

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
№ 4/2016

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

Ответственный секретарь редакции **Костюкова Е.Г.**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

EDITORIAL BOARD

Аведисова А.С. (Москва)

Avedisova A.S. (Moscow)

Александровский Ю.А. (Москва)

Alexandrovsky Y.A. (Moscow)

Барденштейн Л.М. (Москва)

Bardenstein L.M. (Moscow)

Горобец Л.Н. (Москва)

Gorobets L.N. (Moscow)

Гофман А.Г. (Москва)

Gofman A.G. (Moscow)

Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)

Zvartau E.E. (St. Peterburg)

Иванов М.В. (Санкт-Петербург)

Ivanov M.V. (St. Peterburg)

Казаковцев Б.А. (Москва)

Kazakovtsev B.A. (Moscow)

Карпов А.С. (Москва)

Karpov A.S. (Moscow)

Кибитов А.О. (Москва)

Kibitov A.O. (Moscow)

Краснов В.Н. (Москва)

Krasnov V.N. (Moscow)

Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург)

Krupitsky E.M. (St. Peterburg)

Мазо Г.Э. (Санкт-Петербург)

Mazo G.E. (St. Peterburg)

Малин Д.И. (Москва)

Malin D.I. (Moscow)

Недува А.А. (Израиль)

Neduva A.A. (Israel)

Незнамов Г.Г. (Москва)

Neznamov G.G. (Moscow)

Незнамов Н.Г. (Санкт-Петербург)

Neznamov N.G. (St. Peterburg)

Ретюнский К.Ю. (Екатеринбург)

Retyunsky K.Y. (Ekaterinburg)

Смулевич А.Б. (Москва)

Smulevich A.B. (Moscow)

Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону)

Soldatkin V.A. (Rostov-Don)

Холмогорова А.Б. (Москва)

Kholmogorova A.B. (Moscow)

Цукарзи Э.Э. (Москва)

Tsukarzi E.E. (Moscow)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия.

Рег. номер ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.

ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3

Московский НИИ психиатрии

проф. Мосолову С.Н.

Сайт: www.psypharma.ru

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования

(<http://www.elibrary.ru>)

и на сайте Российского общества психиатров

(<http://www.psychiatr.ru>)

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения
авторов статей.

В разделе «Новые лекарственные средства» может печататься
информация о лекарственных средствах, предоставленная
фармацевтическими компаниями.

Дизайн/верстка **Королева С.И.**

Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10 000 экз. Заказ № 22.

Отпечатано в ООО «МакЦентр. Издательство»

г. Москва, Холодильный переулок, дом 3, корп. 1, стр. 3.

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Депрессии с униполярным и биполярным
течением в условиях первичной медико-
санитарной помощи: клинические,
поведенческие особенности и исходы терапии

Курсаков А.А., Бобров А.Е. 2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Эффективность и переносимость трехмесячной
инъекционной формы палиперидона
пальмитата у пациентов с шизофренией:
рандомизированное мультицентровое
двойное слепое исследование не меньшей
эффективности

*Савитц А., Зу Х., Гопал Ш., Нуама И., Рафенштейн П.,
Янник А., Схотте Э., Хью Д., Флейшхакер В.* 11

ПСИХОТЕРАПИЯ

Программа (модуль) психосоциальной терапии
для родителей детей с расстройствами
шизофренического спектра: оценка
краткосрочной эффективности

Куприянова Т.А., Корень Е.В. 20

ПРАКТИКА

Хронический малокурабельный кататонический
синдром (клиническое наблюдение)

*Доровских И.В., Оленева Е.В., Потапов И.В.,
Олейчик И.В., Павлова Т.А.* 27

Депрессии с униполярным и биполярным течением в условиях первичной медико-санитарной помощи: клинические, поведенческие особенности и исходы терапии

А.А. Курсаков¹, А.Е. Бобров²

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ

² Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование преследовало две цели: 1) определить клинические и поведенческие особенности биполярных депрессий (БПД) в сравнении с монополярными депрессиями в рамках впервые возникшего депрессивного эпизода (ДЭ) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР); 2) оценить эффективность стандартной антидепрессивной терапии биполярных и монополярных депрессий в условиях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Материал и методы. Исследование проводилось на базе учреждений ПМСП в два этапа. На первом этапе был обследован 71 пациент (средний возраст $52,1 \pm 14,9$ года), среди которых было 22 пациента с депрессией в рамках первого ДЭ, 36 с РДР и 13 с биполярным аффективным расстройством (БАР). Оценка состояния пациентов проводилась с использованием Клинического интервью для депрессии и смежных синдромов (CIDRS), динамика оценивалась по шкале Клинического общего впечатления (CGI). Поведенческие особенности регистрировались с помощью Методики многостороннего исследования личности (ММИЛ). На втором этапе исследования 46 пациентов получали антидепрессивную терапию (сертралин, 75–100 мг/сут) и наблюдались в течение трех месяцев для оценки динамики их состояния.

Результаты. Группы пациентов с ДЭ и РДР были неразличимы по клиническим и поведенческим параметрам. По сравнению с монополярными депрессиями (МПД) БПД отличались более высокой тяжестью тревоги, соматической (вегетативной) симптоматики, интрапунитивных нарушений, деперсонализации, подозрительности, раздражительности и лабильности настроения. Пациенты с БПД отличались более сложной структурой нарушений поведения, что выражалось в импульсивности, протестном поведении, склонности к сверхценным образованиям, нарушениях эмоциональной регуляции, снижении эмпатии, а также в своеобразии восприятия. Наиболее высокие уровни ответа и ремиссии имела группа пациентов с РДР. Пациенты с впервые возникшим ДЭ имели невысокий уровень респонса и низкий уровень ремиссии. Пациенты с БПД отличались высоким уровнем ответа, но не достигали ремиссии.

Заключение. Депрессии с моно- и биполярным течением, наблюдаемые в условиях ПМСП, различаются по ряду клинических и поведенческих характеристик, а также по уровню ответа на антидепрессивную терапию. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование различных взаимодополняющих методов оценки депрессии и сопутствующих психопатологических нарушений может способствовать более точной диагностике БАР. Для уточнения полученных результатов требуется проведение более длительных проспективных исследований с включением большего числа пациентов, а также учет клинических и психологических характеристик, способных влиять на результативность терапии. Для дальнейших исследований терапии БПД в условиях ПМСП необходимо провести сравнительный анализ эффективности и безопасности различных терапевтических схем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, депрессивное расстройство, первичная медико-санитарная практика, методы оценки депрессии, методика многостороннего исследования личности, сертралин.

КОНТАКТ: alexander.kursakov@gmail.com

Введение

По разным данным, распространенность биполярного аффективного расстройства (БАР) у пациентов первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) колеблется в диапазоне 0,5–4,3 %, а распространенность расстройств биполярного спектра составляет 9,3 % [1]. При ведении пациентов с БАР в этом контингенте пациентов врачи сталкиваются с рядом проблем. Одна из них связана с трудностями своевременной диагностики биполярной депрессии при БАР II типа, при котором в анамнезе пациента нет развернутых маниакальных эпизодов. В условиях психиатрической службы до 40 % пациентов с установленным диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства на самом деле страдают БАР, около 35 % из них – БАР II типа [2, 3]. По самым скромным зарубежным данным, от 3,3 до 21,6 % пациентов с рекуррентной депрессией в ПМСП могут иметь не выявленное БАР [4, 5].

Одной из главных причин недостаточно точной диагностики БАР II типа является трудность выявления гипоманиакальных эпизодов в анамнезе пациентов. Решению этой проблемы способствует применение специальных психометрических инструментов, нацеленных на выявление гипоманиакальных состояний. Примером такого инструмента служит опросник *Hypomania Checklist (HCL-32)* [6], русская версия которого валидизирована и доступна для применения [7, 8].

Кроме того, важное значение имеет учет клинико-анамнестических характеристик депрессий в рамках БАР. В частности, Tondo с соавторами предложили вероятностную модель (*probabilistic model*), в которой ранний возраст начала заболевания, большое число перенесенных эпизодов, наследственность, суицидальные действия, коморбидная зависимость от препаратов, циклотимический темперамент и мужской возраст рассматриваются как прогностические факторы, сочетание которых с достаточно вы-

сокой точностью позволяет предполагать биполярную депрессию [9].

Другой причиной недостаточной диагностики БАР является отсутствие определенности в вопросе дифференцирующих клинических признаков биполярной депрессии. Именно с депрессии начинается $\frac{3}{4}$ случаев БАР II типа [10, 11], и во многих случаях пациенты переносят несколько депрессивных эпизодов, прежде чем у них возникает маниакальное, гипоманиакальное или смешанное состояние, позволяющее установить диагноз БАР [12, 11]. Между тем ранняя диагностика БАР и адекватная терапия имеют принципиальное значение для прогноза течения заболевания [13, 14].

Среди исследований, посвященных диагностике биполярных расстройств, особое место принадлежит поискам психопатологических отличий биполярных депрессий от монополярных. Результаты этих поисков противоречивы. В более ранних исследованиях биполярные депрессии связывались с признаками «эндогенных», меланхолических или атипичных подтипов, а симптоматика тревожного и дисфорического ряда считалась свойственной монополярным депрессиям [15, 16]. В более поздних работах отмечается тенденция к тому, что как тревога и раздражительность, так и все остальные симптомы депрессии имеют большую тяжесть при БАР [17, 18]. В исследовании Mogeno с соавторами показано, что существует континуум тяжести депрессивных расстройств, в котором самыми тяжелыми являются депрессии в рамках БАР I типа, депрессии при БАР II типа занимают промежуточное положение, а рекуррентные депрессии имеют наименьшую степень тяжести [17].

Отчасти такая противоречивость может объясняться методологическими причинами. Большинство психопатологических исследований опираются либо на данные клинических шкал и опросников, либо на диагностические критерии депрессии (DSM-IV или МКБ-10). При этом, с одной стороны, может не учитываться ряд менее типичных для депрессивного синдрома симптомов, а с другой – от внимания исследователей могут ускользать важные клинические феномены, которые трудно зарегистрировать с использованием клиничко-описательного метода. К последним относятся некоторые поведенческие проявления, диагностика которых требует специального психологического тестирования [19]. Поиск дополнительных дифференцирующих признаков биполярной депрессии с применением таких методов в дополнение к традиционной клинической оценке может способствовать диагностике БАР.

Второй существенной проблемой ведения пациентов с БАР в учреждениях ПМСП, тесно сопряженной с проблемой его выявления, является проблема выбора терапевтической тактики и роли антидепрессантов в лечении депрессии. Данные об эффективности СИОЗС при БАР II типа противоречивы [20–23], а риск инверсии аффекта и ухудшения прогноза в результате монотерапии препаратами этой группы (несмотря на значительные преимущества по сравнению с трициклическими антидепрессантами)

заставляет ограничивать их применение [24, 25]. В ПМСП эта проблема встает особенно остро в связи с низкой осведомленностью врачей ПМСП о существовании БАР и, соответственно, недифференцированным назначением антидепрессантов при любых депрессивных состояниях.

Вместе с тем реальная эффективность антидепрессантов в натуралистических условиях и при лечении монополярных депрессий также отличается от результатов контролируемых клинических исследований [26]. Поэтому на данном этапе важной задачей представляется сравнительная оценка эффективности антидепрессивной терапии при моно- и биполярных депрессиях в условиях реальной поликлинической практики.

Цели исследования

Настоящее исследование преследовало две цели:

1) определить клинические и поведенческие особенности биполярных депрессий (БПД) в сравнении с монополярными депрессиями в рамках впервые возникшего депрессивного эпизода (ДЭ) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР);

2) оценить эффективность стандартной антидепрессивной терапии биполярных и монополярных депрессий в условиях ПМСП.

Материал и методы

По дизайну исследование было открытым, сравнительным.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Московского НИИ психиатрии (ныне – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ России). Исследование проводилось на базе учреждений ПМСП в период с февраля 2011 г. по декабрь 2013 г. Пациентов отбирали из числа направленных врачами поликлиники в психотерапевтический кабинет в связи с жалобами на слабость, нарушение сна и аппетита, пониженное настроение и тревогу. При обращении больных в психотерапевтический кабинет квалифицированным психиатром проводилась клиническая диагностика и квалификация их состояния. В случае соответствия критериям включения им предлагалось принять участие в исследовании и разъяснялась его суть.

В исследование включались пациенты, состояние которых соответствовало критериям МКБ-10 для депрессивного эпизода в рамках одной из следующих диагностических категорий «больших» депрессий: впервые возникшего депрессивного эпизода (ДЭ) (F 32.0, F 32.1, F 32.2), рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (F 33.0, F 33.33.1, F 33.2) или биполярного аффективного расстройства (БАР) (F 31.3, F 31.4). Были отобраны только пациенты, подписавшие форму информированного согласия, предполагающую возможность в любой момент отказаться от наблюдения и участия в исследовании. Исключались пациенты, страдающие соматическими или неврологическими заболеваниями в стадии декомпенса-

ции и с любой психической патологией, не указанной в критериях включения, а также пациенты с высоким суицидальным риском.

На первом этапе исследования пациенты проходили обследование с помощью клинико-психопатологического и психометрического методов. Клиническая оценка осуществлялась с использованием Клинического интервью для депрессии и смежных синдромов (Clinical Interview for Depression and Related Syndromes, CIDRS) [27, 28]. Полуструктурированное интервью CIDRS состоит из нескольких модулей и включает в себя большинство симптомов депрессии, тревоги и других учетных признаков, сопровождающих депрессию.

Кроме того, пациенты проходили тестирование по Методике многостороннего исследования личности (ММИЛ) [29]. Особенностью ММИЛ является то, что она предназначена для оценки психопатологических феноменов, но ориентирована не на клиническую оценку симптоматики, а на регистрацию поведенческих особенностей (стереотипов), характерных для тех или иных форм психической дезадаптации.

На втором этапе всем пациентам назначался сертралин в дозировках, соответствующих рекомендованной инструкцией по медицинскому применению (50–200 мг). Поскольку в исследовании стояла задача изучить эффективность стандартной антидепрессивной терапии у больных с депрессией в рамках разных нозологических категорий (при БАР и РДР), в условиях ПМСП всем пациентам назначали стандартную антидепрессивную терапию. Выбор препарата был обусловлен сбалансированностью его эффекта и хорошей переносимостью, а также наиболее частым по сравнению с другими антидепрессантами использованием в повседневной поликлинической практике. Далее в течение трех месяцев осуществлялось проспективное наблюдение и оценка динамики состояния пациентов.

Общую тяжесть исходного состояния пациентов и его динамику оценивали по шкале CGI [30]. Критерием ответа на терапию было выраженное улучшение состояния, соответствующее оценке не менее 2 баллов по шкале CGI-I, критерием достижения ремиссии – оценка в 1 балл по шкале CGI-S («норма, отсутствие болезни») спустя три месяца наблюдения.

Для анализа результатов исследования все пациенты в зависимости от диагноза были распределены по трем группам: больные с ДЭ, больные с РДР и больные с БАР.

В процессе статистического анализа группы пациентов с впервые возникшим ДЭ, депрессией в рамках РДР и БАР сравнивали между собой по социодемографическим, клиническим и поведенческим (ММИЛ) характеристикам.

Сравнительный анализ групп по клиническим признакам проводили в несколько процедур. Сначала сравнивали представителей всех трех групп с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Далее проводили попарное сравнение пациентов из групп ДЭ с РДР и объединенной группы монополярных депрессий (МПД) с пациентами группы БПД, при этом был использован непараметрический критерий Манна – Уитни.

Для статистической обработки данных применяли пакет статистических программ Statistica v. 8.0 [31]. При анализе социодемографических характеристик и терапевтической динамики использовали критерий χ -квадрат, расчет которого выполняли с помощью статистического калькулятора на сайте <http://www.socscistatistics.com/>.

Результаты

В общей сложности в исследование был включен 71 пациент (15 мужчин, 56 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет (в среднем $52,1 \pm 14,9$ года), среди них 22 пациента с впервые возникшим ДЭ (24,4 %), 36 пациентов с РДР (40 %) и 13 пациентов с депрессией в рамках БАР (14,4 %). Во всех этих случаях было квалифицировано БАР II типа по критериям DSM-IV [32].

Из общего числа пациентов 46 были включены во второй этап исследования, и им была назначена терапия сертралином. Остальные обследованные на первом этапе пациенты отказались от фармакотерапии. Среди больных, включенных во второй этап исследования, было 15 пациентов с впервые возникшим ДЭ, 23 – с РДР и 8 – с БАР.

Социодемографические характеристики пациентов обследованных групп, а также результаты сравнительного анализа представлены в табл. 1.

Согласно приведенным данным, пациенты с депрессиями в рамках БАР были достоверно моложе представителей двух других групп и, соответственно, реже были пенсионерами. По другим социодемографическим параметрам статистически достоверных различий установлено не было.

Исходные показатели тяжести состояния пациентов по данным шкалы CGI и интервью CIDRS приведены в табл. 2. Сравнительный анализ показал, что общая тяжесть состояния и тяжесть депрессивной симптоматики в изучаемых нозографических группах была сопоставимой. Достоверные различия были установлены только по суммарному баллу тревоги CIDRS, который был самым низким при депрессиях в рамках РДР и наивысшим при БАР.

Средние значения по пунктам интервью CIDRS, различия по которым были достоверными или близкими к достоверным, а также соответствующие значения вероятности p для трех процедур сравнительного анализа приведены в табл. 3. Анализ с включением данных всех трех нозографических групп выявил различия по ряду симптомов тревожного круга (в первую очередь, уровню свободноплавающей тревоги и вегетативных симптомов), раздражительности, снижению полового влечения, деперсонализации и подозрительности. При этом наиболее высокие показатели наблюдались в группе БАР.

Результаты анализа показали отсутствие различий между группами по степени выраженности основных симптомов депрессии (снижение настроения, сужение интересов, ангедония, утомляемость), специфической тревожно-фобической симптоматики (панические приступы, социальная тревожность, фобическая тревога) и нарушений сна (ранней, средней и поздней инсомнии, изменения продолжительности сна).

Таблица 1. Социодемографические показатели пациентов разных диагностических групп и достоверность различий между группами

Характеристика	ДЭ (N = 22)	РДР (N = 36)	БАР (N = 13)	χ^2	P
Средний возраст	56,5 ± 15,35	53,5 ± 12,6	40,5 ± 15,0	–	0,012
Пол:				0,125	0,940
мужской	5 (22,7)	7 (19,4)	3 (23,1)		
женский	17 (77,3)	29 (28,5)	10 (76,9)		
Семейное положение:					
в браке	10 (45,4)	16 (44,4)	5 (38,5)	0,181	0,914
вдовствует	5 (22,7)	6 (16,7)	0 (0)	3,301	0,192
в разводе	3 (13,6)	9 (25)	6 (46,1)	4,570	0,102
в браке не состоял(а)	4 (18,2)	6 (16,7)	2 (15,4)	0,048	0,976
Образование:					
среднее	6 (27,3)	6 (16,7)	1 (7,7)	2,23	0,329
неоконченное высшее	0 (0)	2 (5,5)	1 (7,7)	1,51	0,469
высшее	16 (72,7)	28 (77,8)	11 (84,6)	0,666	0,717
Занятость:					
работает	9 (40,9)	13 (36,1)	6 (46,1)	0,432	0,805
на пенсии	12 (54,5)	19 (52,8)	2 (15,4)	6,202	0,045

Для прояснения характера установленных различий было проведено попарное сравнение групп с ДЭ и РДР, а также сравнение групп моно- и биполярных депрессий. Как видно из табл. 3, группы пациентов с монополярными депрессиями (ДЭ и РДР) клинически почти не различались. Единственным статистически достоверным отличием ДЭ был более высокий уровень по пункту «Ипохондрия».

Результаты сравнения МПД и БПД, а также средние баллы по симптоматике этих групп приведены в табл. 4. Анализ показал, что БПД отличаются более выраженной тревожностью пациентов, что сопровождается большей тяжестью разнообразных соматических (вегетативных) симптомов, ассоциированных с тревогой. Среди симптомов собственно депрессии при БПД были отмечены более тяжелые интрапунитивные нарушения и более легкое снижение либидо. Кроме того, у пациентов с БПД чаще выявлялись деперсонализация и повышенная подозрительность,

Таблица 2. Показатели психометрических шкал для разных диагностических групп и выборки в целом (средние значения и достоверность различий)

Показатели тяжести депрессии и тревоги (диапазон значений шкалы)	ДЭ (N = 22)	РДР (N = 36)	БАР (N = 13)	P
CGI-S (1–7)	4,1	4,2	4,3	0,644
<i>Тяжесть депрессии</i>				
CIDRS C (0–66)	23,7	24,4	25,7	0,50
<i>Тяжесть тревоги</i>				
CIDRS B (0–72)	20,6	17,9	23,6	0,019

Таблица 3. Пункты клинического интервью CIDRS для разных диагностических групп (средние значения и достоверность различий)

Пункты интервью CIDRS (диапазон значений шкалы)	ДЭ (N = 22)	РДР (N = 36)	БАР (N = 13)	p (все группы)	p (ДЭ / РДР)
V1/C6. Тревога, психический компонент (0–6)	2,4	2,2	3,0	0,008	0,572
V3. Психическое напряжение (0–6)	2,6	2,3	2,9	0,061	0,206
V7. Соматическая тревога (0–6)	2,6	2,2	3,1	0,036	0,172
V8. Навязчивые мысли (0–6)	1,5	1,4	2,2	0,035	0,860
V10. Ипохондрия (соматизация) (0–6)	2,3	1,4	2,2	0,014	0,006
V12. Поведение во время интервью (0–6)	1,4	0,9	1,4	0,093	0,079
C8. Чувство вины (0–6)	1,95	2,2	2,9	0,078	0,530

Пункты интервью CIDRS (диапазон значений шкалы)	ДЭ (N = 22)	РДР (N = 36)	БАР (N = 13)	p (все группы)	p (ДЭ / РДР)
G3. Снижение полового влечения (0–2)	1,45	1,6	1,15	0,045	0,605
G5. Раздражительность (0–6)	1,7	2,2	2,6	0,049	0,148
G6. Общие сенсорные нарушения (0–4)	1,3	1,1	2,0	0,012	0,362
G8. Нарушения в дыхательной сфере (0–4)	1,1	1,1	1,8	0,177	0,978
G11. Другие вегетативные нарушения (0–4)	1,6	1,5	2,15	0,065	0,651
G12. Деперсонализация / дереализация (0–4)	0,2	0,2	0,5	0,050	0,805
G13. Подозрительность (0–4)	0,3	0,3	0,7	0,035	0,709
G14. Беспомощность (0–4)	0,55	0,9	0,85	0,210	0,088
G16. Чувство несостоятельности (0–4)	1,3	1,5	2,0	0,074	0,685
G18. лабильность настроения (0–6)	1,2	1,4	1,9	0,090	0,585

Таблица 4. Выраженность симптомов в группах депрессий с монополярным и биполярным течением по данным клинического интервью CIDRS (средние значения и достоверность различий)

Пункты шкалы CIDRS (диапазон значений шкалы)	МПД (N = 58)	БПД (N = 13)	p
<i>Симптомы тревоги</i>			
B1. Тревога, психический компонент (0–6)	2,3	3,0	0,004
B7. Соматическая тревога (0–6)	2,4	3,1	0,046
G6. Общие сенсорные нарушения (0–4)	1,1	2,0	0,006
G11. Другие вегетативные нарушения (0–4)	1,5	2,1	0,034
B8. Навязчивые мысли (0–6)	1,5	2,2	0,018
<i>Симптомы депрессии</i>			
C8. Чувство вины (0–6)	2,1	2,9	0,036
G3. Снижение полового влечения (0–2)	1,5	1,1	0,036
G16. Чувство несостоятельности (0–4)	1,4	2,0	0,041
<i>Другие симптомы</i>			
G5. Раздражительность (0–6)	2,0	2,6	0,078
G12. Деперсонализация / дереализация (0–4)	0,2	0,5	0,064
G13. Подозрительность (0–4)	0,3	0,7	0,032
G18. Лабильность настроения (0–6)	1,3	1,9	0,050

несколько выше был уровень раздражительности и лабильности настроения.

