hauser R., Isaacson S. and McClain T. Levodopa/carbidopa/entacapone 200/50/200 mg (Stalevo® 200) in the treatment of Parkinson's disease: a case series // *Cases Journal* 2009; 2 (1): 7134. DOI: 10.4076/1757-1626-2-7134.
 18. Linazasoro G., Kulisevsky J. and Hernandez B. Should levodopa dose be reduced when switched to stalevo? // *European Journal of Neurology* 2008; 15 (3): 257–261. DOI: 10.1111.

A new L-DOPA/Carbidopa/Entacapone (Stalevo 200) preparation in patients with Parkinson's disease complicated by motor fluctuations

¹Levin O.S., ²Yakhno N.N.,
¹Smolenceva I.G., ¹Vasenina E.E.,
²Nodel M.R., ¹Kulua T.K., ¹Gankina O.A.

¹Russian medical academy of continued medical education

²The First Moscow medical university

Levodopa is still the “golden” standart of Parkinson's disease (PD) treatment at advanced stages. However, long-time levodopa therapy causes motor fluctuations that are observed in 80 % of patients after 10 years of therapy. One of the possibilities for sharp decrease in motor activity correction on the background of single dose wearing off is increasing the frequency of levodopa preparations intake while maintaining baseline total daily dose. This approach however is not always possible due to difficulty of taking the drug more than 4 times a day and also insufficient efficacy of lower single doses. A new Stalevo 200 preparation, while having a good clinical effect on motor fluctuations manifestation and motor PD symptoms, allows for decrease of single drug dose as well as decrease of total daily dose of levodopa in some cases, which leads to increase in general status of the patients and prolongation of their activity.

Keywords: Parkinson's disease, levodopa, motor fluctuations, movement disorders.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАССТРОЙСТВ ЛИЧНОСТИ В ПЕРИОД АДОЛЕСЦЕНЦИИ

А.Г. Головина

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

В работе на примере контингента подросткового кабинета ПНД анализируется ряд проблем, связанных с психопатологической диагностикой расстройств личности в период adolescence.

Ключевые слова: подростки, психические расстройства, патология личности.

В предыдущей статье было начато обсуждение проблем, связанных с диагностикой патологии личности на этапе adolescence¹. Поскольку вопрос о важности ее изучения, особенно в контексте выявленного экспоненциального увеличения распространенности расстройств личности (РЛ) в подростковых контингентах, отмеченный российскими исследователями [5, 11], уже рассматривался, остановимся на некоторых частных аспектах трудностей, с которыми сталкиваются подростковые психиатры в ходе своей работы.

В качестве иллюстрации рассмотрим результаты нескольких отечественных исследований. В.Г. Бухаров и И.Р. Семин [3] обсуждали динамику распространенности РЛ среди призывников Томской области, выявив их в 2003 г. у 61,2 % контингента лиц призывного возраста с психической патологией. Наиболее часто диагностировались эмоционально неустойчивое (60,7 %) и инфантильное (17,8 %) РЛ. Однако в тот же период (2007) Т.В. Глушко [4] отмечает как наиболее частые аналогичные варианты РЛ у подростков-допризывников, проживавших в Томске и Томской области, в ином соотношении (соответственно в 42,3 % и 41,6 % случаев). При этом автор диагностирует меньшую частоту тревожного и смешанного РЛ, не обнаруживая среди обследованных таких распространенных вариантов патохарактерологических девиаций, как РЛ круга шизофрении (шизоидных, шизотипических), а также истерических. Отсутствие патологии личности, относящейся к кластеру А (эксцентричному), противоречит имеющимся статистическим данным. Так, S. Torgersen [13] указывает на распространенность шизоидного РЛ 0,9 % для общей популяции, для клинических выборок — 2,2 %. Не исключено, что подобный результат связан

с особенностями анализируемого контингента: юноши, обследованные в условиях стационара и, возможно, впервые попавшие в поле зрения психиатра лишь в период решения вопроса о годности к воинской службе. Пациенты же с патохарактерологическим складом, родственным шизофрении (за исключением, пожалуй, параноидного, чьи свойства полностью проявляются по минованию пубертата), демонстрируют свои базовые особенности уже к 3–4 годам на этапе второго возрастного кризиса (кризиса трех лет), совпадающего с необходимостью активной социализации [6, 8]. За счет проявлений социальной дезадаптации, наличия дополнительной симптоматики (фобий, obsessions, психопатоподобных, соматоформных, аффективных нарушений) такие больные наблюдаются у психиатра с детства [1]. Что касается отсутствия в обсуждаемой работе пациентов с истерическим вариантом патохарактерологических девиаций, то не исключено, что проявления свойств других форм, относящихся к драматическому кластеру, на этапе подростничества затруднили их выявление.

Косвенно это подтверждается тем, что в работе В. Г. Бухарова и И.Р. Семина [3], проведенной на сходном материале в том же регионе, лица с шизоидным РЛ составили 3,9 % от всех пациентов с выявленной личностной патологией, с параноидным — 1,2 %, истерическое же РЛ диагностировано в 2 % случаев. Кроме того, спектр патохарактерологических девиаций, обнаруженных этими исследователями, был широким и включал практически все категории, перечисленные в МКБ-10.

В работе Н.В. Буравцовой и соавт. [2] отмечено наличие среди юношей призывного возраста таких редко диагностируемых вариантов, как нарциссическое РЛ (около 6 %), в этой же работе показано преобладание пациентов с пограничным РЛ (по основным критериям практически совпадающее с эмоционально неустойчивым) — 40 %. Выявлено также в 3 % случаев параноидное РЛ (в исследовании речь шла о лицах 18–23 лет), не характерное для лиц подросткового возраста и обычно диагностируемое начиная с 24–25 лет [10]. При этом авторы не отмечают среди обследованных ни одного случая инфантильного РЛ.

Обсуждая нарциссическое РЛ, встречающееся у взрослых в общей популяции в 1 % случаев, в клинических же выборках — в диапазоне

¹ См: А.Г. Головина. К проблеме расстройств личности в подростковом возрасте // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2018. — № 1. — С. 17.

2–16 % [13], нельзя не уточнить, что его диагностика на этапе adolescence представляет определенную сложность. Характерные для указанного склада свойства — самонадеянность, высокомерие, убежденность в собственных ценности и превосходстве над окружающими, уникальности и будущей успешности в сочетании с повышенной гневливостью, завистливостью, склонностью к провокациям могут быть проявлением истеро-возбудимых черт в сочетании с недостаточностью критики, присущей незрелому индивидууму, особенно если речь идет о лицах гипертимного полюса. Все эти особенности бывает трудно адекватно оценить у заведомо несформировавшейся личности, находящейся в периоде adolescence.

Что касается инфантильного расстройства личности, то пациентам, страдающим им, в подростковом возрасте присущи легкость формирования истерических реакций с бурным выражением обиды, гневом, агрессией, слезами при малейших ограничениях и запретах, излишняя «детскость» не только в привычках, манере держаться, но и в характере мышления, способах решения проблем, чрезмерности в проявлениях своих чувств [7, 9]. Однако более выраженная психологическая незрелость, характерная для подростков с психическими нарушениями в сравнении с их здоровыми сверстниками, затрудняет диагностику указанной патологии до достижения взрослого возраста, так как катамнестическое проследивание указывает на значительную долю ошибок при ранней постановке данного диагноза. Кроме того, в МКБ-10 оно классифицируется в рубрике F60.8 (другие специфические РЛ), которую ряд специалистов, даже работающих со взрослыми пациентами, предпочитают не использовать или применяют крайне редко.

Приведенные данные свидетельствуют о соответствующей клинической реальности сложности адекватной дифференциально-диагностической оценки патологии личности в подростковом возрасте.

Цель работы: уточнение типологических вариантов, их количественных соотношений, а также погрешностей в диагностике расстройств личности у подростков, обращающихся в подростковый кабинет ПНД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные клинико-катамнестического, патопсихологического обследования 105 пациентов подросткового кабинета ПНД № 13 г. Москвы (79 юношей, 26 девушек 15–17 лет, средний возраст $16,2 \pm 0,8$ года), наблюдавшихся в 2011–2017 гг. по поводу РЛ.

Критериями включения были: диагноз расстройства личности, возраст 15–17 лет, информированное согласие пациента и его законных представителей на интервью.

Критериями не включения являлись: наличие эндогенного процесса, тяжелой текущей сомато-неврологической патологии, выраженных форм умственной отсталости, а также варианты личностной патологии, этиологически ассоциированные с органическим дефектом, включенные в раздел F07 как относящиеся к группе приобретенных аномалий личности, имеющих ряд отличий от конституциональных феноменов и нуждающихся в отдельном обсуждении.

Представленность в данном контингенте РЛ в целом сохраняется примерно на одном уровне последние 15 лет и составляет в среднем 8 %. При этом выявлено существенное видоизменение соотношения различных типов РЛ у подростков, обратившихся в ПНД, — доля РЛ шизофренического спектра возросла за этот же период более чем в 2 раза.

Анализ типологической принадлежности РЛ, диагностированных у пациентов, показал, что заметно преобладало шизотипическое личностное расстройство (F 21.8), — оно выявлено у 41 больного (36 юношей, 5 девушек — 39 %), кроме того, у 14 (11 юношей, 3 девушки — 13,3 %) выявлено шизоидное расстройство личности (F 60.1). Таким образом, в целом личностная патология круга шизофрении составила 52,3 %. На втором месте (15 случаев: 10 юношей, 5 девушек — 14,3 %) оказалось смешанное (F 61.0) РЛ. Эмоционально неустойчивое (F 60.3) РЛ было представлено 12 случаями (8 юношей, 4 девушки — 11,4 %), примерно с такой же частотой встречалось истерическое РЛ (F 60.3) — у 11 человек (3 юноши, 8 девушек — 10,5 %). Заметно более редкими оказались тревожное РЛ (F 60.3) — у 7 пациентов (5 юношей, 2 девушки — 6,7 %) и ананкастное РЛ (F 60.5) — у 5 (все юноши — 4,8 %).

