



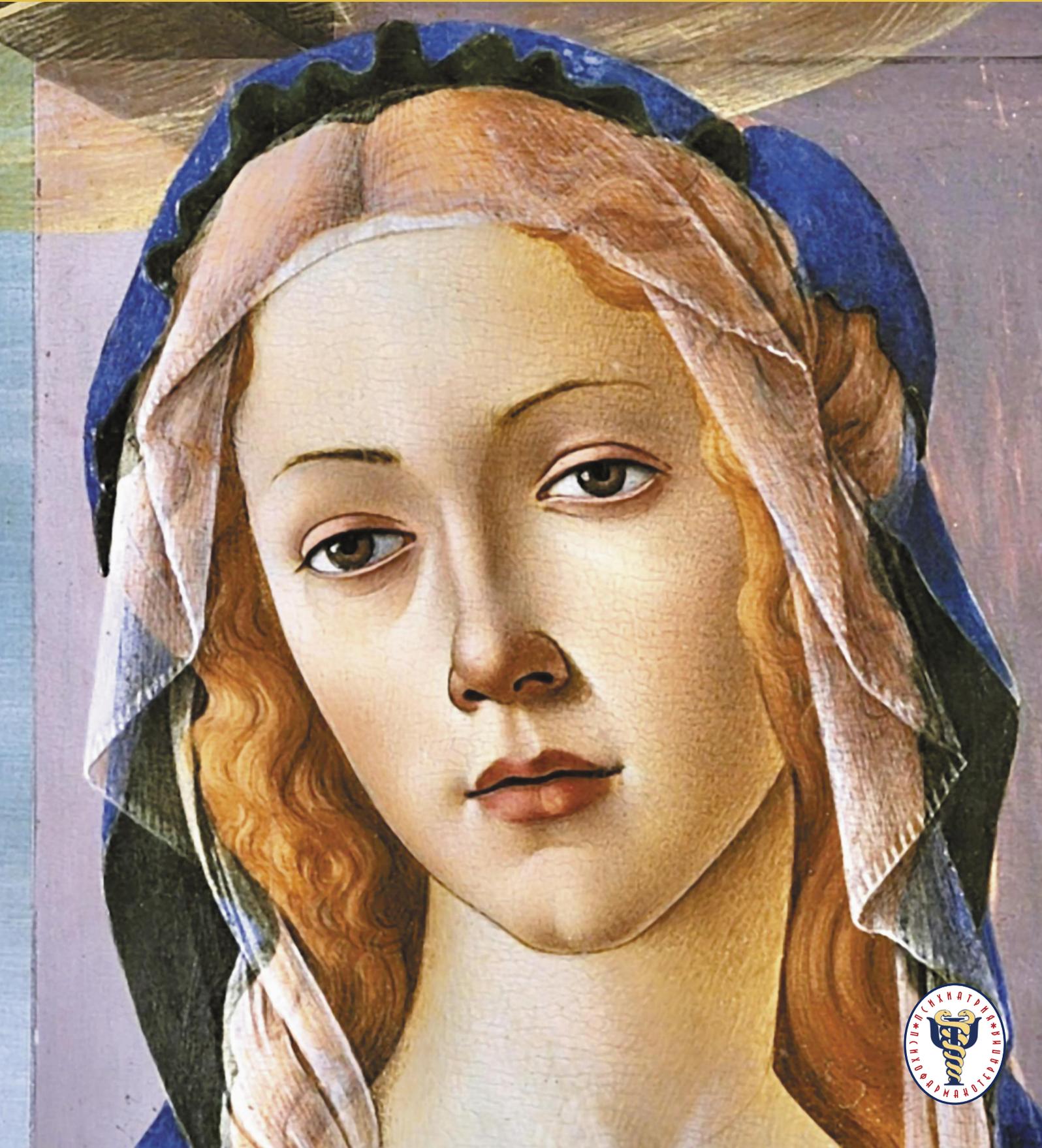
журнал имени

ISSN 2075-1761

№2 | том 25 | 2023

П.Б. ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия



П.В. Морозов  
Ю.В. Быков  
Р.А. Беккер

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Руководство  
для врачей



**Морозов Петр Викторович** — профессор д.м.н. (ФПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва), Генеральный секретарь Всемирной психиатрической ассоциации, член Совета Европейской психиатрической ассоциации. Автор более 280 научных работ и 10 книг, изданных на 9 языках. Награжден медалью «Ученый» Академии медицинских наук Российской Федерации (2014), Национальной премией «Гармония» (2016).



**Быков Юрий Витальевич** — врач — психиатр-нарколог, к.м.н., автор более 100 научных статей и 5 монографий в области психиатрии. Преподаватель в Ставропольском государственном медицинском университете.



**Беккер Роман Александрович** — исследователь в области психиатрии и психофармакологии, преподаватель науки и практики доказательной медицины. Соавтор 3 книг и более 90 научных статей по психиатрии и другим областям медицины. Master of PsychoPharmacology with Distinction по версии NeuroScience Education Institute.

В данной книге детально рассматриваются как теоретические аспекты психофармакологии (история развития разных групп психотропных препаратов и мотивация для каждого этапа их разработки, химическое строение, фармакокинетика и фармакодинамика психотропных лекарств, патофизиология ряда психических расстройств в связке с теоретическими обоснованиями эффективности определенных препаратов при этих расстройствах), так и вопросы прикладной психофармакотерапии (рациональный выбор лекарств, дозировки, режимы дозирования, их совместимость, их эффективность и безопасность при разных психических патологиях с точки зрения доказательной медицины, показания и противопоказания к их назначению, побочные эффекты и способы их предотвращения или минимизации, способы их коррекции, особые указания).

Книга «Практическая психофармакотерапия психических заболеваний (избранные главы): руководство для врачей» рассчитана на широкий круг врачей, использующих в своей практике психотропные препараты или желающих научиться их использованию (не только психиатры). Она также может быть полезной студентам старших курсов медицинских вузов, особенно тем из них, кто намерен избрать своей специальностью психиатрию, наркологию или неврологию.

руководство для врачей

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

# ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО

Специальное Издательство  
Медицинских Книг, Россия

АВТОРЫ

Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Артикул: 110437  
ISBN: 978-5-91894-094-5  
Год издания: 2021  
Страниц: 1096  
Переплет: твердый  
Формат, см.: 17.0 x 24.0  
Вес: 1.580 кг  
Категории: Психиатрия, наркология

Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина – издание Российского общества психиатров (РОП), рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения. Основан в 1999 году П.В. Морозовым. Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science, Google Scholar

Том 25, №2, 2023 / Vol. 25, No.2, 2023



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
 Gannushkin Journal

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**  
 Д.П. Морозов

**EDITOR-IN-CHIEF**  
 D.P. Morozov

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.  
 Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН  
 А.В. Андрищенко, д.м.н.  
 И.П. Анохина, акад. РАН  
 А.Е. Бобров, д.м.н., проф.  
 Н.А. Бохан, акад. РАН  
 Д.С. Данилов, д.м.н.  
 Э.Б. Дубницкая, д.м.н., проф.  
 Н.Н. Иванец, чл.-кор. РАН  
 М.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 С.В. Иванов, д.м.н., проф.  
 Б.А. Казаковцев, д.м.н., проф.  
 В.В. Калинин, д.м.н., проф.  
 М.А. Кинкулькина, чл.-кор. РАН  
 В.Н. Краснов, д.м.н., проф.  
 Г.П. Костюк, д.м.н., проф.  
 Е.Г. Костюкова, к.м.н.  
 В.И. Крылов, д.м.н., проф.  
 Н.А. Мазаева, д.м.н., проф.  
 В.Э. Медведев, к.м.н., доцент  
 М.А. Морозова, д.м.н., проф.  
 С.Н. Мосолов, д.м.н., проф.  
 Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.  
 С.А. Овсянников, д.м.н., проф.  
 А.Б. Смулевич, акад. РАН  
 Н.В. Треушникова, к.м.н.  
 Г.М. Усов, д.м.н., проф.  
 А.Б. Шмуклер, д.м.н., проф.

**EDITORIAL COUNCIL**

A.S. Avedisova, prof. Dr. Sci.  
 Yu.A. Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS  
 A.V. Andryuschenko, Dr. Sci.  
 I.P. Anokhina, prof. Assoc. Member RAS  
 A.E. Bobrov, prof. Dr. Sci.  
 N.A. Bohan, prof. Assoc. Member RAS  
 D.S. Danilov, Dr. Sci.  
 E.B. Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.  
 N.N. Ivanets, prof. Assoc. Member RAS  
 M.V. Ivanov, prof. Dr. Sci.  
 S.V. Ivanov, prof. Dr. Sci.  
 B.A. Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.  
 V.V. Kalinin, prof. Dr. Sci.  
 M.A. Kinkulkin, prof. Assoc. Member RAS  
 V.N. Krasnov, prof. Dr. Sci.  
 G.P. Kostuk, prof. Dr. Sci.  
 E.G. Kostukova, Ph. D.  
 V.I. Krylov, prof. Dr. Sci.  
 N.A. Mazaeva, prof. Dr. Sci.  
 V.E. Medvedev, Ph. D., Associate Professor  
 M.A. Morozova, prof. Dr. Sci.  
 S.N. Mosolov, prof. Dr. Sci.  
 N.G. Neznanov, prof. Dr. Sci.  
 S.A. Ovsyannikov, prof. Dr. Sci.  
 A.B. Smulevich, prof. Member RAS  
 N.V. Treushnikova, Ph.D.  
 G.M. Usov, prof. Dr. Sci.  
 A.B. Schmukler, prof. Dr. Sci.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ**

Председатель – А. Jablensky (Перт)  
 С.А. Алтынбеков (Алматы)  
 З.Ш. Ашуров (Ташкент)  
 Т.И. Галако (Бишкек)  
 Н.В. Измайлов (Баку)  
 Н.А. Марута (Харьков)  
 А.Э. Мелик-Пашаян (Ереван)  
 О.А. Скугаревский (Минск)

**INTERNATIONAL COUNCIL**

Н.И. Ходжаева (Ташкент)  
 J. Rybakowski (Познань)  
 C. Soldatos (Афины)  
 D. Moussaoui (Касабланка)  
 G. Milavic (Лондон)  
 J. Sinzelle (Париж)  
 H.-J. Moeller (Мюнхен)  
 J. Chihai (Кишинев)

**E-mail:** dmr@mentica-pvm.ru, am@mentica-pvm.ru  
**Электронная версия:** con-med.ru

**По вопросам рекламы и продвижения:**

АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова».  
 117437 Москва, ул. Островитянова дом 9, корпус 4, кв 249,  
 тел +7 993 908 00 26

Издатель: АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова».

Адрес издателя: 117437 Москва, ул. Островитянова дом 9, корпус 4, кв 249  
 Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электровозовская, 21

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ № ФС77-73902.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Учредитель: АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова»

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2023 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENT**

**В ФОКУСЕ**

Обзор материалов симпозиума Совета Молодых Ученых Российского Общества Психиатров «Навстречу МКБ-11» на XVI Всероссийской Школе молодых психиатров в Суздале, 15 апреля 2023 года  
 А.В. Леонова, И.А. Федотов, Е.М. Чумаков, А.В. Павличенко, Э.А. Ахметова, А.Р. Асадуллин, Н.Н. Петрова

4

**IN FOCUS**

Review of the Council of Young Scientists of the Russian Society of Psychiatrists symposium materials "Towards the ICD-11" at the XVI All-Russian School of Young Psychiatrists in Suzdal, April 15, 2023  
 A.V. Leonova, I.A. Fedotov, E.M. Chumakov, A.V. Pavlichenko, E.A. Akhmetova, A.R. Asadullin, N.N. Petrova

4

**ОБЩАЯ ПСИХОПАТОЛОГИЯ**

Типология кататонических расстройств, встречающихся в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра  
 А.Б. Смулевич, В.М. Лобанова, М.В. Пискарев, Н.А. Ильина

10

**GENERAL PSYCHOPATHOLOGY**

Typology of catatonic disorders appearing in the clinical space of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders  
 A.B. Smulevich, V.M. Lobanova, M.V. Piskarev, N.A. Ilyina

10

**ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ**

Антипсихотик третьего поколения арипипразол: эффективность и безопасность при расстройствах шизофренического спектра (анализ современных данных)  
 Ю.В. Быков, Р.А. Беккер

17

**RESEARCHER – TO THE PRACTICE**

Third generation antipsychotic aripiprazole: efficacy and safety in schizophrenic spectrum disorders (analysis of current data)  
 Yu.V. Bykov, R.A. Bekker

17

Комплаенс (терапевтическое сотрудничество) в медицине: клинические, психологические и психотерапевтические аспекты (обновленная версия статьи)  
 Д.С. Данилов, А.И. Слепцов, И.А. Миненко

35

Compliance (therapeutic cooperation) in medicine: clinical, psychological and psychotherapeutic aspects (updated version of the article)  
 D.S. Danilov, A.I. Sleptsov, I.A. Minenko

35

Аффективные и тревожные нарушения при патологии печени и желчных путей: эпидемиология и клинические характеристики  
 Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова

45

Affective and anxiety disorders in hepatic and biliary pathology: epidemiology and clinical features  
 R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova

45

**ИСТОРИЯ ПСИХИАТРИИ**

Эволюция теорий болезни и психических расстройств в античности: «римский» период  
 Н.Ю. Пятницкий

57

**HISTORY OF PSYCHIATRY**

The evolution of the theories of disease and mental disorders in antiquity: «Roman» period  
 N.Yu. Pyatnitskiy

57

**ЮБИЛЕЙ**

Популяризатор психиатрической науки (к 50-летию юбилею Романа Александровича Беккера)  
 Ю.В. Быков

67

**ANNIVERSARY**

Popularizer of psychiatric science (for the 50th anniversary of Roman Alexandrovich Becker)  
 Yu.V. Bykov

67

**НОВЫЕ КНИГИ**

Рецензия на монографию Н.Ю. Пятницкого «К истокам термина и понятия рефлекса в медицине и психологии». Москва: РУСАЙНС, 2023, 112 с.

68

**NEW BOOKS**

Review of the monograph by N.Yu. Pyatnitskiy «To the origins of the term and notion of reflex in medicine and psychology». Moscow: RUSCIENCE, 2023, 112 p.

68

**Решением ВАК Минобрнауки России журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук**

# Обзор материалов симпозиума Совета Молодых Ученых Российского Общества Психиатров «Навстречу МКБ-11» на XVI Всероссийской Школе молодых психиатров в Суздале, 15 апреля 2023 года

А.В. Леонова<sup>1</sup>, И.А. Федотов<sup>2</sup>, Е.М. Чумаков<sup>3</sup>, А.В. Павличенко<sup>4</sup>, Э.А. Ахметова<sup>5</sup>, А.Р. Асадуллин<sup>5</sup>, Н.Н. Петрова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Тюмень, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Рязань, Россия),

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>4</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)

## Резюме

В статье приводится обсуждение новых разделов и систематических единиц в МКБ-11. Подробно рассмотрена глава «Обсессивно-компульсивные и сходные расстройства», показано изменение концепции от вида невроза в МКБ-9, через отдельную нозологию в МКБ-10 к целой группе расстройств в новой классификации. Отдельно представлены критерии, диагностические принципы и подходы к терапии дисморфического расстройства в современном понимании. Большое внимание уделено рубрике «Расстройства вследствие употребления психоактивных веществ или аддитивного поведения». Подробно обсуждено внесение важных концептуальных изменений, отражающих современные тенденции с точки зрения появления новых психоактивных веществ и новых форм клинических проявлений. Рассмотрены нейробиологические основы пристрастия к азартным и компьютерным играм, имеющим феноменологические и нейробиологические параллели с kleptomaniей, шопоголизмом и компульсивным расстройством сексуального поведения. Освещена тема кластеризации симптомов депрессивного синдрома с разбором фармакологических препаратов, показывающих эффективность в каждом отдельном случае, согласно анализу современной литературы. Проанализированы новые подходы к диагностике личностных расстройств, показаны их существенные преимущества.

**Ключевые слова:** Совет Молодых Ученых, Российское Общество Психиатров, международная классификация болезней одиннадцатого пересмотра, Суздальская Школа молодых психиатров.

**Для цитирования:** А.В. Леонова, И.А. Федотов, Е.М. Чумаков, А.В. Павличенко, Э.А. Ахметова, А.Р. Асадуллин, Н.Н. Петрова. Обзор материалов симпозиума Совета Молодых Ученых Российского Общества Психиатров «Навстречу МКБ-11» на XVI Всероссийской Школе молодых психиатров в Суздале, 15 апреля 2023 года. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 2: 4–9.

## Review of the Council of Young Scientists of the Russian Society of Psychiatrists symposium materials "Towards the ICD-11" at the XVI All-Russian School of Young Psychiatrists in Suzdal, April 15, 2023

A.V. Leonova<sup>1</sup>, I.A. Fedotov<sup>2</sup>, E.M. Chumakov<sup>3</sup>, A.V. Pavlichenko<sup>4</sup>, E.A. Akhmetova<sup>5</sup>, A.R. Asadullin<sup>5</sup>, N.N. Petrova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Tyumen, Russia)

<sup>2</sup> Ryazan State Medical University named after I.I. acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ryazan, Russia),

<sup>3</sup> St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

<sup>4</sup> Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

<sup>5</sup> Bashkir State Medical University of the Russian Ministry of Health (Ufa, Russia)

## Abstract

The article provides a discussion of the new divisions and systematic units in the ICD-11. The chapter "Obsessive-compulsive and related disorders" is considered in detail, the change in the concept from the type of neurosis in ICD-9, through a separate nosology in ICD-10 to a whole group of disorders in the new classification, is shown. The criteria, diagnostic principles and approaches to the treatment of dysmorphic disorder in the modern sense are presented separately. Much attention is paid to the rubric "Disorders due to substance use or addictive behaviours". The introduction of important conceptual changes reflecting current trends in terms of the emergence of new psychoactive substances and new forms of clinical manifestations is discussed in detail. The neurobiological foundations of addiction to gambling and computer games, which have phenomenological and neurobiological parallels with kleptomania, shopoholism and compulsive sexual behavior disorder, are considered. The topic of symptoms clustering of the depressive syndrome is covered with the analysis of pharmacological preparations that show effectiveness in each individual case, according to the analysis of modern literature. New approaches to the diagnosis of personality disorders are analyzed, their significant advantages are shown.

**Keywords:** Council of Young Scientists, Russian Society of Psychiatrists, International Classification of Diseases of the eleventh revision, Suzdal School of Young Psychiatrists.

**For citation:** A.V. Leonova, I.A. Fedotov, E.M. Chumakov, A.V. Pavlichenko, E.A. Akhmetova, A.R. Asadullin, N.N. Petrova. Review of the Council of Young Scientists of the Russian Society of Psychiatrists symposium materials "Towards the ICD-11" at the XVI All-Russian School of Young Psychiatrists in Suzdal, April 15, 2023. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 2: 4–9.

С 13 по 17 апреля 2023 года под эгидой Всемирной психиатрической ассоциации при поддержке Департамента здравоохранения Владимирской области прошла XVI Всероссийская Школа молодых психиатров в Суздале. Мероприятие является одним из главных событий для специалистов, работающих в сфере психического здоровья, как в области науки, так и с точки зрения практической ориентации. В этом году Школа проходила без уча-

стия своего ректора, основателя Петра Викторовича Морозова. Однако благодаря активному участию в организационном процессе самых близких по родственным связям, а также по духу людей, учеников и единомышленников Петра Викторовича Суздальская Школа 2023 года сумела сохранить прежний формат, насыщенный по своей образовательной и развлекательной составляющей. Была выдержана и традиционная дружественная атмосфера ме-

роприятия – каждый участник смог почувствовать себя частью большого психиатрического сообщества, для которого важными являются мысли и идеи человека вне зависимости от его статуса и занимаемой должности.

Важным элементом Школы молодых психиатров в Суздале является активное привлечение молодых специалистов к формированию идей выступлений, тем предстоящих обсуждений. В этом году с участием представителей Совета Молодых Ученых (СМУ) Российского Общества Психиатров (РОП) и Комиссией РОП по работе с молодыми учеными и специалистами был организован симпозиум под председательством д.м.н., профессора Петровой Н.Н. Главным вопросом стало обсуждение новых разделов и систематических единиц в Международной классификации болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11).

### Обсессивно-компульсивные и сходные расстройства

Открыл заседание доклад к.м.н., доцента Федотова Ильи Андреевича «ОКР-спектр расстройств в МКБ-11». В сообщении было показано, как концепция обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) эволюционировала от вида невроза в МКБ-9, через отдельную нозологию в МКБ-10 к целой группе расстройств в новой классификации. Данная группа образовалась путем перемещения туда нозологии из группы нарушения импульсного контроля (трихотилломании), а также добавления трех новых диагнозов: Патологическое накопительство (хординг), Патологическая озабоченность собственным запахом и Патологические эксориации. Была подчеркнута близость на патогенетическом и клиническом уровне этой группы с тревожными расстройствами. Важной отличительной чертой новой классификации также является наличие уточняющего критерия:

- с удовлетворительной или сохранной критикой – большую часть времени индивидуум способен допустить возможность, что его убеждения и поведение могут быть неправильными;
- со снижением или отсутствием критики – большую часть времени пациент убежден, что его убеждения и поведение не являются проблемными, несмотря на доказательство обратного. Отсутствие критики, демонстрируемое индивидуумом, существенно не меняется в зависимости от уровня тревоги.

При этом, степень критичности к переживаниям может существенно меняться даже за короткие временные промежутки, например, в зависимости от уровня текущей тревоги или дистресса, и потому ее следует оценивать в отношении периода времени, достаточного для учета таких колебаний (например, несколько дней или недель).

Данный подход стирает привычную границу дифференциации бредовых (с отсутствием критики) и навязчивых идей (с сохранением критического отношения, эгодистонности). В этом случае, вопрос дифференциации ОКР и психозов будет решаться по другим критериям – диагностировать ОКР следует в случае полной согласованности патологических убеждений с другими клиническими признаками расстройства – навязчивыми мыслями, образами или импульсами, то есть эти убеждения возникают исключительно в контексте симптоматических эпизодов обсессивно-компульсивного расстройства. У лиц с ОКР так-

же не наблюдается других признаков психоза (например, галлюцинаций или формальных расстройств мышления).

Далее в докладе были рассмотрены критерии диагностики нозологий данной группы. Так для *Патологической озабоченности собственным запахом* характерна устойчивая озабоченность наличием неприятного запаха, который объективно другими не наблюдается. Это сопровождается повторяющимися попытками его скрыть, частыми перепроверками, избеганием социальных ситуаций из-за идеи особого отношения в связи с запахом, субъективным дистрессом от этих переживаний. Для *Ипохондрии* критерии аналогичны, но касаются озабоченности собственным здоровьем, с такими же частыми перепроверками, избеганием медицинских процедур и значительным субъективным дистрессом. При *Патологическом накопительстве* основным критерием является избыточное накопление вещей вне зависимости от их реальной ценности. При этом, в отличие от склонности к коллекционированию, которая является нормой, здесь нет избирательности, и это приводит к захламлению жилых помещений с невозможностью их использования. *Расстройства телесно направленного повторяющегося поведения* (трихотилломании и эксориации) характеризуются периодическими и привычными действиями в отношении своих кожных покровов (например, выдергиванием волос, сдиранием кожных покровов, обкусыванием губ), обычно сопровождаемыми безуспешными попытками уменьшить или прекратить такое поведение. Такое поведение может носить характер множественных коротких эпизодов в течение дня или менее частых, но более длительных периодов. Симптомы также приводят к значительному дистрессу или выраженным нарушениям в личной, семейной, социальной, учебной, профессиональной и других важных сферах функционирования.

В завершении доклада Федотова И.А. было подчеркнуто, что концепция ОКР развивается, при этом возникают новые сложные вопросы дифференциальной диагностики и применения новых классификаций в клинической практике. Это требует анализа и адаптации МКБ-11 к клиническим реалиям. В ответах на вопросы разбирали границу между ОКР-спектром и нормой.

### Дисморфическое расстройство

Выступление к.м.н. Леоновой Алены Владимировны «Дисморфия: новое психическое расстройство в МКБ-11» стало продолжением доклада Ильи Андреевича Федотова и было посвящено более детальному изложению темы дисморфического расстройства (ДР) – начиная от истории возникновения термина, эпидемиологических данных, клинического патоморфоза, видам, вопросам диагностики и, в завершении, терапией рассматриваемой патологии.