Усредненные профили ММИЛ для каждой из нозографических групп представлены на рис. 1. Конфигурации профилей ММИЛ в изучаемых группах имеют характерный для депрессии пик шкалы S2 и отрицательный пик шкалы S9. Значения шкалы S2 («тревога и депрессивные тенденции») для разных

категорий расстройств не различаются между собой, что говорит о сопоставимой тяжести депрессивных проявлений при ДЭ, РДР и БАР. личностные профили больных с впервые возникшим ДЭ и РДР практически полностью совпадают, что свидетельствует о сходстве этих больных.

Усредненный профиль группы больных с БАР расположен выше профилей других расстройств, что го-

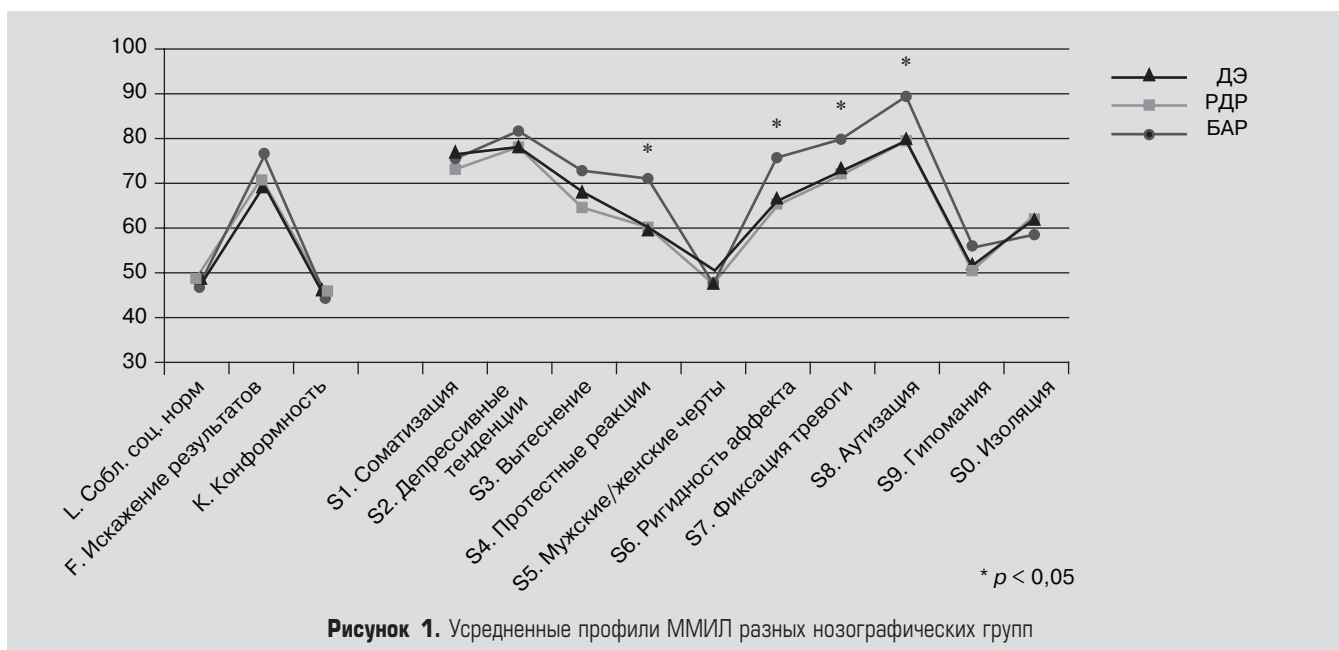


Рисунок 1. Усредненные профили ММИП разных нозографических групп

Таблица 5. Показатели ответа на терапию и ремиссии в разных диагностических группах (достоверность различий) (N = 54)

Диагностическая категория	N (%)	χ^2	df	p
Ответ на терапию (CGI-I ≤ 2)	36/46 (78,3)			
Депрессивный эпизод	7/15 (46,7)	7,32	2	0,026
Рекуррентное депрессивное расстройство	20/23 (87)			
Биполярное аффективное расстройство	6/8 (75)			
Ремиссия (CGI-S = 1)	13/46 (28,3)			
Депрессивный эпизод	2/15 (13,3)	9,14	2	0,010
Рекуррентное депрессивное расстройство	11/23 (47,8)			
Биполярное аффективное расстройство	0/8 (0)			

ворит о более высокой степени нарушений психосоциальной адаптации при БПД. При этом отмечаются более высокие пики на шкалах S4 («реализация тревоги в непосредственном поведении»), S6 («ригидность аффекта»), S7 («фиксация тревоги») и S8 («аутизация»). Это свидетельствует о более высокой тяжести и более сложной структуре психопатологических нарушений при БАР, что, в частности, проявляется в импульсивности, протестном поведении, недоверии окружающим, склонности к сверхценным образованиям, нарушениях адекватного эмоционального реагирования, снижении способности к эмпатии, а также в своеобразии восприятия и поведения.

При сравнительном анализе достоверность описанных выше графических различий была подтверждена статистически ($p < 0,05$; см. рис. 1).

Результаты сравнения групп по показателям ответа на терапию и достижения ремиссии, полученные при проведении проспективной части исследования, представлены в табл. 5. Из таблицы, а также из приведенной на рис. 2 диаграммы видно, что наиболее высокими уровнями ответа и ремиссии характеризу-

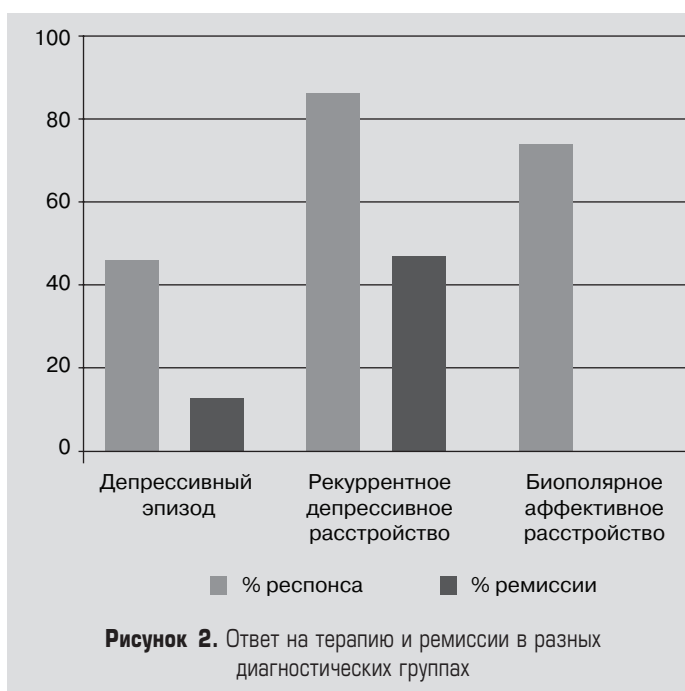


Рисунок 2. Ответ на терапию и ремиссии в разных диагностических группах

ется группа пациентов с РДР. Пациенты с впервые возникшим ДЭ имели относительно невысокий уровень респонса и всего в двух случаях (13,3 %) достигли ремиссии. Терапевтическая динамика состояния пациентов с депрессиями в рамках БАР характеризовалась достаточно высоким уровнем ответа, однако ни один из пациентов этой группы не достиг ремиссии.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что МПД и БПД различаются по психопатологическим проявлениям и терапевтической динамике. БПД отличаются более выраженной симптоматикой тревожного ряда, главным образом более высоким уровнем психического компонента тревоги (беспокойство, безотчетная или свободноплавающая тревога) и ассоциированных с тревогой вегетативных нарушений. Эти результаты согласуются с данными ряда исследований, которые свидетельствуют о большей выраженности явлений тревожного ряда при депрессиях в рамках БАР [17, 18]. Кроме того, БПД характеризовались более тяжелыми переживаниями вины и несостоятельности, деперсонализацией и подозрительностью, раздражительностью и эмоциональной лабильностью.

Применение психометрического тестирования с помощью ММИЛ в дополнение к клинической оценке позволяет расширить ряд дифференцирующих признаков БПД. Установленные поведенческие характеристики депрессий в рамках БАР (импульсивность, протестное поведение, недоверчивость, склонность к сверхценным образованиям и др.) в целом соотносятся с результатами клинической оценки, а также с литературными данными о более тяжелом нарушении психосоциальной адаптации этих пациентов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использование различных взаимодополняющих методов оценки депрессии и сопутствующих психопатологических нарушений может способствовать более точной диагностике БАР.

Результаты проспективной части исследования говорят о сопоставимом, достаточно высоком

уровне ответа на антидепрессивную терапию при РДР и БАР (87 и 75 % соответственно) и более низком респонсе при впервые возникшем ДЭ. Вместе с тем значительно более низкий уровень достижения ремиссии во всех изученных группах, особенно при БПД (0 %), еще раз подчеркивает сложность оказания помощи этим пациентам в учреждениях ПМСП. Такие результаты свидетельствуют в пользу оправданности назначения антидепрессантов при депрессиях, наблюдаемых в ПМСП (по крайней мере, в краткосрочной перспективе), поскольку это способствует значимому улучшению состояния существенной доли пациентов.

К методологическим ограничениям работы относится сравнительно небольшой объем выборки, в частности, группы пациентов с БАР. Этот недочет наиболее явно проявился на проспективном этапе, когда часть пациентов была исключена из исследования. К ограничениям можно также отнести отсутствие среди психометрических шкал, использовавшихся в исследовании, специального инструмента для выявления признаков гипомании у больных с диагнозом РДР. Другим недостатком является отсутствие терапевтического контроля и небольшая продолжительность наблюдения пациентов – достаточная для оценки эффективности вмешательства, но не позволяющая получить сведения о дальнейшей динамике депрессии у пациентов ПМСП, получающих антидепрессанты. Наряду с этим в будущих исследованиях важным представляется определение клинических и психологических предикторов исхода терапии депрессий различной диагностической принадлежности.

Для уточнения полученных результатов требуется провести более длительные проспективные исследования с включением большего числа пациентов, а также учет клинических и психологических характеристик, способных влиять на результативность терапии. Кроме того, для дальнейших исследований терапии БПД в условиях ПМСП требуется провести сравнительный анализ эффективности и безопасности различных терапевтических схем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с проведением данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerimele J.M., Chwastiak L.A., Dodson S. et al. The prevalence of bipolar disorder in general primary care samples: a systematic review // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2014. – Vol. 36, No. 1. – P. 19–25. – DOI: 10.1016/j.psych.2013.05.009.
2. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2014. – № 2. – С. 2–12.
3. Mosolov S., Ushkalova A., Kostyukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16, No. 4. – P. 389–399. – DOI: 10.1111/bdi.12192.
4. Hughes T., Cardno A., West R. et al. Unrecognised bipolar disorder among UK primary care patients prescribed antidepressants: an observational study // *Br J Gen Pract.* – 2016. – Vol. 66, No 643. – P. 71–77. – DOI: 10.3399/bjgp16X683437.
5. Smith D.J., Griffiths E., Kelly M. et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression // *Br J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 199, No. 1. – P. 49–56. – DOI: 10.1192/bjp.bp.110.083840.
6. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 88. – P. 217–233. – DOI: 10.1016/j.jad.2005.05.011.

REFERENCES

1. Cerimele J.M., Chwastiak L.A., Dodson S. et al. The prevalence of bipolar disorder in general primary care samples: a systematic review // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2014. – Vol. 36, No. 1. – P. 19–25. – DOI: 10.1016/j.psych.2013.05.009.
2. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostyukova E.G. i dr. Diagnostika bipoлярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv*. – 2014. – № 2. – С. 2–12.
3. Mosolov S., Ushkalova A., Kostyukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16, No. 4. – P. 389–399. – DOI: 10.1111/bdi.12192.
4. Hughes T., Cardno A., West R. et al. Unrecognised bipolar disorder among UK primary care patients prescribed antidepressants: an observational study // *Br J Gen Pract.* – 2016. – Vol. 66, No 643. – P. 71–77. – DOI: 10.3399/bjgp16X683437.
5. Smith D.J., Griffiths E., Kelly M. et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression // *Br J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 199, No. 1. – P. 49–56. – DOI: 10.1192/bjp.bp.110.083840.
6. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 88. – P. 217–233. – DOI: 10.1016/j.jad.2005.05.011.

7. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. и др. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного эпизода // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 1. – С. 21–30.
8. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G. et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // Journal of Affective Disorders. – 2014. – Vol. 155, No. 1. – P. 90–95. – DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.029.
9. Tondo L., Visioli C., Preti A. et al. Bipolar disorders following initial depression: modeling predictive clinical factors. J Affect Disord. – 2014. – Vol. 167. – P. 44–49. – DOI: 10.1016/j.jad.2014.05.043.
10. Baldessarini R.J. Chemotherapy in Psychiatry, third edition. – New York: Springer Press, 2013.
11. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic–Depressive Illness. 2nd ed. – New York: Oxford University Press, – 2007. – P. 1–19, 122–123.
12. Angst J., Azorin J.M., Bowden C.L. et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study // Arch Gen Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – P. 791–798. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.87.
13. Berk M., Brnabic A., Dodd S. et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention // Bipolar Disord. – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 87–98. – DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x.
14. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. – М., 2008.
15. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // J Affect Disord. – 2005. – Vol. 84, No. 2–3. – P. 117–125. – DOI: 10.1016/S0165-0327(03)00194-0.
16. Perlis R.H., Brown E., Baker R.W. et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, No. 2. – P. 225–231. – DOI: 10.1176/appi.ajp.163.2.225.
17. Moreno C., Hasin D.S., Arango C. et al. Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // Bipolar Disord. – 2012. – Vol. 14, No. 3. – P. 271–282. – DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01009.x.
18. Schaffer A., Cairney J., Veldhuizen S. et al. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 125, No. 1–3. – P. 103–110. – DOI: 10.1016/j.jad.2010.02.118.
19. Бобров А.Е. Методологические вопросы диагностики психических расстройств и современные программы подготовки специалистов в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 50–54.
20. Amsterdam J.D., Shults J. Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30. – P. 306–311. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181da5300.
21. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A doubleblind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – P. 163–174. – DOI: 10.4088/JCP.08m04942gre.
22. Parker G., Tully L., Olley A. et al. SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder? A proof of concept study // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 92. – P. 205–214. DOI:10.1016/j.jad.2006.01.024.
23. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Варианты фармакотерапии депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства типа II // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 1, вып. 2. – С. 23–30.
24. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
25. Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // Am J Psychiatry. – 2013. – Vol. 170, No. 11. – P. 1249–1262. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185.
26. Seemüller F., Riedel M., Obermeier M. et al. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode // Eur Neuropsychopharmacol. – 2010. – Vol. 20, No. 5. – P. 346–355. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.11.011.
27. Курсаков А.А. К вопросу об эволюции и перспективах развития психометрического метода: опыт применения клинического интервью для оценки депрессии и смежных синдромов // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2013. – № 3. – С. 78–81.
28. Bech P. Mood and Anxiety in the medically ill. Advances in Psychosomatic Medicine. – 2012. – Vol. 32. – P. 118–132. – DOI: 10.1159/000330012.
29. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения). – М.: Фолиум, 1994. – P. 175.
30. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare. – 1976. – P. 218–222.
31. StatSoft, Inc. STATISTICA [data analysis software system], version 8.0. – 2007. – URL: www.statsoft.com.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
7. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G. i dr. Validizatsiya rossiiskoi versii oprosnika HCL-32 dlya vyavleniya patsientov s bipolyarnym affektivnym rasstroistvom II tipa sredi bol'nykh, nablyudayushchikhsya s diagnozom rekurrentnogo depressivnogo epizoda // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2015. – № 1. – С. 21–30.
8. Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G. et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // Journal of Affective Disorders. – 2014. – Vol. 155, No. 1. – P. 90–95. – DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.029.
9. Tondo L., Visioli C., Preti A. et al. Bipolar disorders following initial depression: modeling predictive clinical factors. J Affect Disord. – 2014. – Vol. 167. – P. 44–49. – DOI: 10.1016/j.jad.2014.05.043.
10. Baldessarini R.J. Chemotherapy in Psychiatry, third edition. – New York: Springer Press, 2013.
11. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic–Depressive Illness. 2nd ed. – New York: Oxford University Press, – 2007. – P. 1–19, 122–123.
12. Angst J., Azorin J.M., Bowden C.L. et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study // Arch Gen Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – P. 791–798. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.87.
13. Berk M., Brnabic A., Dodd S. et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention // Bipolar Disord. – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 87–98. – DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x.
14. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i terapiya. – M., 2008.
15. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // J Affect Disord. – 2005. – Vol. 84, No. 2–3. – P. 117–125. – DOI: 10.1016/S0165-0327(03)00194-0.
16. Perlis R.H., Brown E., Baker R.W. et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, No. 2. – P. 225–231. – DOI: 10.1176/appi.ajp.163.2.225.
17. Moreno C., Hasin D.S., Arango C. et al. Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // Bipolar Disord. – 2012. – Vol. 14, No. 3. – P. 271–282. – DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.01009.x.
18. Schaffer A., Cairney J., Veldhuizen S. et al. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 125, No. 1–3. – P. 103–110. – DOI: 10.1016/j.jad.2010.02.118.
19. Bobrov A.E. Metodologicheskie voprosy diagnostiki psikhicheskikh rasstroistv i sovremennyye programmy podgotovki spetsialistov v psikiatrii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 50–54.
20. Amsterdam J.D., Shults J. Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30. – P. 306–311. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181da5300.
21. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A doubleblind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – P. 163–174. – DOI: 10.4088/JCP.08m04942gre.
22. Parker G., Tully L., Olley A. et al. SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder? A proof of concept study // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 92. – P. 205–214. DOI:10.1016/j.jad.2006.01.024.
23. Ushkalova A.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Varianty farmakoterapii depressivnoi fazy bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva tipa II // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2015. – Т. 115, № 1, вып. 2. – С. 23–30.
24. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Ushkalova A.V. i dr. Algoritmy biologicheskoi terapii bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
25. Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // Am J Psychiatry. – 2013. – Vol. 170, No. 11. – P. 1249–1262. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185.
26. Seemüller F., Riedel M., Obermeier M. et al. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode // Eur Neuropsychopharmacol. – 2010. – Vol. 20, No. 5. – P. 346–355. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.11.011.
27. Kursakov A.A. K voprosu ob evolyutsii i perspektivakh razvitiya psikhometricheskogo metoda: opyt primeneniya klinicheskogo interv'yu dlya otsenki depressii i smezhnykh sindromov // Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina. – 2013. – № 3. – С. 78–81.
28. Bech P. Mood and Anxiety in the medically ill. Advances in Psychosomatic Medicine. – 2012. – Vol. 32. – P. 118–132. – DOI: 10.1159/000330012.
29. Berезин F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. Metodika mnogostoronnego issledovaniya lichnosti (struktura, osnovy interpretatsii, nekotorye oblasti primeneniya). – M.: Folium, 1994. – P. 175.
30. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare. – 1976. – P. 218–222.
31. StatSoft, Inc. STATISTICA [data analysis software system], version 8.0. – 2007. – URL: www.statsoft.com.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

Depression with unipolar and bipolar course in primary care setting: clinical, behavioral features and treatment outcomes

Alexander Kursakov¹, Alexey Bobrov²

¹ Federal State Institution "National Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

SUMMARY:

Objectives. The study pursued 2 objectives: 1) to identify clinical and behavioral features of bipolar depression (BD) in comparison with unipolar depression within first depressive episode (DE) and recurrent depressive disorder (RDD); 2) to estimate effectiveness of standard antidepressant therapy in bipolar and unipolar depression in primary care setting.

Materials and methods. Study was conducted in primary care institutions in two phases. On first phase 71 depressed patient was recruited (mean age $52,1 \pm 14,9$) with diagnosis DE ($N = 22$), RDD ($N = 36$) and bipolar affective disorder (BAD) ($N = 13$). Clinical evaluation was performed by means of Clinical Interview for Depression and Related Syndromes (CIDRS), state dynamic was evaluated with Clinical Global Impression scale (CGI). Behavioral features were registered with Multiphasic Personality Inventory. On the second phase of the study 46 patients received antidepressant therapy (sertraline 75–100 mg) and were followed-up for 3 months to monitor their condition.

Results. Groups of patients with DE and RDD were indistinguishable by clinical and behavioral parameters. In comparison with unipolar depression (UD) patients, BD patients had more severe anxiety, somatic (autonomic) symptoms, intropunitive disturbances, depersonalisation, suspiciousness, irritability and mood lability ($p < 0,05$ for all CIDRS items). Patients with BD had more complicated structure of behavioral disturbances as featured by MMPI results, including impulsivity, protest behaviors, tendency to overvalued ideas, impaired emotional regulation, empathic deficit and perception problems ($p < 0,05$ for corresponding MMPI scales). Highest response and remission rates were achieved in a group of patients with RDD (87,5 and 47,8 % respectively). Patients with DE had low response and low remission rates (46,7 and 13,3 % respectively). Patients with BP had somewhat high response rate but were unable to achieve a remission (75 and 0 % respectively).

Conclusion. Depression with unipolar and bipolar course seen in primary care differ from each other by set of clinical and behavioral characteristics, and by level of response to antidepressant therapy. The results show that evaluation of depression and related psychopathology using different, complimentary methods, may contribute to more precise diagnosis of BAD. Further evaluation of current results requires prospective trials of longer duration with inclusion of higher number of participants, as well as considering a set of clinical and psychological characteristics that may potentially influence the treatment outcomes. Moreover, future research on BD treatment in primary care settings require comparison of effectiveness and safety of different treatment strategies.

KEY WORDS: Bipolar affective disorder, depressive disorder, bipolar depression, primary care practice, methods of depression evaluation, Minnesota Multiphasic Personality Inventory), sertraline.

CONTACT: alexander.kursakov@gmail.com

Эффективность и переносимость трехмесячной инъекционной формы палиперидона пальмитата у пациентов с шизофренией: рандомизированное мультицентровое двойное слепое исследование не меньшей эффективности

Расширенный реферат*

Савитц А., Зу Х., Гопал Ш., Нуама И., Рафенштейн П., Янник А., Схотте Э., Хью Д., Флейшхакер В.

РЕЗЮМЕ

Цель: Данное мультицентровое двойное слепое исследование в параллельных группах 3-й фазы проведено для оценки не меньшей эффективности трехмесячной инъекционной формы палиперидона пальмитата (ППЗМ)** в сравнении с одномесячной инъекционной формой (ПП1М)*** у взрослых пациентов с шизофренией, чье состояние было предварительно стабилизировано на терапии ПП1М.