Соотношение юношей и девушек составило 3:1 и отражает как заметное преобладание лиц мужского пола в контингенте подросткового кабинета ПНД, так и их большую подверженность личностной патологии круга шизофрении, составившей среди обследованных чуть более половины — 52,3 %. Безусловно, в общей популяции сверстников эти показатели будут иными, кроме того, типологические варианты окажутся многочисленнее.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всех больных объединяла особая, им присущая, стойкая дисгармоничная совокупность характерологических свойств и паттернов поведения, проследивавшаяся с детства, определявшая склад личности и воспринимавшаяся индивидуумом как эго-синтонная. Клиническая картина у обследованных отличалась полиморфизмом. Отличавшим больных с детских лет личностным чертам (интровертированности, эмоциональной невыразительности у лиц шизоидного склада, склонности к драматизации, полизависимости,

эгоцентричности у подростков с характерологическими нарушениями истерического кластера) в пубертате присоединялись разнообразные психопатологические феномены, нередко сочетавшие полиморфизм и клиническую незавершенность нарушений с синдромологической предпочтительностью. Это были аффективные расстройства, поведенческие девиации, в ряде случаев достигавшие уровня кондуктивных/конвенциональных нарушений; неврозоподобные, в том числе и реактивные, образования. Часто у подростков, вне зависимости от конкретной типологической принадлежности РЛ, обнаруживались астенические, тревожно-фобические, обсессивные, дисморфические, соматоформные и психосоматические симптомокомплексы, когнитивные, а также волевые нарушения, нередко маскировавшиеся психопатоподобной симптоматикой. Выявлялись аномалии психологического (различные варианты психического инфантилизма), психосексуального развития (нарушение темпов, стереотипов полоролевого поведения, искажения при выборе объектов влечений) в виде ретардации/опережения. Восприятие собственной личностной дисгармонии как эго-синтонного свойства, недостаточность у больных критики к проявлениям иных психических нарушений обуславливало слабую заинтересованность в получении специализированной помощи, нередко — неправомерный отказ от нее. Это влекло за собой невысокое качество жизни даже при нивелировании проявлений аномальных черт личности по минованию этапа адолесценции, на который приходился период декомпенсации, вследствие упущенных возможностей получения образования в соответствии с интеллектуальным потенциалом и запросами личности, приобретения высокого профессионального статуса, формирования прочных интерперсональных связей.

Подробный психопатологический анализ каждого из обнаруженных типологических вариантов РЛ не входил в задачу данной работы и требует отдельного подробного обсуждения, поэтому остановимся лишь на рассмотрении диагностических погрешностей.

В большинстве случаев (80 — 76,2 %) пациенты наблюдались психиатром с детства, лишь 25 из них (23,8 %) впервые обратились к психиатру в подростковом возрасте (15–17 лет), когда корректно было вынести обоснованное диагностическое суждение о наличии у больного патохарактерологических особенностей, достигающих уровня РЛ.

Анализ полученных данных показал, что у 9 пациентов, наблюдавшихся психиатром с детства, диагностике РЛ предшествовали иная нозологическая квалификация имевшихся расстройств. У всех этих пациентов диагноз ставился, исходя из наличия психопатологической симптоматики, определявшейся у пациента на этапе первичного обращения. В 4 случаях речь шла о шизотипи-

ческом личностном расстройстве. Больных с раннего возраста отличала характерная чуждаковатость, неестественность всего облика, эмоциональная холодность, отсутствие детской живости в поведении и реакциях, неловкость в общении, особенно ярко проявлявшаяся в неумении и нежелании ладить со сверстниками, бестактность, неуместная прямолинейность. Стремление дистанцироваться от окружающих с восприятием пребывания в обществе (включая семейный круг) как утомительной и тягостной необходимости сочеталось у них с симбиотической привязанностью к одному из родных (матери). Существование выраженных, стойких церебралитических нарушений, аффективная неустойчивость, некоторая примитивность, связанная с невысоким уровнем интеллекта (на уровне низкой популяционной нормы для данного возраста) в детском возрасте позволили расценить пациентов как страдающих непсихотическими органическими расстройствами, часть проявлений патологических личностных свойств отнести к симптомам астении. Личностные особенности в этих случаях квалифицировались как второстепенные, лишь с началом пубертата, когда органические расстройства обнаружили тенденцию к компенсации, сохранявшиеся патохарактерологические особенности дали основания для изменения диагностической категории. У одного пациента с тревожным РЛ и у двоих с истерическим разнообразная соматоформная симптоматика первоначально расценивалась как проявление невротических нарушений. Двое больных (один — с эмоционально неустойчивым, другой — со смешанным РЛ), проявлявшие импульсивность, агрессивность, расторможенность (включая влечения), склонность к группированию с асоциальными сверстниками, раннему началу курения, употреблению алкоголя, психоактивных веществ, истинному делинквентному поведению, прогулам/отказам от посещения школы, учебы вообще, в течение нескольких лет наблюдались с диагнозом «органическое расстройство личности и поведения».

Говоря об ошибках и трудностях диагностического процесса, необходимо отделять их от случаев (частых в практике детско-подростковых психиатров), когда выносится предварительное суждение, если необходимо длительное катамнестическое прослеживание для уточнения нозологической природы состояния или в случаях однократного осмотра / кратковременного наблюдения, не позволяющего сделать обоснованное заключение. Кроме того, бывает необходимо использовать реабилитационный диагноз, выставляющийся в интересах пациента, например, для обеспечения ему более широких социальных возможностей. Понятно, что при этом больной фигурирует в данных официальной статистики в иной нозологической рубрике, чем должен, что затрудняет сравнение эпидемиологических показателей.

ВЫВОДЫ

Значительная доля расстройств личности, стабильно присутствующих в контингенте пациентов подросткового кабинета ПНД, подтверждает высокий уровень распространенности обсуждаемых нарушений. Справедливо также неоднократно высказанное авторитетными исследователями, занимающимися данной проблематикой [7, 9, 10], положение о том, что, с учетом их тенденции существования (с началом в детстве, наиболее яркими клиническими проявлениями в подростково-юношеском возрасте), психиатрам и клиническим психологам, оказывающими помощь пациентам, находящимся на этих этапах развития, должно уделять им особое внимание.

При анализе патологии личности в период адолесценции следует учитывать концепцию психопатологии развития [14], позволяющую объяснить формирование различных личностных черт, а соответственно, и личностной патологии в несовпадающие возрастные периоды. С позиций этой теории также, вероятно, следует рассматривать определенную пластичность личности до достижения ею взрослости с отмечаемой иногда сменой на определенном этапе развития индивидуума ведущего психопатологического радикала, для чего последние годы ряд исследователей предлагают использовать термин «нозология развития» [12]. Возможно, на этом пути удастся найти более точные инструменты для диагностики личностных аномалий на этапе взросления.

Неоднозначная, противоречивая и явно недостаточная, если судить по малочисленности работ, информация об эффективности предлагаемых различными авторами терапевтических мероприятий (биологических, психодинамических, психосоциальных) для лиц детско-подросткового возраста свидетельствует о необходимости проведения дальнейших разработок и в этой области.

Литература

1. Борисова Д.Ю. Социальная адаптация подростков с шизоидным расстройством личности (клинико-катамнестическое исследование): автореф. дисс. ... канд. мед наук. — М., 2007. — 24 с.
2. Буравцова Н.В., Сычева Т.Ю., Маршируева И.Б. Особенности проявления личностных расстройств у юношей призывного возраста // Международный научно-исследовательский журнал. — 2017. — № 4 (58). — С. 154–156.
3. Бухаров В.Г., Семин И.Р. Сравнительная клиническая характеристика призывников с расстройствами личности (по материалам стационарной военно-психиатрической экспертизы) // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 4. — С. 142–146.
4. Глушко Т.В. Формирование личностных расстройств у юношей допризывного и призывного возрастов (клинико-динамические

и реабилитационные аспекты: автореф. дисс. ... канд. мед наук. — Томск, 2007. — 34 с.

5. Голдобина О.А., Семке В.Я., Трешутин В.А. Тенденции состояния психического здоровья населения крупного агропромышленного региона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — № 12. — С. 42–45.
6. Зверева Н.В. Возрастные кризисы и проблема психопатологии развития детей и подростков // Вопросы психического здоровья детей и подростков. — 2013. — № 2 (13). — С. 51–59.
7. Кернберг О.Ф. Тяжелые личностные расстройства: стратегии психотерапии. — М.: Независимая фирма «Класс», 2000. — 464 с.
8. Крайг Г., Бокум Д. Психология развития. — 9-е изд. — СПб.: Питер. — 944 с.
9. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика: понимание структуры личности в клиническом процессе. — М.: Независимая фирма «Класс», 2001. — 480 с.
10. Смулевич А.Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств. — М: Медпресс-информ, 2009. — 208 с.
11. Ходырева Е.А., Чуркин А.А. Динамика показателей распространенности непсихотических психических расстройств среди детей и подростков в возрасте 0–14, 15–17 лет в г. Москве в 2000–2009 гг. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2012. — № 2. — С. 15–21.
12. Strofe L.A., Egeland B., Carlson E., Collins W. The Development of the person The Minnesota Study of Risk and Adaptation from Birth to Adulthood. — NY: Guilford Press. — 2005. — 384 p.
13. Torgersen S. Epidemiology. In: T.A. Widiger (ed.) The Oxford handbook of the personality disorders. — Oxford: University Press. — 2012, Del. 2, k. 9. — P. 186–205.
14. Rutter M. Strofe L. A. Developmental psychopathology: Concepts and challenges // Development and Psychopathology 2000; 12: 265–296.

Difficulties in diagnosis of personality disorders during adolescence

A.G. Golovina

Mental Health Research Center, Moscow

The paper analyzes a number of problems associated with the psychopathological diagnosis of personality disorders in the period of adolescence on the example of the contingent of the adolescent HDPE Cabinet.

Keywords: adolescents, mental disorders, pathology of the personality.

СТРУКТУРИРОВАНИЕ ПЕРЕЖИВАЕМЫХ ЭМОЦИЙ: КОМПЛЕКС ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ

Д.Н. Ефремова,

канд. психол. наук, медицинский психолог,
ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ, отделение неврологии с восстановительным лечением ЦКБ РАН,
доцент кафедры нейро- и патопсихологии РГГУ, Москва

Структурирование переживаемых эмоций является неотъемлемой составляющей терапевтического процесса. Предлагаемый комплекс психологических занятий — это адаптация классического метода арт-терапии к требованиям современного восстановительного процесса, которая позволила реализовать как базовую идею арт-терапии о рефлексии и проработке переживаемых эмоций, позволяющих снизить выраженность уровня алекситимии, так и повысить уровень состояния когнитивных функций участников. Данный вариант арт-когнитивного тренинга хорошо показал себя как при реализации в стационарном режиме пребывания пациента, так и в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: алекситимия, арт-терапия, гнозис, праксис, рефлексия, транскортикальный.

Комплекс психологических занятий позволяет структурировать переживаемые эмоции пациентов в силу специально подобранных упражнений (принципы нейропсихологического восстановления психических функций), способствует нормализации совместной работы правого и левого полушарий головного мозга, активизации интеллектуального потенциала и поддерживает базовые процессы саморегуляции деструктивных эмоциональных состояний. Отсутствие ограничений по возрасту, основному заболеванию, уровню образования позволило встроить арт-когнитивный тренинг в систему реабилитации больных с неврологической, психосоматической, психиатрической патологией.