Термин ДР является не новым, впервые его применили в конце XIX века. С того времени место расстройства в классификаторах психических болезней, подходы к диагностике и терапии менялись неоднократно. Длительное изучение ДР показало, что оно имеет много общих феноменологических и симптоматических переменных, позволяющих квалифицировать его как расстройство обсессивно-компульсивного спектра. Пациенты с ДР демонстрируют повторяющееся поведение, напоминающее навязчи-

ности, характерные для ОКР. Отмечается, что отсутствие критики при ДР не может быть основанием определения расстройства в раздел психотических. Только наличие сопутствующих нарушений мышления, галлюцинаций, а также отсутствие согласованности между комплексом переживаний свидетельствуют о необходимости применения другого диагноза. Трудности диагностики, отсутствие настроенности врачей-психиатров относительно этой патологии, приводят к тому, что основными диагнозами у людей с ДР остается депрессивное, тревожное расстройство и ОКР, зачастую являющиеся лишь сопутствующими. При этом наибольший риск имеет суицидальное поведение – на протяжении своей жизни около 80% людей с ДР страдают суицидальным мышлением и от одной четверти до почти 30% предпринимают попытку самоубийства. Показатели суицидальности увеличиваются при наличии других расстройств, таких как химические аддикции, большое депрессивное расстройство, расстройства пищевого поведения и расстройства личности.

Для определения подходов к терапии важным моментом является дифференциальная диагностика ДР от других сходных по клинической картине заболеваний. Так, синдром нарушения целостности восприятия собственного тела часто может быть принят за ДР. При этом синдроме, в отличие от ДР, люди не считают, что их конечности неполноценны, и не хотят косметически изменить их внешний вид. Они чувствуют, что одна или несколько конечностей не являются частью их «я» (форма обратной «фантомной конечности») и что ампутация приведет к тому, что они станут более здоровыми. В случае, если беспокойство ограничивается не одним или несколькими участками тела, а затрагивает мускулатуру всего тела, то это называется «мышечной дисморфией». Ипохондрия имеет больше соматических симптомов, связанных с восприятием болезни, тогда как ДР связано с внешним видом. Другими словами, люди с ипохондрией в основном озабочены значением симптома, в то время как при ДР человек болезненно переживает тот факт, что воспринимаемая аномалия вообще существует. При ипохондрии основное внимание уделяется телесным функциям (например, сердцебиению или потоотделению), расплывчатым и неоднозначным физическим ощущениям (например, боль в какой-либо части тела) или с незначительным физическим отклонением (например, небольшая язва или случайный кашель). Еще одной патологией, имеющей во многом сходные клинические проявления, являются расстройства пищевого поведения. Люди с расстройством пищевого поведения и ДР имеют общее искаженное представление об образе тела и многие другие симптомы, такие как, например, низкая самооценка. Если переживания пациента преимущественно сосредоточены на наличии избыточного веса, то это не соответствует ДР. Истинная коморбидность ДР и расстройства пищевого поведения возникает, когда пациент обеспокоен воображаемыми дефектами своей внешности, не связанными с весом и телосложением – формой носа, состоянием кожи, волос. Сочетание этих расстройств влечет за собой значительно более низкое общее функционирование и высокую стойкость. Диагноз гендерного несоответствия может быть выставлен при наличии выраженного и стойкого несоответствия гендера и

определенного при рождении пола лицами, что сопровождается сильным неприятием или дискомфортом от первичных или вторичных половых признаков, а также желанием и стремлением жить и быть принятым как человек ощущаемого гендера.

Важная особенность оказания помощи пациентам с ДР – это ступенчатость –наименее интрузивное вмешательство (например, просвещение или самопомощь) следует использовать в первую очередь, переходя к более интенсивным методам терапии только тогда, когда предыдущее воздействие оказалось недостаточно эффективными. На начальных этапах применяются методы психообразовательного характера с привлечением членов семьи. В дальнейшем применяется когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) с возможностью добавления медикаментозной терапии. В единственном плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании при ДР был показан положительный эффект от применения флуоксетина [Phillips K.A. et al, 2002]. По данным экспертов оптимальной дозой препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при ДР является максимально переносимая, в этом случае существует зависимость «доза-эффект», сходная с ОКР. Длительность лечения не должна быть менее 12 недель. Важно отметить, что не выявлено никаких доказательств эффективности антипсихотических препаратов при ДР в качестве монотерапии или в качестве аугментационной стратегии с СИОЗС. Тем не менее, антипсихотики могут быть полезны для симптоматического лечения состояний сильного возбуждения. В заключении Леонова А.В. подчеркнула необходимость применения комплексного подхода в диагностике и лечении ДР и преемственности оказания помощи.

### **Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ и аддиктивным поведением**

Следующим сообщением был доклад профессора, д.м.н. Асадуллина Азата Раилевича «Аддиктология в эпоху МКБ-11». Современные изучения животных моделей и нейровизуализационные исследования все больше проясняют картину нейробиологии зависимости, включая молекулярные и синаптические модификации, задействованные нейронные цепи, и последствия их аномального функционирования. Эти изменения, наряду с описанием механизмов обучения, которые формируются в ответ на ожидание вознаграждения, усиливают друг друга в своего рода идеальном шторме и приводят к симптомам зависимости. Тем самым происходит побуждение к поиску временного облегчения с постоянным влечением к психоактивному веществу (ПАВ) – крейвингу. При этом формируется порочный круг, физиологическое естественное снижение способности сопротивляться желанию употребить ПАВ часто приводит к рецидиву и сопровождающему его сожалению или стыду за неудачу. Однако, несмотря на значительные успехи в понимании нейробиологической основы зависимости от психоактивных веществ, происходит пренебрежение поведением, потенциально «вызывающим привыкание» и возникновение вопроса: является ли такое поведение «поведенческой зависимостью». Докладчиком было высказано предположение, что ряд патологи-

ческих состояний, таких как расстройство, связанное с азартными играми, клептомания, шопоголизм и зависимость от секса имеют феноменологические и нейробиологические параллели с злоупотреблением ПАВ. В докладе была предложена парадигма понимания, что сфера зависимостей претерпела драматические изменения в последние годы. Так, например, с момента публикации в 2001 году Констанс Холден статьи, в журнале Science, где была обсуждена концепция «поведенческой зависимости», вопрос о том, как наилучшим образом концептуализировать зависимости и что включать в понятие зависимости, был в центре внимания многих последующих исследователей [Holden C., 2001]. Все это было отображено в современных рубрификаторах, таких как Диагностическое статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM-5) и МКБ-11, которые пытались решить эту нозологическую головоломку – может ли «поведение» считаться зависимостью и не надо ли расширить дефиницию «зависимого поведения» и включать в нее не только психоактивные вещества, но и типы поведения. И если вдруг да, то какие типы поведения следует включить?

В отличие от подхода авторов DSM-5, рабочая группа по МКБ-11 предложила сохранить категорию расстройств контроля импульсов и в широком смысле определить эти расстройства как повторяющуюся неспособность противостоять импульсу, влечению или побуждению совершить действие, которое приносит удовольствие человеку (по крайней мере, в краткосрочной перспективе), несмотря на долгосрочный устойчивый вред как самому человеку, так и социуму в целом. Рядом авторов концепции МКБ-11 было предложено, что расстройство, связанное с азартными играми, следует включить в эту категорию, а не в ряд с зависимостью от психоактивных веществ, и что категорию следует расширить, включив в нее компульсивное сексуальное поведение. Были подробно рассмотрены и другие группы нарушений контроля над импульсами, такие как проблемное использование интернета и навязчивые покупки, в связи с чем было высказано мнение, что на данный момент недостаточно данных, чтобы поддержать их включение в качестве независимых состояний психического здоровья. Аналогичным образом, рядом авторов, было предложено сохранить патологическую азартную игру в категории расстройств импульсивного контроля, тем не менее она была классифицирована в разделе «Расстройства вследствие аддиктивного поведения». Считалось, что категоризация проблемного поведения в азартных играх как зависимости была преждевременной на основе научных данных, и что такое изменение в классификации не имело четкой клинической градации. Прежде всего учитывая, что лечение, отличное от алгоритмов лечения зависимости от психоактивных веществ, может быть более эффективным для терапии проблемного поведения в азартных играх. Несмотря на то, что многочисленные данные могут указывать на то, что зависимость от азартных игр, клинически во многом напоминает зависимость от психоактивных веществ, больший вес имеют данные, подтверждающие его связь с другими расстройствами контроля импульсов, что дополнительно подтверждают его категоризацию как расстройства контроля импульсов, тем не менее, в МКБ-11 они были классифициро-

ваны в разделе «Расстройства вследствие аддиктивного поведения» под шифрами 6C50 и 6C51.

Основываясь на текущих результатах, обсуждающих включение в группу зависимостей категории расстройств контроля импульсов с патологическими азартными играми, клептоманией, пироманией, компульсивным сексуальным расстройством, не считаются верным, с учетом позиций современных нейробиологических знаний. С клинической точки зрения, врачам – клиницистам будет проще использовать этот подход, поскольку он больше соответствует предыдущим классификациям и, следовательно, будет воспринят более лояльно врачами. Можно предположить, что следует менять саму концепцию оказания и подходов анализа результативности антинаркотической работы.

Основные группы новых психоактивных веществ, включенные впервые в классификатор Международной классификации болезней, были рассмотрены в докладе «Прицельный обзор групп психоактивных веществ, формирующих новые нозологии в МКБ-11» к.м.н. Ахметовой Эльвиной Аслямовной. В последнюю редакцию международной классификации болезней в раздел «Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ и аддиктивным поведением» внесено несколько важных концептуальных изменений, которые отражают современные тенденции с точки зрения появления новых ПАВ, и, следовательно, новых форм клинических проявлений. В дискуссии были обсуждены изменения в классификации расстройств, связанных с употреблением ПАВ, между МКБ-10 и МКБ-11 и их последствия, в особенности с точки зрения описания расширенных классов психоактивных веществ. Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, включают расстройства, возникающие в результате однократного или многократного употребления веществ, обладающих психоактивными свойствами, включая определенные лекарственные средства, и классифицируются в соответствии с веществом. С целью более глубокого описания и понимания модели употребления и злоупотребления, в МКБ-11 список психоактивных веществ был расширен с 9 (МКБ-10) до 14: алкоголь, каннабис, синтетические каннабиноиды, опиоиды, седативные снотворные и анксиолитики, кокаин, стимуляторы, включая амфетамин, метамфетамин или меткатаинон, синтетические катиноны, кофеин, галлюциногены, никотин, летучие ингалянты, МДМА и родственные психоактивные вещества, диссоциативные препараты, включая кетамин и фенциклдин. Структура обновленной классификации подразумевает, что диагностическая тактика должна начинаться с химической субстанции, а не с клинического синдрома вследствие употребления психоактивного вещества. Пересмотр группирующего принципа предназначен для сбора информации о здоровье для использования в различных контекстах, поддержки точного мониторинга и информировании о профилактике и терапии.

В глобальном масштабе потребность в фармакотерапии расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, еще не достигла удовлетворительного уровня, и изменения, внесенные в МКБ-11, имеют важные последствия для общественного здравоохранения с точки зрения возможностей для улучшения мониторинга, профилак-

ки и лечения, а также для реструктуризации служб здравоохранения таким образом, чтобы уход, ориентированный на пациента, был приоритетным.

### Депрессивные расстройства

Одним из нововведений главы МКБ-11 «депрессивные расстройства» является кластеризация симптомов депрессивного эпизода (ДЭ), об этом в своем докладе говорил к.м.н. Павличенко Алексей Викторович. Так, к «аффективному» кластеру относят подавленное настроение и ангедонию; к «когнитивно-поведенческому» кластеру – снижение концентрации внимания, убеждение в собственной никчемности, чувство безнадежности и мысли о смерти; к «нейровегетативному» кластеру – изменения сна и аппетита, психомоторные симптомы и утомляемость. В МКБ-11 допускается возможность квалификации психотических симптомов при ДЭ тяжелой и умеренной степени тяжести, а также полной и неполной ремиссии. Кроме того, при наличии в клинической картине других симптомов квалификацию ДЭ можно дополнить «уточняющими критериями»: а) «с симптомами тревоги», которые характеризуются признаками генерализованного тревожного расстройства, при котором, однако, порог для постановки коморбидного диагноза не преодолен; б) «с паническим атаками», когда приступы тревоги возникают исключительно в ответ на депрессивные мысли; в) «текущий непрерывный ДЭ», при котором состояние отвечает диагностическим критериям ДЭ эпизода постоянно на протяжении двух лет; г) «текущий ДЭ с меланхолией», когда клиническая картина характеризуется признаками эндогенной депрессии с витальными чертами; д) «сезонное проявление», который можно квалифицировать в тех случаях, когда большинство ДЭ имеет сезонный характер.

Анализ существующей литературы показал, что антидепрессанты (АД), в целом, наиболее эффективны в отношении аффективного кластера симптомов тяжелой депрессии, в том числе с меланхолическими чертами, инсомнией и сопутствующих симптомах тревоги и панических атаках. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, при ДЭ легкой и средней степени тяжести целесообразно использование СИОЗС и других препаратов новых поколений в пероральной форме [Клинические рекомендации, 2021]. В качестве альтернативы АД возможно использование КБТ и интерперсональной психотерапии. При ДЭ тяжелой степени рекомендуется выбрать АД с широким спектром действия, в первую очередь, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), а потом трициклические антидепрессанты (ТЦА). Кроме того, согласно клиническим рекомендациям, сочетание АД и доказательной психотерапии здесь более предпочтительно, чем использование каждого из методов в отдельности. При ДЭ тяжелой степени с психотическими симптомами с первых дней целесообразно назначение СИОЗСН и ТЦА в сочетании с антипсихотиком второго поколения. При психотической депрессии наиболее убедительные данные существуют для флувоксамина в дозах 200-300 мг в сутки.

Эксперты Британской ассоциации психофармакологии в своих алгоритмах по лечению депрессии рекомендуют использовать при тяжелом ДЭ амитриптилин, кломипра-

мин, венлафаксин в дозе 150 мг и выше, эсциталопрам (20 мг), сертралин и мirtазапин; при психотическом ДЭ использование ТЦА более предпочтительно, чем новых классов АД [Cleare A. et al., 2015]. При неполной ремиссии на фоне терапии АД или при недостаточной комплаентности целесообразно использование психотерапии. При высоком удельном весе в клинической картине когнитивных симптомов препаратом выбора является вортиоксетин в дозе 10-20 мг, эффект которого развивается независимо от его влияния на другие депрессивные симптомы. Из СИОЗС наилучшим прокогнитивным эффектом обладает эсциталопрам. КБТ может быть терапией первого выбора при наличии в клинической картине так называемых «горячих» или эмоционально связанных когниций, которые проявляются в виде акцента внимания на негативных стимулах и негативных «ошибках» памяти, а также депрессивных руминациях.

Хотя в литературе содержатся сведения о том, что наличие симптомов тревоги при ДЭ ассоциируется с недостаточным уровнем ответа на АД, эти данные нельзя автоматически экстраполировать на выделенный в МКБ-11 критерий «ДЭ с симптомами тревоги». В связи с недостаточным числом работ, посвященных лечению выделенного в МКБ-11 ДЭ, терапию можно начинать с АД, которые, согласно клиническим рекомендациям, являются терапией первого выбора в лечении генерализованного тревожного расстройства: сертралин, эсциталопрам, пароксетин, дулоксетин и венлафаксин. В лечении панического расстройства согласно клиническим рекомендациям следует использовать все препараты из группы СИОЗС и венлафаксин. В отношении эффективности АД в лечении ДЭ с сезонными проявлениями существует ограниченное число исследований, где показано преимущество (над плацебо) сертралина и флуокетина. В клинических рекомендациях при сезонном аффективном расстройстве рекомендуется использование светотерапии.

### Расстройства личности и личностные черты

Заключительным прозвучал доклад к.м.н. Чумакова Егора Максимовича, посвященный изменениям в диагностике расстройств личности с позиции МКБ-11. Было подчеркнуто, что новая модель диагностики расстройств личности принципиально отличается от подхода МКБ-10 не только изменением систематизации всего раздела, но и новым подходом в диагностике, основывающимся, в первую очередь, на уровне функционирования и степени тяжести дисфункции пациента, что базируется, в частности, на работах Питера Тайпера [Tyrer P. et al., 2019]. Ключевым изменением систематизации расстройств личности в МКБ-11 является уход от специфических расстройств личности (категориальный подход) и фокус на уровень нарушения функционирования (дименсиональный подход). Уровни нарушения функционирования представляют собой континуум от «здоровой» личности без клинически значимых нарушений функционирования, через «личностные проблемы» (отчетливо выраженные характеристики личности, которые могут повлиять на выбор лечения или медицинских услуг, но по уровню тяжести не достигают расстройств личности), до личности с тяжелым, стойким (выраженным) нарушением функциониро-

вания. Подразумевается, что пациент на фоне лечения может улучшать свое функционирование, и тем самым степень тяжести расстройства личности может меняться в сторону ослабления. Но в случае отрицательной динамики возможно и «движение» по этому континууму в сторону утяжеления степени тяжести расстройства личности.

Хотя отмена всех категорий личностных расстройств вызвала широкую дискуссию в профессиональном сообществе, научные данные последних десятилетий свидетельствуют о том, что диагнозы специфических расстройств личности зачастую не являются стабильными во времени, а формулировка какого-то конкретного специфического расстройства личности в подходе МКБ-10 мало помогает с уточнением прогноза расстройства и восстановления. Ещё одним важным нововведением в МКБ-11 является отсутствие возрастных ограничений для диагностики расстройств личности, в случае, когда симптоматика не вызывает сомнений.

Авторы новой классификации предлагают разные возможности для более точной диагностики расстройств личности, исходя из клинического опыта клинициста. Упор в диагностике расстройств личности делается на выявление стойкого (более 2 лет) нарушения самофункционирования, стойких проблем в межличностном функционировании, а также наличия дезадаптивных паттернов мышления, эмоциональных переживаний и выражения эмоций и поведения. Указанные нарушения должны проследиваться в целом ряде личных и социальных ситуаций, и не должны быть объяснены преимущественно социальными и культуральными факторами, а также должны приводить к значимому дистрессу и проблемам функционирования. Делается акцент, что имеющиеся нарушения не должны быть объяснены влиянием социально-политических конфликтов. Если психиатр имеет недостаточный опыт в диагностике расстройств личности, ему предлагается сфокусироваться на определении соответствия состояния пациента основным критериям расстройства личности, с последующим направлением пациента к более профильному специалисту, который в свою очередь сможет уже уточнить степень тяжести расстройства личности (легкая, умеренная, тяжелая). Степень тяжести расстройства личности (уровень нарушений функционирования) определяется степенью затруднений межличностных взаимодействий, глубиной и выраженностью нарушений личностного функционирования, генерализацией нарушений, то есть диапазоном ситуаций, в которых проявляются нарушения, способностью к выполнению и поддержанию социальных ролей, степенью риска ущерба для себя и других и коморбидностью с другими психопатологическими состояниями.

Для более детального описания (диагностики) состояния пациента с расстройством личности для психиатра доступ-

но на следующем шаге определение выраженности личностных доменов – ещё одного нововведения в МКБ-11. А в случае, когда это применимо, после определения личностных доменов, возможно уточнение наличия пограничного паттерна – по сути, единственная категория специфическим расстройства личности, знакомая по классификациям МКБ-10 и DSM – диагностические критерии здесь отражают современное представление о пограничном расстройстве личности. Включение этого паттерна в классификацию отражает клиническое значение диагностики пограничного расстройства личности и важности сохранения доступности методов лечения с доказанной эффективностью для пациентов. Такой подход по мнению разработчиков классификации будет способствовать выявлению лиц, которым могут помочь определенные виды психотерапии (например, диалектико-поведенческая терапия). Таким образом, диагноз расстройства личности в МКБ-11 в самой полной формулировке может звучать: «Тяжелое расстройство личности, с диссоциальностью, расторможенностью и пограничным паттерном». По мере изменения состояния пациента, как это уже было сказано, диагноз может и должен уточняться.

Количество заданных вопросов, дискуссия свидетельствуют о большом интересе у участников, актуальности обсуждаемых тем и успешности симпозиума в целом. Отмечена содержательность докладов, позволяющая интегрировать научные данные в практическую деятельность. По итогам встречи было решено в будущем расширить секцию за счет привлечения большего количества докладчиков и увеличения длительности времени на сообщения. В завершении заседания участники получили значительный мотивационный заряд благодаря заключительному слову председателя симпозиума Петровой Н.Н.

#### Список литературы

1. Клинические рекомендации – Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство – 2021-2022-2023 (16.09.2021). 67 с.
2. Cleare A., Pariante C.M., Young A.H., Anderson I.M., Christmas D., Cowen P.J., Dickens C., Ferrier I.N., Geddes J., Gilbody S., Haddad P.M., Katona C., Lewis G., Malizia A., McAllister-Williams R.H., Ramchandani P., Scott J., Taylor D., Uher R.; Members of the Con-sensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2015. 29:459–525.
3. Holden C. Behavioral Addictions: Do They Exist? *Science.* 2001. 294(5544). 980–982. doi:10.1126/science.294.5544.980.
4. Phillips K.A., Albertini R.S., & Rasmussen S.A. A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Archives of General Psychiatry.* 2002. 59. 381–388
5. Tyrer P., Mulder R., Kim Y-R., Crawford M.J. The Development of the ICD-11 Classification of Personality Disorders: An Amalgam of Science, Pragmatism, and Politics *Annual Review of Clinical Psychology.* 2019. 15:1. 481-502

# Типология кататонических расстройств, выступающих в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра

А.Б. Смулевич<sup>1,2</sup>, В.М. Лобанова<sup>1</sup>, М.В. Пискарев<sup>1</sup>, Н.А. Ильина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Резюме

Проблема типологизации кататонии, выступающей в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра, приобретает особую актуальность в свете современного нозологического подхода (нашедшего отражение в DSM-5; МКБ-11), в рамках которого кататония постулируется как транснозологическое образование. В первой части публикации освещена история вопроса, отражены основные направления развития представлений о заявленной проблематике. Во второй части представлена типология кататонических расстройств (разработанная на базе новой клинко-психопатологической парадигмы), основанная на модусе аффилиации к базисным расстройствам (негативным/позитивным измерениям). Выделены три самостоятельных типа кататонии, приведены их клинические и психопатологические характеристики (профиль моторных симптомокомплексов, функциональная активность, механизм формирования и др.).

**Ключевые слова:** кататония; двигательные нарушения; аффективная кататония; периодическая кататония; расстройства шизофренического спектра.

**Для цитирования:** А.Б. Смулевич, В.М. Лобанова, М.В. Пискарев, Н.А. Ильина. Типология кататонических расстройств, выступающих в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 2: 10–16.

## Typology of catatonic disorders appearing in the clinical space of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders

A.B. Smulevich<sup>1,2</sup>, V.M. Lobanova<sup>1</sup>, M.V. Piskarev<sup>1</sup>, N.A. Ilyina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBNU "Scientific Center of Mental Health", Moscow, Russia

<sup>2</sup>FGAOU VO I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

## Resume

The problem of typologizing catatonia, which appears in the clinical space of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders, becomes particularly relevant in the light of the modern nosological approach (reflected in the DSM-5; ICD-11), in which catatonia is postulated as a transnosological formation. The first part of the publication highlights the history of the issue, reflects the main directions of the development of ideas about the stated problems. The second part presents a typology of catatonic disorders (developed on the basis of a new clinical and psychopathological paradigm) based on the mode of affiliation to basic disorders (negative/positive dimensions). Three independent types of catatonia are identified, their clinical and psychopathological characteristics are given (profile of motor symptom complexes, functional activity, mechanism of formation, etc.).

**Keywords:** catatonia; motor disorders; affective catatonia; periodic catatonia; schizophrenic spectrum disorders.

**For citation:** A.B. Smulevich, V.M. Lobanova, M.V. Piskarev, N.A. Ilyina. Typology of catatonic disorders appearing in the clinical space of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 2: 10–16.

## Введение

*(исторические аспекты и современное состояние проблемы)*

Дескриптивно-феноменологические описания моторных симптомокомплексов, квалифицируемых на настоящем этапе развития психиатрии в качестве кататонических расстройств, встречаются еще в трудах античной медицины. Заслуга первого клинического описания каталепсии, возникшей вследствие психического неблагополучия, принадлежит А. Galenus [1].