Методы. После периода скрининга (≤ 3 недель) и 17-недельного открытого периода с гибким дозированием (инъекции ПП1М в день 1-й [150 мг-экв в дельтовидную мышцу], день 8-й [100 мг-экв в дельтовидную мышцу], 5, 9 и 13 недели [50, 75, 100 или 150 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцы]) клинически стабильные пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы ППЗМ (фиксированные дозы – 175, 263, 350 или 525 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцы) и ПП1М (фиксированные дозы – 50, 75, 100 или 150 мг-экв в дельтовидную или ягодичную мышцы) и продолжали лечение в ходе 48-недельного двойного слепого этапа.

Результаты. В двойной слепой этап вошли 1016 из 1429 пациентов, участвовавших в открытом этапе (ППЗМ: $n = 504$; ПП1М: $n = 512$). 842 пациента завершили исследование (в том числе пациенты с рецидивом заболевания). Показана не меньшая эффективность ППЗМ в сравнении с ПП1М – частота рецидивов была сопоставима в обеих группах (ППЗМ: $n = 37$, т. е. 8%; ПП1М: $n = 45$, т. е. 9%; различие в частоте безрецидивного течения составило 1,2% [95% ДИ: – 2,7%; 5,1%]). Оценка частоты рецидивов проводилась по методу Каплана – Майера. Частота рецидива рассматривалась как первичная конечная точка эффективности. Результаты по вторичным конечным точкам (изменение общего балла PANSS и баллов по подшкалам по отношению к соответствующим исходным показателям двойного слепого этапа; баллы по шкале общего клинического впечатления – тяжесть [CGI-S] и шкале личностного и социального функционирования [PSP]) были сопоставимы с результатами по первичной конечной точке.

Не обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетики ППЗМ и ПП1М. В обеих группах наблюдались сопоставимые профили переносимости; увеличение веса было наиболее распространенным нежелательным явлением, возникшим после начала терапии (в двойном слепом периоде распространенность составила 21% в обеих группах). Ни в одной группе не было выявлено значимых проблем с безопасностью лечения.

Заключение. Трехмесячная инъекционная форма палиперидона пальмитата представляет собой уникальный вариант противорецидивной антипсихотической фармакотерапии шизофрении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инъекционный пролонг, одномесячный палиперидона пальмитат, трехмесячный палиперидона пальмитат, безрецидивное течение, шизофрения.

Введение

Частичное или полное нарушение предписанного режима терапии пероральными антипсихотиками широко распространено среди больных шизофренией. Эта проблема неблагоприятно влияет на исход лечения и качество оказания медицинской помощи (Higashi и соавт., 2013; Fleischhacker и соавт., 2014). Инъекционные пролонгированные препараты устраняют необходимость ежедневного применения лекарств и, как правило, обеспечивают стабильную плазменную

концентрацию в течение нескольких недель, устраняя тем самым проблемы с комплаентностью (Rauch & Fleischhacker, 2013). Пролонгированные препараты нового поколения значительно расширили арсенал терапевтических средств для лечения шизофрении. Тем не менее они по-прежнему мало представлены в клинической практике. В частности, это связано с их недостаточной доступностью и устоявшимися предпочтениями врачей и пациентов (Heres и соавт., 2006).

Одномесячный пролонг палиперидона пальмитата (ПП1М) утвержден к применению при шизофрении

* Savitz Adam J., Xu Haiyan, Gopal Srihari, Nuamah Isaac, Ravenstijn Paulien, Janik Adam, Schotte Alain, Hough David, Fleischhacker Wolfgang W. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study International Journal of Neuropsychopharmacology, (2016), 19(7): 1–14.

** В России препарат зарегистрирован под торговым наименованием Тревикта.

*** В России препарат зарегистрирован под торговым наименованием Ксеплион.

во многих странах. В США и Канаде он также разрешен для лечения шизоаффективного расстройства. Новая лекарственная форма палиперидона пальмитата (ППЗМ), недавно утвержденная к применению в США, странах Европы и России для поддерживающей терапии шизофрении, имеет значительно больший интервал между инъекциями (один раз каждые 3 месяца) по сравнению со всеми имеющимися пролонгированными антипсихотиками второго поколения (АПВП). Промежуточные результаты долгосрочного исследования ППЗМ показали, что у 93 % пациентов, которые были стабилизированы на терапии ПП1М в течение, по крайней мере, четырех месяцев, а затем начали лечение ППЗМ (175, 263, 350 или 525 мг-экв), не было значимой эксацербации симптомов шизофрении (Verwaerts и соавт., 2015). Настоящее исследование было разработано, чтобы продемонстрировать, что ППЗМ по меньшей мере так же эффективен у стабилизированных на ПП1М пациентов, как и собственно ПП1М.

Методы

В исследование включались взрослые пациенты (мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет) с диагнозом шизофрении (в соответствии с критериями DSM-IV) и обострением симптоматики, которые имели общий балл по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) от 70 до 120 на этапе скрининга и на исходном уровне. Пациенты, прекратившие прием других антипсихотиков из-за недостаточной эффективности или проблем с переносимостью и безопасностью, считались пригодными к участию. Кроме того, в исследование включались пациенты, предпочитающие пролонгированные инъекционные формы антипсихотиков. Женщины, включенные в исследование, находились в постменопаузе, прошли хирургическое вмешательство, приведшее к бесплодию, либо использовали адекватный метод контрацепции. Мужчины, вошедшие в исследование, также использовали адекватный метод контрацепции. Основными критериями исключения были: текущий диагноз по DSM-IV, отличный от шизофрении; значительный риск суицидального поведения; зависимость от психоактивных веществ в течение шести месяцев до скрининга; недобровольная госпитализация в психиатрическую больницу во время скрининга; злокачественный нейролептический синдром в анамнезе; поздняя дискинезия; любое нестабильное и тяжелое соматическое или неврологическое заболевание; ожирение (ИМТ > 40 кг/м²) или другое системное заболевание; умственная отсталость; наличие факторов риска удлинения интервала QT, пируэтной желудочковой тахикардии или внезапной смерти. Пациенты, имевшие в анамнезе переносимость, повышенную чувствительность или отсутствие реагирования на рисперидон или палиперидон, также исключались из исследования. Кроме того, из исследования исключались пациенты, получавшие любые другие пролонгированные инъекционные антипсихотики в течение четырех недель до скрининга.

На этапе скрининга осуществлялись снижение дозы и отмена нормотимиков, ингибиторов моно-

аминоксидазы, препаратов растительного происхождения и антидепрессантов, назначенных в течение четырех недель скрининга. Кроме того, на этапе скрининга выполнялась постепенная отмена пероральных антипсихотиков, включая суточный пролонг палиперидона. Если пациент получал стабильную дозу антидепрессанта за 30 дней до включения в исследование, то антидепрессант не отменялся в течение всего периода его проведения. В ходе исследования допускалось симптоматическое применение перорального лоразепама или другого бензодиазепина короткого действия для коррекции возбуждения или тревоги. В ходе исследования также допускалось использование противопаркинсонических средств, бета-адреноблокаторов, золпидема, залеплона, зопиклона и любых видов психосоциальной помощи и психообразования.

Дизайн исследования

Это рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности было проведено в период с апреля 2012 г. по март 2015 г. в 199 центрах в 26 странах (Австралия, Австрия, Аргентина, Бельгия, Болгария, Бразилия, Венгрия, Германия, Греция, Испания, Канада, Китай, Мексика, Польша, Португалия, Россия, Румыния, Словакия, США, Тайвань, Украина, Франция, Чехия, Швеция, Южная Корея, Япония). Географическое распределение пациентов было следующим: Европа (46 %), Китай (21 %), США (12 %) и Япония (12 %). Исследование состояло из четырех этапов: скрининг (до трех недель), открытый этап стабилизации, (17 недель, гибкие дозы), двойной слепой этап (48 недель, фиксированные дозы), а также этап последующего наблюдения.

Во время скрининга выполнялась отмена неразрешенных психотропных средств, а также тест на переносимость палиперидона — тем пациентам, которые в прошлом не получали пероральный палиперидон или рисперидон, назначался суточный пероральный пролонг палиперидона в дозе 6 мг/сут на период от 4 до 6 дней. Пациенты, которые не получали других психотропных средств и не требовали проверки переносимости палиперидона, сразу включались в открытый этап стабилизации (после получения результатов лабораторного скрининга и ЭКГ). На открытом этапе все пациенты получали ПП1М в течение 17 недель (день 1-й: 150 мг-экв, дельтовидная мышца; день 8-й: 100 мг-экв, дельтовидная мышца; 5-я и 9-я недели: гибкое дозирование [50, 75, 100 или 150 мг-экв], дельтовидная или ягодичная мышцы; 13-я неделя: та же доза ПП1М, что и на 9-й неделе). Клинически стабильными признавались пациенты, имеющие общий балл по шкале PANSS < 70, баллы по отдельным пунктам шкалы PANSS (P1, P2, P3, P6, P7, G8 и G14) ≤ 4, а также показавшие снижение балла по шкале CGI-S ≥ 1 по сравнению с исходным уровнем. На 14-й и 17-й неделях клинически стабильные пациенты переходили в двойной слепой этап терапии и рандомизировались в соотношении 1:1 в группы фиксированной дозы ППЗМ (175, 263, 350 или 525 мг-экв) и ПП1М (50, 75, 100 или 150 мг-экв).

Рандомизация проводилась с использованием интерактивной веб-системы. Применялся алгоритм блочной рандомизации в двух группах с последующей стратификацией по центрам исследования. Пациенты в группе ППЗМ получали фиксированную дозу (доза, в 3,5 раза превышающая дозу ПП1М на 9-й неделе) на 17-й, 29-й, 41-й и 53-й неделях. Активный препарат вводился каждые три месяца. Для поддержания ослепления в месяцы, когда не вводился активный препарат, использовалось плацебо (20 % интралипидная эмульсия). Все инъекции (ППЗМ, ПП1М и плацебо) выполнялись сотрудником центра, который не участвовал в оценке безопасности или эффективности на двойном слепом этапе.

Вторичные конечные точки эффективности включали изменение следующих показателей (от исходного уровня двойного слепого этапа до окончания исследования): общий балл по шкале PANSS, баллы по подшкалам PANSS (позитивная и негативная подшкалы, подшкала общей психопатологии), Шкала факторов Мардера (позитивные симптомы, негативные симптомы, дезорганизация мышления, неконтролируемая враждебность/возбуждение, тревога/депрессия), балл по шкале CGI-S, балл по Шкале личностного и социального функционирования (PSP), редукция общего балла по шкале PANSS ≥ 20 %, а также симптоматическая ремиссия в соответствии с критериями Andreasen ("легкие нарушения" или их отсутствие по следующим восьми пунктам шкалы PANSS: P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 и G9) в течение шести месяцев до окончания двойного слепого этапа).

Оценка безопасности

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), оценку по шкалам экстрапирамидных симптомов (Guy, 1976) (Шкала для оценки патологических произвольных движений, Шкала Барнса для оценки акатизии, Оценочная шкала Симпсона – Ангус), оценку суицидальных мыслей и поведения с использованием Колумбийской шкалы для оценки тяжести риска суицида (CSSRS), лабораторные анализы (включая измерение уровня пролактина и глюкозы), измерение витальных показателей и массы тела, ЭКГ, а также оценку состояния места инъекции.

Статистические методы

Анализ эффективности и безопасности на открытом этапе проведен на популяции пациентов, начавших получать лечение (ITT, intent-to-treat). В ITT-популяцию вошли все пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата на открытом этапе. Первичный анализ эффективности был проведен на популяции "по протоколу". В эту популяцию вошли все рандомизированные пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата на двойном слепом этапе и не имели серьезных нарушений протокола, способных повлиять на эффективность (например, несоответст-

вие критериям включения/исключения, ошибки в лечении или использование запрещенных лекарственных средств). Вторичный анализ эффективности на двойном слепом этапе был проведен на модифицированной ITT-популяции. В эту популяцию вошли все пациенты, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата на двойном слепом этапе и у которых не было ошибок введения препарата (нарушений правил его приготовления).

Нулевая гипотеза была проверена с помощью одностороннего уровня значимости $P = 0,025$. Кумулятивная оценка выживаемости на 48-й неделе (процент пациентов без рецидива) проведена по методу Каплана – Майера. Не меньшая эффективность ППЗМ в сравнении с ПП1М регистрировалась в том случае, если нижний предел двустороннего 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) межгруппового различия по частоте рецидива (сравнение групп ППЗМ и ПП1М) превышал 15 %. При межгрупповом сравнении других показателей эффективности (общий балл и баллы по подшкалам PANSS, баллы CGI-S и PSP) применялась модель ANCOVA, в которой в качестве факторов использовались проводимое лечение и страна, а показатели исходного уровня применялись как ковариаты. Доля пациентов, достигших симптоматической ремиссии (Andreasen и соавт., 2005), анализировалась с помощью критерия Кохрана–Мантеля – Гензеля (с поправкой на страну). Для каждой группы лечения в каждой временной точке двойного слепого этапа регистрировались число и процент респондеров.

Результаты

В открытый этап вошло 1429 пациентов. Из них 1016 (71 %) были рандомизированы (ППЗМ: $n = 504$; ПП1М: $n = 512$) и перешли в двойной слепой этап. Наиболее распространенные причины выбывания из открытого этапа включали отзыв информированного согласия ($n = 118$, т. е. 8 %) и отсутствие эффекта лечения ($n = 117$, т. е. 8 %). Из 1016 рандомизированных пациентов 948 пациентов были включены в популяцию анализа "по протоколу" (ППЗМ: $n = 458$; ПП1М: $n = 490$). При этом 995 пациентов были включены в модифицированную популяцию ITT двойного слепого этапа (ППЗМ: $n = 483$; ПП1М: $n = 512$). В общей сложности 842 (83 %) рандомизированных пациентов завершили исследование (включая пациентов с рецидивом). Отзыв информированного согласия стал наиболее распространенной причиной выбывания из исследования на двойном слепом этапе.

Демографические и исходные характеристики

782 (55 %) из 1429 пациентов, включенных в открытый этап исследования, были мужчинами; большинство пациентов относились к европеоидной расе (55 %); средний возраст ($\pm CO^*$) составил 38,4 ($\pm 11,86$). Средний общий балл по шкале PANSS ($\pm CO$) составил 85,7 ($\pm 10,73$). Приблизительно 61 % па-

* CO — среднеквадратичное отклонение.

циентов были госпитализированы по крайней мере один раз в связи с психотическим состоянием в течение 24 месяцев до включения в исследование; медианная продолжительность госпитализации составила 48 дней (минимум 1, максимум 5145 дней). На двойном слепом этапе психиатрические характеристики пациентов в группах ППЗМ и ПП1М в целом были сопоставимыми.

Предшествующее и сопутствующее лечение

Большинство пациентов ($n = 1291$, т. е. 90 %) получали один и более психотропный препарат до начала исследования. Наиболее часто используемые психотропные препараты включали АПВП ($n = 1084$, т. е. 76 %; пероральный рисперидон: $n = 492$, т. е. 34 %). В общей сложности 325 пациентов (23 %) получали антипсихотики первого поколения (АППП) (галоперидол: $n = 160$, т. е. 11 %). 312 пациентов (22 %) получали антихолинергические корректоры, 25 пациентов (2 %) получали антигистаминные препараты, 44 пациента (3 %) получали бета-адреноблокаторы до включения в исследование. Процент пациентов, которые получали психотропные препараты до начала исследования, был одинаковым в группах ППЗМ и ПП1М.

На открытом этапе 457 (32 %) из 1429 пациентов получали бензодиазепины, 59 % пациентов получали иные препараты. На двойном слепом этапе 238 (24 %) из 995 пациентов модифицированной ИТТ-популяции получали бензодиазепины, а 631 пациент (63 %) — иные сопутствующие препараты. Сопутствующая терапия другими антипсихотиками была запрещена на обоих этапах исследования. На двойном слепом этапе наблюдалось небольшое межгрупповое различие в частоте использования сопутствующей терапии — 66 % в группе ПП1М и 61 % в группе ППЗМ. На открытом этапе в целом 154 (11 %) пациента получа-

ли терапию антидепрессантами. На двойном слепом этапе антидепрессанты получали 53 (11 %) пациента в группе ППЗМ и 61 (12 %) пациент в группе ПП1М. На открытом этапе 211 пациентов (15 %) получали препараты для лечения экстрапирамидных симптомов, а на двойном слепом этапе чуть больше пациентов получали эту терапию в группе ППЗМ (16 % против 13 % в группе ПП1М).

Фармакокинетика

Профили плазменной концентрации палиперидона для соответствующих доз ПП1М и ППЗМ (50 и 175 мг-экв, 75 и 263 мг-экв, 100 и 350 мг-экв, 150 и 525 мг-экв) полностью перекрывались со 120-го и до 456-го дня исследования. Нормализованные по дозе показатели C_{max} (максимальная концентрация) и AUC_t (площадь под кривой концентрации) были сопоставимыми и дозозависимыми в обеих группах (см. рис. 1). Средние колебания между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии не зависели от дозы. Эти колебания были несколько выше после введения ППЗМ (диапазон 1,86–2,54) по сравнению с ПП1М (диапазон 1,30–1,63).

Эффективность

На двойном слепом этапе в популяции “по протоколу” рецидив был зарегистрирован у сопоставимого числа пациентов в обеих группах (ППЗМ: $n = 37$, т. е. 8 %; ПП1М: $n = 45$, т. е. 9%). На основании оценки критерия выживаемости Каплана – Майера показано, что нижняя граница 95 % ДИ (–2,7 %, 5,1 %) между группами лечения (ППЗМ–ПП1М) в процентах пациентов, не имевших рецидива, была выше, чем заранее определенный порог не меньшей эффективности (–15 %). Результаты анализа модифицированной

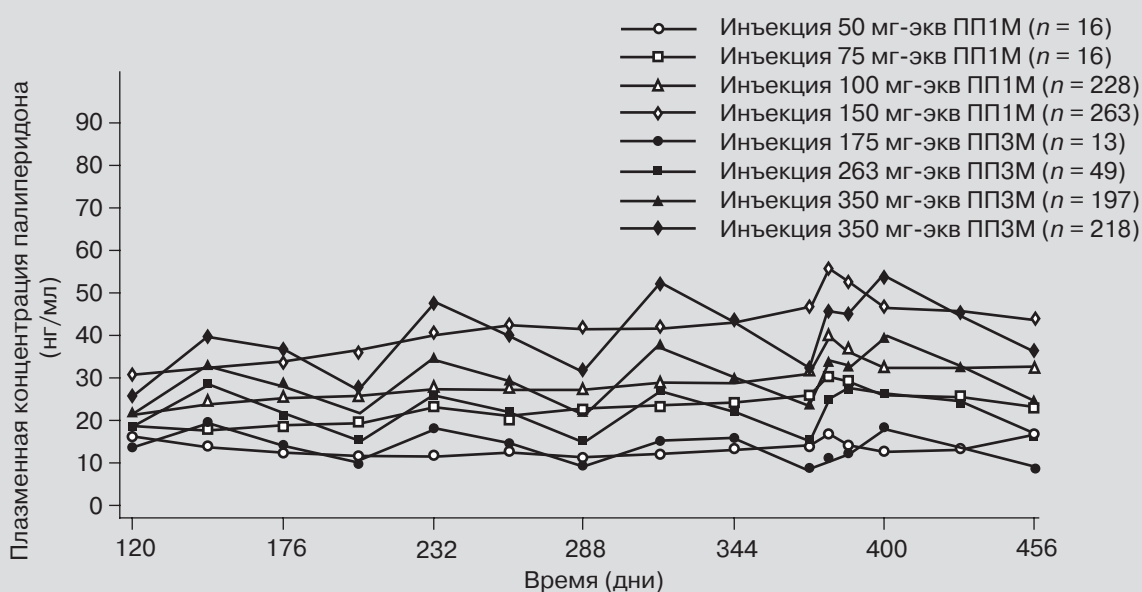
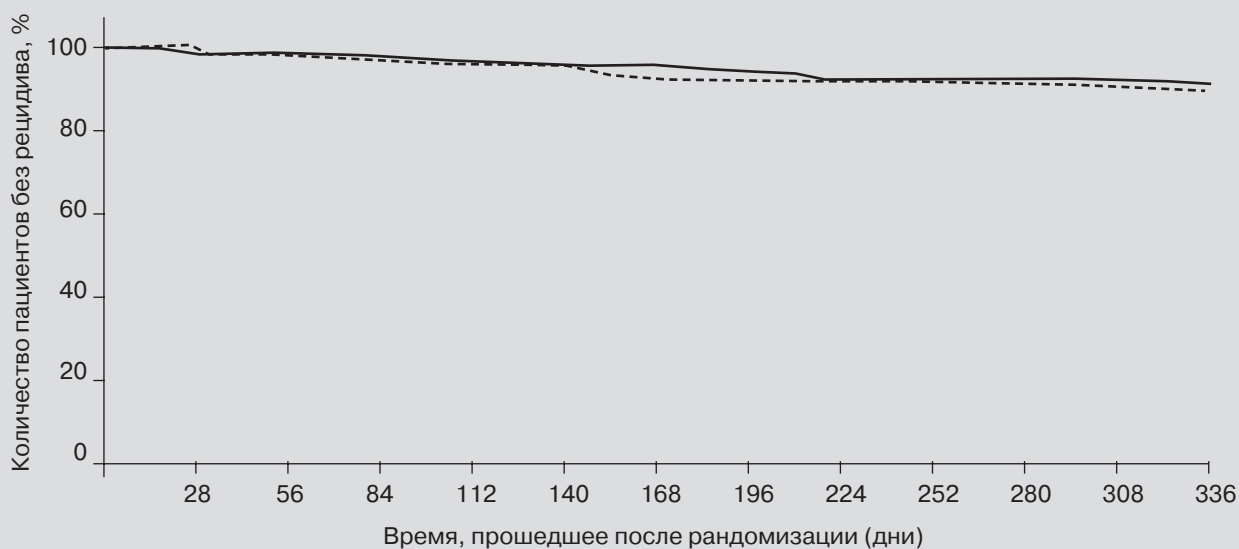


Рисунок 1. Линейный медианный профиль плазменной концентрации палиперидона в группах ПП1М и ППЗМ



— ППЗМ ($n = 458$) - - - - - ПП1М ($n = 490$)

Число оставшихся пациентов

Время	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336
ППЗМ	458	454	441	425	419	406	394	386	372	368	264	353	244
ПП1М	490	483	470	454	442	432	416	405	397	384	376	367	223

Рисунок 2. Кривая выживаемости Каплана – Мейера – время до рецидива на двойном слепом этапе (популяция пациентов “по протоколу”)

ИТТ-популяции двойного слепого этапа согласовались с результатами анализа популяции “по протоколу”. Таким образом, можно сделать вывод, что ППЗМ имеет не меньшую эффективность в сравнении с ПП1М. Медианное время до возникновения рецидива не удалось оценить ни для одной группы в связи с небольшим числом рецидивов (см. рис. 2). Наиболее распространенными причинами рецидива были: увеличение общего балла по шкале PANSS на 25 % и более (ППЗМ: $n = 23$, т. е. 5 %; ПП1М: $n = 24$, т. е. 5 %), а также факт госпитализации в психиатрический стационар (ППЗМ: $n = 16$, т. е. 3 %; ПП1М: $n = 22$, т. е. 4 %). Соотношение мгновенного риска рецидива у пациентов, переходящих от ПП1М к ППЗМ, и пациентов, продолжавших получать ПП1М на двойном слепом этапе, составило 0,87 (95 % ДИ: 0,56, 1,34)*.