Тема 1. Формирование навыка осознания переживаемых эмоций

Цель занятия: формирование навыка осознания переживаемых эмоций (вербализация, визуализация, осмысление).

Приветствие. Знакомство психолога с группой. Представление участников. Обсуждение правил группы. Обсуждение самочувствия, активности, настроения участников.

Психолог: «На этом тренинге мы узнаем, что можно выражать свои эмоции, используя цвет, форму и расположение предметов».

Обсуждение самочувствия, активности настроения участников. Поощрение участников к рассуждению о способах выражения своих эмоций.

Психолог: «На этом тренинге мы попробуем выражать свои эмоции, используя цвет, форму и расположение предметов».

Рассуждения участников о способах выражения эмоций.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Темой нашего тренинга является изображение настроения в виде сочетания цвета, формы и расположения фигур в пространстве и относительно друг друга».

Упражнение 1. Рассмотрите работу русского художника Н.А. Удальцовой (рис. 1) и перечислите все объекты, которые вы видите. Каждый участник дает ответ, на поставленный вопрос.

Упражнение 2. Составьте предложение о расположении фигур, используя предлоги, записанные на доске (на, из-под, за, над, в, перед). Например: **На** синем треугольнике нарисован



Рис. 1. Н.А. Удальцова. Композиция. 1916 г., Кёльн

красный круг. Или **из-под** желтого четырехугольника виден красный круг. Или **за** красным кругом изображен синий треугольник. Опрашивается каждый участник.

Упражнение 3. Нарисуйте сначала правой рукой фигуры, изображенные на этой композиции, затем левой рукой.

Упражнение 4. Подумайте, какие черты характера, переживаемые эмоции, настроения можно выразить в виде этих фигур.

Упражнение 5. Составьте, пожалуйста, небольшой рассказ о настроении человека, опираясь на изображенный рисунок.

Разминка. Упражнение на развитие транскортикальной функции.

Упражнение 6. Представьте себя или знакомого вам человека. Определите характерные для него эмоциональные состояния.

Упражнение 7. Выберите три цвета, которые, по вашему мнению, соответствуют определенному настроению, эмоциям, чертам характера этого человека.

Упражнение 8. Составьте план, по которому вы будете сейчас создавать настроение этого человека, какую фигуру нарисуете вначале, а какую в конце.

Упражнение 9. Произнесите программу своих действий мысленно, постарайтесь услышать себя.

Психолог: «Внимательно посмотрите на изображение. Постарайтесь его запомнить. Я сейчас уберу рисунок. Ваша задача — выполнить свой вариант этого рисунка, который отразит характер вашего настроения (знакомого человека) в данный момент времени. (Участники изображают на своих листах настроение, эмоции в виде набора геометрических фигур.)

В завершении нашего занятия попробуйте описать свои эмоции в процессе изображения, характера и настроения человека в виде соотношения цвета и формы».

Участники слушают рассказ каждого члена группы о характере человека, изображенного самостоятельно.

Психолог организует обратную связь: кто может рассказать о своих чувствах во время выполнения заданий, какие были затруднения, как можно сформулировать полученный опыт.

Домашнее задание. Попробуйте дома создать характеры и варианты настроения, которые вас заинтересовали. Подберите цвет и форму таких чувств, как радость, обида, печаль.

Тема 2. Определение эмоций (изображение базовых эмоций)

Цель занятия: изображение базовых эмоций в виде сочетания цвета, формы и расположения фигур в пространстве

Приветствие. Обсуждение домашнего задания.

Психолог: «На этом тренинге мы попробуем выражать известные нам эмоции используя цвет, форму и расположение предметов».

Обсуждение с участниками известных базовых эмоций (радость, горе, печаль, удивление, страх, восторг, любовь). Рассуждения участников о способах выражения базовых эмоций.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Темой нашего тренинга является изображение базовых эмоций, которые, по вашему мнению, наиболее часто встречаются в жизни, в виде сочетания цвета, формы и расположения фигур в пространстве и относительно друг друга».

Упражнение 1. Рассмотрите работу Н.А. Удальцовой (ученица Юона), которую она обозначила как супрематизм (рис. 2), и перечислите все объекты, которые вы видите. Каждый участник дает ответ на поставленный вопрос.

Упражнение 2. Составьте предложение о расположении фигур, используя предлоги, записанные на доске. Опрашивается каждый участник.

Упражнение 3. Нарисуйте сначала правой рукой фигуры, затем левой рукой.

Упражнение 4. Подумайте, какие черты характера, переживаемых эмоций, настроения можно выразить в виде этих фигур.

Упражнение 5. Составьте, пожалуйста, небольшой рассказ о жизни человека, его пережитых эмоциях, опираясь на изображенный рисунок.



Рис. 2. Н.А. Удальцова. 1916, Лондон

Разминка. Упражнение для активизации транскортикального взаимодействия.

Психолог: «Внимательно рассмотрите этот рисунок. Постарайтесь его запомнить».

Упражнение 6. Представьте свой период жизни или знакомого вам человека. Определите характерные для этого периода пережитые эмоциональные состояния.

Упражнение 7. Выберите цвета, которые, по вашему мнению, соответствуют определенному настроению, эмоциям, в которые окрашена жизнь этого человека.

Упражнение 8. Составьте план, по которому вы будете сейчас создавать схему жизни этого

человека. Какую фигуру вы нарисуете в начале, а какую в конце.

Упражнение 9. Произнесите программу действия мысленно, но услышите сами себя.

Психолог: «Внимательно посмотрите на изображение. Постарайтесь его запомнить. Я его сейчас уберу. Ваша задача — нарисовать свой вариант этого рисунка, который отразит характер вашего настроения в данный момент времени».

Участники изображают на своих листах настроение, эмоции в виде набора геометрических фигур.

Психолог: «В завершении нашего занятия попробуйте описать свои эмоции в процессе изображения характера и настроения человека в виде соотношения цвета и формы. Участники слушают рассказ каждого члена группы о жизни человека, его эмоциональных переживаниях, изображенного самостоятельно».

Психолог: «Спасибо. До встречи. Попробуйте дома, создать вариант эмоциональной жизни, тех моментов, которые для вас значимы».

Тема 3. Цветовое восприятие базовых эмоций

Цель занятия: составление собственной палитры цветового восприятия базовых эмоций.

Приветствие. Обсуждение домашнего задания.

Психолог: «На этом занятии мы попробуем выразить собственные эмоции, используя цвет, форму и расположение предметов. Для каждого из вас определен цвет имеет личный смысл (красный может выражать любовь или опасность и т.д.)».

Обсуждение желаемых эмоций в текущий момент времени. Рассуждения участников о собственном восприятии цвета при выражении эмоций.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Тема 4. Определение эмоций (характера, настроения) изображения

Цель занятия: определение характера (настроения) изображения.

Психолог: «На этом тренинге мы попробуем понять эмоции, опираясь на целостное восприятие картины. Для каждого из вас то, что вы видите, имеет особый личный смысл — грусть или нежность, спокойствие или тревогу».

Обсуждение эмоционального смысла картины. Рассуждения участников о собственном восприятии выражения эмоций героев картины.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Темой нашего тренинга является изображение собственных эмоций, которые, по вашему мнению, похожи на переживаемые эмоции героев картины. Рассмотрите известные работы Клода Моне (рис. 4, 5)».

Упражнение 1. Рассмотрите изображение и придумайте ситуацию по этим картинам. Каждый участник дает ответ на поставленный вопрос.

Упражнение 2. Составьте предложение о расположении героев картины, используя предлоги, записанные на доске. Опрашивается каждый участник.



Рис. 3. К. Моне. Девушка с зонтиком. 1875, Париж

Упражнение 3. Нарисуйте прямоугольник с диагоналями сначала правой рукой, затем левой рукой.



Рис. 4. К. Моне. Поле маков у Аржантея (на лугу), 1873, Париж

Упражнение 4. Подумайте, каким эмоциям соответствуют цвета на этой картине.

Упражнение 5. Составьте небольшой рассказ о настроении героев этой картины, опираясь на изображенный рисунок (любой — рис. 4 или 5).

Разминка. Упражнение для активизации транскортикального взаимодействия.

Упражнение 6. Представьте свой период жизни или знакомого вам человека, созвучный настроению, изображенному на этой картине.

Упражнение 7. Выберите цвета, которые, по вашему мнению, соответствуют вашему отношению к сюжету картины.

Упражнение 8. Составьте план, по которому вы будете сейчас создавать схему своего отношения к сюжету.

Упражнение 9. Произнесите программу действия мысленно, но услышите сами себя.

Психолог: «Внимательно посмотрите на изображение. Ваша задача — создать свой рисунок, который отразит характер вашего отношения к сюжету».

Участники изображают на своих листах цветное оформление своего эмоционального отношения к сюжету картины.

Психолог: «В завершении нашего занятия попробуйте описать свои эмоции в процессе восприятия изображения картины».

Участники слушают рассказ каждого члена группы о передаваемом настроении картины.

Психолог: «Спасибо. До встречи. Поищите дома художественный альбом с репродукциями работ художников и найдите среди них те работы, которые созвучны значимым для вас моментам жизни».

Тема 5. Восприятие эмоционального смысла

Цель занятия: восприятие эмоционального смысла (ситуации, картины).

Психолог: «На этом занятии мы попробуем понять эмоции, опираясь на целостное восприятие ситуации, картины. Для каждого из вас то, что вы видите, имеет особый личный смысл и собственные воспоминания».

Организация дискуссии. Обсуждение эмоционального смысла картины. Рассуждения участников о собственном восприятии выражения эмоций картины, переданных цветовым решением.



Рис. 5. И. Левитан. Золотая осень, 1895, ГТГ, Москва

Упражнение 1. Подумайте, каким эмоциям соответствуют цвета на этой картине.

Упражнение 2. Составьте, пожалуйста, небольшой рассказ о настроении этой картины, опираясь на изображенный рисунок.

Тема 6. Составление развернутого рассказа о переживаемых эмоциях

Цель занятия: составить рассказ-описание настроения с опорой на предложенное изображение. Снижение симптомов алекситимии.

Психолог: «На этом тренинге мы попробуем понять эмоции, опираясь на восприятие сюжета картины. Для каждого из вас то, что вы видите, по ассоциации имеет особый личный смысл и собственные воспоминания о похожей ситуации в собственной жизни».

Обсуждение эмоционального смысла картины. Рассуждения участников о собственном восприятии ситуации картины.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Сегодня мы сделаем важный шаг в выражении наших эмоций. Изображение собственных эмоций, которые, по вашему мнению, похожи на эмоции, переданные цветом на этой картине».

Тема 7. Осознание эмоций

Цель занятия: восприятие эмоционального смысла сюжета с опорой на собственную палитру цвета.