Много позднее J. Fernel в монографии «Universa Medicina» [2] приводит емкое клиническое описание типичного кататонического ступора, включающего, наравне с каталепсией, явления негативизма, пассивной подчиняемости и мышечной ригидности.

Среди исследований XVII века особое внимание привлекают работы профессора D. Sennert [3], впервые предложившего трехдоменную классификацию каталепсии. Согласно автору, каталептические симптомокомплексы различаются не только по степени выраженности, но и по структуре двигательных расстройств.

К исследованиям XVIII века относятся описания периодической каталепсии (periodischer Starrsucht). Работы F.C.

Medicus [4] легли в основу целого ряда исследований XIX–XX вв., посвященных проблемам форм течения кататонии.

На протяжении XIX проводятся феноменологические исследования двигательных расстройств, ставшие предтечей современных представлений о психопатологическом конструкте кататонии. Первыми в ряду этих публикаций выступают описания каталепсии, принадлежащее P. Pinel [5]. В монографии «Философская нозография или метод анализа, применяемый в медицине» («Nosographie philosophique, ou, La méthode de l'analyse appliquée a la médecine») автор определяет понятие «истинной каталепсии» как самостоятельного заболевания, тем самым на долгое время устанавливая клиническое место этого двигательного симптомокомплекса в систематике психических расстройств.

В XIX в. были определены и исследованы основные симптомокомплексы двигательных расстройств.

J. Ch. Reil [6] описал кататоническую неподвижность – ступор; E. Esquirol [7] осуществил подробный анализ тиков и тикоподобных феноменов, а также установил отличия симптомов каталепсии от проявлений неврологической патологии.

Большой вклад в изучение моторных расстройств на рубеже XIX–XX веков был внесен представителями отечественной психиатрии [8-11].

В.Х. Кандинский [8] квалифицирует кататонию в качестве самостоятельной формы двигательных расстройств («*ideophrenia catatonica*»), входящей в состав выделяемой автором нозологической единицы – «идеопфрении».

В.П. Сербский [9] рассматривает моторные расстройства в границах широкого круга психических заболеваний (острое помешательство, аттоническая меланхолия, хроническое помешательство, истерические психозы и др.).

С.С. Корсаков [12] в статье «Кататоническое помешательство или *Vesania Catatonica*» приводит описание ступора с явлениями мутизма, негативизма и катаlepsии, вводя для характеристики этих расстройств термин «психомоторный столбняк».

Заслуга выделения кататонии как самостоятельного заболевания принадлежит К.L. Kahlbaum. В монографии «*Die Katatonie oder das Spannungsirresein*/Кататония или безумие напряжения» Kahlbaum К.L. [13] объединил меланхолию, манию и ступор, рассматривая эти симптомокомплексы как последовательную цепь клинических событий, формирующих в совокупности завершённое психопатологическое образование – кататонию.

Модель кататонии, созданная К.L. Kahlbaum, положила начало двум самостоятельным направлениям в исследовании кататонических расстройств: 1- выделению кататонии в качестве одной из форм *Dementia praecox* (в последующем – шизофрении) [14]; 2 – созданию концепции двигательных психозов С. Wernicke [15], получившей развитие в трудах К. Kleist и К. Leongard [16;17] (так называемая модель WKL [Wernicke-Kleist-Leongard]).

К. Leonhard [18], следуя идеям С. Wernicke, адаптировал конструкт психозов подвижности к реалиям актуальной для XX века клинической парадигмы, разработав собственную систематику кататонических психозов: 1) циклоидные психозы – гиперкинетический-акинетический двигательный психоз; 2) несистемная шизофрения – периодическая кататония 3) системная шизофрения – паракинетическая, манерная, негативистическая кататония, кататония речевой готовности, кататония речевой заторможенности.

На современном этапе развития психиатрии модель кататонии, ограниченная психотическими симптомокомплексами с преимущественно неблагоприятным течением, манифестирующими в рамках отдельного клинического образования – кататонической формы шизофрении, замещена новой парадигмой двигательных расстройств.

Новый клинический концепт представлен в международных диагностических руководствах – DSM-5 и проект МКБ-11. Кататония в соответствии с этими классификациями приобретает статус транснозологического образования и кодируется в качестве дополнительного спецификатора (I-III) рубрик «кратковременное психотическое расстройство», «шизофреноформное расстройство», «шизоаффективное расстройство», «психотическое расстройство, вызванное приемом ПАВ», «биполярно-аффективное расстройство», «большое депрессивное расстройство».

При этом, кататоническая форма шизофрении, вместе с другими формами этого заболевания, оказывается исключенной из DSM-V. Кататония выступает в качестве специ-

фикатора шизофрении исключительно для квалификации моторных феноменов в структуре острого психотического эпизода, клиническая картина которого соответствует диагностическим критериям «шизофренического психоза» – расстройства восприятия, бред, галлюцинации, дезорганизация мышления и поведения («шизофрения, актуальный психотический эпизод, с кататоническими симптомами»).

Отдельно вводится рубрика «кататония неуточненная» (293.89) для квалификации кататонии у пациентов с недиагностированным основным психическим расстройством. Следует отметить, что в эту же рубрику, в соответствии с DSM-V, относятся состояния, квалифицируемые ранее в границах кататонической формы шизофрении, на первый план в клинической структуре которых выступают двигательные расстройства.

Классификация DSM-V легла в основу проекта МКБ-11, в связи с чем диагностические системы руководств практически идентичны.

Попытки создания типологической систематики моторных расстройств предпринимались в целом ряде исследований. В некоторых старых (К.Kahlbaum [12], В.П.Сербский [9] и др.) и современных [19-21] классификациях за основу типологической дифференциации принимается уровень тяжести кататонических симптомокомплексов – *catatonia mitis/gravis/protracta*.

В других исследованиях типологические разграничения проводятся главным образом на базе дифференциации психопатологической структуры: систематизированная/не систематизированная, заторможенная/возбуждённая кататония [22-26].

В систематике шизофрении, приводимой в Руководствах по психиатрии под редакцией А.В. Снежневского [27], а затем А.С. Тиганова [28], кататония «распределяется» по формам течения основного заболевания, т. е. рассматривается: в рамках непрерывно текущей шизофрении (в ряду проявлений злокачественной юношеской шизофрении; в качестве самостоятельной формы – кататоническая шизофрения /люцидная кататония – субступор прерывающийся импульсивным или гебефреническим возбуждением), рекуррентной (периодической) шизофрении (онейроидно-кататонические приступы); приступообразно – прогрессивной шизофрении (кататонические психозы с заторможенностью переходящей в стойкий субступор, онейроидно-кататонические приступы).

### Современная систематика кататонии

*(данные, полученные на основании исследований кататонии, проводимых в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ в период 2019–2023 гг.)*

За основу дифференциации кататонических расстройств в настоящей систематике принимается не уровень тяжести кататонических симптомокомплексов и не закономерности течения (непрерывно текущая/периодическая-приступообразно протекающая кататония), а два достаточно высоко информативных и взаимосвязанных показателя:

1) психопатологическая структура – типология двигательных расстройств», сопоставимая (по ряду парамет-

ров – гипокинетическая/паракинетическая и др. формы кататонии) с систематикой WKL);

2) модус соотношения двигательных симптомокомплексов с негативными доменами: показатель, кумулирующий данные, относящиеся к тяжести и темпу прогрессивности развития заболевания, позволяющий ранжировать гетерогенные по психопатологической структуре двигательные симптомокомплексы в соответствии с траекторией развития заболевания – аффилиацией кататонической симптоматики к позитивным, либо негативным полюсам психопатологического пространства шизофрении<sup>2</sup>.

Соответственно приведенным критериям кататонические расстройства подразделяются на три типа.

Первый тип – *стереотипная кататония* – представлен вариантами кататонических состояний с доминированием (нарастающим по мере прогрессивного развития заболевания) в структуре синдрома расстройств негативно-го круга.

Второй тип – *паракинетическая кататония* – представлен вариантами кататонии, клиническая картина которых либо уже в продроме, либо на этапах манифестных проявлений заболевания, определяется доминированием позитивных – двигательных дименсий.

Третий тип – *мультикинетическая кататония* – включает кататонические психозы с симультанным развитием процессуальных (негативных/позитивных) доменов.

Выделяемый в некоторых классификациях кататонии аффективно- кататонический вариант двигательных симптомокомплексов<sup>2</sup> в настоящую систематику не включается. Рассматриваемые психопатологические образования не относятся к кругу шизофрении, но к шизоаффективным/аффективным расстройствам.

*Двигательные расстройства по типу стереотипной кататонии* (K. Kleist, 1937) [31].

Свое название данная форма кататонии получила от термина «стереотипия» («stéréotypies»), который ввел в научный лексикон французский психиатр Jean-Pierre Falret [22] для обозначения «множественно повторяющихся, непроизвольных двигательных актов» – слов, жестов и действий.

Принадлежность стереотипии (в современном понимании) к проявлениям кататонии была определена K.L. Kahlbaum [13], который использует обсуждаемую дефиницию для обозначения хореических движений/ жестов, всегда воспроизводимых пациентами по одному и тому же шаблону, реализующихся еще на ранних стадиях болезни в виде повторяющихся «застывших» поз.

Знаковым исследованием, отражающим клинические характеристики стереотипной кататонии на этапах про-

грессиентного течения заболевания является работа K. Kleist, K. Leonhard и H. Schwab «Кататония на основании катамнестических исследований» («Die Katatonie auf Grund katamnesticcher Untersuchungen») [32]. В ряду бедных движениями, негативистических, паракинетических и манерных форм исследователи выделяют итеративно-стереотипную кататонию с преобладанием однообразных действий, прослеживающихся с самого начала болезни.

В исследованиях отечественных авторов варианты двигательных расстройств сопоставимые со стереотипной кататонией, описываются главным образом в клинике кататонической и простой форм шизофрении (Т.А. Дружинина [33]. Р.Ф. Коканбаева [34]. В.М. Михлин [35]; люцидная кататония по А.С. Тиганову [28] и др.).

Клиническую картину стереотипной кататонии определяет синдром психомоторной бедности [36] – эпизоды «замирания» и/или «застывания», однообразие/стереотипность (многократно повторяющиеся движения рук, сжимания-разжимания кулаков перебирание пальцами, раскачивания, повторяющиеся движения языком и губами, «гудение», покашливания, «зажмуривания») двигательных расстройств.

Характерно обеднение (малоподвижность, гримасничанье) «экспрессивной мимической моторики». Речь лишена модуляции (говорят на одной ноте, в одном диапазоне громкости), приглушенная, замедленная – вычурные обороты, односложные ответы на вопросы, спонтанные выкрики, растягивания слов с многократным повторением однотипных вводных фраз (синдром «оцепенелой кататонии» – K. Leonhard [18]).

В ряде случаев превалирует склонность к стереотипной деятельности – рисунки, многократно дублирующие одни и те же мелкие предметы, раскачивание часами на качелях, катание вверх и вниз на лифте, а также отмечавшаяся ещё E. Kretschmer [37] в качестве одной из типичных, свойственных лицам с кататоническими расстройствами, черт: «тягучесть... стремление к схематизму... и образованию систем». Среди такого рода проявлений – коллекционирование моделей конструкторов, вычурных деталей одежды, малоизвестных периодических изданий («коллекционирование странных разнородных предметов» по Н. Еу [38]), скрупулёзное составление графиков движения транспорта и т.д.

Кататонические расстройства органично «вытекают» из преморбидно свойственных явлений врожденной моторной неловкости (неуклюжесть, нерасторопность движений) отчётливо обнаруживающиеся в игровом поведении неусидчивость, эпизоды чрезмерной моторной активности и др [39].

Дальнейшую динамику двигательных расстройств определяет медленно нарастающая, персистирующая без смены

<sup>1</sup>В настоящей систематике приступообразно протекающие двигательные расстройства (в том числе варианты периодической кататонии (психозы подвижности С. Wernicke [15]), относящиеся к кругу приступообразной, легированной шизофрении, рассматриваются совместно с непрерывно протекающей кататонией. Как показали проведенные в нашей клинике исследования П.О.Борисовой, М.В.Пискарёва, В.М.Лобановой, типология моторных симптомокомплексов при рассматриваемых вариантах манифестации кататонии не обнаруживает принципиальных различий.

<sup>2</sup>Имеются в виду циклоидные фазы рекуррентного аффективного расстройства, квалифицируемые рядом авторов [29;30] в рамках циклоидных психозов (циклический психоз подвижности С. Wernicke). Аффективная патология как одна из составляющих клинической картины аффективно-кататонических состояний, реализуется на уровне категорий депрессивных/гипоманиакальных фаз циклотимического уровня. Двигательные стигмы развиваются в рамках рассматриваемой группы фаз на базе уже развёрнутых аффективных расстройств, на основе характерных для депрессий идеомоторной заторможенности, или свойственного гипоманиям возбуждения, являются конгруэнтными структуре рекуррентных депрессий и гипоманий, амплифицируя их проявления. При этом субступорозные состояния несут характер упадка жизненных сил, а возбуждение – эйфорической маниакальной расторможенности, что отличает, по наблюдениям В.Ф. Чижы, моторные стигмы, выступающие в рамках циклоидных фаз от двигательных расстройств «истинных кататоников» [10]. Основной характеристикой динамики моторных феноменов, выступающих на территории циклоидных фаз, по описаниям Е. Краерелин [14], выступает манифестация на пике депрессивных, маниакальных или смешанных аффективных фаз, а также транзиторный характер двигательных расстройств, приобретающих свойства преходящих моторных симптомокомплексов.

синдрома, стереотипизация двигательной симптоматики, сопровождающаяся *аффилиацией моторных симптомокомплексов к негативным* (абулия, пассивность, апатия и эмоциональное уплощение – моторный негативный синдром Dösch L. и др. [40])<sup>3</sup> и когнитивным расстройствам.

Необходимо подчеркнуть, что связь двигательных симптомокомплексов стереотипного ряда с негативными и когнитивными расстройствами неоднократно подчёркивалась в исследованиях XX – XXI веков [40 – 45].

Так, P.F. Liddle [36] к явлениям стереотипии, определяющим синдром психомоторной бедности, относит недостаточную спонтанность движений, уплощение аффекта, бедность речи и отождествляет обозначенные проявления с негативными изменениями, присущими шизофрении.

Кататонические расстройства в большинстве случаев формируются уже в рамках клинических проявлений дизонтогенеза (предполагающего преобладание негативных изменений – значительное отставание в интеллектуальном развитии, бедность речи, признаки когнитивной слабости, эмоциональная скудность, аутизм), относимого в соответствии с большинством современных исследований к проявлениям расстройств аутистического спектра, синдрома Аспергера, задержки психического развития, расстройств личности шизоидного спектра.

Наряду с этим, двигательные симптомокомплексы выступают в качестве структур, дублирующих когнитивные нарушения. Присоединение кататонической симптоматики происходит на базе ранее сформировавшихся когнитивных расстройств (брадифрения по В.Ю. Воробьеву, Смулевичу А. Б. [46]. Явлениями торможения динамики психических процессов (замедление мыслительного потока, непреходящее ощущение «пустоты» в голове и т. д.) дублируются появлением моторной заторможенности; стереотипность мышления (однотипность построения вербальной продукции; трудности смены рамок мыслительного стереотипа и т.д.) – двигательными стереотипиями; психическая ригидность (грубые расстройства динамического компонента внимания и памяти, нарушения переключаемости, «застреваемость») – двигательной монотонией<sup>4</sup>.

*Двигательные расстройства по типу паракинетической кататонии* (Kleist K., 1937 [49]; Leonhard K., 1979 [17]; Борисова П.О. 2022 [50]; включает явления истерокаатонии по Urstein M., 1922 [51]).

Изучение моторных симптомокомплексов, объединённых в рамках конструкта паракинетической кататонии, исторически связано с относящимися к XIX–XX векам исследованиям феноменологии истерии и истерокаатонии.

J.M. Charcot [52], выделив конструкт «большой истерии» («grande hystérie»), одним из первых исследует истерические моторные симптомокомплексы (судорожные псевдоприпадки, нарушения чувствительности, парезы, спастические расстройства и др.). часть из которых впоследствии была квалифицирована [51;53] в рамках истерокаатонии.

В монографии «Формы психического расстройства, описываемые под именем кататонии» [9], В.П. Сербский рассматривает вариант кататонии, формирующейся на базе тяжелых форм истерии.

Первое систематическое описание истерокаатонии принадлежит М. Urstein [51]. В фундаментальном труде «Кататония под маской истерии и психопатии» («Katatonie unter dem Bilde der Hysterie und Psychopathie») автор, вслед за K.L. Kahlbaum, обозначает кататонию как самостоятельную нозологическую единицу. При этом рассматривается весь процесс трансформации конверсионных «стигм», истерических, неврастенических, ипохондрических и компульсивных расстройств, а также транзиторных аффективных эпизодов с грубыми драматическими чертами в типичные проявления кататонии.

М. Urstein разработаны основные, отграничивающие истерокаатонию, дифференциально диагностические критерии.

По данным исследований Н. Baruk [53] патологические движения при истерической кататонии имеют вид не хаотического возбуждения или непроизвольного ступора, наблюдаемого при «кальбаумовской» кататонии, но измененных волевых движений, когда патологические моторные акты производят впечатление гипертрофированных физиологических движений.

Заслуга выделения конструкта паракинетической кататонии как особой формы кататонии, представленной приступообразным типом течения, полиморфизмом и транзиторным характером двигательных расстройств, «вычурностью» моторных симптомокомплексов и имитирующим истерические стигмы манеризмом, принадлежит К. Kleist [49]. «Паракинетика – согласно К. Kleist, – отличаются постоянными причудливыми, примитивными, граничащими одновременно с хореотическими и атетотическими симптомами; склонные к эпизодам тревожного возбуждения и кратковременных ступоров».

В настоящем разделе моторные симптомокомплексы, относимые к паракинетической кататонии (в соответствии с исследованиями К. Kleist) включают широкий круг двигательных расстройств, формирующихся как на базе истерического (шизоидные истерики) предрасположения, так и у личностей шизотипического склада.

Кататонические стигмы в рамках паракинетической кататонии с момента их формирования принимают свойства транзиторных, иррегулярных полиморфных вычурных двигательных расстройств обоих (гиперкинетического и акинетического) полюсов, провоцированных как эмоционально значимыми событиями (разрыв любовных отношений, смерть родственника), так и в ряде случаев возникающих аутохтонно, что создает эффект интрузии, внезапной манифестации.

В клинической картине преобладают моторные пароксизмы изолированного характера – «зависания», тики, тремор, локализованные ощущения скованности (в одной конечности, определенной группы мышц – выкручивание кистей рук, подёргивания плечами, повторяющиеся пово-

<sup>3</sup>Моторный негативный синдром [40] формируется по механизму дублирования моторными расстройствами (замедленности, двигательной ригидности, стереотипии) ранее сформировавшихся негативных изменений апато-абулического круга.

<sup>4</sup>Описываемая связь когнитивных и кататонических расстройств отмечалась уже В.П. Сербским [9] (автор рассматривает двигательные стереотипии в качестве вторичных, опосредованных психическими процессами, психопатологических образований), подчёркивается и в ряде современных публикаций [47], некоторыми авторами расценивается в качестве доказательства связи кататонии с патологией фронтальных отделов мозга [48].

роты, запрокидывания головы и др.) и псевдофасцикуляции (подёргивания уголков рта, «сведение» языка, спазмы лицевой мускулатуры, мышц отдельных участков тела и т.д.).

Как указывалось выше, синдром паракинетической кататонии относится к особой группе психопатологических образований, формирующихся по механизму моторно – кинестетического автоматизма, с внезапной манифестацией, рецидивированием, усложнением структуры двигательных расстройств.

В аспекте принадлежности к явлениям психического автоматизма наряду с ощущением потери произвольности, независимости от воли, могут рассматриваться также два ряда свойственных паракинетической кататонии психопатологических контуров:

1. Особая экспрессивность, «причудливая подвижность» [54] паракинетических симптомокомплексов – импульсивные, неожиданные действия, странные поступки, сопоставимые по уровню «чрезвычайной интенсивности» сенсомоторных актов и отчётливости чувственного восприятия с псевдогаллюцинаторными расстройствами [55]. Чувственная окраска кататонических стигм рассматриваемой группы подчеркивается и в относящихся к первой половине XX в. исследованиях Н. Baruk [53]: «личность кататоника буквально переполнена настоящей силой, которая неудержимо, неукротимо и в чём-то автоматически приводит в действие механизмы свободного движения».

2. Сопряжённость паракинетических симптомокомплексов с ощущением дискомфорта, чуждости двигательных актов, воспринимаемых как нечто «новое» и аномальное. В описаниях G.G. Clérambault [47] фигурируют психомоторные феномены и «заторможенности всех видов», обнаруживающие свойства постороннего воздействия: «волна вторжения», «чувство пассивности», «чувство одержимости».

Динамика паракинетической кататонии сопряжена в первую очередь с расширением клинических проявлений за счёт позитивных расстройств основных психопатологических регистров – истерических, аффективных ОКР, ТФР бредовых и др. [48].

Кататонические симптомокомплексы манифестируют чаще всего на базе уже текущего болезненного процесса (феномен «вторичной кататонии»<sup>5</sup>)

В случаях прогрессивного развития «вторжение» двигательных расстройств в клиническую картину заболевания сопоставимо, по образному выражению G.G. Clérambault [47], с эффектом «новообразования» («опухоли») – не только утяжеляет структуру первичных психопатологических дименсий, но выступает и в качестве катализатора – усложняет клиническую картину последующих экзакцербаций процесса (деперсонализация с явлениями психической анестезии, моральная ипохондрия, явления ма-

лого психического автоматизма, истеро-бредовые вспышки с потерей контроля, приступами ярости, разнообразными самоповреждениями, галлюцинаторно-параноидные расстройства и др.).

*Двигательные расстройства по типу мультикинетической кататонии* (М.В.Пискарев, В.М.Лобанова, 2023 [57]; смешанная/Mischzustände кататония – К.Леонгард, 1979 [17]; catatonia gravis- К. Kahlbaum, 1874 [13]).

Относимые к рассматриваемому типу двигательные симптомокомплексы принимают форму тяжёлых моторных расстройств (т.н. большая кататония – ступор, возбуждение, мутизм, активный/пассивный негативизм, восковая гибкость, симптом пассивной подчиняемости, персеверации, стереотипии, эхолалия, эхопраксия, эхомимия и др.).

Классические описания таких психопатологических образований содержатся ещё в трудах К. Kahlbaum [13], Е. Краепелин [14], С.С. Корсакова [12], В.П. Сербского [9], В.П. Осипова [11], а также в публикациях сотрудников А.В. Снежневского – Т.А. Дружининой [33], В.А. Концегова [58], И.Л. Акоповой. [59]). При этом наиболее тяжёлые варианты кататонических синдромов, квалифицировалась в ряду ядерных форм шизофрении (МКБ – 9; МКБ – 10).

В настоящее время, в связи с патоморфозом, тяжёлые формы кататонии встречаются относительно редко. Как справедливо указывается в публикациях, относящихся к последним десятилетиям [60], симптоматика кататонии (в том числе и её наиболее тяжёлые проявления) значительно видоизменилась, причём не только в плане минимизации частоты «классических» психотических форм, но и в отношении клинических проявлений, сместившихся в спектр атипичных форм и пограничной психической патологии.

Однако, как свидетельствуют данные исследований проведенных в нашей клинике [57; 61-63] тяжёлые двигательные проявления (соответствующие описаниям catatonia gravis) полностью не исчезли<sup>6</sup>, и соответственно их изучение не потеряло актуальность.

В целом среди острых больных психиатрических стационаров показатель частоты кататонии, согласно современному данным, составляет около 10% [65;66]

Инициальные проявления приступа кататонии мало специфичны: гипотимия, жалобы на тяжесть в голове, головные боли, обмороки, судороги в отдельных мышечных группах. При этом обращают на себя внимание странности в поведении, неожиданные, не свойственные ранее «легкомысленные» поступки, лишённые реальных оснований тревожные опасения, замкнутость, подозрительность, оклики по имени.

Дебют приступа может протекать по типу люцидной кататонии, быстро принимающей форму ступорозного состояния. При этом выраженность акинезии варьирует в

<sup>5</sup>Описание и клиническая характеристика феномена «Вторичная кататония» принадлежит Снежневскому А.В. [27] и Пивоваровой В.Л. [56]. Манифестация кататонических расстройств наблюдалась авторами на поздних этапах приступообразно-протекающей галлюцинаторно-параноидных шизофрении. Как показали последующие исследования феномен «вторичной кататонии» имеет более широкое распространение – наблюдается при других вариантах эндогенного заболевания (истерошизофрения и др.)