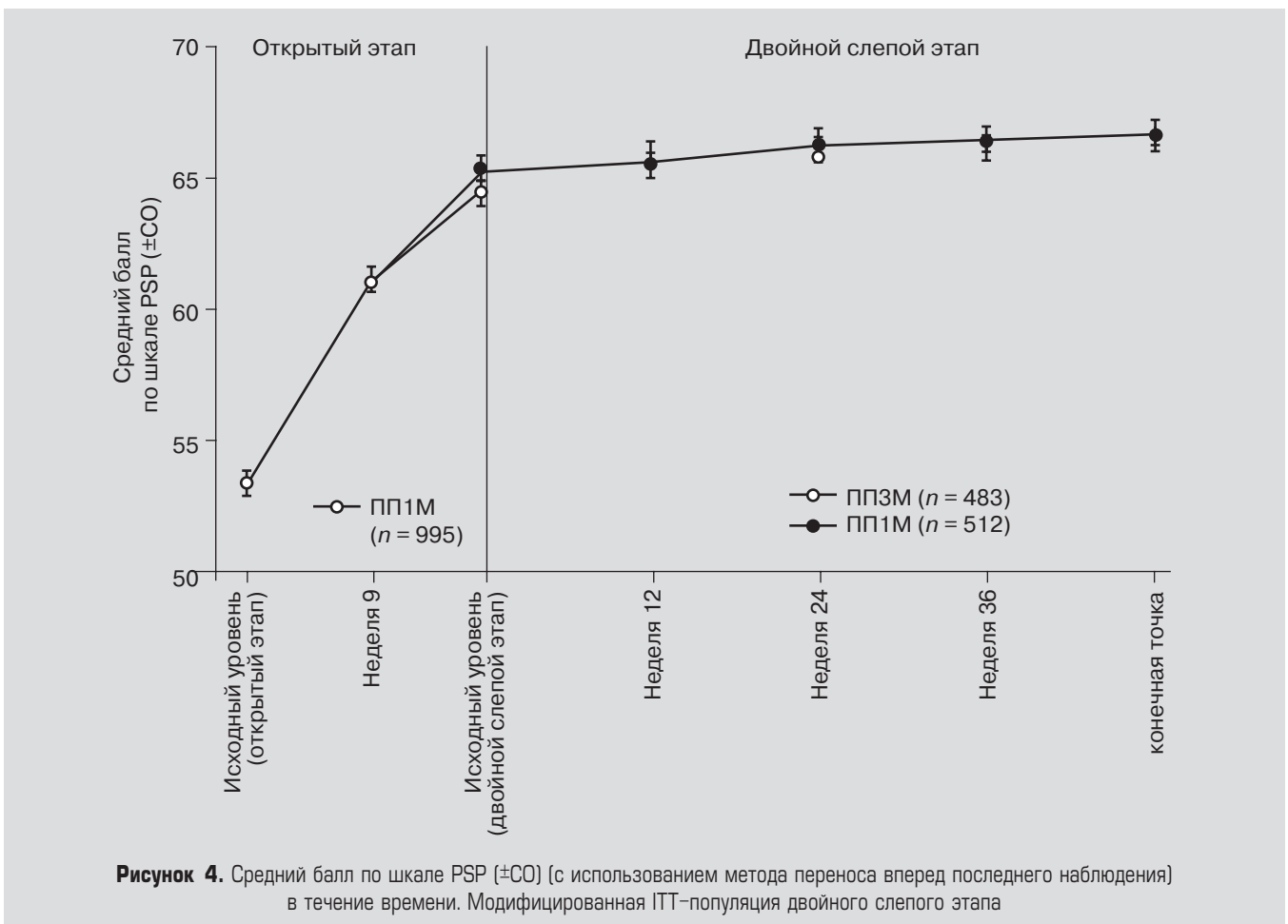
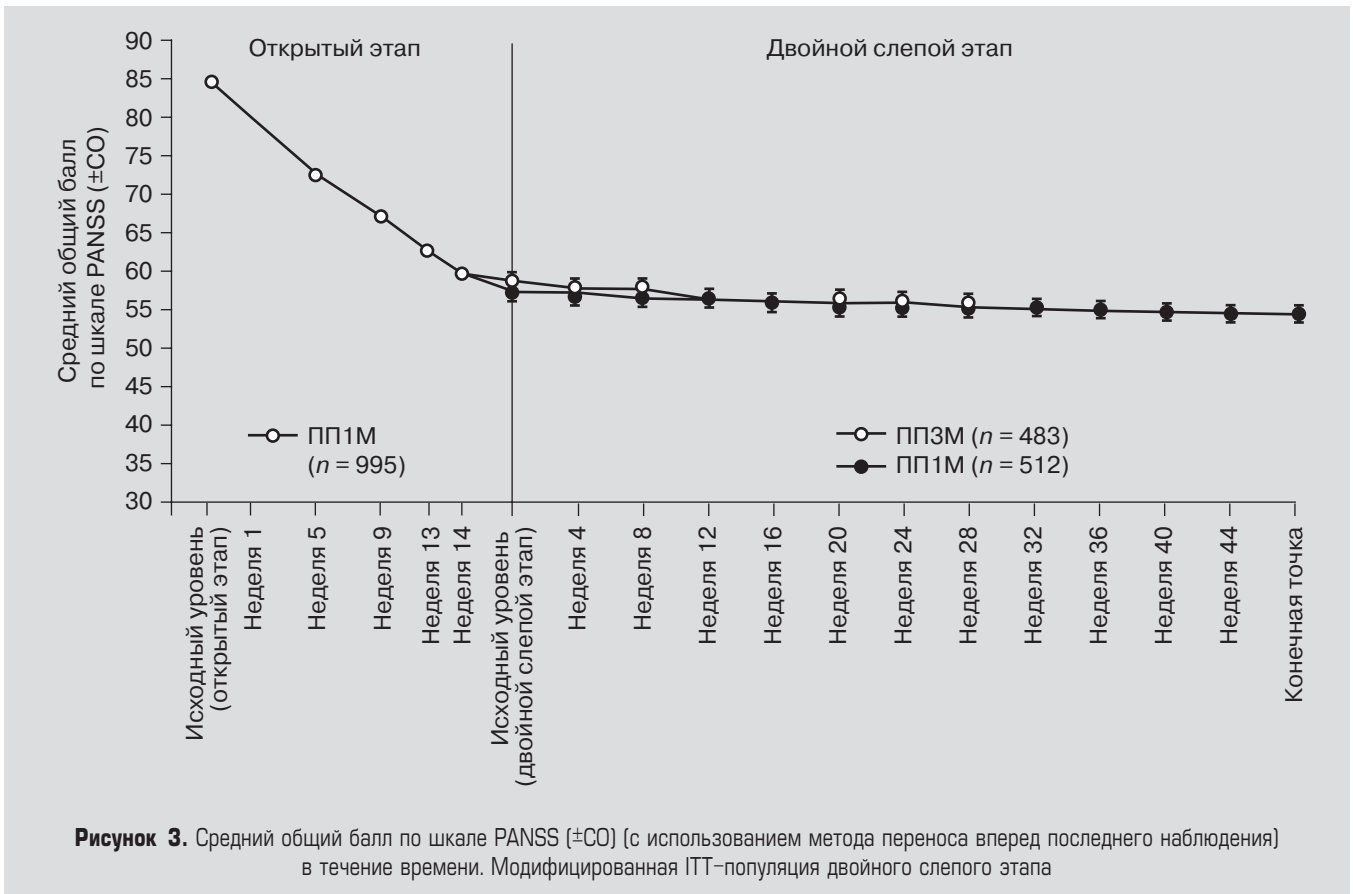
По вторичным конечным точкам эффективности (общий балл и баллы по подшкалам PANSS, шкала факторов Мардера, CGI-S, PSP) наблюдались сопоставимые результаты (см. рис. 3 и 4). У сопоставимого процента пациентов в обеих группах лечения наблюдалось улучшение по общему баллу PANSS (≥ 20 %, ≥ 30 % и ≥ 40 %) при сравнении данных исходного уровня и окончании двойного слепого этапа. У более чем 50 % пациентов в обеих группах была зарегистрирована симптоматическая ремиссия в течение последних шести месяцев двойного слепого этапа (ППЗМ: 58 %; ПП1М: 59 %).

* Под медианным промежутком “выживаемости” понималось время, в течение которого кумулятивная функция выживаемости была равна 0,5 (50 %).

Безопасность

Во время открытого этапа НЯВЛ выявлены у 59 % пациентов (при этом у 7 % пациентов обнаружено ≥ 1 серьезного НЯВЛ, а у 4 % пациентов развились НЯВЛ, которые привели к отмене исследуемого препарата на открытом этапе). На двойном слепом этапе в обеих группах наблюдалась сопоставимая частота НЯВЛ (68 % в группе ППЗМ и 66 % в группе ПП1М). У 5 % пациентов в группе ППЗМ и у 7 % пациентов в группе ПП1М возникли серьезные НЯВЛ (большинство серьезных НЯВЛ было “психиатрическими” – как правило, наблюдалось ухудшение течения основного заболевания). У 3 % пациентов в каждой группе наблюдались НЯВЛ, которые потребовали отмены исследуемого препарата. Зарегистрировано 6 смертельных исходов ($n = 2$ на открытом этапе в связи с атеросклерозом и внезапной сердечной смертью; $n = 4$ на двойном слепом этапе – ППЗМ: $n = 1$, гепатоцеллюлярная карцинома; ПП1М: $n = 3$, заверченный суицид, токсичность других медикаментов, бактериальный менингит). Наиболее распространенными НЯВЛ (≥ 5 % пациентов) в каждой группе на двойном слепом этапе были увеличение веса (21 % в обеих группах), назофарингит (ППЗМ: 7 %; ПП1М: 6 %), тревога (5 % в обеих группах), головная боль (ППЗМ: 4 %; ПП1М: 5 %).

Не обнаружено межгрупповых различий по распространенности следующих НЯВЛ: экстрапирамидные симптомы, суицидальные тенденции, возбуждение и агрессия, сонливость и седация, тахикардия, ортостатическая гипотензия, удлинение



интервала QT, увеличение веса. Сахарный диабет и гипергликемия реже наблюдались в группе ППЗМ (2,6 % в сравнении с 4,9 % в группе ПП1М). В ходе исследования поздняя дискинезия была отмечена как НЯВЛ у трех пациентов: у двух пациентов на открытом этапе и у двух пациентов на двойном слепом этапе ($n = 1$ в группе ППЗМ; $n = 1$ в группе ПП1М, при этом у этого же пациента поздняя дискинезия наблюдалась еще на открытом этапе). В группе ПП1М наблюдалось чуть меньше НЯВЛ, относящихся к месту инъекции, – 6 % в сравнении с 8 % в группе ППЗМ. Локальная переносимость в месте инъекции был хорошей в обеих группах. Нежелательные явления в месте инъекции (уплотнение, покраснение и отек) наблюдались у ≤ 5 % пациентов в обеих группах и, как правило, были легкими.

Среднее изменение (\pm CO) плазменной концентрации пролактина от исходного уровня до конечной точки открытого этапа составило 7,65 ($\pm 16,717$) мкг/л у мужчин и 18,56 ($\pm 55,208$) мкг/л у женщин. Среднее изменение (\pm CO) плазменной концентрации пролактина от исходного уровня до конечной точки двойного слепого этапа составило –1,28 ($\pm 10,351$) мкг/л у мужчин и –3,37 ($\pm 33,307$) мкг/л у женщин в группе ППЗМ; 0,45 ($\pm 8,943$) мкг/л у мужчин и 0,69 ($\pm 27,983$) мкг/л у женщин в группе ПП1М. На двойном слепом этапе у большего числа мужчин в группе ПП1М зарегистрировано значимое повышение плазменной концентрации пролактина в сравнении с исходным уровнем открытого этапа (45 % в группе ПП1М и 39 % в группе ППЗМ); в отношении женщин такого различия не обнаружено (32 % в группе ПП1М и 33 % в группе ППЗМ).

На двойном слепом этапе лишь у одного пациента в группе ПП1М (и ни у одного в группе ППЗМ) наблюдалось превышение скорректированного интервала QT более ≥ 500 мс*. При использовании метода корректуры QTcLD у 10 % в группе ППЗМ и у 6 % пациентов в группе ПП1М наблюдалось удлинение > 30 мс среднего QT_c (лишь у одного пациента в обеих группах наблюдалось увеличение > 60 мс). Изменение витальных показателей, включая ортостатическую гипотензию, было минимальным и сопоставимым в обеих группах.

Среднее увеличение веса (\pm CO) в период от исходного уровня открытого этапа до окончания двойного слепого этапа (неделя 65) составило 2,19 ($\pm 6,966$) кг в группе ППЗМ и 3,07 ($\pm 6,713$) кг в группе ПП1М. В общей сложности у 136 (27 %) пациентов в группе ППЗМ и у 150 (30 %) в группе ПП1М наблюдалось увеличение веса ≥ 7 % от исходного.

Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что ППЗМ обладает не меньшей чем ПП1М эффективностью в отношении процента пациентов с безрецидивным течением в течение 48 недель (на основании анализа выживаемости Каплана — Майера). В целом большинство пациентов в обеих группах завершили

* Оценка проведена с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

65-недельное исследование без рецидива. Результаты по вторичным конечным точкам эффективности подкрепляют эти данные и свидетельствуют о сопоставимой профилактической эффективности ППЗМ и ПП1М. Большинство пациентов в обеих группах достигли симптоматической ремиссии в течение последних 6 месяцев двойного слепого этапа лечения. Эти результаты согласуются с данными по эффективности ПП1М в поддержании симптоматической ремиссии в схожих исследованиях (Hough и соавт., 2009; Gopal и соавт., 2010; Kramer и соавт., 2010; Nasrallah и соавт., 2010; Pandina и соавт., 2010; Gopal и соавт., 2011; Coppola и соавт., 2012), а также с результатами более ранних плацебо-контролируемых исследований долгосрочной эффективности ППЗМ (Berwaerts и соавт., 2015).

Инъекционный пролонгированный антипсихотик, требующий менее частого введения, дает очевидные преимущества пациентам, их родственникам, врачам и медперсоналу. В случае ППЗМ основным преимуществом является то, что его требуется вводить всего 4 раза в год (а не каждые две недели или ежемесячно, как в случае с препаратами, представленными на рынке ранее). В частности, это очень удобно для пациентов, которые по разным причинам не могут чаще приезжать на инъекцию. Кроме того, менее частые инъекции позволяют врачам и пациентам сосредоточиться на других важных аспектах жизни и лечения, например, на психосоциальной поддержке, отказе от курения, прекращении злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами, вопросах соматического здоровья, профессиональной реабилитации и т. д.

Ограничением данного исследования является то, что, в отличие от реальной клинической практики, у пациентов было всего две возможности скорректировать дозу. Кроме того, важно отметить, что в двойной слепой этап исследования вошли пациенты, которые уже имели удовлетворительную переносимость палиперидона и в прошлом реагировали на него положительно. Это может объяснить основные отличия исследуемой популяции от условной реальной клинической практики — высокий процент завершения участия в исследовании и небольшой процент рецидивов. Различия, связанные с частотой проведения инъекций, не изучались, так как все пациенты на двойном слепом этапе получали инъекцию четко один раз в месяц.

Профили безопасности и переносимости ППЗМ и ПП1М были сопоставимы в ходе 48-недельного двойного слепого этапа и согласуются с данными других исследований (Hough и соавт., 2009; Gopal и соавт., 2010, 2011; Kramer и соавт., 2010; Nasrallah и соавт., 2010; Pandina и соавт., 2010; Coppola и соавт., 2012). Выбывание в связи с НЯВЛ было редким. Частота выбывания была сопоставима в обеих группах, что согласуется с недавним исследованием ППЗМ 3-й фазы (Berwaerts и соавт., 2015). Серьезные НЯВЛ, как правило, имели «психиатрический» характер и их частота была сопоставима в обеих группах. Распространенность удлинения интервала QT в связи с применением палиперидона было редким и сопоставимым в обеих группах и не имело

клинических последствий. Ни один пациент не был исключен из исследования в связи с удлинением интервала QT. Данные по набору веса в целом согласуются с предыдущими исследованиями палиперидона (увеличение веса было несколько меньшим в группе ППЗМ). Увеличение плазменной концентрации пролактина на открытом этапе было ожидаемым и согласуется с известными данными по фармакологии ПП1М.

Вывод: Данное исследование не меньшей эффективности продемонстрировало способность ППЗМ сохранять все терапевтические преимущества, достигнутые в ходе предварительного лечения ПП1М. Эти результаты согласуются с промежуточными результатами предыдущего исследования с аналогичным дизайном, в котором была показана

долгосрочная эффективность ППЗМ у 93 % пациентов, предварительно стабилизированных на ПП1М в течение четырех месяцев (Verwaerts и соавт., 2015). Профили безопасности и переносимости ППЗМ и ПП1М были благополучны и сопоставимы в ходе 48 недель двойного слепого этапа, что также согласуется с результатами ранних исследований. Таким образом, ППЗМ является новым достижением в практике проведения длительной противорецидивной терапии больных шизофренией, поскольку при сопоставимой с другими пролонгированными формами АПВП эффективности и переносимости позволяет существенно упростить контроль за compliance больных и фактически ограничить введение адекватной дозы препарата четырьмя инъекциями в год.

ЛИТЕРАТУРА

- Alphs L., Bossie C.A., Sliwa J.K., Fu D.-J., Ma Y.-W., Hulihan J. (2013). Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9: 341–350.
- Andreasen N.C., Carpenter W.T. Jr., Kane J.M., Lasser R.A., Marder S.R., Weinberger D.R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162: 441–449.
- Berwaerts J., Liu Y., Gopal S., Nuamah I., Xu H., Savitz A., Coppola D., Schotte A., Remmerie B., Maruta N., Hough D.W. (2015). Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 72: 830–839.
- Coppola D., Liu Y., Gopal S., Remmerie B., Samtani M.N., Hough D.W., Nuamah I., Sulaiman A., Pandina G. (2012). A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 12: 26.
- Csernansky J.G., Mahmoud R., Brenner R.; Risperidone-USA-79 Study Group (2002). A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 346: 16–22.
- Emsley R., Oosthuizen P., Koen L., Niehaus D.J., Medori R., Rabinowitz J. (2008). Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther* 30:2378–2386.
- Fleischhacker W.W., Arango C., Arteel P., Barnes T.R.E., Carpenter W., Duckworth K., Galderisi S., Halpern L., Knapp M., Marder S.R., Moller M., Sartorius N., Woodruff P. (2014). Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophr Bull* 40: 165–194.
- Gopal S., Hough D.W., Xu H., Lull J.M., Gassmann-Mayer C., Remmerie B.M., Eerdeken M.H., Brown D.W. (2010). Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 25: 247–256.
- Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdeken M., Hough D.W. (2011). A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 25: 685–697.
- Guy W. (1976). ECDEU assessment manual for psychopharmacology: revised (DHEW publication number ADM 76–338). Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, pp. 534–537.
- Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger E., Kissling W., Leucht S. (2006). Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 163: 185–194.
- Higashi K., Medic G., Littlewood K.J., Diez T., Granstrom O., De Hert M. (2013). Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3: 200–218.
- Hough D., Gopal S., Vijapurkar U., Lim P., Morozova M., Eerdeken M. (2010). Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 116: 107–117.
- Hough D., Lindenmayer J.P., Gopal S., Melkote R., Lim P., Herben V., Yuen E., Eerdeken M. (2009). Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1022–1031.
- Invega Sustenna Prescribing Information (2015). URL: <https://www.janssencns.com/shared/product/invegasustenna/prescribing-information.pdf>. Last updated in June 2015.
- Invega Trinza Prescribing Information (2015). URL: <http://www.janssencns.com/shared/product/invegatrinza/prescribing-information.pdf>. last updated in May 2015.
- Kramer M., Litman R., Hough D., Lane R., Lim P., Liu Y., Eerdeken M. (2010). Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 635–647.
- Leucht S., Barnes T.R., Kissling W., Engel R.R., Correll C., Kane J.M. (2003). Recurrence prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 160: 1209–1222.
- McEvoy J.P. (2006). Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 67: 15–18.
- Nasrallah H.A., Gopal S., Gassmann-Mayer C., Quiroz J.A., Lim P., Eerdeken M., Yuen E., Hough D. (2010). A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35: 2072–2082.
- Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J., Lim P., Gopal S., Herben V., Kusumakar V., Yuen E., Palumbo J. (2010). A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 30: 235–244.
- Rauch A.S., Fleischhacker W.W. (2013). Long-acting injectable formulations of new generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs* 27: 637–652.

Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study

Adam J. Savitz¹, MD, PhD; Haiyan Xu¹, PhD; Srihari Gopal¹, MD, MHS; Isaac Nuamah¹, PhD; Paulien Ravenstijn¹, PhD; Adam Janik¹, MD; Alain Schotte¹, MD; David Hough¹, MD; Wolfgang W. Fleischhacker², MD

¹ Janssen Research & Development, LLC, Raritan, New Jersey

² Medical University, Innsbruck, Austria

SUMMARY

Background: This double-blind, parallel-group, multicenter, phase-3 study was designed to test the noninferiority of paliperidone palmitate 3-month formulation (PP3M) to the currently marketed 1-month formulation (PP1M) in patients (age 18–70 years) with schizophrenia, previously stabilized on PP1M.

Methods: After screening (≤ 3 weeks) and a 17-week, exible-dosed, open-label phase (PP1M: day 1 [150 mg eq. deltoid], day 8 [100 mg eq. deltoid], weeks 5, 9, and 13 [50, 75, 100, or 150 mg eq., deltoid/gluteal]), clinically stable patients were randomized (1:1) to PP3M (xed-dose, 175, 263, 350, or 525 mg eq. deltoid/gluteal) or PP1M (xed-dose, 50, 75, 100, or 150 mg eq. deltoid/ gluteal) for a 48-week double-blind phase.

Results: Overall, 1016/1429 open-label patients entered the double-blind phase (PP3M: $n = 504$; PP1M: $n = 512$) and 842 completed it (including patients with relapse). PP3M was noninferior to PP1M: relapse rates were similar in both groups (PP3M: $n = 37, 8\%$; PP1M: $n = 45, 9\%$; difference in relapse-free rate: 1.2% [95% CI: -2.7%; 5.1%]) based on Kaplan-Meier estimates (primary efficacy). Secondary endpoint results (changes from double-blind baseline in positive and negative symptom score total and subscale scores, Clinical Global Impression-Severity, and Personal and Social Performance scores) were consistent with primary endpoint results. No clinically relevant differences were observed in pharmacokinetic exposures between PP3M and PP1M. Both groups had similar tolerability profiles; increased weight was the most common treatment-emergent adverse event (double-blind phase; 21% each). No new safety signals were detected.

Conclusion: Taken together, PP3M with its 3-month dosing interval is a unique option for relapse prevention in schizophrenia.

KEY WORDS: long-acting injectable, paliperidone palmitate 1-month, paliperidone palmitate 3-month, relapse-free, schizophrenia

Программа (модуль) психосоциальной терапии для родителей детей с расстройствами шизофренического спектра: оценка краткосрочной эффективности

Т.А. Куприянова, Е.В. Корень

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Активное вовлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс рассматривается в качестве обязательного компонента комплексной помощи в детской психиатрии. При этом практически отсутствуют научно обоснованные структурированные программы психосоциальной терапии для родителей детей с расстройствами шизофренического спектра.