Психолог: «На этом тренинге мы начнем учиться понимать эмоции, опираясь на восприятие сюжета картины. Для каждого из вас то, что вы видите, по ассоциации имеет особый личный смысл и собственные воспоминания о похожей ситуации в собственной жизни».

Обсуждение эмоционального смысла картины. Рассуждения участников о собственном восприятии ситуации картины.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Темой нашего тренинга является изображение эмоций, которые, по вашему мнению, похожи на эмоции, переданные сюжетом картины».



Рис. 6. В. Поленов. Заросший пруд. 1879, ГТГ, Москва

Упражнение 1. Рассмотрите изображение и придумайте ситуацию по этой картине. Каждый участник дает ответ на поставленный вопрос.

Упражнение 2. Составьте предложение о расположении объектов картины, используя предлоги, записанные на доске. Опрашивается каждый участник.

Упражнение 3. Нарисуйте прямоугольник. Заштрихуйте его сначала правой рукой, затем левой рукой, так, чтобы линии под углом 45° пересекали друг друга.

Упражнение 4. Подумайте, каким эмоциям соответствуют предметы (заросший пруд, разваливающийся мост, одинокая скамейка) на этой картине.

Упражнение 5. Составьте небольшой рассказ о настроении героини картины.

Разминка. Упражнение на активизацию транскортикального взаимодействия.

Упражнение 6. Представьте свой период жизни или знакомого вам человека, созвучный настроению, переданному на этой картине.

Упражнение 7. Выберите цвета, которые, по вашему мнению, соответствует вашему отношению к эмоциям, созвучным этой ситуации.

Психолог: «Внимательно посмотрите на изображение. Ваша задача — создать свой рисунок, который отразит настроение сюжета картины».

Участники изображают на своих листах цветное оформление своего эмоционального отношения к сюжету картины.

Психолог: «В завершении нашего занятия попробуйте описать свои эмоции в процессе восприятия изображения картины».

Участники слушают рассказ каждого члена группы о передаваемом настроении картины.

Психолог: «Спасибо. До встречи. Постарайтесь дома вспомнить события, описанные в художественной литературе (художественных фильмах), которые созвучны эмоциям, увиденным вами на этой картине».

Тема 8. Удержание в памяти программы действий

Цель занятия: восстановление навыка выполнения программы последовательных действий.

Психолог: «На этом тренинге мы попробуем понять эмоции, опираясь на восприятие сюжета картины, определить существенно значимые конструкты рисунка. Попробуем создать схему рисунка».

Обсуждение эмоционального смысла картины. Рассуждения участников о собственном восприятии картины.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Давайте проведем анализ фигур, составляющих рисунок, и составим схему изображения».

Упражнение 1. Рассмотрите изображение и его название. Какие эмоции отражает автор в этом рисунке?

Каждый участник дает ответ на поставленный вопрос.

Упражнение 2. Нарисуйте прямую линию одновременно правой и левой рукой. Нарисуйте волнообразную линию одновременно двумя руками: параллельно прямой. Затем пересекающие прямую линию. В получившихся прямоугольниках одновременно двумя руками нарисуйте спирали.

Упражнение 3. Подумайте, каким эмоциям соответствуют формы линий на этой картине.

Упражнение 4. Составьте небольшой рассказ о настроении картины.

Разминка. Упражнение на активизацию транскортикального взаимодействия.

Психолог: «Внимательно рассмотрите этот рисунок. Постарайтесь его запомнить».



Рис. 7. Г. Климт. Панно для столовой дворца в Стокле (вариация Древа жизни). 1905–1909

Психолог: «В завершении нашего занятия попробуйте описать свои эмоции в процессе восприятия изображения картины».

Участники слушают рассказ каждого члена группы о передаваемом настроении картины.

Психолог: «Спасибо. До встречи. Постарайтесь дома нарисовать схему своего эмоционального переживания сложной ситуации, которое созвучно эмоциям, увиденным вами на этой картине».

Тема 9. Произвольная регуляция эмоциональных переживаний

Цель занятия: тренировка мнестической, смыслообразующей функции и произвольной регуляции при эмоциональных переживаниях.

Психолог: «На этой встрече мы постараемся понять эмоции, переживаемые героями картины, опираясь на восприятие сюжета картины».

Обсуждение эмоционального смысла картины. Рассуждения участников о собственном восприятии картины.

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Давайте составим развернутый рассказ о настроении, характере и ситуации, в которой находятся герои картины».

Упражнение 1. Рассмотрите изображение и название этому изображению. Какие эмоции отражает автор в этом рисунке? Каждый участник дает ответ на поставленный вопрос.

Упражнение 2. Составьте предложение о расположении объектов картины, используя предлоги, записанные на доске. Опрашивается каждый участник. Одновременно двумя руками нарисуйте маленький кораблик, на волнах.



Рис. 8. К. Моне. Сады в Сент-Андрессе. 1867

Тема 10. Самостоятельное изображение

Цель занятия: тренировка праксиса навыка самостоятельного изображения эмоционального переживания без опоры на образец.

Психолог: «На этом тренинге мы научимся самостоятельно отображать настроение картины, опираясь на воспоминание о восприятии сюжета картины».

Обсуждение эмоционального смысла предложенной картины. Рассуждения участников о собственном восприятии картины

Разминка. Упражнение на активное дыхание.

Психолог: «Давайте составим развернутый рассказ о времени года, суток, месте, которое характеризует картину».

Упражнение 1. Рассмотрите изображение и название этому изображению. Какие эмоции отражает автор в этом рисунке? Каждый участник дает ответ на поставленный вопрос.

Упражнение 2. Составьте предложение о расположении объектов картины, используя предлоги, записанные на доске. Опрашивается каждый участник.



Рис. 9. И. Левитан. Вечер. Дорога в лесу. 1894. Москва

Упражнение 3. Подумайте, каким эмоциям, соответствуют цвета на этой картине.

Психолог: «Внимательно посмотрите на изображение. Ваша задача — создать свой рисунок, который максимально точно воспроизведет исходную картину».

Участники изображают на своих листах картину по своим воспоминаниям.

Психолог: «В завершении нашего цикла занятий попробуйте описать свои эмоции в процессе восприятия изображения картины. Участники слушают рассказ каждого члена группы о передаваемом настроении картины».

Психолог: «Спасибо. До встречи. При переживании сложных эмоций, плохом настроении вспомните о полученных на этих занятиях знаниях и навыках. Начинайте рисовать или рассматривать те картины, которые созвучны вашим переживаниям, которые цветом и формой отражают то, что трудно высказать словами, и составьте рассказ по картине. Ваше настроение обязательно станет лучше».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специальным образом организованные занятия арт-когнитивного тренинга способствуют оптимальному восприятию сложной информации с ее последующей интеллектуальной проработкой для выбора и принятия оптимального решения при переживании деструктивных эмоций. Современные требования к процессу восстановления психического здоровья подразумевают выбор

средств и технологий, которые усиливают эндогенные восстановительные процессы, содействуют активизации пластичности структур мозга, что повышает уровень адаптации и качество жизни пациента, расширяет его навыки применения полученного информационного и энергетического ресурса для достижения социальной и духовной самореализации.

**Structuring the emotions experienced,
a complex of psychological exercises**

D.N. Ephremova

candidate of psychological Sciences, clinical psychologist at State budget institution of healthcare "clinical Psychiatric hospital № 1 named. N.A. Alexeeva", Moscow health Department, Department of neurology with rehabilitation treatment of CCB RAS, Professor

of the Department of neuro-and pathopsychology, Russian state University for Humanities, Moscow; e-mail: dileff@mail.ru

The structuring of emotions is an integral part of the therapeutic process. The proposed complex of psychological studies is an adaptation of the classical method of art therapy to the requirements of the modern recovery process, which allowed to realize both the basic idea of art therapy about reflection and elaboration of the emotions experienced, allowing to reduce the severity of the level of alexithymia, and to increase the level of cognitive functions of participants. This variant of art-cognitive training proved to be good both in the implementation of inpatient stay of the patient and in outpatient settings.

Keywords: alexithymia, art therapy, gnosis, praxis, reflection, transcortical.

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ АПАТИЯ: ОТ МЕХАНИЗМОВ К ЛЕЧЕНИЮ

О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова

Кафедра неврологии РМАНПО

В статье рассмотрены основные механизмы развития постинсультных нейропсихических осложнений — депрессии и апатии. Рекомендованы рациональные и эффективные схемы фармако-терапевтической коррекции для применения в клинической практике. Отмечен перспективный подход к лечению апатии и когнитивных нарушений сосудистого происхождения с назначением предшественников ацетилхолина, в частности холина альфосцерата (Церетона), объединяющего черты препаратов с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим (потенциально нейропротекторным) действием. Рекомендуется включение в схемы комплексной терапии цитиколина (Нейпилепт) и Нейрокса, обладающих антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами.

Ключевые слова: постинсультная апатия, усталость, депрессия, комплексная фармакотерапия, холина альфосцерат, цитиколин, милнаципран, нейпилепт, церетон, нейрокс.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — одна из важнейших проблем современной неврологии и медицины в целом, одна из основных причин смертности и инвалидизации в нашей стране. В последние годы всё большее внимание уделяют нейропсихиатрическим аспектам инсульта, инвалидизирующий потенциал которых едва ли уступает наиболее знаковым проявлениям инсульта, связанным с парезами. Наиболее изучена из нейропсихиатрических осложнений депрессия, которая возникает примерно у половины больных и оказывает негативное влияние на процесс восстановления функций после инсульта. Однако под маской депрессии у значительного числа этих больных скрывается, как правило, более тяжелая и резистентная к лечению апатия, выявлению и коррекции которой посвящена данная статья. Депрессия, которая возникает у 30–50 % пациентов и ухудшает функциональную и моторную реабилитацию, снижает прогноз выживаемости в несколько раз [20]. Первой линией для терапии депрессий, согласно современным стандартам, считаются СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Далее речь пойдет о состояниях, при которых предпо-

лагается эндогенный недостаток норадреналина и/или других медиаторов, а не только серотонина. Эти состояния, описываемые в международной литературе как постинсультная апатия, постинсультная усталость, могут проявляться как самостоятельно, так и быть в рамках депрессии у значительного числа больных, выявлению и коррекции которых посвящена данная статья.

АПАТИЯ

Апатия — это синдром снижения целенаправленного поведения и целенаправленного познания, сочетающийся с уплощением эмоций. Синдром апатии после инсульта встречается у 35 % пациентов и ассоциирован с худшими исходами и ухудшением качества жизни [25].