<sup>6</sup>Больные с расстройствами типа «catatonia gravis» в периоды манифестных проявлений чаще всего госпитализируются в психиатрические больницы, в функции которых включена скоромощная служба. На поздних этапах течения кататонии, этот контингент, при резистентности к психофармакотерапии и отсутствии ремиссий, накапливается в стационарах, профилированных для хронически протекающих психических расстройств. Закономерное накопление больных кататонией в специализированных учреждениях для «хроников» подтверждается данными исследования F. Guggenheim и H. Vabigian [64]. Среди амбулаторных больных шизофренией частота кататонической формы по данным авторов составила 6%, тогда как среди длительно госпитализированных – 16%.

широких пределах: от вялого ступора с расслаблением мускулатуры и длительным пребыванием в постели, при сохранении навыков гигиенического самообслуживания и режима питания, до полной обездвиженности с ригидностью, напряжением мускулатуры, принятием вынужденных, неестественных позиций тела/эмбриональной позы, негативизмом, мутизмом, отказом от пищи, задержкой естественных опрделений<sup>7</sup>.

Смена акинезии явлениями кататонического возбуждения в одних случаях происходит внезапно, в других – постепенно. Больные многоречивы до хрипоты (при этом повторяют одни и те же фразы), бегают, кричат, бранятся. Движения однообразны, неуклюжи. Возможны импульсивные действия, вспышки ауто- и гетероагрессии.

Усложнение кататонической симптоматики реализуется прежде всего за счёт галлюцинаторно-параноидных расстройств – вербальный галлюциноз (императивные, обвиняющие, комментирующие голоса), зрительные псевдогаллюцинаторные расстройства («вкладывание» образных картин, воспоминаний – «галлюцинаторное очарование» [67]).

Бред малосистематизированный, денотат бреда разнообразен – воздействия, преследования, религиозный, ипохондрический, нигилистический. Особое место в плане расширения клинической картины кататонических приступов занимают диссоциативные расстройства с онейроидным помрачением сознания. В клинической структуре кататано-ONEYРОИДНЫХ состояний, тесно связанных с галлюцинаторно-параноидными симптомокомплексами, на первый план выступают сценopodobные фантастические картины – перемещение в космическом пространстве, пожары, глобальные катастрофы.

Функциональная активность симптомокомплексов мультикинетической кататонии, в отличие от двигательных расстройств, отнесенных к стереотипной (аффилиация к расстройствам негативного полюса) и паракинетической кататонии (траектория направленная на расширение позитивной симптоматики), обнаруживает биполярную направленность. Клинические проявления двигательных расстройств определяет полиморфизм симптоматики [68] – кататано-ONEYРОИДНЫЕ, кататано- параноидные, кататано- гебефреничные и др. состояния.

Наряду с расширением клинических проявлений кататонии за счёт расстройств наиболее тяжёлых психопатологических регистров, отмечается углубление дефицитарных проявлений. На первом плане постепенно нарастающие дефицитарные изменения – грубый эмоционально волевой дефект, сопровождающийся редукцией энергетического потенциала и стойкой социальной дезадаптацией с инвалидизацией по психическому заболеванию [60].

В ряду дефицитарных расстройств – утрата контроля над волевой активностью – безволие, бездеятельность, пассивность, а также эмоциональная ущербность (отсутствии потребности в формировании социальных и поддержании близких межличностных контактов; расстройства влечения; индифферентность к социальным требованиям и этическим нормам, утрата дистанции в общении, неряшливость, пренебрежение гигиеной).

## Заключение

Представленная типология соответствует актуальной клинико-психопатологической парадигме [69;70].

Основой типологии кататонических расстройств выступает не только характеристика двигательных феноменов, но аффилиация к базисным процессуальным измерениям (стереотипная кататония – негативные расстройства; паракинетическая кататония – позитивные расстройства; мультикинетическая кататония – позитивные и негативные расстройства более тяжёлых регистров), а также их функциональная активность.

Разработка унифицированной типологии кататонических расстройств в первую очередь имеет значение для клинической практики в плане определения терапевтических мишеней, разработки адекватного плана психофармакотерапии и уточнения прогноза заболевания.

## Список литературы:

1. Galenus A. On the Natural Faculties – Library of Alexandria; 129–216 г. н.э. 165–167.441 p.
2. Fernel J. Universa medicina. Paris: A.1567.
3. Sennert D. Sennert's Practica medicina VI. Wittemberg, 1635.
4. Medicus FC. Geschichte periodischer Krankheiten. Carlsruhe, 1764.
5. Pinel P. Nosographie philosophique, ou La méthode de l'analyse appliquée à la médecine. Paris, 1802.
6. Reil JC. Entwurf einer allgemeinen Pathologie, Curtsche Buchhandlung, Halle, 1815.
7. Esquirol E. Démence. In: Dictionnaire des sciences médicales, Vol. 8. Paris:Panckoucke, 1814b:280–293.
8. Кандинский ВХ. О псевдогаллюцинациях. Критико-клинический этюд. СПб.:Издание Е. К. Кандинской, 1890:164 с.
9. Сербский ВП. Формы психического расстройства, описываемые под именем кататонии. М., 1890.
10. Чиж ВФ. Кататония. Обзор психиатрии. 1903.
11. Осипов ВП. О происхождении кататонического синдрома при шизофрении. Военно-медиц. академия им. Кирова. Сборн. рефератов за 1942 г., Л., 1945:65 с.
12. Корсаков СС. Курс психиатрии. Издание второе. М.: Типо-литография В. Рихтеръ, 1901:1040-1053.
13. Kahlbaum KL. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Eine klinische Form psychischer Krankheit. Berlin, 1874.
14. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6 Aufl. Leipzig: IA. Barth, 1899.
15. Wernicke C. Grundriss der Psychiatrie in Klinischen Vorlesungen. Leipzig. Verlag von Georg Thieme, 1900:408-438.
16. Kleist K. Die klinische Stellung der Motilitätspsychosen (Vortrag auf der Versammlung des Vereins bayerischer Psychiater, München, 6.-7-6-1911). Z. Gesamte Neurol. Psychiatr. Referate 3, 1911;914–977.
17. Leonhard K. The Classification of Endogenous Psychoses. Irvington, 1979.
18. Leonhard K. Aufteilung der Endogenen Psychosen, 4th edn. Akademie Verlag, Berlin, 1968.
19. Nath S, Bhoi R, Mishra B, Padhy S. Does recurrent catatonia manifest in a similar fashion in all the episodes of mood disorder? A case series with literature review. Gen Psychiatr. 2021 Sep 3;34(5):e100494. doi:10.1136/gpsych-2021-100494.
20. Verhoeven WMA., Heijden FMMA., Pfuhlmann B., Stöber G. Psychomotor psychoses – The enigmatic catatonic phenotype. European Psychiatric Review. 2011;4. 78-83.
21. Moore S., Amatya DN., Chu MM. Aaron DB. Catatonia in autism and other neurodevelopmental disabilities: a state-of-the-art review. npj Mental Health Res 1, 12 (2022). doi:10.1038/s44184-022-00012-9

<sup>7</sup>В ряду соматовегетативных расстройств, сопутствующих субступорозной/ ступорозной кататонии: бледность кожных покровов, похолодание, синюшность конечностей, гипергидроз с чрезмерным выделением пота (специфический запах кататоника – Чиж [10])

22. The American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia, Third Edition doi:10.1176/appi.books.9780890424841
23. Morrison JR. Catatonia: prediction of outcome. *Compr Psychiatry*. 1974 Jul-Aug;15(4):317-24. doi:10.1016/0010-440x(74)90053-4.
24. Rasmussen SA, Mazurek MF, Rosebush PI. Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatry*. 2016;6:391-398. doi:10.5498/wjp.v6.i4.391
25. Walther S., Strik W. Catatonia. *CNS Spectrums*, 2016;21(4), 341-348. doi:10.1017/S1092852916000274
26. Almeida M, Cicolello K, Hanso A, DeCavalcante G, DeOliveira GS. Treatment of Acute Agitation Associated With Excited Catatonia Using Dexmedetomidine: Case Series and Literature Review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2021 Oct 7;23(5):20cr02899. doi:10.4088/PCC.20cr02899.
27. Снежневский АВ. Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование. Под ред. А.В. Снежневского. М.1972.
28. Тиганов АС. Руководство по психиатрии. Т. 1. М.: Медицина. 1999.
29. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. 8th ed. Thieme, Stuttgart, 1967.
30. Polonio P. Periodic schizophrenia. *Monatsschr. Psychiatr. Neurol*. 1954 Oct;128(4): 265–72. doi: 10.1159/000139791.
31. Kleist K. Die Katatonien. *Nervenarz*. 1943; 16: 1-10.
32. Kleist K, Leonhard K, Schwab H. Die Katatonie auf Grund katamnestischer Untersuchungen. III. Teil. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1940;168:535–585.
33. Дружинина ТА. О клинических особенностях кататонической формы шизофрении: Дис. канд. мед. наук. М., 1955.
34. Коканбаева РФ. К клиническим закономерностям и патогенезу кататонической шизофрении: Дис. канд. мед. наук. 1969.
35. Михлин ВМ. Клинические и морфофизиологические показатели типов течения кататонической формы шизофрении. 1970:164 с.
36. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*. 1987;151:145-151. doi:10.1192/bjp.151.2.145
37. Кречмер Э. Строение тела и характер. М: Педагогика Пресс, 1995.
38. Ey H. *Manuel De Psychiatrie*. 6 th Edition, Masson, Paris, 1989:529. doi:10.1016/B978-2-294-71158-9.50030-8.
39. Сухарева Г.Е. Шизоидные психопатии в детском возрасте. В кн.: Вопросы педологии и детской психоневрологии, выпуск 2. М., 1925. С. 157 – 187
40. Docx L, Morrens M, Bervoets C, Hulstijn W, Fransen E., De Hert M., Baeken C., Audenaert K., Sabbe B. Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(4):256-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01846.x
41. Baxter R., Liddle P. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophrenia Research*. 1998;30(3):239–249.
42. Lanser MG., Berger HJ., Ellenbroek BA, Alexander RC, Frans GZ. Perseveration in schizophrenia: failure to generate a plan and relationship with the psychomotor poverty subsyndrome. *Psychiatry Res*. 2002;112(1):13–26. doi:10.1016/s0165-1781(02)00178-6.
43. Woodward TS., Thornton AE., Ruff CC., Steffen M, Peter FL. Material-specific episodic memory associates of the psychomotor poverty syndrome in schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatry*. 2004;9(3):213–227. doi:10.1080/13546800344000219
44. Morrens M., Hulstijn W., Sabbe B. Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2007;33(4):1038–1053. doi:10.1093/schbul/sbl051
45. Bervoets C, Docx L, Sabbe B, et al. The nature of the relationship of psychomotor slowing with negative symptomatology in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2014;19(1):36-46. doi:10.1080/13546805.2013.779578
46. Смулевич А. Б., Воробьев В. Ю. О характере дефекта при вялотекущей шизофрении. VIII всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. – М., 1988.
47. De Clérambault GG. *L'automatisme mental*. Paris: Les Empêcheurs de penser en rond, 1992.
48. Cohen D. Towards a valid nosography and psychopathology of catatonia in children and adolescents. *Int. Rev. Neurobiol*. 2006;72:131–47. doi: 10.1016/S0074-7742(05)72008-0.
49. Kleist K, Driest W. Catatonia revealed by follow-up studies: Part I, degeneration psychosis which were mistaken for catatonias. *Z Ges Neurol Psychiatr*. 1937;(157):479–556.
50. Борисова П.О., Лобанова В.М. К проблеме истерокаатонии в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):81-87.
51. Urstein M. *Katatonie Unter Dem Bilde Der Hysterie Und Psychopathie*. Berlin: Karger; 1922.
52. Charcot J. *Clinical Lectures On Diseases Of The Nervous System Delivered At The Infirmary Of La Salpetriere*. London: The New Sydenham; 1889.
53. Baruk H. *Psychiatrie Médicale, Physiologique Et Expérimentale*. Paris: Masson; 1938.
54. Peralta V, Fañanás L, Martín-Reyes M. et al. Dissecting the catatonia phenotype in psychotic and mood disorders on the basis of familial-genetic factors. *Schizophr Res*. 2018 Oct;200:20–25. doi:10.1016/j.schres.2017.09.013.
55. Кандицкий ВХ. О псевдогаллюцинациях. Н.Новгород: Издательство НГМА. М.: Медицинская книга, 2001: 157 с.
56. Пивоварова ВЛ. О кататонических проявлениях в течении параноидной формы шизофрении (так называемая присоединившаяся или вторичная кататония). Дис. канд. мед. наук. М., 1955: 336—343.
57. Пискарев МВ, Лобанова ВМ, Ильина НА. Периодическая кататония в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (типология приступов) – находится в печати «Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова» выпуск 2023 г.
58. Концевой ВА. Клиническая типология острых параноидальных состояний при шизофрении с приступообразнопрогредиентным течением. *Журн. невропатол. и психиатр*. 1971;1:118–125.
59. Аكوпова ИЛ. Клинические типы приступов онейроидной кататонии: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1965: 17 с.
60. Незнанов НГ., Кузнецов АВ. Клинико-психопатологические аспекты патоморфоза кататонических расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. 2020;№1:64-71.
61. Ястребов ВС. Внебольничная шизофрения (Клинико-эпидемиологическое исследование). Дис. докт. мед. наук. М., 1987.
62. Измайлова ЛГ. Об одном из вариантов длительных ремиссий при приступообразнопрогредиентной шизофрении (клиникокатамнестическое исследование): дис. канд. мед. наук. М., 1976.
63. Ильина НА., Захарова НВ. Длительные ремиссии дискинетического типа при приступообразной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010;110(12):17–23.
64. Guggenheim FG., Babigian HM. Diagnostic consistency in catatonic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1974, 1(11),103-108. doi:10.1093/schbul/1.11.103
65. Fink M., Taylor MA. *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment*. Cambridge; New York: Cambridge Univ. Pr.; 2006.
66. Grover S, Chakrabarti S, Ghormode D, Agarwal M, Sharma A, Avasthi A. Catatonia in inpatients with psychiatric disorders: A comparison of schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Res*. 2015 Oct 30;229(3):919-25. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.020.
67. Осипов ВП. Кататония Kahlbaum'a: Лит-клин. исслед. Казань: Типо-Лит. Имп. Ун-та; 1907:540 с.
68. Вроно М.Ш. Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. М.: ВНИЦПЗ, 1986:174 с.
69. Смулевич А.Б., Ключник Т.П., Лобанова В.М., Воронова Е.И. Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(6 2):13 22.
70. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клиникопсихопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *ПСИХИАТРИЯ*. 2021;19(1):6-15. doi: /10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15

# Антипсихотик третьего поколения арипипразол: эффективность и безопасность при расстройствах шизофренического спектра (анализ современных данных)

Ю.В. Быков<sup>1</sup>, Р.А. Беккер<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ «Ставропольский государственный медицинский университет», Российская Федерация, г. Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310;

<sup>2</sup> Независимый исследователь в области психофармакологии, Израиль, Азур 5801726, ул. Бен-Гурион 26/7

## Резюме

Данная наша статья посвящена обзору новейших данных об эффективности и безопасности применения арипипразола в лечении шизофрении, шизоаффективного расстройства (ШАР) и других расстройств шизофренического спектра (РШС), появившихся в научной литературе со времени выхода предыдущей нашей статьи, посвященной арипипразолу. В рамках данной статьи мы решили особое внимание уделить вопросу об эффективности арипипразола в отношении устранения негативной и когнитивной симптоматики РШС, поскольку уже достаточно давно было доказано, что именно нарушения в доменах негативной и когнитивной симптоматики, а не продуктивная симптоматика – в наибольшей степени отрицательно влияют на качество жизни пациентов с РШС, на их трудоспособность и на долгосрочный прогноз заболевания. Отдельное внимание мы также уделили вопросу о влиянии арипипразола на циркадные ритмы у пациентов с шизофренией (в связи с данными о том, какую существенную роль их нарушение играет в общем механизме патогенеза шизофрении и как часто бессонница или сдвиг времени засыпания предшествует рецидиву психоза) и вопросу о его эндокринной и метаболической безопасности (влияния на массу тела, уровень пролактина, уровень гликемии и липидный спектр плазмы).

**Ключевые слова:** шизофрения, негативная симптоматика, когнитивная симптоматика, нарушения циркадных ритмов, антипсихотик третьего поколения, метаболическая безопасность, D<sub>2</sub> парциальный агонист, арипипразол.

**Для цитирования:** Ю.В. Быков, Р.А. Беккер. Антипсихотик третьего поколения арипипразол: эффективность и безопасность при расстройствах шизофренического спектра (анализ современных данных). Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 2: 17–34.

## Third generation antipsychotic aripiprazole: efficacy and safety in schizophrenic spectrum disorders (analysis of current data)

Yu.V. Bykov<sup>1</sup>, R.A. Bekker<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation, Stavropol, str. Mira, 310, PO 355017.

<sup>2</sup> Independent researcher in the field of psychopharmacology, Israel, Azur 5801726, str. Ben-Gurion 26/7.

## Abstract

This article is devoted to the review of the latest data on the efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of schizophrenia, schizoaffective disorder and other schizophrenic spectrum disorders, which have appeared in the scientific literature since the publication of our previous article on aripiprazole. Within the framework of this article, we decided to pay special attention to the discussion regarding the effectiveness of aripiprazole in relation to the elimination of negative and cognitive symptoms of schizophrenia. It has long been shown that disturbances in these domains, and not productive symptoms per se – have the greatest negative impact on the quality of life of patients with schizophrenia, on their ability to maintain a job and on the long-term general prognosis of the disease. We also paid special attention to the discussion regarding the effect of aripiprazole on circadian rhythms in patients with schizophrenia. There is accumulating data on the significant role the circadian rhythm disruption might play in the overall mechanism of the pathogenesis of schizophrenia. Often an episode of insomnia or a marked delay in the time to fall asleep precedes a relapse of psychosis. We also have thoroughly reviewed here the existing data on the endocrine and metabolic safety of aripiprazole, in particular on its effects on body weight, prolactin levels, glycemia levels and blood lipid profile.

**Keywords:** schizophrenia, negative symptoms, cognitive symptoms, circadian rhythm disruption, metabolic safety, third generation antipsychotic, aripiprazole.

**For citation:** Yu.V. Bykov, R.A. Bekker. Third generation antipsychotic aripiprazole: efficacy and safety in schizophrenic spectrum disorders (analysis of current data). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 2: 17–34.

## Введение

Шизофрения – это достаточно распространённое хроническое психическое расстройство, которым на протяжении жизни страдает около 1% населения Земли. Это заболевание примерно в равной степени поражает пациентов мужского и женского пола [1; 2].

Дебют шизофрении обычно приходится на самый работоспособный возраст – от 14 до 35 лет. Это влечёт за собой сильные негативные социальные и экономические последствия как для пациентов и их семей, так и для общества и государства в целом [3].

Все симптомы шизофрении традиционно было принято подразделять на три больших домена [2]:

- 1) домен «позитивной», или «продуктивной» симптоматики, в который входят, в частности, такие симптомы, как стойкие, некорректируемые ложные убеждения (бред) и обманы восприятия (галлюцинации и иллюзии);
- 2) домен «негативной» симптоматики, в который входят, например, такие симптомы, как апатия, абулия (снижение или полная утрата воли, инициативы, побуждений), амотивация, ангедония (снижение или полная утрата способности испытывать радость и удовольствие от жизни в целом и от прежде доставлявших удовольствие вещей или занятий в частности), анергия (снижение энергетического потенциала).

личности), притупление или уплощение эмоций и аффекта;

- 3) домен кататонической симптоматики, в который входят, например, такие симптомы, как вычурные манеры и/или позы, грубая дезорганизация поведения.

Однако в последние десятилетия стало более популярным разделение всей симптоматики шизофрении на большее количество субдоменов. Так, из общего домена «негативной симптоматики» стали выделять субдомены «собственно негативной симптоматики», когнитивной и депрессивной (или, шире, аффективной) симптоматики, а также субдомен социальной дезадаптации [2]:

Наибольшей проблемой в лечении шизофрении, шизоаффективного расстройства (ШАР) и вообще расстройств шизофренического спектра (РШС) – является трудность устранения именно негативной симптоматики данных заболеваний, понимаемой в широком смысле (то есть, включая и депрессивные проявления, и когнитивные нарушения (КН), и социальную дезадаптацию) [4].

Продуктивная (позитивная) симптоматика у большинства пациентов с РШС, за исключением сравнительно немногих пациентов с непрерывным течением болезни, обычно активно присутствует только в периоды обострений или рецидивов заболевания, и сравнительно легко купируется или контролируется антипсихотиками (АП), даже первого поколения (АП-1П). Кроме того, не всегда наличие остаточной или инкапсулированной продуктивной симптоматики сколь-либо существенно влияет на поведение пациента, на его трудоспособность или на общее качество его жизни [4].

В то же время негативная симптоматика (включая КН и социальную дезадаптацию) у пациентов с шизофренией и другими РШС, как правило, сохраняется и в периоды ремиссии или относительной клинической стабильности, и нередко имеет тенденцию к нарастанию с течением времени и/или с увеличением количества перенесённых эпизодов психоза. Показано, что именно негативная симптоматика, понимаемая в широком смысле (включая КН и социальную дезадаптацию), в наибольшей степени отрицательно влияет и на общее качество жизни пациентов с РШС, и на их трудоспособность, и на долгосрочный прогноз заболевания [4].

Всю негативную симптоматику РШС по механизму её патогенеза можно подразделить на первичную и вторичную. При этом имеется в виду, что первичная негативная симптоматика – имманентно присуща самому этому заболеванию, что она является одним из ключевых, патогномичных признаков шизофрении, и что она развивается именно вследствие первичных нейробиологических нарушений, свойственных шизофрении – например, таких, как дефицит дофаминергической активности в префронтальной коре [4].

В то же время вторичная негативная симптоматика – может быть вызвана наличием позитивных (продуктивных) симптомов (например, то, что со стороны может выглядеть как «социальная отгороженность» и «недоступность контакту», может быть вызвано погруженностью пациента в собственные галлюцинаторно-бредовые переживания), или наличием депрессии и/или тревоги, или побочными эффектами (ПЭ) применяемых для лечения

шизофрении психотропных препаратов (особенно часто – специфическим ПЭ от применения АП-1П или завышенных доз АП 2-го и 3-го поколений (АП-2П и АП-3П) – так называемым «нейролептик-индуцированным дефицитарным синдромом», НИДС), или же – злоупотреблением алкоголем и/или психоактивными веществами (ПАВ) [4].

Заболевание шизофренией ассоциируется со статистически достоверным снижением ожидаемой продолжительности жизни в среднем на срок от 16,3 до 18,7 лет, по сравнению с представителями общей популяции. Это связано как с повышенным риском суицида среди пациентов с шизофренией, так и с повышенной частотой курения, злоупотребления алкоголем и ПАВ, рискованного сексуального поведения, агрессии или аутоагрессии в этой популяции, а также с пренебрежением этими пациентами собственным здоровьем и регулярными обследованиями, плохим качеством питания и медицинского обслуживания, низким социально-экономическим статусом таких пациентов, и с таким специфическим фактором, как повышенный риск ожирения, сахарного диабета (СД) 2-го типа, метаболического синдрома (МС), артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в этой популяции [5].

Уже достаточно давно было показано, а в недавних исследованиях вновь подтверждено, что лечение шизофрении с помощью АП ассоциируется с более низким риском смертности от всех причин и с более высоким качеством жизни, по сравнению с отсутствием такового лечения [6].

#### **Краткий экскурс в историю психофармакологии**

Как известно сегодня, эра широкого применения психофармакотерапии (ПФТ) для лечения психических заболеваний началась с того, что в самом начале 1950-х годов французский анестезиолог и нейробиолог Анри Лабори обратил внимание на то, что хлорпромазин (аминазин), производное ветеринарного противоглистного препарата фенотиазина, изначально предложенный ему на испытание компанией Рон-Пуленк Рорер в качестве нового, потенциально более эффективного, чем испытывавшийся им ранее прометазин (пипольфен), седативного, антигистаминного и гипотермического (облегчающего охлаждение организма) средства – оказывает необычное действие на предоперационных больных, вызывая у них не просто сонливость и седацию (как это умели до него дифенгидрамин и прометазин), но резкое снижение тревоги, страха и беспокойства перед операцией, полное безразличие к внешним эмоциональным стимулам, и что включение хлорпромазина в премедикацию предотвращает развитие посленаркозного возбуждения, а применение его у пациентов с послеоперационным или инфекционным делирием – приводит к купированию делириозного состояния [7; 8].