Цель – оценка краткосрочной эффективности разработанной программы (модуля) групповой психосоциальной терапии для родителей детей и подростков, страдающих расстройствами шизофренического спектра.

Материал и методы. Комплексно обследовано 119 детей и подростков (82 мальчика и 37 девочек) в возрасте от 8 до 17 лет с расстройствами шизофренического спектра (по критериям МКБ-10), получающих стандартную медикаментозную терапию, и их родители (матери). Дети и подростки были разделены на две группы: основную (73 человека), где для родителей проводилась групповая психосоциальная терапия, и группу сравнения – 46 человек, в которой психосоциальная терапия для родителей не проводилась. Для оценки эффективности психосоциальной терапии родители и дети при инициальной оценке через 3 и 6 месяцев заполняли опросники ILK, CGSQ, ECI, шкалу CGAS, карту оценки уровня знаний о психической болезни и эффективности психообразовательной программы.

Результаты. Проведенное исследование показало снижение уровня семейного бремени по CGSQ ECI и повышение уровня социального функционирования по ILK и CGAS.

Выводы. Психосоциальная терапия для родителей детей с расстройствами шизофренического спектра, направленная на снижение бремени семьи и повышение терапевтической компетентности родителей, положительно влияет на социальное функционирование детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, подростки, родители, семейное бремя, групповая психосоциальная терапия, расстройства шизофренического спектра.

КОНТАКТЫ: evkoren@yandex.ru

Специфической особенностью психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации в детско-подростковом возрасте, которые рассматриваются в качестве одного из актуальных направлений совершенствования психиатрической помощи детям и подросткам, является особое значение, придаваемое роли семьи как основному источнику поддержки в достижении успешного социального функционирования и преодолении последствий имеющегося у ребенка психического расстройства [1, 2]. С учетом этого активное вовлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс с одновременным повышением их ответственности за результаты лечения рассматривается в качестве обязательного, специфического для детского возраста компонента комплексной помощи (принцип частичного «делегирования полномочий») [3, 4].

Несмотря на очевидную значимость, проблема теоретико-методологического обоснования и проведения для родителей структурированной психосоциальной терапии, направленной на повышение уровня социального функционирования ребенка в контексте обеспечения наиболее приемлемых условий для гармоничного психического развития детей с психическими расстройствами, остается недостаточно разработанной [5].

В ряде публикаций показана эффективность проведения групповой психосоциальной терапии для родителей при отдельных формах психических рас-

стройств у детей в плане длительности ремиссии, профилактики обострений, снижения семейного бремени, повышения комплаенса и уровня социального функционирования и качества жизни детей и подростков [6–8].

Небольшое число исследований, касающихся проведения групповой психосоциальной терапии для родителей, значительная вариабельность числа и длительности занятий, их структуры и тематики, недостаточное объяснение механизмов влияния на те или иные параметры социального функционирования затрудняют применение полученных результатов на практике, тем самым способствуя актуализации интереса специалистов к построению структурированных групповых программ (модулей) психосоциальной помощи, адресованных непосредственно родителям и базирующихся на всесторонней оценке как клинико-социальных характеристик больных детей, так и психосоциальных потребностей самих родителей, нередко являющихся лишь «вторичной» мишенью лечебно-реабилитационных мероприятий [9, 10].

Дети и подростки с расстройствами шизофренического спектра относятся к наиболее тяжелой инвалидизирующей категории больных со значительными негативными социальными последствиями и сходным профилем психосоциальных проблем, что влечет за собой необходимость разработки для родителей мультимодальных мероприятий, нацелен-

ных на решение конкретных проблем социального функционирования посредством снижения семейного бремени, коррекции неадекватных представлений о болезни, а также лечения формирования соответствующих навыков, обеспечивающих эффективное участие родителей в лечебно-реабилитационном процессе [8, 11–13].

Цель – оценка краткосрочной эффективности разработанной программы (модуля) групповой психосоциальной терапии для родителей детей и подростков, страдающих расстройствами шизофренического спектра.

Материал и методы. Было проведено комплексное обследование 119 детей и подростков (82 мальчика и 37 девочек) в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст $14,7 \pm 2,1$) с расстройствами шизофренического спектра и их родителей (в подавляющем числе матерей).

По критериям МКБ-10, у 62 детей (52,1 %) была диагностирована шизофрения, у 35 детей (29,4 %) – шизотипическое личностное расстройство, у 22 детей (18,5 %) – шизоаффективное расстройство.

У 30 человек (25,2 %) этап течения заболевания оценивался как острый, у 65 (54,6 %) приближался к подострому, у 24 (20,2 %) заболевание имело хроническое течение. По поводу впервые возникшего приступа болезни лечились 28 больных. Средняя длительность заболевания составила $3,1 \pm 1,2$ года.

Все дети получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

В табл. 1 представлена общая (в том числе социально-демографическая и клиническая) характеристика обследованных детей.

Средний возраст матерей составил 36,8 года (от 24 до 58 лет). Высшее образование имели 80 человек (67,2 %), работали почти 60 % матерей (71 человека), из них 12 человек (17 %) не по специальности, на работе, требующей меньшей квалификации, однако

они имели возможность выполнять ее в домашних условиях, постоянно находясь рядом с больным ребенком. Полными были 72 % семей, остальные – неполными, отцы, как правило, не принимали участия в воспитании и лечении, а в ряде случаев ограничивались лишь материальной помощью.

Социально-демографическая характеристика матерей детей с расстройствами шизофренического спектра представлена в табл. 2.

При работе дети и подростки были разделены на две группы: основную, в которую вошли 73 человек, где с родителями проводилась групповая психосоциальная терапия, и группу сравнения – 46 человек, в которой психосоциальная терапия для родителей не предусматривалась. Группы были сопоставимы по основному возрастному и клинико-социальным характеристикам.

Групповые занятия проводились с использованием разработанной нами с учетом психосоциальных потребностей родителей программы (модуля) психосоциальной терапии для родителей детей с расстройствами шизофренического спектра [9]. В группы по 8–9 человек объединялись матери, различающиеся по возрасту, образованию, другим социальным характеристикам, что, как правило, способствует повышению терапевтического потенциала группы. Общее число рабочих сессий составляло 8 занятий, частота занятий – 2 раза в неделю, продолжительность каждого занятия – 90 мин. Каждое занятие условно делилось на три части. Первая часть – вводная, посвященная теме занятия и выявлению потребностей участников. Во второй части, основной, интерактивно обсуждалась тема занятия. В третьей части, заключительной, планировалось домашнее задание и намечалась тема следующего занятия. Последовательность изложения материала могла варьироваться в зависимости от потребностей родителей, но логически все занятия были связаны друг с другом.

Таблица 1. Социально-демографическая и клиническая характеристики обследованных детей ($n = 119$)

Средний возраст	Пол		Диагноз (по МКБ-10)			Течение			Средняя длительность заболевания
	М	Ж	шизофрения	шизотипическое расстройство	шизоаффективное расстройство	острое	подострое	хроническое	
$14,7 \pm 2,1$	82	37	62 52,1 %	35 29,4 %	22 18,5 %	30 25,2%	65 54,6 %	24 20,2 %	$3,1 \pm 1,2$

Таблица 2. Социально-демографическая характеристика родителей детей с расстройствами шизофренического спектра ($n = 119$)

Средний возраст	Образование		Работа		Семья		
	высшее	среднее специальное	да		нет	полная	неполная
			по специальности	не по специальности			
36,8 лет ($\pm 2,9$ года)	97 69,5 %	43 30,5 %	72 51,7 %	12 8,3 %	56 40 %	72 %	28 %

Кроме того, при проведении психосоциальной терапии и планировании тематики занятий учитывались специфические психосоциальные проблемы, имеющиеся у родителей детей с расстройствами шизофренического спектра, а именно особый семейный контекст при наблюдаемом взаимном влиянии симптоматики ребенка и реакций родителей, которые часто поддерживают или усиливают болезненные проявления; гиперболизация тяжести состояния; сверхвключенность родителей в проблемы больного ребенка с высоким уровнем самостигматизации; частое несоблюдение режима терапии; противоречивое отношение к врачам и лечению, ведущее к трудностям удержания больных в лечебно-реабилитационном пространстве.

На первых встречах упор делался на конкретные проблемы, которые беспокоили матерей (диагноз, обследование, лечение, прогноз), в контексте формирования понимания родителями связи между собственным эмоциональным состоянием и удовлетворением специфических психосоциальных потребностей ребенка. В дальнейшем работа была направлена на то, чтобы преодолеть недоверие и настороженность и укрепить терапевтический альянс с врачом, сформировать у матерей навыки правильного и адекватного отношения к ребенку, осознание важности их активного участия, роли и ответственности в лечебно-реабилитационном процессе, развить способности к «самосанации» имеющихся психосоциальных проблем с преодолением чувства самоизоляции и «уникальности» проблем, использованием механизмов группового взаимодействия с возможностью получения информации не только от врача, но и от других членов группы для совместного поиска путей решения проблем. С первой встречи с родителями важное значение имело формирование положительной эмоциональной установки родителей и поддержание ее от занятия к занятию.

В результате прохождения данной программы (модуля) групповой психосоциальной терапии родители детей, страдающих расстройствами шизофренического спектра, должны получить знания и уверенность в том, что:

- для эффективного лечения и реабилитации необходимо активное сотрудничество врача и родственников;
- болезнь ребенка влияет не только на самого ребенка, но и на всю семью;
- снижение семейного бремени положительно влияет на состояние ребенка, повышая качество его жизни и социального функционирования;
- изменение отношения к заболеванию ребенка дает родителям возможность лучше помогать своему ребенку адаптироваться и понимать его;
- необходимо активное участие родителей в терапевтическом процессе с повышением их ответственности;
- распознавание начальных симптомов обострения способствует более раннему лечению с предотвращением госпитализации.

Для оценки эффективности проводимой психосоциальной терапии, оцениваемой по динамике со-

циального функционирования, качества жизни и снижению уровня семейного бремени (объективного и субъективного), родители и дети при инициальной оценке через 3 и 6 месяцев заполняли адаптированную версию опросника по исследованию социального функционирования и качества жизни детей и подростков с психическими расстройствами в возрасте 8–17 лет ILC (Inventory of Quality of Life in Children and Adolescents) [14, 15]. Для определения субъективного и объективного бремени семьи была использована русская версия опросника для оценки проблем, возникающих при уходе за больным ребенком (Caregiver strain questionnaire – CGSQ, 1997) [16]. Дополнительно применялась шкала оценки нагрузки на семью (Experience of caregiving inventory – ECI, 1994), состоящая из позитивных (оценка положительных моментов во взаимоотношениях с больным ребенком) и негативных субшкал [17]. Общий уровень социального функционирования оценивался по шкале CGAS (Children's Global Assessment Scale) [18], степень информированности родственников о психическом заболевании ребенка – с помощью карты оценки уровня знаний о психической болезни и эффективности психообразовательной программы [19]. Обобщенная оценка динамики психического состояния пациентов осуществлялась с помощью адаптированной русскоязычной версии шкалы PANSS [20].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 7 с вычислением средних значений, стандартного отклонения от среднего, критерия Вилкоксона, критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

Обобщенный показатель семейного бремени (объективного и субъективного) в семьях детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра при инициальной оценке по шкале CGSQ ($n = 119$) до начала терапии составил 13,44 балла (13,48 баллов в основной группе и 13,39 в группе сравнения), практически приближаясь к максимальным значениям, что свидетельствует о крайней степени загруженности родителей проблемами больного ребенка (табл. 3).

Аналогичные данные до начала терапии были получены при оценке средних показателей негативных субшкал опросника ECI, где также не было получено существенных различий в основной группе и группе сравнения – 3,8 и 3,6 балла соответственно. При этом матери отмечали проблемы, возникающие при уходе за больным ребенком, аналогичные полученным в опроснике CGSQ, как объективные, так и субъективные. Показатели позитивных субшкал опросника ECI, касающихся положительных моментов во взаимоотношениях с больным ребенком, также имели мало различий перед началом терапии в основной группе и группе сравнения – 2,4 и 2,5 балла (см. табл. 3).

В проведенном нами исследовании не было выявлено статистически значимых различий в показателях семейного бремени в зависимости от основных социально-демографических показателей (пол,

Таблица 3. Динамика оцениваемых показателей опросников в основной группе и группе сравнения

Опросники	Основная группа		Группа сравнения	
	до терапии	через 6 мес.	до терапии	через 6 мес.
CGSQ (общее бремя)	13,48	10,81	13,39	11,37
Объективное бремя	4,25	4,01	4,29	3,94
Субъективное внешнее бремя	4,36	3,67	4,32	3,74
Субъективное внутреннее бремя	4,83	3,13*	4,78	3,69
ECL, негативная шкала	3,8	2,7	3,6	3,0
ECL, позитивная шкала	2,4	3,8	2,5	3,1
PANSS	92 ± 4,7	62 ± 3,6	89 ± 8,4	65 ± 3,7
CGAS	42,6 ± 3,2	56,3 ± 5,5*	40,8 ± 1,8	47,5 ± 4,1
ILK (дети)	27,9 ± 1,9	20,0 ± 1,6*	27,5 ± 0,9	24,7 ± 1,5
ILK (родители)	30,9 ± 1,8	22,6 ± 1,3*	31,5 ± 1,7	27,9 ± 1,4
Карта оценки знаний	57,4 ± 5,6	71,2 ± 4,1	58,3 ± 3,6	64,6 ± 5,2

* $p < 0,05$

возраст ребенка и родителей, возраст начала заболевания и т. д.), однако была отмечена тенденция к некоторому повышению уровня бремени в семьях, где дети были больны менее одного года, а также в семьях, имеющих больных детей более младшего возраста, что согласуется с имеющимися литературными данными.

При сравнении семейного бремени с обобщенной оценкой психического состояния детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра по PANSS (средний балл 90,5 ± 6,5) не было установлено статистически значимых корреляций между выраженностью симптоматики и уровнем семейного бремени как в основной группе (средний балл 92 ± 4,7), так и в группе сравнения (средний балл 89 ± 8,4) (см. табл. 3).

До начала терапии средний показатель шкалы общего функционирования детей по CGAS составил 41,7 ± 2,5 и не имел выраженных различий в основной и группе сравнения (42,6 ± 3,2 и 40,8 ± 1,8 соответственно). При сопоставлении полученных до начала терапии показателей семейного бремени с оценкой по CGAS с преобладанием выраженных (реже умеренных) степеней социальной дезадаптации было установлено наличие отрицательной корреляционной связи ($r = -0,463$, $p = 0,005$). Это является прямым доказательством того, что повышение показателей семейного бремени ассоциируется со снижением уровня социального функционирования у детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра.

Показатели всех шкал ILC в обеих группах до начала исследования не имели достоверных отличий (см. табл. 3). Суммарная оценка показателей детей в основной группе составила 27,9 ± 1,9 баллов,

в группе сравнения – 27,5 ± 0,9 баллов; родителей в основной группе – 30,9 ± 1,8 баллов, в группе сравнения – 31,5 ± 1,7 баллов (см. табл. 3). Общей тенденцией являлось расхождение оценок детей и родителей. Родители, как правило, менее позитивно оценивали все сферы социального функционирования детей, включая общую оценку качества жизни и вопросы, связанные с лечением (субшкалы «социальные контакты», «школа», «загруженность психическим расстройством», «психическое здоровье», «загруженность диагностическими и терапевтическими мероприятиями»).

Базовый уровень информированности родителей (карта оценки уровня знаний о психической болезни и эффективности психообразовательной программы) при инициальной оценке до начала терапии не высок в обеих группах, у них недостаточно знаний о самом заболевании, его течении, проявлениях, лечении и прогнозе (средний балл – 57,8 ± 4,6, в основной группе – 57,4 ± 5,6, в группе сравнения – 58,3 ± 3,6, см. табл. 3). Большинство матерей в пунктах, касающихся этих вопросов, поставили самые низкие баллы – 1, 2, реже 3. Родители недооценивали свою роль в процессе терапии, зачастую не знали, как вести себя с больным ребенком, не были готовы к преодолению возникающих трудностей. Практически все хотели обсуждать эти проблемы, делиться ими с другими участниками группы, перенимать у них опыт и рассказывать о своем. В этих пунктах опросника, как правило, стояли высшие баллы – 4 и 5.

Динамика результатов в основной группе и группе сравнения представлена в табл. 3.

Улучшение эмоционального состояния матерей в результате проведения групповой психосоциальной работы, отмечаемое при беседах, общении, на-

блюденни за ними коррелирвало с позитивними изменениями, полученными при оценке результатов предлагаемых опросников. В первую очередь это касалось отчетливого снижения бремени семьи, что в последующем положительно сказывалось на улучшении социального функционирования и повышения качества жизни детей.

Сравнительный анализ оценки по шкале CGSQ через 6 месяцев в основной группе больных показал явную тенденцию к уменьшению семейного бремени (с 13,48 до 10,81, в группе сравнения – с 13,39 до 11,37 баллов), особенно в субшкале, касающейся субъективных внутренних чувств (с 4,83 до 3,13 баллов), различия статистически достоверны ($p < 0,05$). В группе сравнения снижение также отмечалось, но не достигало статистически значимых результатов: с 4,78 до 3,96 баллов.

Можно отметить некоторую тенденцию к тому, что в семьях, где матери имели наиболее выраженное семейное бремя, показатели его в процессе терапии улучшались в меньшей степени, при этом не было получено статистически достоверных различий. Матери были более недоверчивы, скрытны, не очень охотно контактировали в группе, могли пропускать занятия. В таких случаях, по-видимому, требуется дополнительное проведение индивидуальной психосоциальной терапии.

При анализе динамики показателей по позитивным субшкалам опросника ECI отмечено, что практически все матери стали лучше понимать своего ребенка, его проблемы, анализировать состояние, из-за чего отношения с ним улучшились, что в некоторой степени коррелирует с появлением у детей и родителей активных установок на преодоление негативных последствий имеющегося у ребенка психического расстройства.

В процессе психосоциальной терапии с родителями показатели этих субшкал существенно изменились, особенно в основной группе: с 2,4 до 3,7 баллов (в группе сравнения – с 2,5 до 3,1).

Средние обобщенные показатели негативных субшкал опросника ECI также уменьшились (аналогично показателям опросника CGSQ) – с 3,8 до 2,7 баллов в основной группе и с 3,6 до 3,1 в группе сравнения.

При анализе терапевтической динамики по шкале PANSS между группами не было отмечено статистически значимых различий в динамике клинического состояния, но тенденция к более выраженному улучшению, не достигающая статистической достоверности, была отмечена в основной группе больных (в основной группе – с $92 \pm 4,7$ до $62 \pm 3,6$ баллов, в группе сравнения – с $89 \pm 8,4$ до $65 \pm 3,7$ баллов). Это может объясняться наличием прямой связи между психоэмоциональным напряжением, связанным с семейным контекстом, и выраженностью клинических проявлений (см. табл. 3).

Улучшение общего функционирования в основной группе детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра, отмечаемое при динамической оценке по шкале CGAS, имело статистически достоверные различия по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$): в основной группе показатели увеличились с 42,6 до 56,3 баллов, в группе сравнения – с 40,8 до

47,5 баллов. Сохранялась отрицательная корреляционная связь с семейным бременем: со снижением бремени улучшалось социальное функционирование детей (см. табл. 3).

На фоне проводимого лечения суммарная оценка показателей всех шкал ILC в обеих группах улучшилась как у детей, так и у родителей. Наибольшие изменения были отмечены в основной группе, причем разница была статистически достоверна и у детей, и у родителей ($p < 0,05$): у детей в основной группе показатели снизились с 27,9 до 20,0 баллов, в группе сравнения – с 27,5 до 24,7 баллов; у родителей – с 30,9 до 22,6 баллов в основной группе и с 31,5 до 27,9 баллов в группе сравнения.

При этом необходимо отметить, что резкого расхождения в оценках детей и родителей, отмечаемых до терапии, через 6 месяцев не отмечалось. В результате проведенной терапии у матерей (в зависимости от их потребностей и нужд) сформировалось более адекватное восприятие проблем ребенка с психической патологией, появилась уверенность в своих действиях, уменьшилось или исчезло чувство вины (коррелировало с уменьшением бремени по шкале CGSQ). Матери более позитивно стали оценивать социальное функционирование своих детей, их контакты в школе, с друзьями, а также менее негативно оценивать такие субшкалы, как загруженность психическим расстройством, психическое здоровье, загруженность диагностическими и терапевтическими мероприятиями.

Навыки практического применения полученных матерями знаний проявлялись прежде всего в том, что они более осознанно и целенаправленно выполняли требования и рекомендации врача, стали лучше ориентироваться в проявлениях самого расстройства и более адекватно помогать ребенку, а в ряде случаев научились распознавать и предупреждать обострение заболевания.

Это подтверждалось данными, полученными при анализе карты оценки уровня знаний о психической болезни и эффективности психообразовательной программы на финальном занятии. Была отмечена отчетливая тенденция к увеличению объема знаний матерей о проявлениях заболевания у ребенка, о возможной помощи и способах преодоления трудностей, отмечаемая в обеих группах, более выраженная в основной группе. Повышение самостоятельности в принятии решений родителями, вовлечение их в совместную деятельность (ответственность) явилось одним из основных итогов профессионального партнерства врача с родителями. Необходимо также подчеркнуть, что к концу проведения групповой психосоциальной терапии сформировалось сообщество родителей как постоянный источник их психосоциальной поддержки.

Сопоставимая положительная терапевтическая динамика в обеих группах по шкале PANSS при наличии статистически значимых отличий в динамике уровня социального функционирования по ILC и CGAS является базовым пунктом, подтверждающим предположение об отсутствии прямых линейных корреляций между наличием симптоматики и уровнем нарушений социального функционирования. Значи-

тельная роль в объяснении данного феномена отводится психосоциальным факторам, способствующим или препятствующим формированию и закреплению дезадаптивных форм личностного реагирования, которые, в свою очередь, являются значимыми факторами риска нарушения психосоциального развития.

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило наличие высокого уровня выраженности и тотальность семейного бремени (по шкале CGSQ) в основной группе и группе сравнения, что предположительно оказывает негативное влияние на уровень социального функционирования и социальную дезадаптацию детей с расстройствами шизофренического спектра, а также на возможность продуктивного вовлечения родителей в лечебно-реабилитационный процесс. Необходимость эффективного воздействия на данный интегративный показатель рассматривалась как одна из основных задач при разработке и проведении модуля групповой психосоциальной терапии с родителями, основанной на психообразовательном подходе и учете их психосоциальных потребностей.

По результатам проведенного исследования можно отметить, что применение разработанной программы (модуля) групповой психосоциальной терапии способствовало отчетливому снижению уровня семейного бремени и в краткосрочной перспективе достоверно повышало уровень социального функционирования и качества жизни детей и подростков в основной группе при отсутствии прямой связи с тяжестью психического состояния ребенка. Данный феномен может быть объяснен тем, что психосоциальные семейные факторы, связанные с болезнью ребенка, в значительной степени препятствуют формированию и закреплению адаптивных навыков взаимодействия с врачом-психиатром и непосредственно с больным ребенком. Их учет способствует повышению эффективности психосоциальных вмешательств родителей, тем самым подтверждая предположение, что родители должны рассматриваться в качестве самостоятельной «мишени» при оказании психиатрической помощи ребенку.