Под апатией понимают снижение мотивации и целенаправленного произвольного поведения, не связанное с угнетением сознания, когнитивными проблемами или эмоциональным дистрессом. Апатия описана при разнообразных нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона), сосудистой патологии головного мозга, как хронической, так и острой, воспалительных заболеваниях нервной системы, черепно-мозговой травме. Апатия — важнейшая часть спектра аффективных нарушений, часто возникающая при органическом поражении головного мозга различной природы, которая остается недостаточно распознаваемой, но тем не менее оказывает важнейшее влияние на прогноз поражения головного мозга [8].

Сложность дифференциальной диагностики апатии и депрессии во многом объясняется тем, что апатия может быть не только самостоятельным аффективным синдромом, но и выступать как составная часть синдрома депрессии. И депрессия, и апатия проявляются негативными аффективными симптомами, психомоторной заторможенностью, астенизацией, уходом в себя, снижением интереса к окружающему [19].

Эти симптомы, которые врачи склонны интерпретировать как депрессию, часто служат основанием для назначения антидепрессантов. Однако в отличие от истинной депрессии апатия не только не реагирует на назначение антидепрессантов, даже в высоких дозах, но может даже ухудшаться

на фоне их применения. С другой стороны, изучение механизмов развития апатии открывает дорогу для поиска подходов в лечении апатического синдрома, что позволяет рассчитывать на улучшение исхода заболевания.

Существуют различные классификации апатии [9]:

- первичная/вторичная;
- эндогенная/экзогенно-органическая;
- псевдопатия (депрессия, правополушарный синдром, снижение критики, ангедония);
- апатия при ассоциированных состояниях (акинезия, абулия, игнорирование, хроническая усталость/астения, анозогнозия).

Метаанализ 26 публикаций, посвященных постинсультной апатии, включавших в общей сложности более 2000 больных, выявил признаки этого синдрома у 15–71 % пациентов. Показано, что апатия возникает одинаково часто при право- и левосторонних, ишемических и геморрагических поражениях. При этом отмечена корреляция с возрастом больных, наличием когнитивных нарушений и диффузным поражением белого вещества. Влияние на исход было переменным, однако четко показано, что отсутствие апатии через год является благоприятным показателем исхода инсульта.

Ранее считалось, что в отличие от депрессии апатия в меньшей степени связана с нейромедиаторными расстройствами. Экспериментальные и клинические данные последних лет указывают на важнейшую роль нейромедиаторных нарушений в патогенезе апатии, которые, однако, носят более сложный характер, чем при депрессии. Показано, что в развитии апатии важная роль может принадлежать одновременно дисфункции дофаминергической, серотонинергической, норадренергической и холинергической систем [18].

Если при болезни Паркинсона (БП) холинергическая функция доминирует над дофаминергической в области стриатума, то при апатии у пациентов с этим заболеванием в области базальных ганглиев и передней поясной коры складывается комбинированная недостаточность моноаминергических и холинергической систем [3, 12]. Возможно, что воздействие на каждую систему в отдельности не приносит того эффекта, который можно ожидать от комбинированной терапии. Наш опыт применения агонистов дофаминовых рецепторов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, страдающих апатией, показывает отрицательные результаты. Ранее такой же отрицательный результат мы получили и у больных БП, особенно на развернутой и поздних стадиях заболевания. *Вместе с тем комбинированное назначение дофаминергических, серотонинергических, норадренергических*

и холинергических препаратов может быть важнейшим способом повышения эффективности терапии апатии. Также есть данные о том, что монотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) может ухудшить проявления апатии [27].

Одновременное повышение дофамина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина может быть способом патогенетической терапии постинсультных пациентов, особенно с синдромом апатии или апатической депрессии.

Резистентность апатии к терапии в значительной степени объясняется тем, что в ее основе лежат не только нейромедиаторные расстройства, но и структурные повреждения, которые, прежде всего, затрагивают два фронтостриарных круга: орбитофронтальный и поясной (медиальный), важное участие в работе которых принадлежит передней поясной коре, ее связей с префронтальными отделами, базальными ганглиями, особенно с вентральным стриатумом [7]. Еще один важный аспект апатии объясняется ее тесной связью с дизрегуляторным когнитивным дефектом и социальными когнитивными функциями.

СИНДРОМ АПАТИИ ИЛИ АПАТИЧЕСКАЯ ДЕПРЕССИЯ?

Симптомы апатии могут проявиться как в рамках депрессивного расстройства, так и без депрессии в виде независимого синдрома. Согласно современной аминной концепции депрессии связь симптомов депрессии и недостатка медиаторов представлена ниже (рисунок). Жирным выделены симптомы апатии.

Апатия может быть как одним из симптомов депрессии, так и отдельным синдромом. При недостаточности критериев для постановки диагноза «большое депрессивное расстройство» и наличии симптомов апатии рассматривается синдромальный диагноз «апатия» (по МКБ-10: Деморализация и апатия R45.3).

Симптомы недостатка медиаторов серотонина и норадреналина



Рисунок. Связь дефицита серотонина/норадреналина и симптомы депрессии (по Nutt D)

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ УСТАЛОСТЬ

Американская кардиологическая ассоциация совместно с Американской ассоциацией по лечению инсульта опубликовали в 2017 г. рекомендации для пациентов, страдающих от постинсультной усталости. Распространенность синдрома постинсультной усталости высока и составляет 49 % (от 17 до 70 %). В 52 % случаев этот синдром является одним из проявлений депрессии, а в 18 % может сочетаться с синдромом апатии [9]. Отличается постинсультная усталость тем, что она не проходит после отдыха и может длиться годами. Иногда она является побочным эффектом лекарств (таких как бета-блокаторы). Описывается феномен «столкнуться со стеной» (hit the wall) — пациент чувствует себя бодрым, пока внезапно не развивается полное истощение. Рекомендуют планировать и дозировать нагрузки в зависимости от дневных пиков энергии, избегать шума, яркого света и чередовать их с регулярным отдыхом или дневным сном.

АПАТИЯ — «НЕ ДЕПРЕССИЯ»

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика депрессии и апатии. Если депрессия представляет собой затейливое сочетание позитивных и негативных симптомов, при котором повышенная тревожность, чувство вины соседствуют с низкой самооценкой и угнетенным настроением, а ощущение жизненного краха исполнено большой жизненной силой, нередкими суицидальными намерениями, то апатия соткана преимущественно из негативных симптомов: безучастность, безволие, утрата интереса к окружающему и т.д.

ДИАГНОСТИКА

Для скрининга апатии применяются специальные шкалы, однако в условиях сниженной критики, свойственной многим пациентам, их

применение может быть неэффективным. Как показывает наш опыт, наиболее эффективно применение таких методов, как оценка эмоционального усиления памяти и распознавание эмоциональных состояний.

Во многих исследованиях подчеркнута связь между апатией и когнитивными функциями гораздо более значительная, чем связь между когнитивной сферой и депрессией. Соответственно, исследование аффективного статуса совместно с когнитивными нарушениями позволяет наиболее точно выявлять синдром апатии. Именно апатия устраняет влияние эмоционального фактора на функцию памяти — процессы запоминания и воспроизведения. Исследование эмоциональной памяти (память на эмоционально окрашенные события и стимулы и способность распознавания эмоциональных состояний) может быть хорошим методом изучения взаимосвязи когнитивных и аффективных процессов [2, 15].

Проведенное нами исследование у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями и БП, которое оценивало запоминание десяти эмоционально значимых слов в сравнении с десятью нейтральными словами, показало, что при наличии признаков апатии различия в воспроизведении эмоционально значимых и нейтральных слов не выявлялось. Более того, отмечена тенденция к более низкой величине показателей продуктивности и прочности запоминания эмоционально значимых слов по сравнению с нейтральными словами. Способность к распознаванию эмоциональных состояний у этих же групп больных определялась с помощью набора из 12 картинок, на которых были изображены лица людей с различными эмоциональными состояниями: счастье, радость, удовольствие, восхищение, удивление, спокойствие, безразличие, гнев и т.д. При этом испытуемым предлагалось расклассифицировать картинки по трем эмоциональным состояниям — нейтральному, положительному и отрицательному — и назвать эмоции. При наличии апатии чаще отмечалось ошибочное ранжирование и интерпретация изображенных

Таблица 1

Сравнительная характеристика депрессии и апатии

Признаки	Депрессия	Апатия
Характерные психопатологические симптомы	Угнетенное настроение, низкая самооценка, повышенная тревожность, раздражительность, агрессивность, самоизоляция, чувство вины, самобичевание, ощущение жизненного краха, чувство безнадежности, суицидальные мысли, соматические симптомы	Снижение мотивации, безучастность, утрата инициативы, утрата интереса к происходящему, притупление аффекта, безволие, снижение активности, самоизоляция, нарушение внимания, психомоторная заторможенность
Течение	Флуктуирующее	Стационарное или прогрессирующее
Когнитивные нарушения	Вариабельные	Дизрегуляторный синдром и др.
Эффект антидепрессантов	Положительный	Отсутствует или отрицательный
Когнитивная поведенческая терапия	Эффективна	Не эффективна

на картинке эмоциональных состояний с тенденцией к негативизации оценки.

Нейтральные эмоции чаще были отнесены к отрицательным, а положительные эмоции были расценены как нейтральные. Таким образом, дефект эмоционального распознавания больных с инсультом и БП был близок к аналогичному дефекту у больных с поражением правого полушария. В результате разобщения когнитивных и мотивационно-аффективных механизмов когнитивные функции при апатии теряют мотивационно-волевую и эмоциональную подпитку. С другой стороны, поведение пациента становится менее осмысленным, так как утрачивается способность контролировать его в зависимости от ситуации [13, 14].

Л.С. Выготский указывал на то, что в результате страдания аффективно-волевой сферы при так называемой «деменции побуждений» возникает страдание специфических человеческих областей мозга, что характеризуется нарушением динамически смысловых систем и переходов от динамики мышления к динамике действия и обратно. Этот вывод приложим к постинсультной апатии, в основе которой лежит лобная дисфункция и нарушение взаимодействия между фронтостриарными и лимбическими системами. Следствием выявленных аффективных нарушений может быть ограничение коммуникативных способностей больных. Этот эффект усиливается вследствие таких изменений личности, как пассивность, замкнутость, необщительность, что в конечном итоге ведет к ограничению социальных контактов и нарушению возможности восстановления функций.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА АПАТИИ

Количественная оценка апатии имеет важное значение для определения прогноза как самой апатии, так и в целом органического поражения головного мозга [2]. Степени выраженности апатии выделяются с помощью 5-балльной шкалы:

- 0 — отсутствует;
- 1 — легкая апатия: снижение инициативы, социальных интересов, обычная активность сохранена, но для вовлечения в активность за границами рутины необходимы сверхусилия;
- 2 — умеренная апатия: осуществляет обычную активность, но не способен завершить ее;
- 3 — выраженная апатия: активность легко прерывается и не возобновляется даже при стимуляции;
- 4 — тяжелая апатия: нет интереса, не совершает никаких действий, даже при стимуляции, весь день сидит или лежит.