Впечатлившись этим эффектом хлорпромазина, Анри Лабори приложил усилия для того, чтобы убедить своих друзей-психиатров из больницы Святой Анны – полковника Жана Парера и его младших коллег – испытать хлорпромазин на своих пациентах. Вскоре этот препарат, впервые в истории человечества, был испытан на 24-летнем Жаке П. с острым маниакальным состоянием (правда, не в монотерапии, а в комбинации с другими известными в

то время седатиками – опиум, бромидом калия, фенобарбиталом и скополамином). Хлорпромазин у Жака П. оказался настолько эффективным, что позволил лечащим врачам разрешить этому юноше прогулки в городе в сопровождении санитаря с последующим возвращением в клинику – уже на следующий день после первой внутримышечной инъекции 50 мг хлорпромазина, а выписать его из больницы – всего через 2 недели, а не через много месяцев, как это бывало с ним ранее при предыдущих маниакальных эпизодах [7; 8; 9].

Узнав об экспериментах полковника Жана Парера и его коллег с хлорпромазином, Жан Деле и Пьер Деникер, представлявшие конкурирующие психиатрическое учреждение – решили тоже приложить усилия для того, чтобы получить у компании Рон-Пуленк Рорер некоторое количество образцов хлорпромазина для испытания на своих пациентах. В отличие от Жана Парера с коллегами, Жан Деле и Пьер Деникер по принципиальным соображениям решили испытывать хлорпромазин только в монотерапии. Уже в 1952-м году они обнаружили, что хлорпромазин, помимо непосредственно очевидного седативного эффекта, оказывает также специфическое антипсихотическое действие на пациентов с шизофренией и другими острыми психозами [7; 8; 9].

Хлорпромазин оказался настолько эффективным, что позволил освободить от многолетнего и даже многодесятилетнего пребывания в психиатрических стационарах сотни тысяч хронических больных с шизофренией по всему миру. А некоторым из этих пациентов хлорпромазин позволил не только вернуться домой, но и заново интегрироваться в общество и восстановить трудоспособность [7; 8; 9].

Примерно в те же годы в США Натан Кляйн, вдохновившись описаниями у древних индийских врачей лечебного эффекта снадобья «сарпагандха» на больных с чем-то очень напоминающим острые маниакальные состояния и/или острые психозы (в состав этого снадобья входил, наряду с уже давно известными европейским врачам седатиками – опиум, каннабисом, белладонной, также экстракт раувольфии змеиной, содержащий алкалоид резерпин) – решил предпринять исследование эффективности резерпина и суммы алкалоидов раувольфии (уже доступных в то время в качестве средств лечения гипертонической болезни) у психиатрических пациентов. И тоже довольно быстро обнаружил специфический антипсихотический эффект резерпина [7; 8; 9].

Именно хлорпромазин и резерпин – стали исторически первыми препаратами из группы АП. Их открытие породило в тогдашней психиатрии настоящую «психофармакологическую революцию», привело к ликвидации терапевтического нигилизма в психиатрии и к первой волне деинституционализации, гуманизации и либерализации в психиатрии [7; 8; 9].

Довольно быстро было обнаружено, что механизм антипсихотического действия хлорпромазина и его позднее синтезированных аналогов (трифлуоперазина и др.) – сводится к блокаде дофаминергических рецепторов подтипа  $D_2$ , а механизм антипсихотического действия резерпина – к истощению внутриклеточных запасов дофамина, и что сила антипсихотического действия первых известных

АП – пропорциональна их  $D_2$  блокирующей активности и частоте вызываемых ими ЭПС [7; 8; 9].

Это, в свою очередь, привело к формулировке так называемой «дофаминовой гипотезы шизофрении», согласно которой сильная  $D_2$  блокада, вызывающая у пациентов хотя бы минимальные, но клинически заметные, проявления ЭПС и НИДС – обязательно, имманентно необходима для достижения порога антипсихотического действия того или иного АП [7; 8; 9].

Однако позднее, уже в начале 1960-х годов, были синтезированы и введены в клиническую практику такие АП, как пимозид (который обладает, наряду с очень сильными  $D_2$  дофаминоблокирующими свойствами, также свойствами сильного антагониста 5-НТ<sub>7</sub> подтипа серотониновых рецепторов и свойствами блокатора медленных кальциевых каналов, и который часто называют «АП полуторного поколения», так как он вызывает меньше ЭПС и НИДС в эквивалентных с галоперидолом дозах, при сопоставимой с галоперидолом или даже более высокой антипсихотической активности), а также сульпирид (который является, хотя и слабым (~15% от внутренней агонистической активности дофамина, против 30% у арипипразола), но всё же парциальным агонистом, а не молчаливым полным антагонистом дофаминовых  $D_2$  рецепторов и может в некотором смысле рассматриваться как историческая предтеча арипипразола) и – самое главное – клозапин [7; 8; 9; 10].

Создание и внедрение в клиническую практику этих трёх препаратов доказало принципиальную возможность достижения мощного антипсихотического эффекта без выраженных проявлений ЭПС и НИДС. Кроме того, оно также помогло специалистам осознать, что патогенез шизофрении – на самом деле гораздо сложнее примитивной «дофаминовой гипотезы» [7; 8; 9; 10; 11].

Именно пимозид, сульпирид, и особенно клозапин – стали историческими предтечами или родоначальниками группы так называемых «атипичных антипсихотиков» (ААП), иначе называемых «антипсихотиками второго поколения» (АП-2П). В последующем, на основе полученных при изучении именно этих трёх химических соединений новых знаний об особенностях их рецепторных профилей и механизмов действия, были постепенно синтезированы и внедрены в клиническую практику многие другие АП-2П, в частности, рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, клотиапин, азенапин и другие [7; 8; 9; 10; 11].

Все вышеупомянутые АП-2П по своему механизму действия и особенностям своего рецепторного профиля могут быть грубо подразделены на две большие подгруппы: мультирецепторные антагонисты («-пины» – клозапин, оланзапин, клотиапин, кветиапин, азенапин), и преимущественно серотонин-дофаминовые антагонисты («-доны» – рисперидон, палиперидон и др.). Общим свойством как тех, так и других, однако, является их более высокий аффинитет к связыванию с 5-НТ<sub>2А</sub> и 5-НТ<sub>2С</sub> подтипами серотониновых рецепторов, по сравнению с их же аффинитетом к  $D_2$  подтипу дофаминовых рецепторов [7; 8; 9; 10; 11].

Именно эти рецепторные свойства препаратов группы АП-2П, косвенным (непрямым) образом, через вызываемую ими уже в малых дозах сильную блокаду 5-НТ<sub>2А</sub> и 5-НТ<sub>2С</sub> подтипов серотониновых рецепторов, обуславли-

вает их «атипичность», то есть – их пониженную склонность вызывать ЭПС и акатизию (за счёт косвенного повышения уровня дофамина в нигростриарной системе), НИДС и нейролептические депрессии, нейролептик-индуцированные КН, ангедонию (за счёт косвенного повышения уровня дофамина в префронтальной коре и в эмоциональных центрах лимбической системы), а также их потенциально более высокую, по сравнению с АП-1П, эффективность в отношении устранения негативной, когнитивной и аффективной симптоматики шизофрении и РШС, при сопоставимой с АП-1П их эффективности в отношении позитивной (продуктивной) симптоматики шизофрении и РШС [7; 8; 9; 10; 11].

Создание и внедрение в широкую клиническую практику АП-2П, несомненно, было огромным шагом вперёд, по сравнению с использованием для лечения шизофрении и других психозов только доступных до этого препаратов группы АП-1П. Именно широкое применение АП-2П позволило, наконец, избавить многих пациентов с шизофренией и другими психотическими расстройствами от вынужденной (и казавшейся когда-то абсолютно неизбежной, в рамках устаревшей ныне «дофаминовой гипотезы шизофрении») необходимости испытывать выраженные проявления ЭПС и/или НИДС и/или нейролептической депрессии в процессе лечения АП [7; 8; 9; 10; 11].

А это, в свою очередь, позволило значительно повысить приверженность пациентов с психотическими расстройствами к лечению АП-2П, по сравнению с эпохой использования для этого только АП-1П. Это также позволило снизить общий уровень ПЭ при лечении АП-2П, по сравнению с лечением АП-1П, улучшить переносимость и профиль как краткосрочной, так и, в особенности, долгосрочной безопасности лечения АП-2П по сравнению с АП-1П (в частности, за счёт резкого снижения риска развития таких опасных и грозных осложнений терапии АП, как злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) и поздние дискинезии (ПД)) [7; 8; 9; 10; 11].

Тем не менее, очень быстро стало понятным, что преимущественное использование АП-2П, а не АП-1П – тоже далеко не полностью решает все стоящие перед психиатрией при лечении шизофрении и других РШС задачи [7; 8; 9; 10].

Во-первых, быстро обнаружилось, что именно вследствие упомянутых нами выше особенностей своих рецепторных профилей, которые включают в себя, среди прочего, сильный, высокоаффинный антагонизм к 5-НТ<sub>2</sub>С подтипу серотониновых рецепторов (что способствует повышению аппетита, появлению избирательного аппетита на сладкое, и одновременному снижению чувствительности тканей к инсулину) – все без исключения АП-2П (будь то рисперидон, кветиапин или, в особенности, оланзапин, клотиапин и клозапин) – ассоциируются даже с более высоким риском развития ожирения, СД 2-го типа, дислипидемии и МС, чем АП-1П (которые, как мы сегодня уже хорошо знаем, тоже были изначально далеко не безобидными в этом плане) [7; 8; 9; 10].

Во-вторых же, обнаружилось, что, хотя АП-2П, с теоретической точки зрения, действительно потенциально могут быть эффективнее АП-1П в устранении негативных, когнитивных и аффективных симптомов шизофрении и

РШС (или, как минимум, они должны намного реже вызывать вторичные, ятрогенные нарушения в соответствующих субдоменах симптоматики шизофрении) – но их реальная клиническая эффективность в отношении устранения симптоматики данных субдоменов всё ещё оставляет желать очень много лучшего [7; 8; 9; 10; 11].

Всё вышесказанное, вместе взятое (как проблемы с повышенной частотой развития метаболических ПЭ при применении АП-2П, или с высокой частотой развития ЭПС, НИДС и нейролептических депрессий при применении АП-1П, так и ограниченная или недостаточная эффективность обоих поколений АП в устранении негативной, когнитивной и аффективной симптоматики шизофрении и других РШС) – послужило стимулом для поиска, создания и внедрения в клиническую практику так называемых АП-3П, которым вменялось в обязанность иметь улучшенный (освобождённый от нежелательных взаимодействий) рецепторный профиль, новые механизмы действия, пониженный по сравнению с АП-2П риск развития ожирения и метаболических нарушений (при одновременном сохранении характерного для АП-2П низкого риска развития ЭПС, НИДС и нейролептических депрессий), лучшую по сравнению как с АП-1П, так и с АП-2П общую переносимость и безопасность, меньший общий уровень ПЭ, а также потенциально более высокую, по сравнению как с АП-1П, так и с АП-2П, эффективность в отношении негативных, когнитивных и аффективных симптомов шизофрении [7; 8; 9; 10; 11].

Исторически первым представителем АП-3П, который обладает всеми вышеперечисленными желательными свойствами – как раз и является герой нашего сегодняшнего обзора – препарат арипипразол [7; 8; 9; 10; 11].

Ниже мы кратко осветим интересную историю его создания (не все знают, что предтечей его синтеза был гастроэнтерологический, а вовсе не психотропный препарат), уделим внимание особенностям его режима дозирования и применения, а затем опишем его уникальные фармакологические свойства. При этом мы уделим особое внимание изучению влияния арипипразола на негативную симптоматику и когнитивное функционирование пациентов с шизофренией и РШС, на нормализацию и синхронизацию у этих пациентов циркадных ритмов и паттернов суточной секреции мелатонина (устранение весьма нередкого у них десинхроноза и синдрома позднего засыпания), а также особенностям его переносимости и спектра его ПЭ, в том числе – вопросам его эндокринологической и метаболической безопасности.

### Несколько слов об истории открытия арипипразола

Ещё в конце 1970-х годов коллектив японских учёных во главе с Otsuka исследовал фармакологическую активность различных производных 2(1H)-хинолинона. Эти исследования привели к открытию ребамипида – популярного ныне гастропротекторного препарата для лечения хронического гастрита и трудно заживающих язв желудка (в России одобрен под торговыми названиями Ребагит и Гастростат). В спектре фармакологической активности ребамипида присутствуют такие свойства, как способность активировать циклооксигеназу и увеличивать биосинтез простагландинов в слизистой желудка, увеличивать сек-

рецию защитной слизи, улучшать кровообращение в слизистой желудка, а также мощная антиоксидантная и анти-свободнорадикальная активность [12].

Поскольку в те годы было уже хорошо известно, что для снижения патологически повышенной кислотности желудка важно наличие у того или иного препарата  $H_2$ , а ещё лучше  $H_2$  гистаминоблокирующей (см. ранитидин) и/или М-холиноблокирующей (см. пиренцепин) активности, а для того, чтобы быть эффективным прокинетику – нужна  $D_2$  дофаминоблокирующая или парциальная  $D_2$  агонистическая активность в ЖКТ (см. метоклопрамид и сульпирид) – то нет ничего удивительного в том, что потенциальный новый гастропротектор ребамипид тут же был изучен на предмет наличия у него и этих рецепторных свойств [12].

При этом оказалось, что сам ребамипид не обладает сколь-либо значимым связыванием с дофаминовыми  $D_2$  рецепторами ни в ЖКТ, ни в ЦНС. Однако некоторые другие производные 2(1H)-хинолинона оказались активны в этом отношении, и проявляли антипсихотическую активность в серии опытов на животных [12].

В результате была синтезирована серия (4-фенил-1-пиперазинил) алкокси-2(1H) производных хинолинона. Среди всего этого ряда производных хинолинона Otsuka с соавторами, на основе гениального предвидения ими возможности реализации принципиально нового механизма антипсихотического действия, выбрали соединение под кодовым названием OPC-4392, важным свойством которого была способность проявлять парциальный агонизм к пресинаптическим ауторегуляторным  $D_2$  рецепторам, и благодаря этому – тормозить или снижать высвобождение дофамина пресинаптической клеткой. Это и был арипипразол [10; 12].

На тот момент это было инновационным, революционно новым психофармакологическим подходом к задаче снижения патологически повышенной дофаминергической активности в мезолимбической системе, по сравнению с прямой блокадой постсинаптических  $D_2$  дофаминергических рецепторов мезолимбической системы (как у большинства известных до арипипразола АП), или с истощением внутриклеточных депо дофамина (как у резерпина) – с теми подходами, которые монополично использовались до открытия арипипразола в лечении шизофрении и других психозов [10; 12].

Позднее, однако, было показано, что в механизмах как общего антипсихотического, так и антинегативного, про-когнитивного и антидепрессивного действия арипипразола играет роль его парциальный агонизм вовсе не только к пресинаптическим (как изначально полагали Otsuka с соавторами), но и к постсинаптическим дофаминовым  $D_2$  рецепторам, сопровождающийся функциональной селективностью в отношении активации разных дофаминергических внутриклеточных сигнальных каскадов и восстановлением нормального баланса дофамина в ЦНС (повышением его там, где он патологически снижен, и снижением – там, где он патологически повышен) [10; 12].

Так или иначе, основное новшество открытия Otsuka с соавторами на тот момент заключалось в том, что они показали, что частичная активация пресинаптических ауторегуляторных  $D_2$  дофаминергических рецепторов способ-

на эффективно уменьшать патологически повышенное высвобождение дофамина в мезолимбическом пути (и тем самым – эффективно купировать продуктивную психопатологическую симптоматику), в то же время не оказывая существенного негативного влияния на дофаминергическую активность в префронтальной коре и в эмоциональных центрах лимбической системы (то есть, не усугубляя уже имеющиеся при шизофрении КН, негативную и депрессивную симптоматику, не вызывая НИДС, нейролептической депрессии, усиления ангедонии или притупления эмоций), а также на дофаминергическую активность в нигростриарной и тубероинфундибулярной системах (то есть, не вызывая гиперпролактинемии и/или выраженных ЭПС) [10; 12].

### Арипипразол: общая характеристика

Первоначально арипипразол, под торговым названием Abilify® получил одобрение FDA, датированное 15 ноября 2002 года, *только для лечения шизофрении*, и только в виде пероральной таблетированной формы, выпускаемой в различных дозировках (2, 5, 10, 15, 20 и 30 мг) [7; 10].

С того времени на рынке появились новые формы выпуска оригинального арипипразола, а также – в связи с истечением срока патентной монополии компании-производителя – различные его дженерики [7; 10].

Среди доступных на сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке форм выпуска арипипразола имеются такие: обычные таблетки для перорального применения в различных дозировках, орально диспергируемые таблетки для рассасывания под языком (также в различных дозировках), раствор для приёма внутрь, инъекционный быстродействующий арипипразол (15 мг/мл), арипипразол в свечах различных дозировок, и две формы пролонгированного арипипразола для внутримышечного введения – арипипразола моногидрат и арипипразола лауроксил [7; 10].

Список показаний (как официальных, прописанных в утверждённой FDA инструкции производителя, так и off-label) к клиническому применению арипипразола со времени его введения в практику в 2002 году также значительно расширился. В частности, было доказано, что арипипразол эффективен и безопасен не только в лечении шизофрении, но и в лечении ШАР и других расстройств психотического спектра (РПС), и в купировании острых маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов, и в лечении униполярных и биполярных депрессивных расстройств (в качестве потенцирующего агента к антидепрессантам (АД) или к препаратам лития), и в длительном поддерживающем противорецидивном лечении биполярного аффективного расстройства (БАР), и в лечении различных бредовых и галлюцинаторных расстройств, и в лечении тикозных расстройств и синдрома Туретта (СТ), и в купировании раздражительности, агрессивности, стереотипий при расстройствах аутистического спектра (РАС), в купировании агрессивности и других поведенческих нарушений на фоне деменции или умственной отсталости (УО), и даже (в режиме off-label, в качестве потенцирующего агента к АД) – в лечении некоторых резистентных к монотерапии АД тревожных расстройств (ТР), обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и

других расстройств обсессивно-компульсивного спектра (РОКС) [10; 13].

Существуют даже предварительные данные о том, что, возможно, арипипразол, благодаря своей парциальной  $D_2/D_3$  агонистической активности и своей способности восстанавливать патологически пониженную дофаминергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре и улучшать корковый контроль поведения – может быть эффективен в устранении ключевых, ядерных симптомов синдрома дефицита внимания (СДВГ) – того заболевания, которое традиционно лечится вовсе не с помощью применения АП, а, напротив, с помощью дофаминергических психостимуляторов (ПС) типа амфетамина, метилфенидата [10; 13].

В частности, арипипразол у некоторых пациентов с СДВГ, по-видимому, может способствовать уменьшению таких типичных симптомов СДВГ, как неорганизованность, невнимательность, повышенная отвлекаемость, импульсивность, неспособность планировать свои дела на длительную перспективу, предпочтение краткосрочных или сиюминутных целей перед долгосрочными, нетерпеливость [10; 13].

При этом следует отметить, что никакие другие АП для лечения ядерных симптомов собственно самого СДВГ не применяются (они либо не показали эффективности, либо даже показали способность усугублять свойственные СДВГ КН), хотя они довольно часто применяются для контроля агрессивности, раздражительности, импульсивности, а также симптомов таких нередко коморбидных с СДВГ заболеваний, как тики, РАС, оппозиционно-вызывающее или диссоциальное расстройство поведения, или для уменьшения бессонницы и вечерней гиперстимуляции на фоне терапии ПС [10; 13].

Кроме того, арипипразол, как и некоторые другие АП-2П и АП-3П, является не только АП, но и нормотимиком (НТ), то есть стабилизатором настроения [10; 13].

### **Фармакодинамика (механизм действия) и рецепторный профиль арипипразола**

Арипипразол – это исторически первый представитель так называемых АП-3П, общей особенностью которых, по сравнению с АП-2П – является их улучшенный рецепторный профиль, и вытекающий из особенностей их рецепторного профиля улучшенный профиль их метаболической и эндокринологической безопасности, при сохранении за АП-3П важного преимущества (появившегося ещё в эпоху АП-2П) над АП-1П, в части низкого уровня вызывания ЭПС и НИДС и более высокой, по сравнению с АП-1П, эффективности в отношении негативных, когнитивных и депрессивных симптомов шизофрении и других РШС [10; 14].

Арипипразол также является исторически первым из введённых в клиническую практику АП, механизм антипсихотического действия которых основан не на блокаде  $D_2$  дофаминергических рецепторов мезолимбического и мезокортикального путей в головном мозгу (ГМ), а на парциальном агонизме по отношению к ним [10; 14].

Благодаря этому, в тех областях ГМ, где дофаминергическая активность при шизофрении изначально снижена (например, в префронтальной коре, или в эмоциональных

центрах лимбической системы) – арипипразол действует как функциональный агонист. Он повышает патологически сниженную в этих областях ГМ дофаминергическую нейротрансмиссию. Этот эффект, как полагают, обуславливает часть антинегативного, прокогнитивного и антидепрессивного действия арипипразола при шизофрении и аффективных расстройствах [10; 14].

А вот в тех областях ГМ, в которых дофаминергическая активность при шизофрении изначально повышена (например, в мезолимбическом пути) – арипипразол действует как функциональный антагонист. Он снижает патологически повышенную в этих областях ГМ дофаминергическую нейротрансмиссию. Это, как полагают, обуславливает антипсихотический эффект арипипразола, его влияние на продуктивную психопатологическую симптоматику [10; 14].

Такая способность арипипразола по-разному влиять на уровень дофаминергической активности в разных областях ГМ и восстанавливать её нормальный баланс – представляет особую терапевтическую ценность именно при лечении шизофрении и других РШС. Это связано как с потенциально более высокой эффективностью такого подхода к лечению РШС в устранении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики этих заболеваний, по сравнению с традиционными подходами, так и с возможностью избежать развития тех ПЭ, которые связаны с избирательной блокадой дофаминергических  $D_2$  рецепторов по всему ГМ, и которые характерны для применения АП более ранних поколений. Сюда относятся, в частности, такие ПЭ, как гиперпролактинемия, ЭПС, НИДС [10; 14].

Применение арипипразола для лечения шизофрении и других РШС приводит к эффективной стабилизации параметров как дофаминергической, так и серотонинергической нейротрансмиссии в прилежащем ядре (*Nucleus Accumbens, NAcc*), в вентральной области покрышки (*Ventral Tegmental Area, VTA*) и в префронтальной коре (*Prefrontal Cortex, PFC*). Это приводит к эффективной редукции под влиянием лечения арипипразолом как позитивных (продуктивных), так и негативных, когнитивных и аффективных симптомов шизофрении [10; 15].

Арипипразол, в отличие от многих других АП, не обладает клинически значимым сродством к  $\alpha_1$  адренергическим,  $H_1$  гистаминовым или к мускариновым ( $M_{1-5}$ ) холинергическим рецепторам. Это обуславливает низкую вероятность развития при лечении им таких ПЭ, как ортостатическая гипотензия и тахикардия (связанные с  $\alpha_1$  адренергической блокадой), сонливость и седация (связанные с  $H_1$  гистаминовой блокадой), запоры, сухость во рту, парез accommodation, нарушения памяти, снижение когнитивных функций и др. (связанные с М-холинергической блокадой) [10; 16].

Для понимания спектра психотропной активности арипипразола важно также наличие у него таких рецепторных свойств, как сильная парциальная агонистическая активность в отношении  $5\text{-HT}_{1A}$  подтипа серотониновых рецепторов, а также достаточно сильный, высокоаффинный антагонизм его в отношении  $5\text{-HT}_{2A}$  и  $5\text{-HT}_7$  подтипов серотониновых рецепторов [10; 17; 18].