Улучшение эмоционального состояния матерей основной группы, отмечаемое в результате проведения групповой психосоциальной работы, выявля-

емое при беседах, общении, наблюдении за ними, коррелировало с повышением уровня самостоятельности в принятии решений родителями, коррекцией неадекватных представлений о болезни и лучшего понимания состояния ребенка, что создает необходимые условия для формирования соответствующих навыков проблемно-разрешающего поведения, совладания со стрессом и взаимодействия с больным ребенком и обеспечивает эффективность всей последующей работы с членами семьи для создания обстановки сотрудничества, без чего опосредованное воздействие на ребенка дает частичный и нестойкий результат.

Вместе с тем работа имеет ряд ограничений, поскольку оценка краткосрочной эффективности разработанной программы групповой психосоциальной терапии для родителей детей с расстройствами шизофренического спектра не позволяет говорить о стойкости полученных позитивных изменений. Не получили отражения включение в группы родителей не только матерей, но и других членов семьи, роль личностных особенностей и наличие психических расстройств у родителей, а также кратность и содержательная сторона модулей повторных курсов групповой психосоциальной терапии для родителей, что требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, выполненное исследование показало краткосрочную эффективность разработанной программы (модуля) психосоциальной терапии для родителей детей с расстройствами шизофренического спектра, направленной на снижение бремени семьи и повышение терапевтической компетентности родителей, в плане положительного влияния на социальное функционирование детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра. В результате дети и подростки остаются в лечебно-реабилитационном пространстве, повышается эффективность индивидуальной терапевтической программы, в том числе за счет усиления роли и ответственности родителей. Все это создает необходимые предпосылки для реадaptации, ресоциализации и улучшения качества жизни больного ребенка и, в конечном счете, обеспечивает наиболее благоприятные условия для психосоциального развития детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожаква Я.А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 491 с.
2. Diamond G., Josephson A. Family-based treatment research: A 10-year update // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2005. – Vol. 44 (9). – P. 872–887.
3. Miklowitz D.J. The role of family systems in severe and recurrent psychiatric disorders: a developmental psychopathology view // Development and Psychopathology. – 2004. – Vol. 16. – P. 667–688.
4. Корень Е.В., Куприянова Т.А. Психосоциальная дезадаптация детей и подростков с психическими расстройствами в контексте современных реабилитационных подходов // Дефектология. – 2012. – № 3. – С. 60–63.
5. Корень Е.В., Куприянова Т.А. Концепция психического здоровья и психосоциальная реабилитация детей и подростков с психическими расстройствами // Российский психиатрический журнал. – 2012. – № 3. – С. 4–12.

1. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Storozhakova Ya.A. Psikhosotsial'naya terapiya i psikhosotsial'naya reabilitatsiya v psikhiiatrii. – M.: Medpraktika-M, 2004. – 491 s.
2. Diamond G., Josephson A. Family-based treatment research: A 10-year update // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2005. – Vol. 44 (9). – P. 872–887.
3. Miklowitz D.J. The role of family systems in severe and recurrent psychiatric disorders: a developmental psychopathology view // Development and Psychopathology. – 2004. – Vol. 16. – P. 667–688.
4. Koren' E.V., Kupriyanova T.A. Psikhosotsial'naya dezadaptatsiya detei i podrostkov s psikhicheskimi rasstroistvami v kontekste sovremennykh reabilitatsionnykh podkhodov // Defektologiya. – 2012. – № 3. – S. 60–63.
5. Koren' E.V., Kupriyanova T.A. Kontseptsiya psikhicheskogo zdorov'ya i psikhosotsial'naya reabilitatsiya detei i podrostkov s psikhicheskimi rasstroistvami // Rossiiskii psikhiiatricheskii zhurnal. – 2012. – № 3. – S. 4–12.

6. Fristad M.A., Goldberg-Arnold J.S., Gavazzi S.M. Multifamily psychoeducation groups (MFPG) for families of children with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. – 2002. – No. 4. – P. 254–262.
7. Klaus N., Fristad M.A., Malkin C., Koons B. M. Psychosocial Family Treatment for a Ten-year-old with Schizoaffective Disorder // *Cognitive and Behavioral Practice*. – 2008. – Vol. 15. – P. 76–84.
8. Корень Е.В., Куприянова Т.А. Влияние групповой психосоциальной терапии с родителями на социальное функционирование детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 43–48.
9. Куприянова Т.А., Корень Е.В. Программа (модуль) психосоциальной терапии для родителей детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 3. – С. 26–32.
10. Sayal K. The Role of Parental Burden in Child Mental Health Service Use: Longitudinal Study // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2004. – Vol. 43, No. 1. – P. 1328–1333.
11. Rund B.R., Moe L., Sollien T., Fjell A. et al. The Psychosis Project: Outcome and Cost-Effectiveness of a Psychoeducational Treatment Programme for Schizophrenic Adolescents // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 89, No. 3. – P. 211–218.
12. Foldemo A., Gullberg M., Ek A.C., Bogren L. Quality of Life and Burden in Parents of Outpatients with Schizophrenia // *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*. – 2005. – Vol. 40 (2). – P. 133–138.
13. Jewell T.C., Downing D., McFarlane W.M. Partnering with Families: Multiple Family Group Psychoeducation for Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychology*. – 2009. – Vol. 65. – P. 868–878.
14. Matthejat F., Remschmidt H. Das Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (ILK) (The Inventory of Life Quality in Children and Adolescents ILC). – Bern: Hans Huber Verlag, 2006.
15. Дмитриева Т.Н., Дмитриева И.В., Каткова Е.Н., Барсукова И.К. Опыт применения опросника для оценки качества жизни детей и подростков с психическими расстройствами (пилотное исследование) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1999. – № 4. – С. 39–42.
16. Brannan A.M., Heflinger C.A., Bickman B. The Caregiver Strain Questionnaire: Measuring impact on the family living with a child with serious emotional disturbance // *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*. – 1997. – Vol. 5. – P. 212–222.
17. Szmukler G.I., Burges P., Hismmsn H. et al. The Caregiver Inventory. – Victoria, Australia: University of Melbourne, 1994.
18. Shaffer D., Gould M.S., Brasic J. et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS) // *Arch Gen Psychiatry*. – 1983. – Vol. 40, No. 11. – P. 1228–1231.
19. Сальникова Л.И., Мовина Л.Г. Карта оценки знаний о психической болезни и эффективности психообразовательной программы // *Практикум по психосоциальному лечению и психосоциальной реабилитации психически больных* / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М., 2002. – С. 109–111.
20. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М., 2001. – 237 с.
6. Fristad M.A., Goldberg-Arnold J.S., Gavazzi S.M. Multifamily psychoeducation groups (MFPG) for families of children with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. – 2002. – No. 4. – P. 254–262.
7. Klaus N., Fristad M.A., Malkin C., Koons B. M. Psychosocial Family Treatment for a Ten-year-old with Schizoaffective Disorder // *Cognitive and Behavioral Practice*. – 2008. – Vol. 15. – P. 76–84.
8. Koren' E.V., Kupriyanova T.A. Vliyaniye gruppovoi psikhosotsial'noi terapii s roditel'yami na sotsial'noe funktsionirovaniye detei i podrostkov s rasstroystvami shizofrenicheskogo spektra // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2012. – T. 22, № 3. – S. 43–48.
9. Kupriyanova T.A., Koren' E.V. Programma (modul') psikhosotsial'noi terapii dlya roditel'ei detei i podrostkov s rasstroystvami shizofrenicheskogo spektra // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. – 2015. – № 3. – S. 26–32.
10. Sayal K. The Role of Parental Burden in Child Mental Health Service Use: Longitudinal Study // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2004. – Vol. 43, No. 1. – P. 1328–1333.
11. Rund B.R., Moe L., Sollien T., Fjell A. et al. The Psychosis Project: Outcome and Cost-Effectiveness of a Psychoeducational Treatment Programme for Schizophrenic Adolescents // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 89, No. 3. – P. 211–218.
12. Foldemo A., Gullberg M., Ek A.C., Bogren L. Quality of Life and Burden in Parents of Outpatients with Schizophrenia // *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*. – 2005. – Vol. 40 (2). – P. 133–138.
13. Jewell T.C., Downing D., McFarlane W.M. Partnering with Families: Multiple Family Group Psychoeducation for Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychology*. – 2009. – Vol. 65. – P. 868–878.
14. Matthejat F., Remschmidt H. Das Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (ILK) (The Inventory of Life Quality in Children and Adolescents ILC). – Bern: Hans Huber Verlag, 2006.
15. Dmitrieva T.N., Dmitrieva I.V., Katkova E.N., Barsukova I.K. Opyt primeneniya oprosnika dlya otsenki kachestva zhizni detei i podrostkov s psikhicheskimi rasstroystvami (pilotnoe issledovanie) // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 1999. – № 4. – S. 39–42.
16. Brannan A.M., Heflinger C.A., Bickman B. The Caregiver Strain Questionnaire: Measuring impact on the family living with a child with serious emotional disturbance // *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*. – 1997. – Vol. 5. – P. 212–222.
17. Szmukler G.I., Burges P., Hismmsn H. et al. The Caregiver Inventory. – Victoria, Australia: University of Melbourne, 1994.
18. Shaffer D., Gould M.S., Brasic J. et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS) // *Arch Gen Psychiatry*. – 1983. – Vol. 40, No. 11. – P. 1228–1231.
19. Sal'nikova L.I., Movina L.G. Karta otsenki znaniy o psikhicheskoi bolezni i effektivnosti psikhooobrazovatel'noi programmy // *Praktikum po psikhosotsial'nomu lecheniyu i psikhosotsial'noi reabilitatsii psikhicheskii bol'nykh* / pod red. I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. – M., 2002. – S. 109–111.
20. Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroystv. – M., 2001. – 237 s.

Group psychosocial therapy programme (module) for parents of children and adolescents with schizophrenic spectrum disorders: assessing short-term effectiveness

T.A. Kupriyanova, E.V. Koren

Moscow Research Institute of Psychiatry – Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of health of the Russian Federation

SUMMARY: Parents' active involvement in treatment and rehabilitation is considered one of the essential components of comprehensive therapy in child psychiatry. But there is a noticeable lack of scientifically sound and structured group psychosocial therapy programmes for parents of children and adolescents with schizophrenic spectrum disorders.

Objective. To assess short-term effectiveness of group psychosocial therapy programme (module) for parents of children and adolescents with schizophrenic spectrum disorders.

Methods.: 119 children and adolescents (82 boys and 37 girls) aged 8–17 years and their parents (mothers) were enrolled in the study. The patients were diagnosed with schizophrenic spectrum disorders (using ICD – 10 criteria) and received standard medication therapy. Children and adolescents were randomized in two groups: treatment (73 patients) where parents received group psychosocial therapy and control (46 patients) without such therapy. To assess the effectiveness of psychosocial therapy ILK, CGSQ and ECI questionnaires, CGAS scale and scale measuring awareness of mental disorder and efficiency of psychoeducational programme were used at entry and after 3 and 6 months (filled in by children and their parents).

Results. The study demonstrated a decrease in levels of family burden (as measured by CGSQ and ECI) and an increase in levels of social functioning (as measured by ILK and CGAS).

Conclusions. Psychosocial therapy for parents of children and adolescents with schizophrenic spectrum disorders aimed at lowering family burden levels and raising parents' therapeutic competence has a positive effect on social functioning of children and adolescents with schizophrenic spectrum disorders.

KEY WORDS: children, adolescents, parents, family burden, group psychosocial therapy, schizophrenic spectrum disorders.

CONTACT: evkoren@yandex.ru

Хронический малокурабельный кататонический синдром (клиническое наблюдение)

И.В. Доровских¹, Е.В. Оленева², И.В. Потапов², И.В. Олейчик³, Т.А. Павлова¹

¹ ФГКУ «1586-й военный клинический госпиталь» Минобороны РФ

² ФГБУ «МНИИП» – филиал ФГБНУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

³ ФГБНУ «НЦПЗ» РАМН

РЕЗЮМЕ:

В настоящей статье представлен обзор литературы по эпидемиологии, гипотезам причин, патогенеза, морфологии и генетической предрасположенности к кататонии – одному из грозных, критических состояний в психиатрии. Описаны противоречия и сложности диагностики, классификации кататонического синдрома. Приведено клиническое наблюдение, отражающее вышеописанные трудности нозологической диагностики, терапии и прогноза кататонического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кататония, шизофрения, терапевтическая резистентность, клозапин, арипипразол, кветиапин, целикоксиб, миноциклин, клоназепам, ЭСТ.

КОНТАКТ: ig.dorovskih@yandex.ru

Кататония – синдром, обусловленный различными заболеваниями головного мозга. В психиатрической практике он относится к критическим состояниям, полным драматизма как в диагностике, так и в лечении. Эпидемиологически кататония представляет собой загадку для современных исследователей. Считается, что ее представленность в клинической практике не изменилась со времен Кальбаума, а выявляемость значительно снизилась, благодаря чему возникла иллюзия ее редкости. В период с 1900 по 1920 г. 10–40 % больных, госпитализированных в психиатрические больницы США, страдали кататонией [65]. Гипотетические причины данной ситуации заключаются в том, что в последние десятилетия качество лечения основного заболевания улучшилось, и это привело к лекарственному патоморфозу психических заболеваний. Г.Я. Авруцкий (1988) полагал, что «фармакогенные и многие другие факторы, вступая в сложные взаимодействия, приводят к сдвигу психотических расстройств на более доброкачественные уровни и изменяют ранее установленные закономерности психопатологии и течения психических заболеваний, определенных классической психиатрией». С расширением ассортимента антидепрессантов в психиатрии улучшилась амбулаторная помощь при аффективной патологии – основном «поставщике» кататонии. Стоит упомянуть и ухудшение качества всевозможных диагностических опросников, упускающих из вида кататонические симптомы, и, как следствие, ухудшение подготовки врачей, считающих кататонию редким расстройством [63].

Этиопатогенетические механизмы кататонии многообразны и неоднозначны. По данным зарубежной литературы, наиболее часто она встречается при аффективных [50], особенно маниакальных, расстройствах [16, 23] и у пожилых больных с депрессией [54]. Кататонический тип шизофрении встречается в 5 % случаев первого эпизода шизофрении [35]; 10 % больных, госпитализируемых в психиатрические стационары, имеют выраженные кататониче-

ские симптомы [27]. Органические расстройства также являются общепризнанной причиной кататонии, а именно височная эпилепсия [36], деменция [19], метаболические нарушения в связи с гипонатриемией [38], болезнью Вильсона, Тея – Сакса и др. [51]. Известными факторами развития кататонии служат перенесенные черепно-мозговые травмы, тяжелые инфекции и соматические заболевания [64]. Некоторые медикаменты могут провоцировать развитие кататонии, например психостимуляторы (кокаин, экстази) [32, 42], ципрофлоксацин [18], дисульфирам или клозапин при внезапной отмене [66]. Кроме того, необходимо помнить о возможности психогенной и идиопатической кататонии, чаще встречающейся у женщин [23, 26].

В отечественной психиатрии кататонический синдром при эндогенных психических заболеваниях рассматривается преимущественно в рамках различных вариантов шизофрении. При этом те случаи, когда кататония доминирует в картине болезни и является «непрерывным» расстройством наряду с другой продуктивной симптоматикой при хроническом течении заболевания, расцениваются как прогностически неблагоприятные, прогрессивные варианты эндогенного процесса (так называемая ядерная, злокачественная, юношеская шизофрения). Кататонические расстройства в данных случаях развиваются на фоне ясного сознания и квалифицируются как люцидная кататония. Сочетание же кататонических расстройств с помраченным сознанием (онейроид) и аффективной симптоматикой характерно для относительно благоприятных приступообразных форм эндогенного процесса, близких к понятиям рекуррентной шизофрении и шизоаффективного психоза [13, 14]. В исследованиях последних лет говорится о часто встречаемых случаях кататонических расстройств при приступах шизофрении в юношеском возрасте (34 % по данным А.Н. Бархатовой, 2005) и до 60 % при онейроидных состояниях в рамках шизофрении [2]. С этими дан-

ными согласуется и ряд современных зарубежных исследований. Так, Ungvari с соавторами (2005), используя специальную шкалу для оценки кататонии (BFCRS – Bush Francis Catatonia Rating Scale), обнаружили, что 32 % из 225 пациентов с хронической шизофренией удовлетворяли критериям кататонического синдрома. Данное исследование подтверждает мнение, что до настоящего времени кататония остается далеко не редким клиническим явлением, а ее распространенность в значительной степени недооценивается, что может быть связано с недостаточной квалификацией практикующих врачей, а также чрезмерной увлеченностью их психометрическими инструментами с игнорированием клинико-психопатологического метода.

Следует отметить, что отечественная психиатрия традиционно описывает кататонические расстройства в рамках симптоматических психозов и органических заболеваний головного мозга в качестве маркера крайне неблагоприятного тяжелого течения данных заболеваний. При этом указывается на частое сочетание аменции и кататонических расстройств [13]. В большинстве отечественных руководств по психиатрии кататоническая симптоматика в ее манифестной форме не описывается в рамках аффективной и психогенной психической патологии. Возникающие при этих состояниях картины ступора и возбуждения расцениваются как неотъемлемая часть вышеописанных синдромов. Субклинически выраженные кататонические расстройства (так называемая малая кататония) часто сопровождают выраженные изменения личности при эндогенной патологии шизофренического круга, в том числе и при малопрогрессирующих ее формах [15].

Среди нейрохимических гипотез кататонии указывается на недостаточность активности ГАМКергической системы [47] и повышение глутаматергической активности [46], а также на резкую блокаду дофаминовых рецепторов [8, 48]. Морфологическим субстратом хронической кататонии, выделенной K. Leonhard (1979) на основании нарушений речи, принято считать выявляемые при ПЭТ двусторонние нарушения метаболизма в таламусе и лобных долях [37]. Некоторые исследования демонстрируют уникальную генетическую предрасположенность к периодической кататонии у больных с изменениями в хромосомах 15q15 и 22q13 [55, 57].

В современных классификациях кататония традиционно представлена подтипом шизофрении (МКБ-10). Однако в DSM-5 (2013) кататония не рассматривается как самостоятельная диагностическая категория, а определяется как синдром (дименсия), развивающийся в рамках различных психических расстройств. Специфический кататонический синдром может быть диагностирован, если состояние характеризуется выраженными психомоторными нарушениями и включает в себя по меньшей мере 3 из следующих 12 диагностических признаков: 1) ступор, 2) каталепсия, 3) восковая гибкость, 4) мутизм, 5) негативизм, 6) принятие необычных поз, 7) манерность, 8) стереотипии, 9) ажитация, 10) гримасничество, 11) эхолоалия, 12) эхопраксия.

Что касается прогноза кататонии, то еще М. Га-

милтон (1962) отмечал практически полное выздоровление у пациентов с аффективной патологией. Пациенты же, страдающие шизофренией, имели тенденцию к хроническому течению кататонии. Приведенное ниже клиническое наблюдение отражает сложности нозологической диагностики и прогноза кататонического синдрома.

Пациентка П., 1985 года рождения.

Анамнез заболевания (со слов больной, родителей, медицинской документации). Наследственность психическими заболеваниями не отягощена. Беременность у матери протекала с токсикозом, роды со стимуляцией родовой деятельности. Вес при рождении – 3 кг. Закричала сразу. Ходить начала в 1 год, говорить – с 2 лет. Проживала вместе с родителями в Западной Сибири. Посещала дошкольные учреждения. Часто и длительно болела острыми респираторными заболеваниями. Росла тихим и послушным ребенком. В школу пошла своевременно, аутичной, педантичной, гиперответственной, впечатлительной. Всегда стремилась к порядку, «вещи раскладывала по полочкам», тщательно готовила домашние задания. Училась успешно, увлекалась рисованием. В 15 лет появилось недовольство своей внешностью. Считала себя излишне полной при росте 162 см и массе тела 61 кг. Слышала «обидные» реплики в свой адрес, насмешки. Казалось, что «однокурсники посмеиваются за спиной над ее фигурой, замкнутостью». Постепенно снизилось настроение, испытывала чувство обиды на сверстников. Могла резко и грубо ответить на негативные реплики. С матерью вела себя холодно, своими переживаниями не делилась. Придерживалась строгой диеты, «морила себя голодом», похудела на 5 кг. Кроме того, наблюдались опасения заражения и многократного мытья рук. В данном состоянии пребывала несколько лет, с 9-го по 11-й классы.

Окончив среднюю школу, поступила в Московский институт нефти и газа имени Губкина. В Москве самостоятельно проживала в общежитии института. Во время учебы долго не могла адаптироваться в студенческом коллективе. Вскоре заметила негативное отношение к себе со стороны студентов группы, настроение резко снизилось, испытывала чувство тоски, «душевной боли». Постоянно пребывала в подавленном состоянии. Возобновились опасения загрязнения, подолгу мыла руки. За медпомощью не обращалась, с программой обучения справлялась. Свободное время проводила в одиночестве, посещала экскурсии, музеи, «пыталась узнать Москву». В 2007 г. окончила институт. Устроилась на работу по специальности, в это же время поступила в магистратуру экономического университета имени Г.В. Плеханова. Совмещала учебу с работой. Подвергала себя значительному психоэмоциональному напряжению, мало спала, сильно уставала, не желала пользоваться помощью сокурсников.

Психическое состояние изменилось без видимой причины осенью 2011 г. (26 лет), когда появились тревога, подавленность, трудности сосредоточения, двигательная и идеаторная заторможенность. Сни-

зилась работоспособность, не справлялась с учебой. Испытывала чувство вины за собственную несостоятельность, «ругала себя за медлительность». Усилилась тревога, нарастающая в вечерние часы, нарушился ночной сон. За медпомощью не обращалась. Весной 2012 г. впервые появились непроизвольные стереотипные движения головой – «да-да; нет-нет». Не спала ни днем, ни ночью, находилась в постоянном стереотипном возбуждении, усилились непроизвольные движения головой, периодически хваталась за шею. Была госпитализирована в частную клинику, где был выставлен диагноз «Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении». Больная получала лечение галоперидолом и реланиумом внутривенно капельно с последующим переводом на zipрасидон 40 мг/сут и мirtазапин 30 мг/сут. Выписана с улучшением, однако поддерживающую терапию принимать отказалась.

Вскоре вышеописанное состояние возобновилось по типу «клише». Вновь лечилась стационарно уже в психосоматическом отделении 85 ГKB г. Одинцово. Выписана с положительным эффектом и рекомендацией продолжить лечение трифтазином 10 мг/сут, клоназепамом 3 мг/сут, лудиомилом 75 мг/сут. Тем не менее после выписки отмечала подавленность, сохранялось чувство «замедленного течения мыслей», вины за собственную служебную несостоятельность. В связи с этим уволилась с работы и вместе с отцом переехала в Томск, где работала в компании «Роснефть», затем в НИИ нефти и газа. Чувствовала себя удовлетворительно. В августе 2013 г. самостоятельно прервала поддерживающее лечение. Сразу после отмены отметила головные боли давящего характера, общую слабость, вялость, быструю утомляемость, трудности концентрации внимания.