ЛЕЧЕНИЕ

Синдромально апатия может быть связана с дисфункцией основных восходящих нейромедиаторных систем, модулирующих активность фронтостриарных путей.

При этом разные симптомы могут в разной степени отражать дисфункцию той или иной системы. Ключевое значение может иметь сочетанное применение препаратов, действующих на моноаминергические и холинергические функции. Так, влияние поражения глубинных отделов белого вещества головного мозга может быть опосредовано разобщением между фронтальными отделами и базальными ганглиями, базальными отделами переднего мозга — ядром Мейнерта. Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, например иксела 100 мг/сут, малых доз дофаминомиметиков (леводопа, пирибедил), ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин) и предшественников ацетилхолина, может быть эффективным средством коррекции апатии и улучшением результатов реабилитации больных.

Исходя из полиаминной теории, наиболее патогенетическим подходом в терапии апатии следует рассматривать комбинации препаратов, повышающих основные медиаторы ЦНС (норадреналин, серотонин, дофамин и ацетилхолин) и не дающих серьезных, в первую очередь метаболических и кардиальных, побочных эффектов.

Например, очень перспективна комбинация милнаципрана с предшественниками ацетилхолина, в частности холина альфосцерата (Церетон). Так, известно, что милнаципран повышает уровень серотонина и норадреналина в гипоталамусе, а также норадреналина, дофамина и серотонина в префронтальной коре [21], а Церетон способствует повышению синтеза ацетилхолина и фосфатидилхолина, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина, улучшает синаптическую передачу и функцию рецепторов. Одновременно применение Церетона будет способствовать уменьшению когнитивных нарушений сосудистого происхождения.

Данные применения милнаципрана у постинсультных пациентов подтверждены в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в одном японском исследовании у пожилых (53–88 лет, $n = 12$) постинсультных пациентов с депрессией 70 % перешли в ремиссию после 6 недель терапии милнаципраном ($p = 0,0004$) в дозе 30–75 мг/сут [22]. По данным другого японского исследования милнаципран показал способность не только уменьшать симптомы депрессии у пожилых постинсультных пациентов, но и улучшать когнитивные функции по шкале MMSE в дозе 30–60 мг/сут с 21 до 24 баллов в среднем ($n = 18$; $p = 0,009$) [23].

Опубликованы интересные исследования, показавшие потенциальную способность антидепрессантов снижать смертность после инсульта [20]. При профилактическом применении у постинсультных пациентов лучшее превентивное антидепрессивное действие показал милнаципран (метаанализ в сравнении с флуоксетином, сертралином и эсциталопрамом) [20].

Оценка влияния милнаципрана на симптомы постинсультной апатии проводились также и в ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Милнаципран значительно ($n = 40$; $p < 0,05$) улучшал уровень мотивации пациентов по Опроснику восстановления локуса контроля (Recovery Locus of Control) [24]. В табл. 2 представлены основные подходы к лечению апатии.

Таблица 2

Основные методы лечения апатии

Категории	Методы лечения
Норадренергические средства	Метилфенидат, Атомоксетин, Амантадин
Дофаминергические средства (D1c> D2)	Бромокриптин, Ротиготин, Амантадин, Мемантин, Селегилин, Леводопа, Бупропион
Холинергические средства	Ингибиторы холинэстеразы, предшественники ацетилхолина
Комбинации при резистентной апатии [26]	Милнаципран + литий, милнаципран + гормоны щитовидной железы, милнаципран + каберголин
Другие средства	Золпидем, нейротрофические средства
Немедикаментозные средства	ТКМС, психотерапия, ЭСТ

Одним из перспективных подходов к лечению апатии и когнитивных нарушений сосудистого происхождения является применение предшественников ацетилхолина, в частности холина альфосцерата (Церетона), объединяющего черты препаратов с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим (потенциально нейропротекторным) действием [6, 10, 16].

Предшественники ацетилхолина были первыми холиномиметическими средствами, которые стали применяться при когнитивных и аффективных нарушениях. Тем не менее клинические испытания предшественников ацетилхолина первого поколения — холина и фосфатидилхолина (лецитина) — оказались безуспешными (как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибитором холинэстеразы). Их неэффективность, возможно, объяснялась тем, что они способствовали повышению содержания ацетилхолина в мозге, но не стимулировали его высвобождение, а также плохо проникали через гематоэнцефалический барьер [17].

Препараты второго поколения (в том числе холина альфосцерат) лишены этого недостатка [1]. Холина альфосцерат, попадая в организм, расщепляется на холин и глицерофосфат. Благодаря быстрому повышению концентрации в плазме и электрической нейтральности холин, освобождаемый при распаде холина альфосцерата,

проникает через гематоэнцефалический барьер и участвует в биосинтезе ацетилхолина в мозге. В результате происходит усиление холинергической активности за счет увеличения синтеза ацетилхолина и его высвобождения.

Холиномиметическая активность холина альфосцерата человека подтверждена его стимулирующим влиянием на секрецию гормона роста. Кроме того, согласно экспериментальным данным, холина альфосцерат усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе крыс, улучшает память, нарушенную введением скополамина, восстанавливает маркеры холинергической передачи у старых крыс, оказывает нейропротекторное действие, улучшая выживаемость тканей. Последнее может объясняться действием освободившегося при распаде холина альфосцерата глицерофосфата, который способен активизировать синтез фосфолипидов мембраны нейронов и тем самым повышать пластичность мембран и поддерживать функцию рецепторного аппарата. Наряду с препаратами некоторых других групп (серотонинергическими антидепрессантами, малыми дозами леводопы), холина альфосцерат способен стимулировать активность прогениторных клеток в гиппокампе и субвентрикулярной зоне и процессы неонейрогенеза. В контролируемых клинических испытаниях показано, что холина альфосцерат может быть полезен при сосудистой и нейродегенеративной деменции, в том числе в комбинации с ингибиторами холинэстеразы и мемантином [4, 5, 11]. В исследовании [28] показано, что стимуляция холинергической нейротрансмиссии приводит не только к коррекции неврологических и когнитивных нарушений, но и к клинически значимому снижению выраженности тревоги и депрессии у пациентов с хронической ишемией мозга. Опыт применения Церетона у пациентов с функциональной астенией и апатией позволяет утверждать, что уже через неделю после начала терапии пациенты отмечают субъективное улучшение настроения, прилив сил, повышение мотивации, активацию внимания и скорости мышления, а также сообщают об улучшении работоспособности. Таким образом, Церетон в том числе может быть рекомендован в случаях, когда апатия сочетается с астенией и носит функциональный характер, а также в комплексной терапии постинсультной апатии.

В комплексном лечении апатии и когнитивных нарушений сосудистого генеза может быть рекомендован цитиколин (Нейпилепт) — природное эндогенное соединение, которое является промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина — одного из основных структурных компонентов клеточной мембраны. Цитиколин обладает широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных

радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии, эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

Нейпилепт был исследован у пациентов трудоспособного возраста с функциональной астенией, в сочетании с апатией, снижением мотивации, тревогой и депрессией [29]. Препарат применялся в течение 30 дней *per os* 500 мг. Контрольная группа пациентов принимала витаминно-минеральные комплексы. По окончании месячного курса терапии было получено достоверное снижение выраженности астенических проявлений по шкале ШАС. Каждый 4-й пациент показал отсутствие астении. Также было получено достоверное снижение уровня депрессии по шкале Гамильтона. Это исследование дает возможность рассматривать препарат Нейпилепт как потенциальный препарат для терапии апатии у постинсультных пациентов в комплексной терапии. Назначение в составе схем комплексной терапии препарата Нейрокс, обладающего антиоксидантным и мембранопротекторными свойствами, может улучшить прогноз у пациентов в постинсультный период. Нейрокс имеет значительный опыт применения не только у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне ХИМ, в том числе после инсульта, но и при астенических состояниях и тревожных расстройствах за счет механизма модуляции ацетилхолинового, ГАМК и бензодиазепинового рецепторного комплекса.

ВЫВОДЫ

Апатия после инсульта — распространенная патология, которая может развиваться как в рамках депрессивного расстройства, так и без депрессии. У постинсультных пациентов может возникать недостаток циркуляции основных медиаторов ЦНС, включающий в себя серотонин, норадреналин, ацетилхолин и дофамин. Одновременное восстановление уровня циркуляции всех 4 медиаторов может быть рассмотрено как перспективная патогенетическая терапия. Одним из примеров такой комбинации может стать комбинация низких доз милнаципрана (от 25–50 мг/сут) и Церетона. В комплексной терапии апатии в сочетании с когнитивными нарушениями сосудистого генеза рекомендовано использовать такие препараты, как Нейрокс и Нейпилепт.

Литература

1. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, Rea R, Traini E. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: Interim Results after Two Years of Treatment // *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 42 (3): S281–S288.
2. Bech P, Lunde M, Lauritzen L, Straaso B, Lindberg L, Vinberg M, et al. The diagnostic apathia scale predicts a dose-remission relationship of T-PEMF in treatment resistant depression // *Acta Neuropsychiatr* 2015 Feb; 27 (1): 1–7.
3. Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies // *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17: 32–44.
4. Dixon CE, Ma X, Marion DW. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release // *J Neurotrauma*. 1997; 14: 161–169.
5. Gallelli L. Choline alphoscerate pharmacology and its role in the treatment of cognitive impairment related to neurological disorders // *Funct Neurol*. 2011; Suppl: 1–7.
6. Jones RW. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18: S7–S13.
7. Levy R. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits // *Cereb Cortex* 2005 Oct 5; 16 (7): 916–28.
8. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3 (3): 243–54.
9. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy // *Am J Psychiatry* 1990 Jan; 147 (1): 22–30.
10. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. (2007) Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for reevaluation? // *J Neurol Sci*. 2007; 157: 264–269.
11. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline // *Ann Intern Med*. 2008; 4; 148 (5): 379–397.
12. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Peron J, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression A PET study // *Neurology* 2012; 79 (11): 1155–60.
13. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed

- diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders // *Eur Psychiatry* 2009 Mar; 24 (2): 98–104.
14. Roman GC. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention // *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: S296-S304.
 15. Starkstein SE, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Oct 1; 79 (10): 1088–92.
 16. Tayebati SK, Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways // *ClinChem Lab Med.* 2013; 51: 513–521.
 17. Tomassoni D, Avola R, Mignini F, Parnetti L, Amenta F. Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats // *Brain Res.* 2006; 1120 (1): 183–190.
 18. Trabucchi M, Govoni S, Battaini F. Changes in the interaction between CNS cholinergic and dopaminergic neurons induced by L-α-glycerylphosphorylcholine, a cholinomimetic drug // *Farmacologia Sci.* 1986; 41: 325–334.
 19. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms // *Psychol Med* 2012 May; 42 (05): 967–80.
 20. Robinson R., Jorge R. 2016 Post-Stroke Depression: A Review // *Jorge Am J Psychiatry* 173: 3.
 21. Yamauchi M, Imanishi T, Koyama T. A combination of mirtazapine and milnacipran augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain // *Neuropharmacology.* 2012 Jun; 62 (7): 2278–87.
 22. Kimura M, Kanetani K, Imai R, Suzuki H, Isayama K, Endo S. Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression // *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 May; 17 (3): 121–5.
 23. Sato S, Yamakawa Y, Terashima Y, Ohta H, Asada T. Efficacy of milnacipran on cognitive dysfunction with post-stroke depression: preliminary open-label study // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Oct; 60 (5): 584–9.
 24. М.Л. Чухловина, А.А. Чухловин. Оценка клинических проявлений и лечения постинсультной депрессии у пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 3.
 25. van Dalen JW, Moll van Charante EP, Nederkoorn PJ, van Gool WA, Richard E. Poststroke apathy // *Stroke.* 2013 Mar; 44 (3): 851–60.
 26. Higuchi T, Briley M Japanese experience with milnacipran, the first serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor in Japan // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007 Feb; 3 (1): 41–58.
 27. Sansone RA, Sansone LA SSRI-Induced Indifference // *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7 (10): 14–18.
 28. Пизова Н.В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами // *Журнал неврологии и психиатрии* 2014; 12: 88–93.
 29. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции // *PMЖ* 2018; 11.