Все три вышеупомянутых рецепторных свойства арипипразола приводят (косвенными механизмами) к повыше-

нию дофаминергической активности в префронтальной коре и в нигростриарной и тубероинфундибулярной системах. Это приводит к дополнительному уменьшению вероятности развития ЭПС, НИДС и/или гиперпролактинемии при лечении арипипразолом (и без того достаточно низкой, в силу его уже упоминавшегося нами выше парциального агонизма к  $D_2$  дофаминовым рецепторам), а также к дополнительному усилению антинегативного, антидепрессивного, прокогнитивного и, возможно, даже собственно антипсихотического (антибредового и антигаллюцинаторного) эффектов арипипразола [10; 17; 18].

Кроме того, парциальная  $5\text{-HT}_{1A}$  агонистическая активность арипипразола и его антагонизм к  $5\text{-HT}_{2A}$  и  $5\text{-HT}_7$  подтипам серотониновых рецепторов ассоциируются также с проявлением анксиолитического эффекта. Это тоже немаловажно, в свете того, что тревога часто входит в симптоматику шизофрении, особенно в периоды обострения или рецидива [10; 17; 18].

Интересно отметить, что арипипразол проявляет не просто парциальный агонизм к  $D_2$  подтипу дофаминергических рецепторов, но также и своеобразную функциональную селективность в отношении активации тех или иных внутриклеточных сигнальных каскадов, ассоциированных с активацией  $D_2$  рецепторов. Так, например, арипипразол, в отличие от эндогенного агониста  $D_2$  рецепторов – дофамина, который активирует все внутриклеточные сигнальные каскады, идущие вниз от этого рецептора, примерно в одинаковой степени – проявляет низкую эффективность в отношении активации внутриклеточного сигнального каскада p38 MAPK, по сравнению с его же (арипипразола) влиянием на высвобождение арахидоновой кислоты или на ингибирование накопления циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [15; 17; 19].

Такая своеобразная функциональная селективность арипипразола в отношении активации разных дофаминергических внутриклеточных сигнальных каскадов, идущих вниз от  $D_2$  рецептора (по сравнению с тем, как это делает их эндогенный агонист – дофамин) – гораздо лучше, чем сам по себе факт парциального агонизма арипипразола по отношению к  $D_2$  подтипу дофаминергических рецепторов, объясняет как то, что для проявления антипсихотического действия арипипразола необходим очень высокий процент занятости им  $D_2$  рецепторов стриатума (выше 90%), так и то, что, несмотря на столь высокий процент оккупации арипипразолом  $D_2$  рецепторов стриатума, он вызывает очень мало ЭПС (не считая акатизии), и практически никогда не вызывает НИДС [15; 17; 19].

Кроме того, функциональная селективность арипипразола в отношении активации разных дофаминергических внутриклеточных сигнальных каскадов – означает также и то, что способность арипипразола регулировать дофаминергическую нейротрансмиссию в разных областях ГМ и восстанавливать её нормальный баланс – зависит не только от исходного уровня активности дофаминергической системы в данной конкретной области ГМ (например, дофаминергической гиперактивности в мезолимбическом нервном пути при продуктивной симптоматике и, напротив, гипофункции дофаминергической системы в префронтальной коре и в эмоциональных центрах лимбической системы при когнитивной дисфункции, при негатив-

ной и/или депрессивной симптоматике) – но и от того клеточного микроокружения, в котором экспрессируются  $D_2$  дофаминовые рецепторы в той или иной области ГМ [15; 17; 19].

Такая нейроанатомическая избирательность связывания арипипразола с  $D_2$  дофаминергическими рецепторами в определённых областях ГМ, при сравнительном «игнорировании» им возможности связывания с  $D_2$  рецепторами других областей ГМ, обусловленная его вышеописанной функциональной селективностью к разным внутриклеточным дофаминергическим каскадам – опять-таки, потенциально может способствовать повышению его терапевтической эффективности (за счёт относительно избирательного связывания с  $D_2$  рецепторами «только там, где надо»), при одновременном снижении риска развития ряда ПЭ, таких, как ЭПС, НИДС и гиперпролактинемия (за счёт сравнительно слабого связывания арипипразола с  $D_2$  рецепторами «там, где не надо», то есть там, где клеточное микроокружение не столь подходящее для связывания) [15; 17; 19].

Патогенетические механизмы развития КН и негативной симптоматики при шизофрении и других РШС весьма сложны. Их нельзя сводить к одной лишь только недостаточности дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре у пациентов с шизофренией и РШС. В патогенезе как КН, так и негативных симптомов шизофрении и РШС участвует великое множество и других нейромедиаторов, причём как через прямые, так и через косвенные механизмы [20].

Тем не менее, коррекция, благодаря парциальному агонизму арипипразола к  $D_2$  и  $D_3$  подтипам дофаминовых рецепторов, исходно имеющейся у пациентов с шизофренией и РШС гипофункции дофаминергической системы в префронтальной коре – может способствовать как более эффективному лечению свойственных шизофрении и РШС специфических КН, так и более значительной редукции негативной симптоматики шизофрении и РШС, по сравнению с более традиционными подходами к лечению этих заболеваний [10; 20].

Снижение же риска развития ожирения, СД 2-го типа, дислипидемии, гиперхолестеринемии или МС при назначении арипипразола (как в монотерапии, так и в качестве адъюванта или корректора метаболических и эндокринных нарушений в дополнение к какому-либо другому АП) – связывают в большей мере с особенностями воздействия арипипразола на серотонинергические, а не на дофаминергические системы ГМ [10; 21].

Так, одной из причин относительно высокого риска развития ожирения, СД 2-го типа, дислипидемии и других метаболических нарушений, включая самую тяжёлую их форму (развёрнутую картину МС) при приёме таких АП-2П, как клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон – считают их высокое сродство к серотониновым рецепторам подтипа  $5\text{-HT}_{2C}$  [10; 16; 21].

Это рецепторное свойство данных препаратов как само по себе, так и – особенно – в сочетании с сильной  $H_1$  гистаминоблокирующей и/или М-холиноблокирующей активностью, тоже свойственной этим препаратам – приводит к резкому повышению аппетита, к появлению избирательного влечения к сладкому, и одновременно – к сниже-

нию чувствительности периферических тканей к инсулину. Всё это, вместе взятое, закономерно приводит к развитию ожирения и неблагоприятных метаболических сдвигов при длительной терапии данными АП. Конкретно в случае оланзапина и клозапина (но не в случае кветиапина или рисперидона) проблема усугубляется ещё и наличием у них сильной 5-НТ<sub>3</sub> блокирующей активности, которая блокирует нормальную рвотную реакцию на переизбыток и тем самым способствует развитию патологической прожорливости [10; 16; 21].

Между тем, арипипразол, в отличие от всех упоминавшихся выше АП-2П, обладает весьма умеренным сродством к 5-НТ<sub>2C</sub> подтипу серотониновых рецепторов, практически не связывается с 5-НТ<sub>3</sub> серотониновыми рецепторами (поэтому, в отличие от клозапина и оланзапина, арипипразол не блокирует нормальную рвотную реакцию на чрезмерное переизбытие и не ассоциируется с развитием патологической прожорливости или компульсивного переизбытия), и, как мы уже указывали ранее, не обладает клинически значимым связыванием с Н1 гистаминовыми или М<sub>1-5</sub> мускариновыми холинергическими рецепторами [10; 16; 21].

Эта совокупность рецепторных свойств арипипразола клинически транслируется в то, что он обладает весьма низким риском вызывания при длительном его приёме клинически значимого повышения аппетита, увеличения массы тела, сонливости и седации, ожирения и неблагоприятных метаболических сдвигов (дислипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, нарушения толерантности к глюкозе, СД 2-го типа или МС) и связанного с этим повышения риска развития ССЗ [10; 16; 21].

Кроме того, в механизме действия арипипразола при шизофрении и других РШС важно ещё и его влияние на экспрессию различных нейротрофических факторов (НТФ), в частности, BDNF, и на процессы нейропластичности и нейрогенеза. В самом деле, достаточно давно было показано, что длительное лечение любыми антагонистами D<sub>2</sub> дофаминовых рецепторов (будь то АП-1П или АП-2П – в этом отношении исследования не нашли особой разницы между галоперидолом и оланзапином) – приводит к постепенному уменьшению размеров ГМ (к его атрофии) и к ускорению потери серого вещества мозга, к истончению слоя коры ГМ и уменьшению размеров структур лимбической системы и гиппокампа. Эти неблагоприятные процессы и без того имеют место быть при шизофрении и аффективных расстройствах [10, 22].

В то же время арипипразол, благодаря своей парциальной агонистической активности по отношению к D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> подтипам дофаминовых рецепторов и своей способности восстанавливать дофаминергическую нейротрансдукцию в тех областях ГМ, где она исходно понижена или дефицитна – способен, подобно полным D<sub>2</sub> агонистам, таким, как прамипексол, повышать секрецию BDNF и других НТФ, активировать нейрогенез и нейропластические процессы в гиппокампе и структурах лимбической системы, тормозить прогрессирование атрофии различных структур ГМ при шизофрении, РШС и аффективных расстройствах [10; 22].

Эта особенность действия арипипразола на нейрогенез и нейропластичность, выгодно отличающая его как от АП-1П, так и от АП-2П – представляет собой тот важный

защитный механизм, который способствует повышению устойчивости ГМ к неблагоприятным стрессовым воздействиям – устойчивости, которая резко нарушена у пациентов с шизофренией и другими РШС (что и способствует рецидивам заболевания на фоне психоэмоционального стресса, недосыпания, переутомления, интоксикаций, интеркуррентных инфекций и т.п.) [10; 22].

Действительно, Йошимура с соавторами показали, что длительное лечение арипипразолом пациентов с первым эпизодом шизофрении повышает уровень BDNF и NGF в плазме крови этих пациентов и ассоциируется с более выраженным сохранением массы ГМ и толщины префронтальной коры через 5 лет, по сравнению как с отсутствием лечения, так и с лечением другими АП (АП-1П или АП-2П) [23].

### Фармакокинетика арипипразола

Арипипразол подвергается активной биотрансформации в печени, главным образом путём дегидрирования, гидроксирования и N-деалкилирования, при участии изоферментов цитохрома P450 3A4 и 2D6 [24].

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) перорального арипипразола – очень большой. Он подвержен значительным индивидуальным вариациям. Он колеблется от 58 до 78 часов (в среднем 70 часов), у пациентов с нормальным печёчным метаболизмом по CYP2D6. У тех же пациентов, которые являются генетически медленными метаболиторами по CYP2D6, T<sub>1/2</sub> арипипразола значительно удлиняется, и может достигать 140 часов [10; 25].

С одной стороны, такой большой T<sub>1/2</sub> перорального арипипразола обуславливает замедленное достижение им стабильной равновесной концентрации (C<sub>ss</sub>) в плазме крови. Для этого может потребоваться до 14 дней постоянного приёма арипипразола в фиксированной дозе. Это является, наряду с особенностями механизма действия арипипразола, одной из причин сравнительно медленного развития его терапевтического эффекта, а также одной из причин сложностей с подбором начальной дозы арипипразола и нередкого обострения продуктивной психопатологической симптоматики в начале терапии им, когда его стабильная равновесная концентрация в плазме крови (C<sub>ss</sub>) ещё не достигнута [10; 25].

С другой же стороны, большой T<sub>1/2</sub> перорального арипипразола, наряду с высоким его сродством к дофаминовым D<sub>2</sub> рецепторам (он обеспечивает 90–95%, до 98%, занятости D<sub>2</sub> рецепторов стриатума уже при малых и средних его дозах) и медленным их освобождением, обуславливает важное преимущество лечения арипипразолом у пациентов с недостаточной приверженностью к соблюдению режима терапии – а именно, то, что один-два случайных пропуска ежедневного приёма арипипразола, как правило, не приводят к немедленному обострению продуктивной психопатологической симптоматики (в отличие от того, что может наблюдаться при случайном одно-двукратном пропуске приёма многих других АП) [10; 25].

Единственным активным метаболитом арипипразола является дегидро-арипипразол. Концентрация этого активного метаболита в плазме крови составляет в среднем 40% от стабильной равновесной концентрации самого арипипразола в плазме крови (C<sub>ss</sub>) [10; 25].

## Режим дозирования арипипразола при шизофрении и других расстройствах шизофренического спектра

Лечение арипипразолом при шизофрении и других РШС, в отличие от лечения этих же заболеваний многими другими АП, рекомендуется начинать не с подбора минимальных эффективных доз, а сразу с применения его средних терапевтических доз. Связано это с тем, что при применении малых доз арипипразола и/или при их постепенном наращивании – вероятность развития инициального психомоторного возбуждения, инициальной бессонницы и/или тревоги, отказа от дальнейшей терапии арипипразолом, а также вероятность обострения продуктивной психопатологической симптоматики в начале терапии арипипразолом значительно выше, а также с большим  $T_{1/2}$  арипипразола, с замедленным достижением стабильной концентрации его в крови ( $C_{ss}$ ), и со сравнительно медленным развитием его терапевтического эффекта [10; 26].

Вероятность развития острой акатизии при малых дозах арипипразола также парадоксально выше, чем при средних его дозах. Возможно, это связано с тем, что арипипразол в малых дозах в недостаточной степени оккупирует  $5\text{-HT}_{1A}$  серотониновые рецепторы, высокая степень занятости которых ассоциируется с уменьшением ЭПС и акатизии [10; 26].

У взрослых пациентов с шизофренией и ШАР в остром психотическом состоянии терапию арипипразолом обычно рекомендуется начинать сразу с 10 или 15 мг/сут (иногда – сразу с 20 мг/сут), в зависимости от тяжести исходного психического состояния на момент начала терапии [10; 26].

В дальнейшем, при необходимости, в зависимости от переносимости препарата конкретным пациентом и от наличия достаточного терапевтического эффекта от его применения у данного конкретного пациента, доза арипипразола может быть либо увеличена с исходных 10–15 мг/сут до 15, 20 или максимально 30 мг/сут, либо, напротив, уменьшена с исходных 15–20 мг до 10 или 15 мг/сут, соответственно [10; 26].

С учётом большого  $T_{1/2}$  арипипразола и связанного с этим замедленного достижения стабильной концентрации его в плазме крови, а также с учётом замедленного развития его терапевтического эффекта (в силу особенностей его механизма действия) – повышение его дозы, как правило, не должно производиться ранее, чем через 2 недели постоянного приёма текущей дозы, даже если эффект её «кажется недостаточным» и вследствие этого у врача или у пациента возникает искушение увеличить дозу арипипразола раньше этого срока [10; 26; 27].

При пероральном применении для длительной профилактики рецидивов шизофрении и ШАР рекомендуемые как начальные, так и целевые дозы арипипразола обычно составляют 10, 15 или, реже, 20 мг/сут. Максимальная доза арипипразола при длительном противорецидивном лечении шизофрении и ШАР, как и в случае купирующей терапии острых психозов, составляет 30 мг/сут [10; 26; 27].

При этом следует особо подчеркнуть, что в силу особенностей рецепторного профиля арипипразола (95–98% занятости  $D_2$  дофаминовых рецепторов стриатума уже при малых дозах) – стратегия превышения его дозы сверх инструкционного максимума (30 мг/сут) в случае резистент-

ности пациента к его стандартным дозам и отсутствия данных о том, что пациент является быстрым метаболитом арипипразола – та стратегия, которая довольно хорошо работает с такими АП, как оланзапин (для которого в литературе имеются данные об успешном превышении доз вплоть до 60 мг/сут в резистентных случаях) или кветиапин (для которого в литературе имеются данные об успешном применении вплоть до 1600 мг/сут при резистентности) – с арипипразолом не работает [10].

В 2021 году были опубликованы данные небольшого систематического обзора и мета-анализа исследований, посвящённых нахождению наиболее оптимальной дозы арипипразола для коррекции негативной и когнитивной симптоматики шизофрении (именно для этих субдоменов симптоматики чрезмерное завышение доз АП часто оказывается вредным для достижения терапевтического эффекта). В этот мета-анализ вошли 3 таких исследования. В них арипипразол использовался в дозах от 2 до 30 мг/сут [4].

На построенном авторами этого мета-анализа графике кривой «доза-эффект в отношении негативной и когнитивной симптоматики» видно чёткое плато эффекта в районе 11,9 мг/сут (то есть, округляя, в районе 10 мг/сут), с последующим перегибом вниз (то есть со снижением эффективности в отношении данных субдоменов симптоматики) при дозах выше 15 мг/сут (то есть при дозах 20 или 30 мг/сут). На основании этого авторы данного мета-анализа заключили, что дозы арипипразола выше 10–15 мг/сут, как минимум, не более (а возможно, что и менее) эффективны в отношении купирования именно негативной и когнитивной симптоматики шизофрении, чем стандартные 10 или 15 мг/сут [4].

Таким образом, как и в случае со многими другими АП, для арипипразола тоже существуют данные о том, что дозы выше среднетерапевтических (которыми в случае арипипразола принято считать дозы 10 или 15 мг/сут), то есть дозы 20 или 30 мг/сут – в целом не ассоциируются с повышением его общей или антинегативной терапевтической эффективности, как в остром купирующем лечении шизофрении, так и в длительной профилактике рецидивов, по сравнению с его стандартными дозами (10 или 15 мг/сут) – зато такие его дозы могут ассоциироваться с повышением риска развития разнообразных ПЭ [10; 26; 27].

Тем не менее, несмотря на наличие таких данных, в реальной клинической практике арипипразол иногда вводят сразу в более высокой дозе, чем рекомендуемые производителем препарата 10 или 15 мг/сут (т.е. сразу в дозе 20 или 30 мг/сут), или же увеличивают его дозу раньше, чем через 2 недели. Нередко это связано не с клинической необходимостью, а со стремлением врача как можно быстрее добиться терапевтического эффекта, и как можно быстрее выписать пациента из стационара (каждый день госпитализации в условиях западных стран стоит очень дорого) [10; 26; 27].

Вместе с тем, серия недавних исследований показала, что использование с самого начала доз арипипразола, превышающих 15 мг/сут (т.е. 20 или 30 мг/сут), или быстрое наращивание дозы арипипразола сверх этого уровня – возможно, может быть более эффективным в отношении купирования острого рецидива шизофрении, по крайней

мере у части пациентов и по крайней мере в отношении быстроты редукции именно продуктивной (позитивной) психопатологической симптоматики, но не в отношении негативной и когнитивной симптоматики [28].

По дозированию арипипразола при шизофрении у детей исследований сравнительно мало (не во всех странах мира вообще признаётся существование такого отдельного диагноза, как «детская шизофрения»). Тем не менее, поскольку арипипразол официально одобрен FDA для устранения симптомов агрессивности, раздражительности или стереотипий и навязчивостей у детей с РАС, начиная с 2 лет, то при лечении детей с шизофренией можно, по аналогии, ориентироваться на предписанный в инструкции к арипипразолу режим дозирования для детей с РАС от 2 до 12 лет [26; 27].

Согласно инструкции производителя препарата, детям в возрасте от 2 до 12 лет арипипразол назначают в дозах от 2 мг/сут до 10 мг/сут, сообразно возрасту и массе тела ребёнка, характеру подлежащей лечению психической патологии, тяжести психического состояния ребёнка, индивидуальной переносимости и терапевтического эффекта. В последующем начальная доза арипипразола может быть, при необходимости, увеличена вплоть до 10 мг/сут (при недостаточной эффективности меньших его доз и сравнительно хорошей его переносимости), или, напротив, уменьшена вплоть до 2 мг/сут или до полной отмены препарата (например, при плохой его переносимости, выраженных ПЭ, или по миновании клинической необходимости в дальнейшем приёме арипипразола) [26; 27].

Режим дозирования арипипразола у подростков от 12 до 18 лет с шизофренией, ШАР и другими РШС – в целом не отличается от такового у взрослых (старше 18 лет) с такими же заболеваниями. Однако при подборе дозы арипипразола у подростков с этими заболеваниями необходимо всё же учитывать возраст и массу тела подростка, индивидуальную переносимость пациентом данного препарата, а также вопросы безопасности долгосрочной терапии высокими дозами любых АП (в частности, повышение риска развития ПД с увеличением кумулятивной дозы АП за жизнь) [10; 26; 27].

### **Оценка клинической эффективности и безопасности применения арипипразола в лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра**

В опубликованном в 2014 году Кокрановском систематическом обзоре и мета-анализе, посвящённом изучению вопроса о сравнительной эффективности и безопасности арипипразола в сопоставлении с другими АП-2П и АП-3П при лечении шизофрении, ШАР и других РШС – было показано, что арипипразол при этих заболеваниях сопоставим по эффективности с рисперидоном (который считается эталоном сравнения среди АП-2П, подобно тому, как галоперидол обычно считают эталоном сравнения среди АП-1П), и что арипипразол, по-видимому, несколько эффективнее зипрасидона в отношении купирования как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении [2].

Кроме того, арипипразол, согласно выводам авторов данного обзора, в среднем лучше переносится и имеет меньше ПЭ, чем такие АП-2П, как оланзапин и риспери-

дон. В частности, арипипразол гораздо реже, чем оланзапин или рисперидон, ассоциировался с проявлением таких ПЭ, как сонливость, тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма сердца, тремор, повышение уровня пролактина или неблагоприятные изменения в липидном и гликемическом профилях крови [2].

Кроме того, авторы этого обзора также показали, что применение арипипразола приводит к статистически достоверно более выраженному улучшению общего качества жизни, по сравнению с применением клозапина или кветиапина (вероятно, из-за отсутствия у арипипразола склонности вызывать такие типичные для этих двух АП-2П ПЭ, как сонливость, тахикардия, ортостатическая гипотензия, повышение аппетита и прибавка массы тела, неблагоприятные изменения в липидном и гликемическом профилях крови) [2].

Применение арипипразола также ассоциировалось с более низкой частотой возникновения ЭПС, по сравнению с большинством других АП-2П и АП-3П (кроме клозапина, кветиапина и илоперидона, у которых частота возникновения ЭПС ещё ниже). Арипипразол реже и в меньшей степени вызывает повышение аппетита и прибавку массы тела, неблагоприятные сдвиги метаболических параметров, чем большинство АП-2П (особенно в сравнении с такими из них, как оланзапин, рисперидон, клозапин, кветиапин) [2].

Опубликованный годом позднее – в 2015 году – систематический обзор и мета-анализ всех имевшихся на тот момент данных об эффективности и безопасности применения арипипразола в лечении шизофрении и РШС – позволил авторам подтвердить выводы более ранних исследований о высокой эффективности и безопасности применения данного АП как в краткосрочном, так и в долгосрочном лечении шизофрении и РШС [29].

Так, в частности, авторы этого обзора констатировали, что как в краткосрочных (4–8 недель), так и в средне- и долгосрочных (26 и 52 недели) двойных слепых РКИ было достоверно установлено, что арипипразол эффективен, безопасен и хорошо переносится при лечении шизофрении, ШАР и других РШС [29].

Большинство из тех исследований, которые посвящены изучению эффективности и безопасности применения арипипразола в лечении шизофрении и РШС, и которые появились в научной литературе за время, прошедшее с момента составления нашего предыдущего обзора, посвящённого арипипразолу [30] – касаются применения при этих заболеваниях одной из двух его новейших пролонгированных инъекционных форм (арипипразола лаурооксила и/или арипипразола моногидрата).

Это не должно вызывать особого удивления, поскольку вопросы эффективности и безопасности перорального применения арипипразола в лечении шизофрении и РШС – относятся к давно разрешённым в науке вопросам. Поэтому вопросы, связанные с пероральным арипипразолом, ныне закономерно вызывают меньший интерес исследователей, чем когда-то ранее.

Тем не менее, проецируя результаты исследований других пролонгированных АП в сопоставлении с их пероральными формами, на ситуацию с арипипразолом – можно утверждать, что, если пролонгированная форма

арипипразола показала высокую степень безопасности, то у пероральной его формы она заведомо ещё выше (например, потому, что при возникновении серьёзных ПЭ на фоне перорального приёма препарата – достаточно просто прекратить его приём, тогда как в случае с пролонгированной инъекционной формой придётся достаточно долго ждать выведения препарата из организма, а также потому, что при пероральном приёме возможна организация плановых кратковременных «лекарственных каникул», снижающих риск развития поздних дискинезий (ПД)) [10].

С другой же стороны, имеющиеся данные позволяют утверждать, что пролонгированная инъекционная форма аripипразола может быть ещё эффективнее пероральной в предотвращении рецидивов шизофрении и в торможении нарастания негативной симптоматики (возможно, вследствие того, что при использовании пролонгированной инъекционной формы аripипразола легче контролировать приверженность пациента с шизофренией к лечению) [10].