Продолжала работать до июля 2014 г., когда внезапно уволилась с работы и вернулась в Москву. Скрывала от родителей факт увольнение. Вновь изменилась в поведении: замкнулась, не спала ночами, беспорядочно принимала пищу, избегала общения с родителями, бесцельно целыми днями лежала, погруженная в свои переживания, которыми ни с кем не делилась. Неопнятно, неадекватно сезону одевалась, значительно похудела. Подергивания головой приобрели генерализованный характер, отказывалась от помощи родителей. Опасалась оставаться одна с бабушкой в загородном доме. Со слов матери, «занавешивала окна и, сидя в уголке, внимательно всматривалась в них». Опасений своих не раскрывала, уклончиво отвечала: «Мало ли, что может произойти». Неожиданно для родителей стала набожной, читала молитвы, бесконечно крестилась.

В сентябре 2014 г. была повторно госпитализирована в частную клинику в Москве, где лечилась с диагнозом «Подострое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении». При поступлении была напряжена, неопнятно, непоследовательна в суждениях и ответах, апатична. Сетовала на то, что «сейчас ей трудно заставить себя что-либо делать, комфортнее лежать», трудно заснуть и постоянно болит голова. Отказалась от рентгенологического обследования (КТ головного мозга), не объясняя причин. При тщательном расспросе выявлено,

что она «опасается влияния на свои мысли, не может полноценно думать, так как у нее может нарушиться работа мозга». В процессе терапии рисперидоном 3 мг/сут исчезли подозрительность и напряженность, улучшилось настроение, но «сохранялось чувство внутреннего дискомфорта, вследствие чего она интенсивно молилась, испытывая в этом потребность для облегчения своего состояния». Описанное состояние было расценено как «проявления бредового аффекта без формирования отчетливой фабулы бреда». Периодически отмечались пароксизмы тревоги, сопровождавшиеся неусидчивостью. Имели место сальность и маскообразность лица, легкий тремор пальцев рук, симптом зубчатого колеса. Данное обстоятельство трактовалось как проявления гиперкинетического экстрапирамидного синдрома и повлекло за собой уменьшение дозы рисперидона и введение в схему терапии биперидена до 6 мг/сут. В относительно стабильном состоянии, в фазе формирования ремиссии в начале октября 2014 г. пациентка была выписана домой. Со слов матери больной, «существенной динамики в состоянии дочери не наступило». После выписки состояние оставалось прежним, пациентка не выходила из дома, значительно похудела, отмечались постоянные подергивания конечностей и всего тела, отказывалась от медицинской помощи.

По настоянию родителей в октябре 2014 г. была госпитализирована в ФГБНУ НЦПЗ, где лечилась в течение пяти месяцев. При поступлении продуктивному контакту практически не доступна. На вопросы отвечает стереотипно: «нет-нет». Внезапно совершает стереотипные движения головой типа «нет-нет», сопровождает это раскачиванием тела, пожимает плечами, потирает пальцами виски. Текущую дату в воздухе пальцем написала правильно. В палате стоит, раскачиваясь, совершая движения руками вокруг тела, переступая с ноги на ногу. Вместе с тем выполняет инструкции: дотронулась пальцем до кончика носа, закрыла глаза. После инъекции хлорпромазина 25 мг внутримышечно стремится встать с постели, при попытке удержать ее возбуждение усиливается. Раскачивается, согнув ноги в коленях, трется головой о подушку. Отмечается симптом «воздушной подушки», застывание руки в приданной ей позе, при попытке удержать – нарастает негативизм. В связи с нарастанием возбуждения введен диазепам 20 мг внутривенно медленно, во время инъекции больная успокоилась, заснула. В отделении находилась в постоянном движении, совершала стереотипные движения руками, раскачивалась в постели. На вопросы врача отвечала «нет-нет», пяtilась. Поскольку у больной были симптомы выраженной обезвоженности, артериальной гипотензии, сохраняющееся возбуждение, она наблюдалась в отделении интенсивной терапии, где ей проводилась инфузионная психофармакотерапия. Последовательно применялись хлорпромазин 100 мг/сут (парентерально), аzenапин 20 мг/сут, клозапин 125 мг/сут, бипериден 6 мг/сут. В результате лечения психическое состояние постепенно улучшилось, стереотипные движения стали менее выраженными. Однако она много времени проводи-

ла в постели, интереса ни к чему не проявляла. В болезненных переживаниях оставалась недоступной, свое состояние перед поступлением объяснить не пыталась, формально заявляла, что «просто договорилась с родителями». Большой был проведен курс ЭСТ (6 сеансов), после которого произошла практически полная редукция кататонических расстройств. Тем не менее сохранялись подозрительность, напряженность, уклончивость ответов, недоступность в плане болезненных переживаний, уклонение от приема лекарств и любого общения в отделении, особое отношение к родным с настороженностью и крайней формальностью, что косвенно могло свидетельствовать о наличии бредовой симптоматики. В связи с повышенной сонливостью и жалобами пациентки на головную боль сделан перерыв в ЭСТ. Проводилась психофармакотерапия – клозапин 100 мг/сут, азенапин 15 мг/сут. В связи с несколько сниженным фоном настроения назначался мапротилин 50 мг/сут.

Постепенно поведение упорядочилось, пациентка стала более активной, чаще появлялась в коридоре отделения, приветливо встречала мать, следила за внешним видом. В таком состоянии отпущена в домашний отпуск на новогодние каникулы, в течение которого самостоятельно отменила прием препаратов. После возвращения в отделение выглядела угрюмой, мрачной, с раздражением говорила о родных, заявляла, что «устала от пристального внимания родителей, которые демонстрируют ей, что она больна», «хочет уехать в другой город». В отделении была напряженной, подозрительной, делала замечания врачам, на консультации спрашивала их, почему они «как-то по особому улыбаются в ответ на ее вопросы». Движения приобрели порывистый характер, вновь отмечались стереотипные движения тела по типу «молитвенных», что-то шептала, прикрыв рот, озиралась по сторонам, прикладывала руки к ушам. Данные особенности поведения расценивались как свидетельства наличия галлюцинаторно-бредовых расстройств. Отказывалась от приема препаратов и проведения медицинских манипуляций, забора крови, ЭЭГ, КТ, причин отказа не объясняла. Проведена коррекция терапии: отменен азенапин, назначен оланзапин 20 мг/сут внутримышечно, галоперидол до 15 мг/сут внутривенно капельно, клозапин 175 мг/сут. В связи с длительным отсутствием положительной динамики проведен повторный курс ЭСТ (10 сеансов), который оказал кратковременный и неполный эффект. Уменьшились стереотипные движения, однако часто топталась на одном месте, переступала через черту на полу, мыла руки. Оставалась малодоступной, в отделении держалась одиноко, ничем не занималась, врачам о болезненных переживаниях не рассказывала. Односложно характеризовала свое состояние как «болезнь», от более подробного объяснения уклонялась. Принимала клозапин 200 мг/сут и арипипразол 15 мг/сут. В дальнейшем пациентка ходила в домашние отпуска, из которых возвращалась в хорошем состоянии. Перед выпиской принимала клозапин 200 мг/сут, сертиндол 12 мг/сут, агомелатин 50 мг/сут.

Во время пребывания в клинике выполнены следующие лабораторные и инструментальные методы

исследования: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ – без патологии. ЭЭГ от 18.11.2014 – диффузные изменения в виде усиления синхронизации с превалированием альфа-спектра, синхронные билатеральные вспышки альфа-волн генерализованного типа, усиливающиеся после гипервентиляционной нагрузки, что свидетельствует об усилении влияний на кору стволовых структур мозга на фоне снижения тонуса корковых отделов головного мозга. При когерентном анализе выявлено небольшое снижение функциональной активности фронтальных корковых зон. В ЭЭГ от 22.05.2015 на первый план выходят отчетливо выраженные признаки повышенной возбудимости стволовых структур головного мозга и корково-подкорковой ирритации, признаков снижения порога судорожной готовности не выявлено. При МРТ головного мозга от 19.02.2015 выявлена наружная и внутренняя сообщающаяся гидроцефалия. Заключение невролога: энцефалопатия на резидуально-органическом фоне, синдром вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу. Гиперкинезы стереотипного характера, вероятнее всего, связаны с основным заболеванием. Окончательный диагноз: «Шизофрения приступообразно-прогредиентная, затяжной кататонно-бредовый психоз» (F20.09). Выписана в начале апреля 2015 г. с рекомендациями по приему амбулаторной терапии: клозапин 200 мг/сут, сертиндол 6 мг утром, агомелатин 50 мг на ночь, бипериден 6 мг/сут. К моменту выписки выровнялся фон настроения, наладила отношения с родными, однако сохранялись личностные изменения с эмоционально-волевым снижением, аутизмом, негативизмом, формальностью контактов и критики. Вскоре после выписки пациентка самостоятельно прекратила лечение. Через неделю родители обратили внимание на нарастающие заторможенность, отгороженность, растерянность, подавленность, тремор конечностей, хореоподобные подергивания головы при пробуждении, стереотипное раскачивание туловища, молитвы, застывания в одной позе. 30.04.2015 больная госпитализирована для дальнейшего лечения в ФГКУ «1586-й военный клинический госпиталь» Министерства обороны РФ.

Психический статус на момент поступления: контакту малодоступна, негативистична, подозрительна, растеряна, гипомимична, настроение снижено. На вопросы отвечает односложно, резко, «да-нет». Переживаний не раскрывает. Застывает в одной позе, эпизодически при ходьбе останавливается перед мнимой чертой, не может ее перешагнуть и объяснить причину. Винит себя, не раскрывая сути самообвинений: «У меня чувство вины». Опасается медицинской помощи, лекарств. Отвергает помощь медперсонала. Обманов восприятия, бредовых идей выявить не удается. Критики нет. Пациентка осмотрена инфекционистом, неврологом, терапевтом. Патологии, объясняющей состояние пациентки, не выявлено. ЭКГ, ЭЭГ, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, почек, щитовидной железы, биохимический анализ крови, в том числе креатининфосфокиназа в динамике, иммунологический статус, коагулограмма, ревматоидный фактор и С-реактивный белок – в пределах нормативных показателей.

Установлен диагноз: «Кататоническая шизофрения, эпизодический тип течения, протрагированное субступорозное состояние» (F20.2). Назначена терапия: арипипразол 15 мг/сут, агомелатин 50 мг на ночь, биприден 6 мг/сут, мемантин 20 мг/сут. В первые три недели сохранялась ступорозная симптоматика в виде общей моторной заторможенности, эхолалии, мутизма, негативизма, стереотипных хореоподобных движений «да-да, нет-нет», раскачиваний туловища, сжимания первого пальца в кулак, отказом от еды и приема пищи, водно-электролитных нарушений (гипернатриемическая дегидратация, гемоконцентрация). С 02.05.2015 в терапию введен оригинальный клозапин (лепонекс) в начальной дозе 125 мг/сут, доза арипипразола уменьшена до 10 мг/сут. Постепенно, по мере наращивания дозы клозапина до 500 мг/сут с еженедельным контролем формулы крови и проведения интенсивной нейрометаболической терапии (церебролизин, актовегин, глиатилин), вышеописанная симптоматика полностью редуцировалась. Помимо изменения мышечного тонуса с исчезновением хореоподобных движений головы, стереотипных раскачиваний туловища, застываний, пациентка заметно оживилась эмоционально, включая мимические проявления; выровнялось настроение, нормализовалось пищевое поведение, взаимоотношения с родителями. Выходила на прогулки, читала литературу на иностранном языке, интересовалась внутрисемейной ситуацией.

В связи с неоднократным отказом пациентки от лечения, в том числе во время пребывания в психиатрическом центре, было решено перед выпиской перевести ее на пролонгированный антипсихотик перекрестно, в частности, на rispолепт Конста в возрастающих от 25 до 50 мг 1 раз в 2 недели дозах. Однако к середине июня у пациентки развилась лейкопения (общее количество лейкоцитов $4,6 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 1840). Попытка снизить дозу клозапина и арипипразола привела к ухудшению психического состояния, в связи с чем было решено продолжить терапию клозапином в дозе 400 мг/сут с увеличением дозы арипипразола до 15 мг/сут и контролем лейкоцитов крови 2 раза в неделю. 25.06.2015 количество лейкоцитов – $3,9 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 10^{14} . Развитие лейкопении было расценено как побочный эффект клозапина. Ввиду возможного развития агранулоцитоза было решено отменить клозапин, повысив дозу rispеридона (к rispолепту Конста 25 мг добавлено 2 мг rispеридона перорально. По рекомендации гематолога был проведен 5-дневный курс преднизолона 20 мг/сут, восстановивший формулу крови (01.07.2015 общее количество лейкоцитов – $7,14 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 3140). В дальнейшем доза rispолепта Конста увеличена до 50 мг 1 раз в 2 недели, доза арипипразола – до 10 мг/сут.

Постепенно состояние пациентки стало ухудшаться: вновь появились и нарастали моторная заторможенность, отгороженность, подавленность, мутизм, гипомимия, ограничение приема пищи и воды. Больной были проведены две процедуры плазмафереза и недельный курс клоназепама в дозе 3 мг/сут. Ее состояние несколько улучшилось: восстановился прием пищи и жидкости, исчез избыточ-

ный мышечный тонус. Больная переведена на кветиапин как наиболее близкий к клозапину препарат с постепенным наращиванием его дозы от начальной 50 мг/сут до 400 мг/сут, что, однако, вновь привело к легкой лейкопении и нейтропении (21.07.2015 общее количество лейкоцитов – $4,0 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 1400). Кветиапин был одномоментно отменен и вновь назначен клоназепам 3 мг/сут. Формула крови восстановилась (23.7.2015 общее количество лейкоцитов – $6,0 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 2880).

Несмотря на проводимую терапию, психическое состояние пациентки оставалось прежним. Сохранялись моторная заторможенность, отгороженность, подавленность, элективный мутизм, гипомимия, ограничение приема пищи и воды. На прогулке озиралась, якобы из-за боязни автомашин. С учетом наличия хронифицирующейся кататонической симптоматики, нестойких, эпизодических интерпретативных бредовых идей отношения, структурных нарушений мышления с переживанием чувства «пустоты в голове», негативной симптоматики с нарастающей шизоидизацией, уплощенностью аффекта, отсутствием инициативы, снижением речевого импульса и энергетического потенциала, полной социальной дезадаптацией, а также позитивного ответа на терапию клозапином и ЭСТ при выписке установлен диагноз: «Кататоническая шизофрения, эпизодический тип течения, протрагированный негативистический субступор. Первичная резистентность к психофармакотерапии».

27.07.2015 пациентка была переведена в отделение интенсивной терапии ФГБУ «МНИИП» Минздрава РФ, где при поступлении ее статус определялся кататонической симптоматикой в виде субступора, периодически появляющейся восковой гибкостью, моторными нарушениями по типу стереотипий и элективным мутизмом. Проводилась терапия зипрасидоном в возрастающих дозах до 120 мг/сут, rispолептом Конста 25 мг 1 раз в 2 недели, агомелатином 25 мг/сут под мониторингом ЭКГ и лейкоцитарной формулы (интервал QT, температура тела и формула крови были нормальными). В дальнейшем ввиду отсутствия эффекта психофармакотерапии было проведено 8 сеансов ЭСТ. Кататоническая симптоматика полностью купировалась, но сохранялись малая эмоциональная экспрессия, отгороженность, замкнутость, отсутствие интереса к семье и социальной среде. Проведенное патопсихологическое исследование выявило постморбидные изменения эмоционально-личностной сферы: снижение энергетического потенциала (апатия, нежелание что-либо делать, потребность в активации и направлении извне), снижение эмоционального потенциала (уплощенность, снижение эмоционального резонанса, социальная отгороженность), а также некоторое снижение продуктивности интеллектуальной деятельности. С диагнозом «Шизофрения, кататоническая форма, протрагированное ступорозное состояние» (F20.2) в сентябре 2015 г. была выписана домой на амбулаторную терапию: зипрасидон 60 мг/сут, rispолепт Конста 37,5 мг 1 раз в 2 недели, биприден 3 мг/сут. Однако вскоре, отчасти вследствие низ-

кой комплаентности больной и нарушения режима терапии, кататоническая симптоматика вновь усилилась. С учетом сформированной терапевтической резистентности дополнительно с проводимой психофармакотерапией были проведены два курса специфической противовоспалительной терапии: 10-дневный курс цефексимом 400 мг/сут и месячный курс миноциклином 100 мг/сут, без какого-либо эффекта. В дальнейшем по настоянию родственников пациентка дважды (с 29.10.2015 по 22.12.2015 и с 16.01.2016 по 04.03.2016) госпитализировалась в университетскую клинику Фрайбурга (Германия). Согласно выписке, при поступлении была недоверчива, молчалива. Произносила только отдельные слова с большими паузами. На уточняющие вопросы отвечала уклончиво, частично бессвязно, либо демонстрировала заместительные действия. На вопрос врача о сне подала лабораторные показатели. На вопрос о том, грустно ли ей, лишь согласно кивнула. Настроение подавленное, гипомимично. Психомоторно скована. Снижена мотивация. Циркадианные колебания отсутствуют. Функции памяти не нарушены. Мышление формальное, замедленное с эпизодическим отсутствием мыслей. Навязчивые движения или мысли отсутствуют. Признаков бреда, галлюцинаций и нарушений самосознания не выявлено.

Пациентка была тщательным образом обследована повторно. По результатам анализа ликвора, анализа крови на антинейрональные антитела, МРТ головного мозга, позитронно-эмиссионной томографии с радиоизотопным маркером флюордезоксиглюкозой типичных признаков энцефалита не установлено. Микробиологические и вирусологические исследования отрицательны. Иммунологическое исследование показало неспецифическое снижение комплементарной активности. На ЭЭГ сна от 16.11.2015 выявлено генерализованное замедление тета-активности в височно-затылочной области правого полушария, указывающее на наличие легкой энцефалопатии. Пациентка была вовлечена в мультимодальную терапию: медикаментозное лечение, психотерапия, эрготерапия и прочее. Параллельно с постепенной отменой предыдущей терапии rispептолом Конста и агомелатином и продолжением терапии арипипразолом 5 мг в сутки был введен вальпроат натрия в дозе 1200 мг/сут, что привело к значительному улучшению формального мышления, мотивации и аффекта. Однако в связи с быстро развившейся нейтропенией (до 700 нейтрофилов) оба препарата были отменены, что привело к значительному ухудшению состояния. Больная была переведена на амисульприд 500 мг/сут, габапентин 1800 мг/сут как наиболее близкий к вальпроату натрия по механизму действия препарат и арипипразол 5 мг/сут. Однако значимого эффекта не наблюдалось.

С учетом отсутствия новых терапевтических альтернатив и положительного эффекта применения клозапина в прошлом, после подробного обсуждения с пациенткой и ее матерью возможных признаков агранулоцитоза, а также после консультации с гематологами, допускающими нейтропению до 500 клеток на микролитр при отсутствии инфекции, было

решено вновь вернуться к терапии клозапином, доза которого постепенно была доведена до 175 мг/сут. Дальнейшее увеличение дозы было ограничено нарастающей нейтропенией (от 800 до 1000 нейтрофилов). Доза амисульприда была ограничена 600 мг/сут из-за удлинения интервала QT на ЭКГ. Психическое состояние имело некоторую медленную позитивную динамику: улучшилось настроение, моторная активность, наладились сон и аппетит, появился интерес к эрготерапии (гончарному ремеслу). Однако оставалась отгороженной, негативистичной. Выписана с диагнозом: «Рецидивирующий и частично хронифицированный кататонический синдром, предположительно энцефалопатического и/или параэпилептического генеза». При выписке психическое состояние трактовалось как «тяжелый негативный синдром с явной пустотой мышления». Было рекомендовано продолжить лечение клозапином 175 мг/сут и амисульпридом 100 мг/сут с еженедельным контролем анализа крови и ЭКГ. Со слов матери, в настоящее время пациентка живет в семье, принимает рекомендованную терапию, пользуется общественным транспортом, посещает парикмахерскую, психологические курсы «личностного роста», делает мелкие покупки. Вместе с тем она остается аутичной, отгороженной, замкнутой, безынициативной, малодоступной, гипомимичной.

Анализ случая. Заболевание развивалось достаточно постепенно и началось в позднем пубертате у личности с шизоидными и зависимыми чертами на фоне органической недостаточности ЦНС (стимуляция родовой деятельности, частые и длительные респираторные инфекции в раннем детстве, в том числе вирусного генеза) с невротоподобного этапа в виде транзиторных дисморфобических идей, имевших сверхценного характера, со вторичными нарушениями пищевого поведения и нерезко выраженной преходящей обсессивно-компульсивной симптоматикой, не потребовавшими коррекции. Собственно кататоническая симптоматика дебютировала у пациентки в 2011 г. с выраженных аффективных расстройств, когда впервые появились тревога, подавленность, трудности сосредоточения, двигательная и идеаторная заторможенность, тоска с «душевной болью» и идеями самообвинения в собственной несостоятельности. Поэтому дебют кататонии следует считать частью тяжелой психотической депрессии, сменившиеся весной 2012 г. кататоническим возбуждением с двигательными стереотипиями, когда больная была впервые госпитализирована и выставлен диагноз «Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении» с удовлетворительным ответом на терапию галоперидолом и диазепамом и последующим переводом на зипрасидон. Низкая комплаентность больной раз за разом приводила к самостоятельной отмене удовлетворительно действующих на первых порах антипсихотических препаратов и прогрессирующему усложнению кататонической симптоматики, которая постепенно хронифицировалась и дрейфовала к ступорозному полюсу. Будучи изначально склонной к бредаобразованию, недоступной контакту и некритичной к собственному заболеванию,

пациентка создавала значительные трудности при выявлении продуктивной психопатологической симптоматики, в частности бреда. По косвенным поведенческим признакам можно предполагать определенную динамику бредаобразования от сверхценных опасений к «бредовому аффекту без формирования отчетливой фабулы бреда» и последующим транзиторным интерпретативным бредовым идеям отношения и заражения. Нельзя исключить и тот факт, что быстрая хронификация заболевания связана с нарастанием первичной негативной симптоматики, а последующая «люцидность» – с прогрессирующей непродуктивностью мышления, т. е. с ранней деменцией в связи с шизофреническим процессом или другим нераспознанным гипотетическим органическим расстройством. В связи с усложнением картины заболевания и утяжелением его течения изменились и диагностические воззрения с последовательным установлением следующих диагнозов: «Шизофрения приступообразно-прогредиентная, затяжной кататоно-бредовый психоз», «Кататоническая шизофрения, протрагированное ступорозное состояние» и «Рецидивирующий и частично хронифицированный кататонический синдром, предположительно энцефалопатического и/или параэпилептического генеза». Последний диагноз установлен исходя из актуальной симптоматики: «Хроническая речевая кататония с бедностью речи, тематической паралигией, короткими ответами, низким речевым импульсом, нехваткой инициативы, отсутствием мыслей, разорванностью мышления, уплощенным аффектом, гипомимией и явно выраженным аутизмом», анамнестической информации о кататоническом синдроме и положительного ответа на плазмаферез, а также генерализованного замедления тета-активности в височно-затылочной области правого полушария при ЭЭГ-исследовании и эффективности лечения вальпроатом натрия. Другими словами, диагноз эволюционировал от синдромологически неопределенного острого психоза «без признаков шизофрении» к ее диагностике с последующим отвержением и установкой органического (энцефалопатического/параэпилептического) генеза. Сложность диагностики шизофрении связана со скудностью и даже неочевидностью проявлений галлюцинаторно-бредовой симптоматики, а также недостаточной специфичностью собственно кататонических и негативных расстройств. Органический

генез кататонии, на наш взгляд, также носит предположительный характер, поскольку фактически установлен на основании косвенных признаков нарушений на ЭЭГ и эффекта вальпроата, но без учета клинических особенностей дефицитарной симптоматики и выраженного эффекта клозапина и ЭСТ.