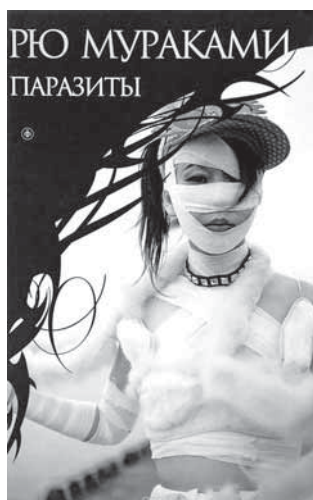
POST-STROKE APATHY: FROM MECHANISMS TO TREATMENT

O.S. Levin, A.Sh. Tchimagomedova

Department of neurology medical Academy of postgraduate education

The article describes the main mechanisms of development of complications post-stroke neuropsychiatric disorders — depression and apathy. Rational and effective schemes of pharmacotherapeutic correction are recommended for use in clinical practice. A promising approach to the treatment of apathy and cognitive impairment of vascular origin with the appointment of precursors of acetylcholine, in particular choline alfoscerate (Cereton), which combines the features of drugs with neurotransmitter (cholinergic) and neurometabolic (potentially neuroprotective) action. Recommended the inclusion in the scheme of complex therapy of citicoline (Napilap) and Naroka with antioxidant and membrane-protective properties.

Keywords: post-stroke apathy, fatigue, depression, complex pharmacotherapy, choline alfosceratus, citicoline, milnacipran, napilap, cereton, neurox.



«ПАРАЗИТЫ» РЮ МУРАКАМИ: РЕЦЕНЗИЯ НА РОМАН

Н.Е. Кравченко

*Не выходи из комнаты, не совершай ошибку.
Зачем тебе Солнце, если ты куришь Шипку?
За дверь бессмысленно всё, особенно — возглас счастья.
Иосиф Бродский*

*Основная интонация, которой Рю «берет»
японского читателя, — это напористый юношеский мачизм...*

*Примитивными эмоциями раскачивает
читательское сознание до обалдения, до шока.
Наверное, можно назвать это шокотерапией.*

*Иткин В. Я пытался танцевать Мураками.
Интервью с Д. Ковалениным*

Книга Рю Мураками «Паразиты» вышла в 2000 г. К этому времени автор уже был известен в Японии и за ее пределами как скандальный писатель. Мураками Рюноске родился в 1952 г. и рос в городе, где располагалась американская военная база, испытал на себе влияние западной культуры, увлекался рок-музыкой и субкультурой хиппи, принимал участие в акциях протеста против американской военной оккупации Японии. Учась в художественном университете, написал свой первый роман «Все оттенки голубого» (1976), в котором описал темные стороны японской действительности. Роман произвел сенсацию своим скандальным содержанием и был удостоен литературной премии Акутагавы. В дальнейшем Рю Мураками написал еще несколько романов, а также выступил как кинорежиссер, снимая киноверсии своих собственных произведений. В 2005 г. награжден премией Номы и фактически был признан классиком современной литературы Японии. Многие произведения писателя переведены на русский язык. Культуролог Е.М. Моисеева (2011), исследуя его романы, находит в них черты постмодернизма: интерес к маргинальным элементам общества, неэмоциональные, отчужденные межличностные взаимодействия, «эстетика отвратительного», безучастное отношение героев к бессмысленности. По ее мнению, Рю Мураками вполне соответствует определению «компьютеризированный писатель», а его творения можно использовать как «базу данных» о катастрофах, перверсиях и возможных маргинальных социальных ролях. Е.М. Моисеева предлагает рассматривать изображенное в его романах зло «как попытку противопоставить хоть что-то окружающей пустоте». Вероятно, именно этим присутствием духовного вакуума, который улавливает автор в современной реальности, можно объяснить распространение в последние

десятилетия своеобразного и специфического, особенно для Японии, социального феномена, называемого хикикомори (яп. — устраниваться, находиться в уединении).

Хикикомори — сравнительно новое явление, наблюдающееся и в странах западной культуры, но наиболее часто — в современной Японии. Хикикомори, или хикки, — это люди, отказавшиеся от любых социальных контактов, изолирующие себя и не выходящие на улицу не менее полугода, нередко такая изоляция может длиться несколько лет, а в некоторых случаях — 8–10 лет и более. Хикки чаще всего живут на иждивении родителей или получают пособие по безработице, иногда подрабатывают в Интернете (программистами, художниками аниме и т.п.). Они предпочитают не выходить из своей комнаты, и лишь изредка, как правило, ночью могут покидать свое жилище. Для Японии это масштабная социальная проблема: по сведениям правительства, в 2010 г. такой образ жизни вели 700–850 тыс. человек, а еще 1,5 млн человек находились на грани превращения в хикикомори (данные из «Википедии»). Подростковый психиатр Тамаки Сайто, который предложил термин «хикикомори» около 20 лет назад, полагал, что число таких людей в Японии составляет 1 % от численности населения («Википедия»). Происхождение этого явления до конца не ясно. Данный синдром не имеет окончательного медицинского толкования и статуса психического расстройства: полагают, что состояние хикикомори вызвано сочетанием социальных и психологических причин, немаловажную роль в его происхождении играют также особенности японской культуры и менталитета. Хикикомори происходят из обеспеченных семей, которые могут содержать неработающих взрослых детей. Исследования в этой области, проводимые психиатрами, психологами и социологами,

объясняют феномен хикикомори по-разному. С точки зрения японских психиатров, наряду с разнообразной психической патологией (расстройства аутистического спектра, шизофрения, депрессивные состояния, тревожные и социофобические расстройства, личностные девиации) среди хикикомори могут наблюдаться лица без психических отклонений. Данное нарушение обычно начинается в пубертате и растягивается на юношеский возраст, но может захватывать и период зрелости. Люди с подобной девиацией перестают выходить из дома, отказываются от посещения школы и общения со сверстниками, родственниками и знакомыми. Они ведут ночной образ жизни, их контакты ограничиваются социальными сетями, форумами, онлайн-играми, что, по сути, является суррогатом общения, обменом информацией, а не подлинным диалогом с другой личностью. Основной реальностью для таких людей становится виртуальный мир. В связи с распространением этого явления в Японии появились организации, занимающиеся реабилитацией хикикомори, группы поддержки для родителей.

Проблема хикикомори показана в документальном фильме «Не выходи из комнаты», снятом режиссером А. Сомовым и оператором А. Воробьем (<https://doc.rt.com/filmy/hikikomori-ne-vihodi-iz-komnat/>). В этом фильме участвуют сами хикки — бывшие и настоящие, а также японский психиатр Торуо Мияниши, который считает феномен хикикомори чисто японской психической патологией, свойственной молодым японцам, и вплотную занимается людьми, ведущими образ жизни добровольных затворников.

Хикикомори изображаются также в кинофильмах, аниме, литературных произведениях, в частности в книге Рю Мураками «Паразиты». Основная

идея романа — попытка обрести смысл в мире, погрязшем во лжи. Главный герой — психически больной юноша по имени Уихара, ставший хикикомори в подростковом возрасте. Он не выдерживает предъявляемых ему требований враждебного социума, ненавидит его и стремится убежать от людей. В течение 8 лет Уихара не покидал своего жилища, ни с кем не общался, испытывая отвращение к людям, миру, родным и себе. Когда мать подарила ему ноутбук, Уихара вступил в виртуальное общение с хакерами из организации «Интер-Био» и признался, что в его теле живет червь, в существование которого никто не верит. Ради шутки хакеры убеждают Уихару, что червь «хослокатерия» поселяется в теле избранных и наделяет их правом уничтожения, убийства и самоубийства. Окрыленный этой идеей Уихара испытывает «озарение», обретая смысл жизни, и выходит из добровольного затвора, чтобы начать действовать. Он убивает отца, хакеров, подсказавших ему мысль об избранности, а также предвкушает, как будет выполнять свою миссию в дальнейшем. Окружающих людей он воспринимает как вовлеченных в пустую игру и подлежащих истреблению биороботов. Его переполняет радостное чувство обретения и причастия высокой Истине, ведь она — удел живого человека, а не этого «скопища мертвецов», паразитов, которые уже приговорены им к смерти. Таким образом, единственно правильным и незыблемым для героя становится бредовое понимание окружающего, а шизофреническая реальность — спасением от окружающих его лжи и зла. На этом мрачный роман заканчивается. В послесловии автор высказывает предположение, что тот, кто сознательно отрекается от общепринятых фальшивых ценностей мира, в действительности стремится избавиться от лжи.

ФИЛЬМ «ВИНОВАТЫ ЗВЕЗДЫ»: КОММЕНТАРИЙ ПРАКТИКУЮЩЕГО ПСИХИАТРА

Н.Е. Кравченко



*Твоих лучей небесной силою
Вся жизнь моя озарена.
Умру ли я — ты над могилою
Гори, сияй, моя звезда!*
Романс В.Чуевского

*Положи меня, как печать, на сердце твое,
как перстень, на руку твою:
ибо крепка, как смерть, любовь.*
Песнь Песней 8,6

«Виноваты звезды» (*The Fault in Our Stars*) — мелодрама американского кинорежиссера Джона Буна, вышедшая на экраны в 2014 году, экранизация одноименного романа американского писателя Джона Грина. Авторы сценария — Скотт Нойстадтер, Майкл Х. Уэбер. Композиторы — Майк Могис, Нейт Уолкотт. В главных ролях — Шейлин Вудли (Хейзел Грейс Ланкастер), Энсел Эльгорт (Огастус Уотерс) и Уиллем Дефо (Питер Ван Хутен).