Поэтому, несмотря на то, что в Россию ни одна из двух пролонгированных инъекционных форм аripипразола пока не поставляется – мы полагаем, что рассмотрение современных научных данных, посвящённых изучению эффективности и безопасности применения этих форм выпуска аripипразола – может быть небезынтесным и для практикующих врачей в России. Рассмотрим подробнее эти данные ниже.

### **Предрегистрационные исследования III фазы эффективности и безопасности инъекционного пролонга аripипразола лауроксила в лечении шизофрении**

В опубликованном в 2015 году 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ сравнивалась эффективность и безопасность двух доз инъекционного пролонга аripипразола лауроксила (441 мг и 882 мг каждые 4 недели), в сопоставлении с плацебо, в лечении острого рецидива шизофрении [31].

Все участники данного РКИ – пациенты с острым рецидивом шизофрении – были рандомизированы к получению каждые 4 недели одной инъекции глубоко в ягодичную мышцу – 441 мг или 882 мг аripипразола лауроксила, либо плацебо. Первичными конечными точками (primary endpoints) в данном РКИ были определены улучшение от исходного (до начала исследования) уровня по шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS) и по шкале общего клинического впечатления CGI-I, по сравнению с плацебо. Дополнительно исследовалось влияние аripипразола на депрессивную симптоматику в рамках шизофрении, измеренную по шкале Гамильтона HAM-D [31].

Авторы данного РКИ сумели показать, что обе исследованные дозы аripипразола лауроксила статистически достоверно эффективнее плацебо по влиянию как на позитивные, так и на негативные симптомы шизофрении, измеренные по шкале PANSS, а также по влиянию на депрессивную симптоматику в рамках шизофрении, измеренную по шкале HAM-D. Отличие от плацебо наблюдалось на сроках 2, 4, 6, 8 и 12 недель исследования, и становилось более выраженным к концу его (что логично, так как дав-

но известно, что аripипразол – сравнительно медленный АП, развёртывание эффекта которого требует от клинициста и от пациента известного терпения) [31].

Показатели шкалы общего клинического впечатления (CGI-I) в обеих дозовых группах аripипразола также были статистически достоверно лучше, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ) [31].

При этом обе исследованные дозы аripипразола лауроксила оказались в целом безопасными и хорошо переносились пациентами с острым рецидивом шизофрении. Вместе с тем, авторы данного РКИ отметили, что частота возникновения акатизии в обеих дозовых группах аripипразола была в 2 раза выше, чем этот же показатель в группе, получавшей плацебо [31].

### **Влияние аripипразола на негативную симптоматику**

Аripипразол используется в клинической практике при лечении шизофрении и других РШС уже около двух десятилетий. Тем не менее, лишь в нескольких исследованиях особое, прицельное внимание уделялось изучению влияния этого препарата на негативную симптоматику шизофрении и РШС. Вместе с тем, накопленный клинический опыт применения аripипразола в лечении этих расстройств позволяет утверждать, что аripипразол, при сопоставимой с другими АП эффективности в отношении позитивных (продуктивных) симптомов шизофрении и РШС – может быть особенно эффективным в устранении именно негативных симптомов этих расстройств [10; 29].

Так, ещё в раннем РКИ от 2008 года, в котором спектр антипсихотического действия аripипразола сопоставлялся с таковым спектром действия у стандартного АП-1П сравнения – галоперидола, аripипразол показал явное превосходство над галоперидолом в отношении влияния на негативную симптоматику шизофрении и РШС. Однако этот факт сам по себе ещё не позволяет однозначно утверждать о наличии у аripипразола какого-либо специфического антинегативного действия. Скорее, здесь речь может идти о том, что аripипразол (как и все прочие АП-2П и АП-3П), в отличие от АП-1П, при адекватных (не завышенных) дозах сам не вызывает вторичную негативную симптоматику (НИДС) и не усугубляет уже имеющуюся у пациента первичную негативную симптоматику [32].

Другое, значительно более свежее (от 2022 года), исследование на этот счёт – гораздо интереснее. В этом РКИ спектр антипсихотического действия аripипразола на разные субдомены симптоматики шизофрении и РШС сопоставлялся не с таковым спектром у АП-1П галоперидола, а с воздействием АП-2П амисульприда, которому, как известно, тоже приписывают наличие выраженных антинегативных свойств. Тем не менее, авторы этого исследования сумели показать, что аripипразол значительно превосходит амисульприд по влиянию на негативную симптоматику шизофрении и РШС [33].

Хорошо известно, что среди всех доступных на сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке АП – только клозапин, синтезированный более чем 60 лет назад, имеет статистически достоверное и неоспоримое преимущество в эффективности перед всеми прочими АП во всех доменах симптоматики шизофрении (как позитивной, так и негативной). По этой причине именно клозапин

называют «абсолютным и до сих пор непревзойдённым чемпионом, эталоном антипсихотической активности» [10; 34].

Именно клозапин по сей день является «золотым стандартом» терапии тяжёлых и полирезистентных шизофренических психозов. Он помогает от 1/3 до 2/3 из тех пациентов с шизофренией, которым не смогли помочь никакие другие АП и даже применение электросудорожной терапии (ЭСТ). Клозапин рассматривается как «самый анти-негативный и самый атипичный из всех известных ныне АП». Однако, из-за плохой переносимости и большого количества ПЭ, в том числе таких жизнеопасных, как агранулоцитоз (1%) или острый эозинофильный миокардит (1%), клозапин ныне рассматривается как препарат глубокого резерва, применяемый только при неуспешности терапии как минимум 2-мя АП-2П или АП-3П разного химического строения и как минимум одним АП-1П [10; 34].

Вместе с тем, несмотря на общую высокую антипсихотическую – и в том числе антинегативную – активность клозапина, существует немало пациентов с тяжёлыми и/или полирезистентными формами шизофрении, которые не получают достаточного облегчения позитивной и/или негативной симптоматики даже на монотерапии высокими дозами клозапина. Показано, что по крайней мере части из таких пациентов можно помочь, используя метод аугментации клозапина добавлением арипипразола, и что при этом особенно хорошо поддаётся редукции именно негативная симптоматика [10; 34].

Несмотря на то, что резко выраженные и рано развившиеся первичные негативные симптомы (так называемый «первичный дефицитарный синдром», primary deficit syndrome, который многие авторы предлагают отличать от «просто» первичной негативной симптоматики, изначально нерезко выраженной и/или постепенно развивающейся по ходу прогрессирования заболевания) – обычно рассматриваются как весьма прогностически неблагоприятное и чаще всего необратимое явление – в литературе имеется сообщение о клиническом случае 34-летней женщины с подобным «первичным дефицитарным синдромом», которой удалось помочь с помощью внутримышечных инъекций арипипразола пролонгированного действия. В течение срока примерно от 6 до 9 месяцев лечения эта женщина постепенно вернулась к своему доболезненному уровню социального и когнитивного функционирования и смогла восстановить трудоспособность [35].

Этот клинический случай, на взгляд описавших его авторов – во-первых, доказывает, что арипипразол действительно может обладать выраженным специфическим антинегативным действием, а во-вторых – показывает, что даже случаи выраженного «первичного дефицитарного синдрома» (т.е. случаи рано развившегося и ярко выраженного специфического «шизофренического дефекта личности») – вовсе не всегда следует априорно рассматривать как необратимые и/или как заведомо терапевтически бесперспективные [35].

#### **Влияние арипипразола на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией**

В рецепторном профиле арипипразола имеется несколько особенностей, которые, теоретически, должны прида-

вать данному препарату прокогнитивные свойства, то есть – способность улучшать когнитивное функционирование у пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами. В частности, важными в контексте улучшения когнитивной функции рецепторными свойствами арипипразола являются его парциальный агонизм к  $D_2$  и  $D_3$  подтипам дофаминергических рецепторов, а также его парциальный агонизм к 5-НТ<sub>1А</sub> подтипу серотониновых рецепторов [10; 36; 37].

Оба эти рецепторных свойства арипипразола способствуют повышению патологически сниженной дофаминергической активности в префронтальной коре. В случае с парциальным агонизмом к  $D_2$  и  $D_3$  дофаминовым рецепторам – этот эффект арипипразола реализуется непосредственно через их стимуляцию в префронтальной коре, а в случае с парциальным агонизмом к 5-НТ<sub>1А</sub> серотониновым рецепторам – косвенно, через снятие пресинаптического гетерорегуляторного, опосредованного 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторами, тормозящего влияния на секрецию дофамина [10; 36; 37].

Кроме того, арипипразол также является довольно высокопотентным ( $K_i=20,1$  нМ) антагонистом 5-НТ<sub>7</sub> подтипа серотониновых рецепторов. Между тем, антагонизм к этому подтипу серотониновых рецепторов косвенным механизмом приводит к повышению концентраций моноаминов (дофамина и норадреналина), а также гистамина, ацетилхолина и ГАМК, в префронтальной коре. Это ассоциируется с улучшением когнитивного функционирования, поэтому наличие у того или иного перспективного препарата сильных 5-НТ<sub>7</sub> блокирующих свойств сегодня признаётся одной из важных целей при создании новых АД и АП [10; 36; 37].

И действительно, в нескольких обсервационных исследованиях, опубликованных ещё в 2009 и 2010 годах, было показано, что применение перорального арипипразола способствует коррекции КН у пациентов с шизофренией и улучшает их когнитивное функционирование [38; 39].

Затем, в более позднем (от 2012 года) 12-недельном открытом проспективном многоцентровом исследовании было показано, что пероральный арипипразол у пациентов с шизофренией вызывает статистически достоверное ( $p<0,01$ ) значительное улучшение вербальных когнитивных функций, которое становится заметным уже начиная с 4-й недели терапии [40].

#### **Влияние арипипразола на регуляцию циркадных ритмов у пациентов с шизофренией**

Как мы уже упоминали в предыдущем разделе, посвящённом изучению влияния арипипразола на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией, этот препарат является, кроме всего прочего, высокопотентным ( $K_i=20,1$  нМ) антагонистом 5-НТ<sub>7</sub> подтипа серотониновых рецепторов. Между тем, одна из важных физиологических функций этого подтипа серотониновых рецепторов заключается в регуляции циркадных ритмов и секреции мелатонина эпифизом [10; 36; 37].

На этом основании уже достаточно давно было выдвинуто предположение о том, что арипипразол может положительно влиять на нарушенную регуляцию циркадных ритмов и секреции мелатонина у пациентов с шизофрени-

ей, БАР и депрессивными расстройствами. В частности, было выдвинуто предположение, что арипипразол может помочь устранить характерный для всех этих заболеваний «синдром позднего засыпания» (delayed sleep phase syndrome) и недостаток вечерне-ночной секреции мелатонина [10; 41; 42].

Этот, теоретически предсказанный на основании высокого сродства арипипразола к 5-НТ<sub>7</sub>, подтипу серотониновых рецепторов, нормализующий и синхронизирующий эффект терапии арипипразолом на циркадные ритмы и секрецию мелатонина у пациентов как с шизофренией, так и с аффективными расстройствами – сначала был отмечен в серии клинических случаев и подтверждён в одном небольшом пилотном открытом исследовании [10; 41; 42; 43].

А затем этот эффект арипипразола был строго доказан в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, в котором участвовали 104 клинически стабильных или находящихся в стадии ремиссии пациента с шизофренией или с аффективными расстройствами, у которых, несмотря на достижение ими ремиссии или клинической стабильности, сохранялся синдром позднего засыпания. Арипипразол эффективно сдвигал циркадные ритмы этих пациентов на более раннее время суток, устранял синдром позднего засыпания, а также способствовал повышению концентрации мелатонина в слюне, измеренной в 21:00 [10; 44].

#### ***Влияние арипипразола на эндокринные и метаболические параметры у пациентов с шизофренией и другими расстройствами шизофренического спектра***

Уже в ранних исследованиях, посвящённых изучению эффективности и безопасности применения арипипразола в лечении шизофрении, ШАР и других РШС, было зафиксировано, что арипипразол, как правило, очень хорошо переносится с эндокринной и метаболической точек зрения, и что он гораздо реже и в гораздо меньшей степени, чем большинство других АП (как АП-1П, так и АП-2П), вызывает повышение аппетита, увеличение массы тела, нарушения регуляции углеводного обмена, дислипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и гиперпролактинемию, и нередко даже снижает уровень пролактина в крови [45].

Последнее свойство арипипразола представляется очень важным при подборе длительной терапии АП у женщин, поскольку уже достаточно давно было показано, что высокий уровень пролактина в плазме крови статистически достоверно повышает риск развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и рака молочной железы (РМЖ) [46; 47].

Действительно, последние исследования показывают, что длительное назначение арипипразола, в отличие от длительного назначения многих других АП (как АП-1П, так и АП-2П) – не ассоциируется с повышением риска развития ни СПКЯ, ни РМЖ [48].

Очень важно также то, что арипипразол, в отличие от многих других АП (как АП-1П, так и АП-2П) – не склонен нарушать чувствительность тканей к инсулину (и может даже повысить её при её исходном нарушении, как это де-

лают D<sub>2</sub> агонисты типа бромокриптина), не вызывает инсулинорезистентности тканей и нарушения толерантности к глюкозе, не повышает значимо уровень глюкозы в плазме крови натощак [49].

Это свойство арипипразола особенно важно для беременных женщин с шизофренией, поскольку хорошо известно, что повышение уровня глюкозы в плазме крови и снижение чувствительности тканей организма матери к инсулину – и без того всегда закономерно происходят во время беременности. Дополнительное же негативное влияние психотропных препаратов на эти параметры может повысить риск развития гестационного СД. А это, в свою очередь, может повысить риск рождения крупного плода, а также риск связанных с этим осложнений, таких, как разрывы промежности, шейки или тела матки во время родов, необходимость в экстренном кесаревом сечении и т.п. [50].

Говоря о применении арипипразола у беременных женщин с шизофренией, следует отметить также, что арипипразол обладает высоким уровнем эмбриологической и тератологической безопасности. В нескольких исследованиях было показано, что применение арипипразола у беременных, как в пероральной форме, так и в форме пролонгированного препарата для внутримышечных инъекций – не ассоциируется с повышением риска врождённых дефектов развития плода или с повышением риска неврологических расстройств у новорождённых, и в то же время – достаточно надёжно предотвращает рецидивы психоза, нередко случающиеся именно в период беременности или в раннем послеродовом периоде [51; 52].

Задолго до этого, в доклинических исследованиях на животных, было показано, что арипипразол даже в тех дозах, которые в пересчёте на человека в десятки раз превышают клинически применяемые у человека дозы – не вызывает у беременных самок крыс и мышей каких-либо пороков развития плода, а в культурах клеток не проявляет мутагенных или генотоксических свойств [51; 52].

Арипипразол в дозах от 5 до 20 мг/сут не только сам снижает уровень пролактина в плазме крови при его применении в режиме монотерапии (или, как минимум, не приводит к клинически значимому повышению), но и обладает способностью нормализовывать патологически повышенный уровень пролактина в плазме крови при его добавлении к другому АП [10; 53; 54].

На этом основании, стратегия комбинирования относительно низких или средних доз арипипразола с каким-либо другим АП – была предложена для коррекции гиперпролактинемии, вызванной применением этого другого АП [10; 53; 54].

Такая стратегия имеет смысл в тех случаях, когда пациента почему-либо невозможно или не удаётся полностью перевести на монотерапию одним только арипипразолом, а одновременное с каким-либо другим АП применение D<sub>2</sub> агонистов (таких, как бромокриптин или каберголин) с целью коррекции гиперпролактинемии у этого же пациента оказывается неэффективным, нецелесообразным, затруднительным или невозможным (например, из-за плохой переносимости данным конкретным пациентом нередко вызываемой D<sub>2</sub> агонистами тошноты и гипотензии, или из-за явного снижения у него эффективности терапии

АП на фоне добавления D<sub>2</sub> агониста, и связанного с этим риска обострения психоза) [10; 53; 54].

Кроме того, арипипразол также пытались использовать в качестве адъювантного средства не только для коррекции гиперпролактинемии у пациентов, получающих какие-либо другие АП, но и для улучшения общего метаболического профиля, а также для снижения массы тела пациентов [55; 56; 57; 58].

Так, ещё в 2008–2009 годах были опубликованы данные двух открытых пилотных исследований, в которых изучалось влияние добавления арипипразола к клозапину или к оланзапину на массу тела и на метаболические параметры пациентов. В обоих исследованиях была зафиксирована статистически достоверная тенденция к снижению массы тела и улучшению гликемического и липидного профилей плазмы крови у пациентов после добавления арипипразола к клозапину или к оланзапину [55; 56].

Эти предварительные данные о возможной эффективности арипипразола в качестве корректора ожирения и метаболических нарушений у пациентов, получающих клозапин – закономерно вызвали у других исследователей интерес к более детальному изучению данного вопроса, но уже в формате РКИ [57; 58].

Так, в одном подобном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом РКИ, результаты которого были опубликованы в 2010 году, было показано, что назначение арипипразола в дозах от 5 до 15 мг/сут в дополнение к клозапину – ассоциируется со статистически достоверным значительным снижением массы тела, улучшением липидного и гликемического профилей крови пациентов, а также с редукцией патологически повышенного аппетита (особенно на сладкое) [57].

В другом, более позднем (опубликованном в 2013 году) двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ изучалось влияние добавления арипипразола к клозапину на параметры углеводного обмена у пациентов с шизофренией, длительно получающих клозапин. Авторы этого РКИ показали, что добавление арипипразола к клозапину способно улучшить некоторые параметры углеводного обмена у пациентов, получающих клозапин – в частности, чувствительность тканей к инсулину, уровень гликемии натощак, уровни фруктозамина и гликированного гемоглобина в крови [58].

На основании всех этих данных, как минимум в шести систематических обзорах, опубликованных в период с 2012 по 2016 годы и посвящённых изучению вопроса об эндокринной и метаболической безопасности применения арипипразола в длительном противорецидивном лечении шизофрении, было высказано предположение о том, что арипипразол, *возможно*, может служить корректором не только гиперпролактинемии, но и некоторых других метаболических нарушений (в частности, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, прибавки массы тела), нередко наблюдаемых при терапии другими АП, при добавлении его к этим АП [59; 60; 61; 62; 63; 64].

На данный момент пока ещё представляется весьма преждевременным делать окончательный вывод о том, что добавление арипипразола к какому-либо другому АП может служить эффективной стратегией защиты или как минимум снижения риска развития СД 2-го типа, ожире-

ния, дислипидемии, гиперхолестеринемии или МС. Вместе с тем, результаты, полученные к настоящему времени в ряде исследований, позволяют выдвинуть гипотезу о том, что такой эффект арипипразола может иметь место быть. Необходимо дальнейшее исследование вопроса о том, почему эндокринные и метаболические риски при лечении комбинациями АП, включающими в качестве одного из компонентов арипипразол, статистически значительно отличаются от таковых рисков при монотерапии многими другими обычно назначаемыми АП или другими комбинациями АП (не включающими в себя арипипразол) [21].

И хотя стратегия комбинирования арипипразола с каким-либо другим АП, с целью снижения эндокринных и метаболических рисков от применения этого АП, пока ещё остаётся спорной и недостаточно исследованной, во многом экспериментальной стратегией – то, что стратегия перевода с других АП на монотерапию арипипразолом у пациентов с уже имеющимися эндокринными и метаболическими нарушениями или с высоким риском их развития (например, по причине неблагоприятной наследственности) – является одной из наиболее оптимальных стратегий ведения таких пациентов – на сегодня уже является бесспорным [10; 65; 66; 67].

Разумеется, подвергалась тщательному исследованию также эндокринная и метаболическая безопасность новейшей пролонгированной формы арипипразола – арипипразола лауроксила для ежемесячных внутримышечных инъекций [68].

Так, в 2017 году Насралла с соавторами опубликовали результаты 52-недельного открытого сравнительного исследования метаболической и эндокринной безопасности длительного применения в монотерапии двух разных доз пролонгированного инъекционного арипипразола лауроксила (441 мг и 882 мг каждые 4 недели) для профилактики рецидивов шизофрении [68].

Это исследование по своему формату было продолжением организованного ранее этими же авторами 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ по изучению эффективности и безопасности применения арипипразола лауроксила в остром, купирующем лечении шизофрении [68].

После окончания фазы РКИ, тем пациентам, у которых с помощью применения арипипразола лауроксила был достигнут положительный терапевтический эффект в отношении купирования острых симптомов рецидива шизофрении – была предложена опция бесплатного продолжения терапии арипипразолом лауроксилом уже в открытом формате (без ослепления и рандомизации) на срок ещё до 52 недель, при наличии у пациента такого желания [68].

Авторы этого исследования сумели показать, что применение арипипразола лауроксила для длительной профилактики рецидивов шизофрении – является высоко метаболически безопасным, и даже может приводить к улучшению некоторых (хотя и не всех) эндокринных и метаболических параметров, при обоих стандартных режимах его дозирования (441 или 882 мг каждые 4 недели), на протяжении, по крайней мере, 52 недель терапии [68].

У всех принявших участие в данном исследовании пациентов наблюдалось статистически достоверное ( $p < 0,01$ )

значительное снижение уровня пролактина в плазме крови, а также снижение уровня общего холестерина и триглицеридов в плазме крови, улучшение липидного профиля (соотношения фракций холестерина), уменьшение атерогенного индекса [68].

Вместе с тем, у пациентов, длительно получавших арипипразол лауроцил для профилактики рецидивов шизофрении, наблюдалось также незначительное увеличение массы тела, небольшое повышение уровня глюкозы крови натощак и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Однако эти неблагоприятные метаболические сдвиги были гораздо менее выраженными, чем те, которые были ранее зафиксированы в исследованиях метаболической и эндокринной безопасности таких АП-2П, как оланзапин, кветиапин, рисперидон, азенапин. Авторы не обнаружили клинически значимой разницы по влиянию на метаболические и эндокринные параметры или массу тела между двумя дозовыми группами арипипразола лауроцила (441 мг и 882 мг каждые 4 недели) [68].

### Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, арипипразол является родоначальником всей группы АП-3П, которые отличаются от АП-2П улучшенным профилем эндокринной и метаболической безопасности, лучшей переносимостью при длительном приёме, а также более высокой эффективностью в отношении негативной и когнитивной симптоматики шизофрении.

Арипипразол высокоэффективен и безопасен в лечении шизофрении. Он особенно эффективен в случаях с преобладанием негативной и/или когнитивной симптоматики. При этом он обладает сопоставимой с другими АП эффективностью в отношении позитивной (продуктивной) симптоматики, такой, как бред и галлюцинации, нарушения мышления, дезорганизация поведения, агрессивность.

Благодаря особенностям механизма своего антипсихотического действия, который заключается не в блокаде D<sub>2</sub> дофаминовых рецепторов мезокортикального и мезолимбического путей, а в парциальном агонизме к ним –

арипипразол практически не вызывает «традиционных» ЭПС (лекарственного паркинсонизма и острых дискинезий), хотя довольно часто вызывает акатизию (обычно легко устранимую применением липофильного β-адреноблокатора, такого, как пропранолол).

Благодаря этой же особенности механизма действия, арипипразол не вызывает повышения уровня пролактина в крови (и даже может способствовать его снижению) и не даёт ассоциированных с гиперпролактинемией ПЭ, таких, как гинекомастия, олиго- или азооспермия, импотенция у мужчин, нарушения менструального цикла вплоть до полной аменореи, фригидность, галакторея у женщин. Он также не повышает риск развития РМЖ или пролактиномы гипофиза.

Поскольку арипипразол, в отличие от многих других АП, не обладает клинически значимой тропностью к гистаминовым H<sub>1</sub> и серотониновым 5-HT<sub>2C</sub> рецепторам, то он, как правило, не вызывает повышения аппетита и прибавки массы тела, не влияет не-

мией ПЭ, таких, как гинекомастия, олиго- или азооспермия, импотенция у мужчин, нарушения менструального цикла вплоть до полной аменореи, фригидность, галакторея у женщин. Он также не повышает риск развития РМЖ или пролактиномы гипофиза.

 **РАЛОТЕКС®**  
арипипразол



свободно жить,  
не оглядываясь



Выраженный  
противорецидивный эффект  
при лечении шизофрении<sup>1-3</sup>

Максимально приемлемый  
профиль безопасности  
и переносимости<sup>4</sup>

1. Kujawa M, et al. Aripiprazole for long-term maintenance treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5 (Suppl.1): S186. 2. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R., et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J. Clin. Psychiatry*, 2003; 64: 1048–56. 3. Kane J.M., et al. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter double-blind comparison study versus perphenazine. *J. Clin. Psychiatry*, 2007; 68: 213–223. 4. Giovanni Ostuzzi, et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry*, 2022; 21: 295–307.