Не менее драматична динамика терапии вышеописанного кататонического синдрома. Если на первых порах, при первой госпитализации, пациентка удовлетворительно «ответила» на традиционную антипсихотическую фармакотерапию, то в последующем к ней развилась практически полная терапевтическая резистентность. Несмотря на попытки применения практически всего ассортимента психофармакологических препаратов, их различных комбинаций, внушительное количество сеансов ЭСТ, плазмаферез, только терапия клозапином и отчасти ЭСТ была отчетливо успешной, но кратковременной, из-за развившейся нейтропении и угрозы агранулоцитоза. Выявлена перекрестная идиосинкразия пациентки с тенденцией к нейтропении не только к клозапину, но и к оланзапину, кветиапину, вальпроату натрия. По-видимому, такая интолерантность связана со снижением общей реактивности организма и органической недостаточностью ЦНС (тета-активность на ЭЭГ). Тем более удивителен возврат к лечению клозапином в невысокой дозе 175 мг/сут при последней госпитализации, позволяющий пациентке с относительно удовлетворительным эффектом пребывать на амбулаторном лечении в семье. Эта доза клозапина не уменьшала количество нейтрофилов менее 1000 на мкл при общем количестве лейкоцитов 3,0–4,5 тыс. на мкл.

Представленный клинический случай хронической малокурабельной кататонии демонстрирует неоднозначность ее этиологии, диагностических суждений психиатров разных школ и их отношение к различным терапевтическим подходам [10]. Современные представления о терапии кататонического синдрома связаны с применением бензодиазепинов, которые являются препаратами первой линии и эффективны в 70–80 % случаев [6, 11, 29, 33, 34, 49]. Вместе с тем давно известно, что использование бензодиазепинов неэффективно при лечении кататонической шизофрении [24, 60], при которой предпочтительно применять антипсихотики второго поколения, в частности, клозапин и оланзапин, а при их недостаточной эффективности присоединять ЭСТ [3, 5].

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Алексеева А.Г., Тиганов А.С. Острые кататонические приступы при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 36–41.
3. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
4. Бархатова А.Н. Особенности эндогенного юношеского приступообразного психоза с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа // Психиатрия. – 2005. – № 3. – С. 38–44.
5. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1076 с.
1. Avrutskiy G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheskii bol'nykh. – M.: Meditsina, 1988. – 528 s.
2. Alekseeva A.G., Tiganov A.S. Ostrye katanonicheskie pristupy pri shizofrenii // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2014. – T. 114, № 12. – S. 36–41.
3. Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Prognosticheskie faktory terapevticheskoi effektivnosti klozapina pri shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 2. – S. 21–29.
4. Barkhatova A.N. Osobennosti endogenno yunosheskogo pristupoobraznogo psikhoza s katanonicheskimi rasstroistvami v strukture manifestnogo pristupa // Psikiatriya. – 2005. – № 3. – S. 38–44.
5. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1076 s.

6. Дедкова А.Е. Опыт эффективного применения бензодиазепинов при кататонии, осложненной злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС) // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 2. – С. 22–26.
7. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.
8. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении / пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Taylor & Francis, 2004.
9. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. – СПб., 1994. – 303 с.
10. 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.
11. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 2–10.
12. Психиатрия: научно-практический справочник / под ред. А.С. Тиганова. – М.: МИА, 2016. – 608 с.
13. Руководство по психиатрии. В 2 т. / под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 2012. – Т. 1. – 807 с.
14. Снежневский А.В. Руководство по психиатрии. В 2 т. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – 480 с.
15. Смилевич А.Б. Неманифестные формы шизофрении – психопатология и терапия // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 5. – С. 4–10.
16. Abrams R., Taylor M.A. Catatonia. A prospective clinical study // Archives of General Psychiatry. – 1976. – Vol. 33. – P. 579–581.
17. Akhondzadeh S., Tabatabaee M., Amini H. et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial // Schizophr Res. – 2007. – Vol. 90. – P. 179–185.
18. Akhtar S., Ahmad H. Ciprofloxacin-induced catatonia // Journal of Clinical Psychiatry. – 1993. – Vol. 54. – P. 115–116.
19. Alisky J.M. Is the immobility of advanced dementia from of lorazepam-responsive catatonia? // American journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias. – 2004. – Vol. 19. – P. 213–214.
20. American psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edn.) (DSM-V). – APA. – 2013.
21. Arolt V., Ambreie O. The Question of pro-inflammatory immune activity in schizophrenia and the potential importance of anti-inflammatory drugs // Inflammation in Psychiatry – Mod Trends Pharmacopsychiatry. – Basel, Karger, 2013. – Vol. 28. – P. 100–116.
22. Arvin K.L., Han B.H., Du Y. et al. Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. Annals of Neurology – 2002. – Vol. 52. – P. 54–61.
23. Barnes M.P., Saunders M., Walls T.J. et al. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1986. – Vol. 49. – P. 991–996.
24. Beckmann H., Fritze J., Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. A 5-year-follow-up study of 50 chronic schizophrenics // Neuropsychobiology. – 1992. – Vol. 26, No. 1–2. – P. 50–58. – DOI: 10.1159/000118896.
25. Benazzi F. Parenteral clonazepam for catatonia // Can J Psychiatry. – 1991. – Vol. 36, No. 4. – P. 312.
26. Benegal V., Hingorani S., Khanna S. Idiopathic catatonia: validity of the concept // Psychopathology. – 1993. – Vol. 26. – P. 41–46.
27. Blumer D. Catatonia and the neuroleptics: psychobiologic significance of remote and recent findings // Compr Psychiatry. – 1997. – Vol. 38, No. 4. – P. 193–201.
28. Chaudhry I.B., Hallak J., Husain N. et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment // Journal of Psychopharmacology – 2012. – Vol. 26, No. 9. – P. 1185–1193.
29. Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2009. – Vol. 21, No. 4. – P. 371–380. – DOI: 10.1176/appi.neuropsych.21.4.
30. Dhossche D.M. Autism as early expression of catatonia // Medical Science Monitor. – 2004. – Vol. 10. – P. 31–39.
31. Dhossche D.M., Wachtel L.E., Goetz M., Sienaert P. Catatonia in psychiatric illnesses / Fatemi H., Clayton P. (eds.). The Medical Basis of Psychiatry. – New York: Springer, 2014.
32. Gingrich J.A., Rudnick-Levin F., Almeida C. et al. Cocaine and catatonia // American Journal of Psychiatry. – 1998. – Vol. 155. – P. 1629.
33. Hawkins J.M., Archer K.J., Strakowski S.M., Keck P.E. Somatic treatment of catatonia // Int J Psychiatry Med. – 1995. – Vol. 25, No. 4. – P. 345–369.
34. Hung Y.Y., Huang T.L. Lorazepam and diazepam rapidly relieve catatonic features in major depression // Clin Neuropharmacol. – 2006. – Vol. 29, No. 3. – P. 144–147.
6. Dedkova A.E. Opyt effektivnogo primeneniya benzodiazepinov pri katononii, oslozhnennoy zlokachestvennym neurolepticheskim sindromom (ZNS) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2016. – № 2. – С. 22–26.
7. Zhislin S.G. Ocherki klinicheskoi psikiatrii. – M.: Meditsina, 1965. – 320 s.
8. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii / per. s angl. pod red. S.N. Mosolova. – London: Taylor & Francis, 2004.
9. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei (10-i peresmotr). Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv. – SPb., 1994. – 303 s.
10. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikatsii, neurobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubeznogo i otechestvennogo podkhodov // Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
11. Osadshii Yu.Yu., Voblenko R.A., Archakov D.S., Tarakanova E.A. Mesto benzodiazepinov v sovremennoi terapii psikhicheskikh rasstroistv (obzor dokazatel'nykh issledovaniy) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2016. – № 1. – S. 2–10.
12. Psikiatriya: nauchno-prakticheskii spravochnik / pod red. A.S. Tiganova. – M.: MIA, 2016. – 608 s.
13. Rukovodstvo po psikiatrii. V 2 t. / pod red. A.S. Tiganova. – M.: Meditsina, 2012. – T. 1. – 807 s.
14. Snezhnevskii A.V. Rukovodstvo po psikiatrii. V 2 t. – M.: Meditsina, 1983. – T. 1. – 480 s.
15. Smulevich A.B. Nemanifestnye formy shizofrenii – psikhopatologiya i terapiya // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2005. – T. 105, № 5. – S. 4–10.
16. Abrams R., Taylor M.A. Catatonia. A prospective clinical study // Archives of General Psychiatry. – 1976. – Vol. 33. – P. 579–581.
17. Akhondzadeh S., Tabatabaee M., Amini H. et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial // Schizophr Res. – 2007. – Vol. 90. – P. 179–185.
18. Akhtar S., Ahmad H. Ciprofloxacin-induced catatonia // Journal of Clinical Psychiatry. – 1993. – Vol. 54. – P. 115–116.
19. Alisky J.M. Is the immobility of advanced dementia from of lorazepam-responsive catatonia? // American journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias. – 2004. – Vol. 19. – P. 213–214.
20. American psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edn.) (DSM-V). – APA. – 2013.
21. Arolt V., Ambreie O. The Question of pro-inflammatory immune activity in schizophrenia and the potential importance of anti-inflammatory drugs // Inflammation in Psychiatry – Mod Trends Pharmacopsychiatry. – Basel, Karger, 2013. – Vol. 28. – P. 100–116.
22. Arvin K.L., Han B.H., Du Y. et al. Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. Annals of Neurology – 2002. – Vol. 52. – P. 54–61.
23. Barnes M.P., Saunders M., Walls T.J. et al. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1986. – Vol. 49. – P. 991–996.
24. Beckmann H., Fritze J., Franzek E. The influence of neuroleptics on specific syndromes and symptoms in schizophrenics with unfavourable long-term course. A 5-year-follow-up study of 50 chronic schizophrenics // Neuropsychobiology. – 1992. – Vol. 26, No. 1–2. – P. 50–58. – DOI: 10.1159/000118896.
25. Benazzi F. Parenteral clonazepam for catatonia // Can J Psychiatry. – 1991. – Vol. 36, No. 4. – P. 312.
26. Benegal V., Hingorani S., Khanna S. Idiopathic catatonia: validity of the concept // Psychopathology. – 1993. – Vol. 26. – P. 41–46.
27. Blumer D. Catatonia and the neuroleptics: psychobiologic significance of remote and recent findings // Compr Psychiatry. – 1997. – Vol. 38, No. 4. – P. 193–201.
28. Chaudhry I.B., Hallak J., Husain N. et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment // Journal of Psychopharmacology – 2012. – Vol. 26, No. 9. – P. 1185–1193.
29. Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2009. – Vol. 21, No. 4. – P. 371–380. – DOI: 10.1176/appi.neuropsych.21.4.
30. Dhossche D.M. Autism as early expression of catatonia // Medical Science Monitor. – 2004. – Vol. 10. – P. 31–39.
31. Dhossche D.M., Wachtel L.E., Goetz M., Sienaert P. Catatonia in psychiatric illnesses / Fatemi H., Clayton P. (eds.). The Medical Basis of Psychiatry. – New York: Springer, 2014.
32. Gingrich J.A., Rudnick-Levin F., Almeida C. et al. Cocaine and catatonia // American Journal of Psychiatry. – 1998. – Vol. 155. – P. 1629.
33. Hawkins J.M., Archer K.J., Strakowski S.M., Keck P.E. Somatic treatment of catatonia // Int J Psychiatry Med. – 1995. – Vol. 25, No. 4. – P. 345–369.
34. Hung Y.Y., Huang T.L. Lorazepam and diazepam rapidly relieve catatonic features in major depression // Clin Neuropharmacol. – 2006. – Vol. 29, No. 3. – P. 144–147.

35. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study // *Psychol Med Monographs*. – 1992. – Suppl. 20. – P. 1–97.
36. Kirubakaran V., Sen S., Wilkinson C.B. Catatonic stupor: unusual manifestation of temporal lobe epilepsy // *Psychiatric journal of the University of Ottawa*. – 1987. – Vol. 12. – P. 244–246.
37. Lauer M., Schirmeister H., Gerhard A. et al. Disturbed neural circuits in a subtype of chronic catatonic schizophrenia demonstrated by F-18-FDG-PET and F-18-DOPA-PET // *Journal of Neural Transmission*. – 2001. – Vol. 108. – P. 661–670.
38. Lee J.W., Schwartz D.L. Catatonia associated with hyponatremia // *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*. – 1997. – Vol. 10. – P. 63–64.
39. Leonhard K. The classification of Endogenous Psychoses (5th edn) / Transl R Berman. – Irvington, 1979.
40. Levkovitz Y., Mendlovich S., Riwkes S. et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – P. 138–149.
41. Lim J., Yagnik P., Schraeder P., et al. Ictal catatonia as a manifestation of nonconvulsive status epilepticus // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1986. – Vol. 49. – P. 833–836.
42. Masi G., Mucci M., Floriani C. Acute catatonia after a single dose of ecstasy // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2002. – Vol. 41. – P. 892.
43. Miyaoka T. Minocycline for Schizophrenia: A critical review // *Open Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2. – P. 399–406.
44. Moskowitz A.K. "Scared stiff": catatonia as an evolutionary-based fear response // *Psychological Review*. – 2004. – Vol. 111. – P. 984–1002.
45. Müller N., Krause D., Dehning S. et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment // *Schizophr Res*. – 2010. – Vol. 121. – P. 118–124.
46. Northoff G. Katatonie. Einführung in die Phänomenologie, Klinik und Pathophysiologie eines psychomotorischen Syndroms. – Stuttgart, Germany: Enke, 1997.
47. Northoff G. What catatonia can tell us about 'top-down modulation': a neuropsychiatric hypothesis // *Behavioural Sciences*. – 2002. – Vol. 25. – P. 555–577.
48. Osman A.A., Khurasani M.H. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. A dopamine receptor shutdown hypothesis // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 165. – P. 548–550.
49. Payee H., Chandrasekaran R., Raju G.V. Catatonic syndrome: treatment response to Lorazepam // *Indian J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 41, No. 1. – P. 49–53.
50. Pommepuy N., Januel D. [Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature] (in French) // *L'Encéphale*. – 2002. – Vol. 28. – P. 482–492.
51. Rosebush P.I., Hildebrand A.M., Furlong B.G. et al. Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1990. – Vol. 51. – P. 357–363.
52. Schmider J., Standhart H., Deuschle M., Drancoli J., Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, No. 3. – P. 437–441. – DOI: 10.1016/S00060322(98)0031206.
53. Sienaert P., Dhossche M., Van Campfort D., DeHert M., GaWbor G. A clinical review of the treatment of catatonia // *Front Psychiatry*. – 2014. – Dec. 9. – Vol. 5. – P. 181. – DOI: 10.3389/fpsy.2014.00181.
54. Starkstein S., Sabe S., Vasquez S. et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. – *Stroke*. – 1996. – Vol. 7. – P. 408–414.
55. Stober G. Genetic predisposition and environmental causes in periodic and systematic catatonia // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2001. – Vol. 251, Suppl. 1. – P. 121–124.
56. Stober G., Franzek E., Haubitz I. et al. Gender differences and age of set in the catatonic subtypes of schizophrenia // *Psychopathology*. – 1998. – Vol. 31. – P. 307–312.
57. Stober G., Sheelow D., Ruschendorf F. et al. Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity // *Human Genetics*. – 2002. – Vol. 111. – P. 323–330.
58. Taylor M. A., Fink, M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own // *American Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1233–1241.
59. Tebartz van Elst, Perlov E. Epilepsie und Psyche // *Kohlhammer*. – 2013. – Vol. 28. – P. 481–492.
60. Ungvari G.S., Chiu H.F., Chow L.Y., Lau B.S., Tang W.K. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1999. – Vol. 142, No. 4. – P. 393–398. – DOI: 10.1007/s002130050904.
61. Ungvari, G.S., Leung, S.K., Ng F.S. et al. Schizophrenia with prominent catatonic features ('catatonic schizophrenia'). I: Demographic and clinical correlates in the chronic phase // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29. – P. 27–38.
62. Van Den Eede F., Sabbe B. Catatonia in psychiatric classification // *American Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 2327–2328.
35. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study // *Psychol Med Monographs*. – 1992. – Suppl. 20. – P. 1–97.
36. Kirubakaran V., Sen S., Wilkinson C.B. Catatonic stupor: unusual manifestation of temporal lobe epilepsy // *Psychiatric journal of the University of Ottawa*. – 1987. – Vol. 12. – P. 244–246.
37. Lauer M., Schirmeister H., Gerhard A. et al. Disturbed neural circuits in a subtype of chronic catatonic schizophrenia demonstrated by F-18-FDG-PET and F-18-DOPA-PET // *Journal of Neural Transmission*. – 2001. – Vol. 108. – P. 661–670.
38. Lee J.W., Schwartz D.L. Catatonia associated with hyponatremia // *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*. – 1997. – Vol. 10. – P. 63–64.
39. Leonhard K. The classification of Endogenous Psychoses (5th edn) / Transl R Berman. – Irvington, 1979.
40. Levkovitz Y., Mendlovich S., Riwkes S. et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – P. 138–149.
41. Lim J., Yagnik P., Schraeder P., et al. Ictal catatonia as a manifestation of nonconvulsive status epilepticus // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1986. – Vol. 49. – P. 833–836.
42. Masi G., Mucci M., Floriani C. Acute catatonia after a single dose of ecstasy // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2002. – Vol. 41. – P. 892.
43. Miyaoka T. Minocycline for Schizophrenia: A critical review // *Open Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2. – P. 399–406.
44. Moskowitz A.K. "Scared stiff": catatonia as an evolutionary-based fear response // *Psychological Review*. – 2004. – Vol. 111. – P. 984–1002.
45. Müller N., Krause D., Dehning S. et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment // *Schizophr Res*. – 2010. – Vol. 121. – P. 118–124.
46. Northoff G. Katatonie. Einführung in die Phänomenologie, Klinik und Pathophysiologie eines psychomotorischen Syndroms. – Stuttgart, Germany: Enke, 1997.
47. Northoff G. What catatonia can tell us about 'top-down modulation': a neuropsychiatric hypothesis // *Behavioural Sciences*. – 2002. – Vol. 25. – P. 555–577.
48. Osman A.A., Khurasani M.H. Lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. A dopamine receptor shutdown hypothesis // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 165. – P. 548–550.
49. Payee H., Chandrasekaran R., Raju G.V. Catatonic syndrome: treatment response to Lorazepam // *Indian J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 41, No. 1. – P. 49–53.
50. Pommepuy N., Januel D. [Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature] (in French) // *L'Encéphale*. – 2002. – Vol. 28. – P. 482–492.
51. Rosebush P.I., Hildebrand A.M., Furlong B.G. et al. Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1990. – Vol. 51. – P. 357–363.
52. Schmider J., Standhart H., Deuschle M., Drancoli J., Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, No. 3. – P. 437–441. – DOI: 10.1016/S00060322(98)0031206.
53. Sienaert P., Dhossche M., Van Campfort D., DeHert M., GaWbor G. A clinical review of the treatment of catatonia // *Front Psychiatry*. – 2014. – Dec. 9. – Vol. 5. – P. 181. – DOI: 10.3389/fpsy.2014.00181.
54. Starkstein S., Sabe S., Vasquez S. et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. – *Stroke*. – 1996. – Vol. 7. – P. 408–414.
55. Stober G. Genetic predisposition and environmental causes in periodic and systematic catatonia // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2001. – Vol. 251, Suppl. 1. – P. 121–124.
56. Stober G., Franzek E., Haubitz I. et al. Gender differences and age of set in the catatonic subtypes of schizophrenia // *Psychopathology*. – 1998. – Vol. 31. – P. 307–312.
57. Stober G., Sheelow D., Ruschendorf F. et al. Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity // *Human Genetics*. – 2002. – Vol. 111. – P. 323–330.
58. Taylor M. A., Fink, M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own // *American Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1233–1241.
59. Tebartz van Elst, Perlov E. Epilepsie und Psyche // *Kohlhammer*. – 2013. – Vol. 28. – P. 481–492.
60. Ungvari G.S., Chiu H.F., Chow L.Y., Lau B.S., Tang W.K. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1999. – Vol. 142, No. 4. – P. 393–398. – DOI: 10.1007/s002130050904.
61. Ungvari, G.S., Leung, S.K., Ng F.S. et al. Schizophrenia with prominent catatonic features ('catatonic schizophrenia'). I: Demographic and clinical correlates in the chronic phase // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29. – P. 27–38.
62. Van Den Eede F., Sabbe B. Catatonia in psychiatric classification // *American Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 2327–2328.

63. Wilcox J.A., Duffy P.R. The Syndrome of Catatonia // Behavioral Sciences. – 2015. – Vol. 5, No. 4. – P. 576–588.
64. Wilcox J.A., Nasrallah H.A. Organic factors in catatonia // British Journal of Psychiatry. – 1986. – Vol. 149. – P. 782–784.
65. Winokur G., Tsuang M.T. The natural history of mania, depression, and schizophrenia. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.
66. Yeh A. W., Lee J. W., Cheng T. C. et al. Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: a case report // Clinical Neuropharmacology. – 2004. – Vol. 27. – P. 216–218.
63. Wilcox J.A., Duffy P.R. The Syndrome of Catatonia // Behavioral Sciences. – 2015. – Vol. 5, No. 4. – P. 576–588.
64. Wilcox J.A., Nasrallah H.A. Organic factors in catatonia // British Journal of Psychiatry. – 1986. – Vol. 149. – P. 782–784.
65. Winokur G., Tsuang M.T. The natural history of mania, depression, and schizophrenia. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.
66. Yeh A. W., Lee J. W., Cheng T. C. et al. Clozapine withdrawal catatonia associated with cholinergic and serotonergic rebound hyperactivity: a case report // Clinical Neuropharmacology. – 2004. – Vol. 27. – P. 216–218.

Chronic catatonic syndrome badly giving in to treatment (clinical observation)

Dorovskih Igor Vladimirovich¹, Oleneva Ekaterina Valeryevna², Potapov Igor Viktorovich², Oleychik Igor Valentinovich³, Pavlova Tatyana Alekseevna¹

¹ Federal State Institution 1586-th clinical military hospital of the defense Ministry RF

² Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal state budgetary institution "Scientific Center of Mental Health" Russian Academy of Medical Science

SUMMARY: This article provides an overview of the literature on the epidemiology, causes of hypotheses, pathogenesis, morphology and genetic predisposition to catatonic, one of the terrible, critical states in psychiatry. Contradictions and complexity of the diagnosis, classification catatonic syndrome are considered. Powered by clinical observation, reflecting the above-described difficulties nosological diagnosis, therapy and prognosis of catatonic syndrome.

KEY WORDS: catatonia; schizophrenia; treatment resistance; clozapine; aripiprazol; quetiapine; celecoxib; minocycline; clonazepam; ECT.

CONTACT: ig.dorovskih@yandex.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: ekostukova@gmail.com					