Сюжет фильма повествует о встрече и вспыхнувшей любви двух подростков — Хейзел и Огастуса. Оба находятся в терминальной стадии онкологического заболевания: у Хейзел — рак щитовидной железы с метастазами в легкие, у Огастуса — остеосаркома с множественными метастазами. Мать Хейзел, видя, что девушка находится в депрессии, уговаривает ее кроме приема антидепрессантов также посещать группу психологической поддержки для больных раком подростков. Среди участников оказывается и Огастус, который влюбляется в Хейзел с первого взгляда. Оба знают, что обречены, что их жизнь скоро оборвется, но все-таки живут насыщенной



эмоциональной жизнью, полностью расходуя свой внутренний потенциал. В финале фильма Огастус умирает, Хейзел остается жить, но дни ее тоже сочтены. Несмотря на печальный конец, фильм не оставляет чувства безысходности.

Проанализируем этот фильм с точки зрения психиатра, которому по роду деятельности приходится сталкиваться с проблемами психического здоровья несовершеннолетних, страдающих раком. Можно отметить, что в фильме правдиво представлены особенности эмоциональных реакций таких подростков. Возможно, это связано с тем, что роман, по сюжету которого была создана картина, основан на реальной истории: Джон Грин написал его под впечатлением знакомства с девушкой-подростком, умирающей от рака.

Психически здоровым подросткам свойственны своеобразные психогенные реакции на опасные онкологические заболевания, которые, с одной стороны, похожи на реактивные образования взрослых на такие же недуги, с другой — заметно отличаются от них. В частности, их реакции полностью не захватывают их личность, парциальны, а поведение, образ жизни и переживания подростков, даже смертельно больных, остаются эмоционально насыщенными, устремленными в будущее, наполненными поиском смысла бытия. Тяжесть пережитого опыта и страдания накладывают особый отпечаток на таких подростках, они

глубже и взрослее сверстников, зачастую в процессе болезни у них происходит трансформация жизненных приоритетов, изменение отношения к миру и себе, т.е. наблюдается так называемый посттравматический рост личности. Кроме того, они плохо переносят наложенные на них ограничения свободы, нередко протестуют, отстаивают свою независимость. Протесты могут выливаться в отказ от лечения, проявляться нарушениями режима, попыткой вести прежний образ жизни, если физическое состояние позволяет это сделать. Рассмотрим, как всё это иллюстрирует фильм.

Главная героиня больна раком, но помимо этого она также страдает депрессией, о чем свидетельствуют ее слова: «Депрессия — побочный продукт умирания». Хейзел серьезна, неулыбчива, внутренне одинока, избегает неформальных отношений со сверстниками. Она уже приняла правду о своем состоянии, не протестует и знает, что безнадежно больна, стремится мыслить рационально и не пленяться несбыточными надеждами, понимая, что «мир — не фабрика по исполнению желаний». Она покорно принимает антидепрессанты, посещает психологическую группу поддержки, но не потому, что сама хочет этого, а чтобы не огорчать родителей. Хейзел их, безусловно, любит и беспокоится о том, что будет с ними после ее смерти, смогут ли они обрести смысл в дальнейшей жизни. Девушка и ее родители избегают разговоров о неизбежно печальном конце, потому что мать и отец боятся вслух признать, что смерть стремительно приближается, а Хейзел не хочет слышать фальшивые уверения об ожидающей ее долгой жизни. Это типичная ситуация: разговор о смерти в семье умирающего — табу почти всегда. Хейзел подозревает, что в жизни и смерти нет смысла, но озвучивает это вскользь, не настаивая на этом. Она пытается понять, отчего ее судьба сложилась именно так, и ищет ответ в книге Питера Ван Хутена, которую постоянно перечитывает. Хейзел старается быть рациональной и не проявлять эмоции, однако изнутри ее переполняют чувства, и она, как следует из ее собственного свидетельства, — «граната».

Огастус — другой, он не похож на Хейзел. В связи с заболеванием ему ампутировали нижнюю конечность. Очевидно, что он переживает физический недостаток и одновременно бравирует им, демонстрируя свой металлический протез на первой же встрече в группе поддержки и заявляя, что у него «всё о`кей». Его реакция на болезнь иная — она как бы не видна, юноша заявляет, что у него всё прекрасно, а в группу он пришел лишь для того, чтобы поддержать больного товарища. Огастус продолжает жить обычной жизнью, смотреть любимые боевики и фильмы



ужасов, играть в компьютерные игры, шутить и радоваться. Когда Огастус с Хейзел уезжают в Амстердам, чтобы встретиться с любимым писателем девушки, он уже не только знает о своем смертельном недуге, но и то, что «нашпигован» метастазами, однако предпочитает «быть позитивным» и игнорировать факты. Единственная его печалью, как он признается, — невозможность оставить заметный след в жизни. Как все подростки, он мечтает, пытается понять смысл своего существования, размышляет, для чего он живет и что должно остаться после его ухода из этого мира.

Антагонистом личностей подростков выступает писатель Питер Ван Хутен. Встреча с ним приводит к развенчанию фальшивого образа. Если подростки ищут истину и искренни в этом поиске, то Питер Ван Хутен после перенесенной болезни не может преодолеть свой страх перед жизнью и смертью, погружается в пучину отчаяния, оказываясь, выражаясь современным языком, симулякром. Реакция писателя на встречу с подростками демонстрирует его эгоцентризм, а исходящий от них свет — мрачную пустоту его души, отсутствие поиска истины.

Любовь Огастуса и Хейзел преобразует их жизнь, и они обретают подлинный смысл, который не может быть утрачен никогда. Их большой жизненный опыт венчается открытием бессмертности бытия, огромностью любой человеческой души. Переживая это, Хейзел благодарит умирающего Огастуса «за нашу бесконечность», утверждая, что он «подарил ей вечность». Несмотря на всю трагичность смерти в юном возрасте, души подростков остаются чуждыми трагедии, они причастны подлинному бытию. Их любовь оставляет тот неисчезающий след в душах окружающих, о котором так мечтал Огастус: это подобно тому, как после взрыва сверхновой звезды свет сохраняется и после ее исчезновения. Потому что «свет во тьме светит, и тьма не объяла его».

Vita brevis, ars vero longa, occasio autem praeceps, experientia fallax, iudicium difficile.
 Жизнь коротка, наука неохватна, случай ненадежен, опыт обманчив, суждение ошибочно... (лат.)

Афоризмы*

Психиатрические, и не только психиатрические, а просто медицинские, повествующие о многотрудной, но небезынтересной доле врачующих и врачуемых, изложенной в занимательной форме на основе народных изречений, переосмысленных скромным участковым психиатром, бывшим старшим научным сотрудником, нынешним старшим лейтенантом запаса Минимовым В.И., умерившим нескромные порывы плоти и задумавшимся о смысле вечного, набравшимся духу в меру своих небольших достоинств донести до любознательных да любомудрых малую толику поучительных выражений.

ЛЕЧЕНИЕ

Tempus curat omnia
 («Время излечивает всё», лат.)

Старого больного лечить — только портить.

Так залечился, что есть разучился.

Тяжело в лечении? Легко в заключении!

Удалось зафиксированному крикнуть...

БЫТОВЫЕ УНЫЛЫЕ

Lapsus linguae
 («Ну и сказал...», лат.)

А не пойти ли мне на работу — подумал я. И не пошел.

А по мне пусть хоть всех поубивают, лишь бы не было войны.

Будущее за нами. Мы его проскочили...

Когда не хватает профессионалов, появляются герои.

Если трезво смотреть на вещи, то невольно хочется выпить.

Как мне выкинуть этот проклятый бумеранг?

Кодекс законов — это такая книга, которую читают только тогда, когда уже все нарушено.

Количество рассеянных людей убывает с ростом числа автомобилей.

Кому-то бог дал ручки, а кому-то грабельки.

Немного вредного всегда полезно.

Нет ничего неприятнее, чем наблюдать, как другие успешно делают то, что ты полагал сделать невозможным.

Неудачи преследуют всех. Но догоняют лишь неудачников.

Не столько этот запах плох, насколько чувства наши совершенны.

Ничто в природе не исчезает бесследно, кроме окружающей нас среды.

Объективная реальность — есть бред, вызванный недостатком алкоголя в крови.

О, как сладко фигней заниматься...

Они жили долго. Назло друг другу.

Опыт не всегда приходит с возрастом, бывает, что возраст приходит один.

Подбитый глаз уменьшает обзор, но увеличивает опыт.

Профессиональный спорт делает из юншей настоящих мужчин. Из девушек тоже.

Сделай доброе дело, и оно тебя достанет.

Совесть не отвечает или временно недоступна.

Совесть не оберегает от греха, она мешает получить удовольствие.

* Ни одно из выражений не имеет отношения к реальным лицам, учреждениям, событиям.

СТАЛЕВО®

— уверенный старт,
длительная эффективность^{1,2}

*Комбинированный препарат леводопы, карбидопы и энтакапона,
рекомендованный для лечения болезни Паркинсона,
при первых проявлениях феномена «истощения дозы»^{3,4}*

Эффективность

*Существенное
улучшение
контроля симптомов
болезни Паркинсона⁵*

Стабильность

*Уникальная комбинация
компонентов создает
стабильную концентрацию
леводопы в плазме крови,
продлевая ее
терапевтический эффект³*

Индивидуальность

*Три дозировки Сталево
обеспечивают подбор
оптимальной дозы
для пациента³*

Сталево рекомендован Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения⁶

¹ Poewe WH, et al. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). Acta Neurol Scand. 2002 Apr;105(4):245-55.

² Larsen JP, et al. NOMESAFE Study Group The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2003 Mar; 10(2):137-46.

³ Инструкция по медицинскому применению препарата.

⁴ О.С.Левин, Н.В.Федорова. «Болезнь Паркинсона» Москва, МЕДпресс-информ, 2015

⁵ Rinne UK, Larsen JP, Siden A, et al. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Neurology 1998; 51: 1309-14.

⁶ С.Н.Иллариошкин, О.С.Левин. «Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона». Москва, 2017.

Необходимо ознакомиться с текстом инструкции по медицинскому применению препарата Сталево
Информация предназначена для работников здравоохранения.

ORION

ООО "Орион Фарма"

119034, Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр. 3.
Тел.: +7 495 363 5071; факс: +7 495 363 5074
www.orionpharma.ru



Сталево®
Леводопа/карбидопа/энтакапон

Эффективная терапия надолго