Регистрационное удостоверение: РУ ЛП-004452 от 12.09.2017. Полную информацию см. в инструкции по медицинскому применению. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

гativamente на метаболические параметры (уровень глюкозы в крови, чувствительность тканей к инсулину, уровень холестерина и липидный спектр крови).

Более того, есть данные о том, что добавление арипипразола к некоторым другим АП, таким, как клозапин, кветиапин или оланзапин – может служить эффективной стратегией уменьшения или коррекции вызываемых ими метаболических нарушений, и одновременно – усиливать влияние данных АП на негативную симптоматику шизофрении.

В спектре психотропной активности арипипразола, наряду с выраженным общим и селективным антипсихотическим, антинегативным, прокогнитивным и социализирующим эффектами, присутствует также выраженная антидепрессивная, антиманиакальная и нормотимическая (тимостабилизирующая) активность и способность нормализовывать циркадные ритмы и вечерне-ночную секрецию мелатонина у пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами.

С учётом того, что в рамках шизофрении и ШАР различные аффективные синдромы встречаются очень часто, а депрессивная симптоматика вообще входит в один из основных кластеров симптомов шизофрении, и того, сколь важную роль играют нарушения циркадных ритмов в общем патогенезе шизофрении и аффективных расстройств – наличие у арипипразола таких свойств является очень терапевтически ценным.

Резюмируя, мы хотим сказать, что арипипразол – это не просто «ещё один хороший АП» – это такой АП, терапевтический потенциал которого при шизофрении и других РШС часто недооценивается или незаслуженно игнорируется (отчасти вследствие таких объективных причин, как упоминавшиеся нами в более ранней статье трудности перевода на него с других АП, относительно медленное развёртывание его терапевтического эффекта, возможность иногда обострения психотической симптоматики в начале терапии им и др.). Он заслуживает более частого использования при шизофрении, ШАР и других РШС.

#### Список литературы

- Perälä J, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007;64:19-28.
- Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD006569.
- Kessler RC, et al. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2007;20:359-364.
- Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):43.
- Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr. Res*. 2011;131:101-104.
- Vermeulen J, et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med*. 2017;47:2217-2228.
- Casey AB, Canal CE. Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(6):1135-1146.
- Беккер ПА, Быков ЮВ, Морозов ПВ. Выдающиеся психиатры XX века. – М.: ИД «Городец», 2019. – 256 с.
- Lopez-Munoz F, Alamo C, Cuenca E et al. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(3):113-135.
- Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 5th Ed. Cambridge university press. 2021. 642 p. ISBN 978-1108838573.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):114-126.
- Banno K, Fujioka T, Kikuchi T et al. Studies on 2(1H)-quinolinone derivatives as neuroleptic agents I. Synthesis and biological activities of (4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy-2(1H)-quinolinone derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1988;36(11):4377-4388.
- Stelmach A, Guzek K, Rożnowska A, Najbar I, Sadakierska-Chudy A. Antipsychotic drug-aripiprazole against schizophrenia, its therapeutic and metabolic effects associated with gene polymorphisms. *Pharmacol Rep*. 2023;75(1):19-31.
- Ворсина ОП, Сапожникова ЕВ, Ярославцев РО, Троценко ИВ. Применение арипипразола (Абилифай) в терапии шизофрении и шизоаффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. Т. 11. № 1. С. 34-36.
- Simon N, Azorin JM. [Aripiprazole as dopamine partial agonist model: Basic concepts and clinical impact]. *Encephale*. 2018;44(6):558-564.
- European Medicines Agency—EMA. Abilify (aripiprazole): summary of product characteristics. 2009.
- Mailman RB, Murthy V. Third Generation Antipsychotic Drugs: Partial Agonism or Receptor Functional Selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010;16(5):488-501.
- Bartolomeis A, Latte G, Tomasetti C et al. Glutamatergic postsynaptic density protein dysfunctions in synaptic plasticity and dendritic spines morphology: relevance to schizophrenia and other behavioral disorders pathophysiology, and implications for novel therapeutic approaches. *Mol Neurobiol*. 2014;49(1):484-511.
- Urban JD, Vargas GA, Von Zastrow M, Mailman RB. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1):67-77.
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:237-260.
- Ijaz S, Bolea B, Davies S et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):275.
- Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, et al. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev*. 2008;60(3):358-403.
- Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, et al. Aripiprazole altered plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and catecholamine metabolites in first-episode untreated Japanese schizophrenia patients. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(1):33-38.
- Soria-Chacartegui P, Villalpalos-García G, Zubiaur P et al. Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone. *Front Pharmacol*. 2021;12:71940.
- Kinghorn WA, McEvoy JP. Aripiprazole: Pharmacology, Efficacy, Safety and Tolerability. *Expert Rev. Neurotherapeutics*. 2005; 5:297-307.
- Otsuka Pharmaceutical Co, L. Abilify® Prescribing Information. 2014.
- Abilify® (aripiprazole) tablets [prescribing information]. Tokyo: Otsuka America Pharmaceutical, Inc; (2020).

28. Zhu LR. Comparative analysis of the effects of different doses of aripiprazole on schizophrenia. *Worlds Latest Med Inf Dig.* (2019) 19:137-138.
29. Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 2635—2647.
30. Быков ЮВ, Беккер РА. Арипризол — уникальный антипсихотик с широким спектром применения в психиатрии: факты и перспективы. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2017; 19 (4): 30-47.
31. Meltzer HY, Risinger R, Nasrallah HA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole lauroxil in acute exacerbation of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76:085-090.
32. Irismar B, Oliveira R De, Elkins H et al. Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective. *CNS Sptr.* (2008) 14:93-102.
33. Nielsen MO, Kristensen TD, Bojesen KB et al. Differential Effects of Aripiprazole and Amisulpride on Negative and Cognitive Symptoms in Patients With First-Episode Psychoses. 2022;13:834333.
34. Clarke LA, Lindenmayer LP, Kaushik S. Clozapine augmentation with aripiprazole for negative symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(4):675-676.
35. James S, Kapugama C, Al-Uzri M. Use of Aripiprazole Long Acting Injection in Negative Symptoms of Schizophrenia. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:7912083.
36. Zajdel P, Kos T, Marciniak K et al. Novel multi-target azine sulfonamides of cyclic amine derivatives as potential antipsychotics with pro-social and pro-cognitive effects. *Eur J Med Chem.* 2018;145:790-804. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.002.
37. Bricker BA, Peprah K, Kang HJ, Ablordeppey SY. Evaluation of SYA16263 as a new potential antipsychotic agent without catalepsy. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;179:55-62. doi: 10.1016/j.pbb.2019.02.003.
38. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee JH, Lee YH, Yang SJ, et al. Effectiveness of switching to aripiprazole from atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:243-249.
39. Riedel M, Spellmann I, Schennach-Wolff R, Musil R, Dehning S, Cerovecki A, et al. Effect of aripiprazole on cognition in the treatment of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43:50-57.
40. Bervoets C, Morrens M, Vansteelandt K, Kok F, de Patoul A, Halkin V, et al. Effect of aripiprazole on verbal memory and fluency in schizophrenic patients: results from the ESCAPE study. *CNS Drugs.* 2012;26(11):975-982.
41. Tashiro T. Improvement of a patient's circadian rhythm sleep disorders by aripiprazole was associated with stabilization of his bipolar illness. *J Sleep Res.* 2017;26(2):247-250. doi: 10.1111/jsr.12496.
42. Matsui K, Takaesu Y, Inoue T, Inada K, Nishimura K. Effect of aripiprazole on non-24-hour sleep-wake rhythm disorder comorbid with major depressive disorder: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1367-1371. doi: 10.2147/NDT.S136628.
43. Omori Y, Kanbayashi T, Sagawa Y et al. Low dose of aripiprazole advanced sleep rhythm and reduced nocturnal sleep time in the patients with delayed sleep phase syndrome: an open-labeled clinical observation. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:1281-1286. doi: 10.2147/NDT.S158865.
44. Takaki M, Ujike H. Aripiprazole is effective for treatment of delayed sleep phase syndrome comorbid with schizophrenia or bipolar disorder: results of randomized controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 2021;37(4):123-124.
45. Han M, Huang XF, Deng C. Aripiprazole differentially affects mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic transmission: implications for long-term drug efficacy and low extrapyramidal side-effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(7):941-952.
46. Lee HJ, Ormandy CJ. Interplay between progesterone and prolactin in mammary development and implications for breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;357(1-2):101-107.
47. Wang M, Wu X, Chai F, Zhang Y, Jiang J. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:25998.
48. Taipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(10):883-891.
49. Taylor DM. Aripiprazole: a review of its pharmacology and clinical use. *Int J Clin Pract.* 2003;57(1):49-54.
50. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342.
51. Damkier P, Videbech P. The safety of second-generation antipsychotics during pregnancy: a clinically focused review. *CNS Drugs.* 2018;32(4):351-366.
52. Galbally M, Frayne J, Watson SJ, Snellen M. Aripiprazole and pregnancy: a retrospective, multicentre study. *J Affect Disord.* 2018;238:593-596.
53. Lee BH, Kim YK, Park SH. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(4):714-717.
54. Sheldrick AJ, Gründer G. Aripiprazole reduces serum prolactin in a woman with prolactinoma and acute psychosis. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41(4):160.
55. Chang JS, Ahn Y, Park HJ, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69: 720—731.
56. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 165—169.
57. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1115—1125.
58. Fan X, Borba CP, Copeland P, et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127: 217—226.
59. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):527-542.
60. Correll CU, Agarwal V, Cohen D, De Hert M, Nielsen J. Selective effects of individual antipsychotic cotreatments on cardiometabolic and hormonal risk status: results from a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013;39:S29-S30.
61. Tracy DK, Sendt KV, Shergill SS. Antipsychotic polypharmacy: still dirty, but hardly a secret. A systematic review and clinical guide. *Curr Psychopharmacology.* 2013;2(2):143-171.
62. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1385-1403.
63. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2015;62:38-47.
64. Galling B, Roldan A, Rietschel L et al. Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a sys-

- tematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(5):591-612.
65. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1046—1056.
66. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2013; 146: 190—195.
67. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011; 168: 947—956.
68. Nasrallah HA, Aquila R, Stanford AD et al. Metabolic and endocrine profiles during 1-year treatment of outpatients with schizophrenia with aripiprazole lauroxil. *Psychopharmacol. Bull.* 2017;47:35-43.

# Комплаенс (терапевтическое сотрудничество) в медицине: клинические, психологические и психотерапевтические аспекты (обновленная версия статьи)

Д.С. Данилов<sup>1</sup>, А.И. Слепцов<sup>2</sup>, И.А. Миненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова университетской клинической больницы №3

<sup>2</sup> Кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## Резюме

Рассматривается содержание понятия «комплаенс». Предлагается заменить англицизм «комплаенс» в русском языке термином «терапевтическое сотрудничество». Оценивается роль терапевтического сотрудничества в эффективности лечебного процесса. Анализируется взаимосвязь между качеством терапевтического сотрудничества и психологическими, клиническими, терапевтическими, социальными факторами, особенностями организации медицинской помощи. Обобщаются данные об эффективности современных методов оптимизации терапевтического сотрудничества. Обсуждается качество терапевтического сотрудничества при разных заболеваниях. Приводятся рекомендации повышения его качества при сердечно-сосудистых, хронических инфекционных, онкологических, кожных, нервных и психических болезнях, у детей и пожилых больных

**Ключевые слова:** комплаенс, терапевтическое сотрудничество, приверженность лечению, согласие с лечением, механизмы формирования, методы оптимизации, внутренние болезни, инфекционные болезни, злокачественные новообразования, кожные болезни, нервные болезни, психические расстройства, дети, пожилые больные, Федеральный закон о внесении изменений в Федеральный закон «О государственном языке Российской Федерации» № 52-ФЗ.

**Для цитирования:** Д.С. Данилов, А.И. Слепцов, И.А. Миненко. COMPLIANCE (ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО) В МЕДИЦИНЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБНОВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ СТАТЬИ). Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 2: 35–44.

## Compliance (therapeutic cooperation) in medicine: clinical, psychological and psychotherapeutic aspects (updated version of the article)

D.S. Danilov<sup>1</sup>, A.I. Sleptsov<sup>2</sup>, I.A. Minenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.S. Korsakov Psychiatric Clinic of University Clinical Hospital Three and

<sup>2</sup> Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russian Federation, Moscow.

## Abstract

The content of the compliance's concept is considered. It is proposed to replace the anglicism "compliance" in the Russian language with the term "therapeutic cooperation". The role of therapeutic cooperation in the effectiveness of the treatment process is assessed. The interrelation between the quality of therapeutic cooperation and psychological, clinical, therapeutic, social factors, peculiarities of the organization of medical care is analyzed. The data on the effectiveness of modern methods for optimizing therapeutic cooperation are summarized. The quality of therapeutic cooperation in various diseases is discussed. Recommendations are given to improve its quality in cardiovascular, chronic infectious, oncological, skin, neurological and mental diseases, in children and elderly patients.

**Key words:** compliance, therapeutic cooperation, adherence to treatment, concordance with medication, formation mechanisms, optimization methods, internal diseases, infectious diseases, malignant neoplasms, skin diseases, neurological diseases, mental disorders, children, elderly patients, Federal Law on Amendments to the Federal Law "On the State Language of the Russian Federation" No. 52-FL.

**For citation:** D.S. Danilov, A.I. Sleptsov, I.A. Minenko. COMPLIANCE (THERAPEUTIC COOPERATION) IN MEDICINE: CLINICAL, PSYCHOLOGICAL AND PSYCHOTHERAPEUTIC ASPECTS (UPDATED VERSION OF THE ARTICLE). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 2: 35–44.

## Предварительное замечание

Настоящая статья представляет собой обновленную версию лекции<sup>1</sup>, опубликованной в 2008 г. В то время автор планировал разместить ее в медицинском журнале, материалы которого охватывали широкую аудиторию врачей разных специальностей. Однако главный редактор «Психиатрии и психофармакотерапии» П.В. Морозов отговорил автора от этой идеи и предложил для публикации площадку своего журнала. Издательская прозорливость П.В. Морозова подтвердилась временем. За 15 лет статья заняла второе место по цитируемости среди всех статей журнала [1, 2]. Авторы надеются, что обновленный вариант лекции вызовет не меньший интерес у читателя, чем первоначальная версия, в том числе потому, что в совре-

менных реалиях содержание статьи получило новое звучание (см. ниже). Настоящая публикация посвящается памяти профессора П.В. Морозова, многие годы поддерживавшего профессиональный путь одного из авторов. Авторы искренне надеются, что статья откроет дорогу в научный мир соавтору, делающему первые шаги в профессии.

## Понятие «комплаенс» («терапевтическое сотрудничество»)

До середины XX в. в медицине преобладал принцип патернализма. При назначении лечения предполагалось, что каждый больной будет неукоснительно исполнять предписания врача. Действительно, большинство пациентов

<sup>1</sup>См.: Данилов Д.С. COMPLIANCE в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты). Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (1): 13-20 (представлена в открытом доступе – [https://www.researchgate.net/publication/312275206\\_Compliance\\_in\\_medicine\\_and\\_methods\\_of\\_its\\_optimization\\_clinical\\_psychological\\_and\\_psychotherapeutic\\_aspects](https://www.researchgate.net/publication/312275206_Compliance_in_medicine_and_methods_of_its_optimization_clinical_psychological_and_psychotherapeutic_aspects)).

соблюдали рекомендации врачей, авторитет которых был велик. Однако постепенно ситуация изменилась и внимание медицинского сообщества все чаще стали привлекать случаи несоблюдения больными полученных рекомендаций. В этой связи в 1976-1979 гг. D. Sackett и R. Haynes [3, 4] дали определение понятию «комплаенс», после чего оно стало неотъемлемой частью оценки эффективности лечебного процесса в повседневной клинической практике и при проведении научных исследований. В российской медицине интерес к проблеме комплаенса возник несколько десятилетий назад в связи с общественно-правовыми изменениями и в процессе интеграции с достижениями зарубежной науки.

Значение англицизма «комплаенс» и сходных с ним понятий нуждается в пояснении в связи с отсутствием единого понимания терминологии. Понятие «комплаенс» (буквально с англ. «compliance» – «уступчивость», «податливость») определяется как мера, характеризующая правильность выполнения больным рекомендаций врача: лекарственного лечения, нелекарственных процедур, изменения образа жизни и т.д. Также используется термин «приверженность лечению» (англ. adherence to medication). Зарубежные авторы (особенно в Великобритании) все чаще применяют понятие «согласие с лечением» («concordance with medication»). Значение перечисленных англицизмов (комплаенс, приверженность лечению, согласие с лечением) неравнозначно. Понятие «комплаенс» наделено ярким оттенком патернализма, поскольку оценивает правильность соблюдения больным медицинских рекомендаций без учета его собственного отношения к лечению. Принцип партнерства, на основании которого рекомендуется выстраивать взаимоотношения врача и больного в настоящее время [5], определяет предпочтительность использования термина «согласие с лечением». Это понятие учитывает точку зрения пациента по отношению к проводимой терапии. Некоторые авторы используют понятия, трактовка которых еще более широка: «терапевтическое сотрудничество» и «терапевтический альянс». Эти термины описывают не только правильность соблюдения больными назначений врача и их согласие придерживаться медицинских рекомендаций, но и качество взаимоотношения пациентов с системой медицинской помощи (например, желание посещать медицинское учреждение, степень доверия к врачу и т.д.). Несмотря на различие семантики перечисленных понятий, в условиях повседневной клинической практики они обычно взаимозаменяемы и используются, в основном, для характеристики правильности соблюдения больным режима лекарственной терапии. Отчасти это связано с тем, что современные реалии не всегда позволяют выстраивать взаимоотношения между врачом и больным на основании партнерства из-за особенностей клинической картины или опасности некоторых заболеваний (психические расстройства, инфекции, заболевания, угрожающие жизни, и др.), культуральных особенностей определенных групп больных (в

т.ч. из-за склонности «навязывать» врачу «особое» мнение о лечении) или низкого качества организации медицинской помощи. В настоящей статье термины «комплаенс» и «терапевтическое сотрудничество» будут использованы как синонимы.

Необходимо подчеркнуть, что термин «терапевтическое сотрудничество» был предложен одним из авторов настоящей лекции в конце 00-х – начале 10-х гг. XXI в. как аналог англицизму «комплаенс» в русском языке<sup>2</sup>. В то время складывалось впечатление, что врачи-исследователи были растеряны от обилия заимствованных переводных терминов и порой использовали их некорректно по отношению к содержанию. Более того, не существовало единой точки зрения в отношении правил перевода английских заимствований на русский язык. Например, слово «compliance» переводилось как «комплаенс» и «комплайенс» или «комплайентность» и «комлаентность», а словосочетание «adherence to treatment» – как «приверженность к лечению» и «приверженность лечению». В современных реалиях [6] идея, выдвинутая в начале XXI в., о необходимости поиска в русском языке аналога англицизму «комплаенс» получила новое звучание.

### Значение качества терапевтического сотрудничества для клинической практики

Очевидно, что некомплаентное поведение больных приводит к серьезным медицинским последствиям: отсутствие или низкое качество комплаенса → недостаточная эффективность терапии → многократные пересмотры схемы лечения врачом (в случае переоценки им дисциплинированности больного в выполнении рекомендаций) → разочарование врача в успехе лечения и появление мнения о «бесперспективности» больного → дискредитация системы медицинской помощи в глазах пациента. Отсутствие терапевтического сотрудничества является одной из причин несоответствия данных об эффективности лекарственных средств, полученных в строго спланированных исследованиях, и результатов лечения, наблюдающихся в условиях повседневной клинической практики<sup>3</sup>.

По оценке Всемирной организации здравоохранения, примерно половина всех больных не соблюдают рекомендации врача [7]. Модели некомплаентного поведения различны. Больной может полностью отказаться от лечения, принимать его нерегулярно, менять или перераспределять дозу лекарственного средства. Некоторые пациенты принимают те лекарства, от которых, по их мнению, можно получить больше пользы или меньше вреда, чем от препаратов, назначенных врачом (один из вариантов самолечения). Модели некомплаентного поведения у одного больного могут меняться на протяжении жизни или в период лечения одного заболевания. Среди специалистов нет единогласия, следует ли описывать комплаенс в виде качественной бинарной характеристики (наличие или отсутствие) или он должен измеряться количественно (например, от 0% до 100%). В некоторых исследованиях предлага-

<sup>2</sup>См.: Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса). М.: Миклош. 2010, 320 с (представлена в открытом доступе – <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23846577&ysclid=lxhc8mldxu236228558>).

<sup>3</sup>См.: Данилов Д.С. Индивидуальный выбор современной психофармакотерапии шизофрении (основные принципы, обсуждение результатов клинических исследований и некоторые практические рекомендации). Психиатрия и психофармакотерапия. 2008; 10 (6): 50-57 (представлена в открытом доступе – [https://www.researchgate.net/publication/312136597\\_Individual\\_selection\\_of\\_modern\\_schizophrenia\\_psychopharmacotherapy\\_basic\\_principles\\_discussion\\_of\\_results\\_clinical\\_studies\\_and\\_some\\_practical\\_recommendations](https://www.researchgate.net/publication/312136597_Individual_selection_of_modern_schizophrenia_psychopharmacotherapy_basic_principles_discussion_of_results_clinical_studies_and_some_practical_recommendations)).

ется следующее разделение: полная приверженность, недостаточная приверженность и отсутствие приверженности терапии (больной принимает 80–90%, 60–70% и менее 60% от рекомендованной дозы препарата соответственно).

Проблема способов оценки качества комплаенса до сих пор не решена. Каждый из предложенных методов имеет недостатки (высокая стоимость, обременительность выполнения, недостаточная надежность). В строго спланированных клинических исследованиях используются: определение уровня лекарств или их метаболитов в биологических жидкостях (а иногда в иных тканях), электронный мониторинг частоты открытия емкости с лекарством (при помощи микропроцессора, вмонтированного в его крышку), подсчет числа «неизрасходованных» больным таблеток, оценка частоты обращения больного к врачу для продления рецепта. Также предложено использовать специальные шкалы и опросники. Их применение возможно у широкого круга пациентов (Drug Attitudes Inventory [8], Rating of Medication Influences Scale [9], Medication Adherence Rating Scale [10], Morisky self-report Scale [11], Beliefs About Medicines Questionnaire [12], опросник «Уровень комплаентности» [13]) или у определенных групп больных (Attitudes towards Neuroleptic Questionnaire [14], Шкала медикаментозного комплаенса [15]). В повседневной клинической практике качество терапевтического сотрудничества обычно оценивается при расспросе больного. При условии доверительной беседы врач обычно может получить данные, необходимые для оценки качества комплаенса. При возникновении сомнений в искренности больного полезно расспросить его родственников. На отсутствие комплаенса могут указывать частые пропуски больным запланированных консультаций, полная потеря контакта с ним или низкая эффективность адекватно подобранной терапии. Регулярные посещения больным врача (или консультации по телефону), активное участие больного в обсуждении вопросов лечения, его доверительное отношение к врачу обычно свидетельствуют о высоком качестве терапевтического сотрудничества.

Качество терапевтического сотрудничества зависит от комплекса различных факторов. Среди них можно выделить следующие группы: психологические особенности больного, клинические особенности заболевания, особенности терапевтической программы, социальные факторы и факторы, связанные с организацией медицинской помощи. В каждой из этих групп есть факторы, способствующие формированию комплаенса и «разрушающие» его. Факторы, определяющие качество терапевтического сотрудничества, могут усиливать или ослаблять действие друг друга.

### **Терапевтическое сотрудничество и психологические факторы**

В формировании модели терапевтического поведения больного главную роль играет тип *внутренней картины болезни*. Больной стремится к сотрудничеству с врачом и соблюдает медицинские рекомендации только при осознании факта заболевания и его последствий для здоровья, понимании того, что польза терапии перевешивает неудобства, связанные с ней. Правильная оценка больным своего состояния (гармоничный тип внутренней картины

болезни) является залогом формирования комплаенса. В этом случае значение факторов, снижающих качество терапевтического сотрудничества (плохая переносимость и длительность лечения, сложность лекарственного режима, экономические затраты и др.), значительно ослабевает. При недооценке больным тяжести заболевания или при полном отрицании болезни (гипнозогнозия, анозогнозия) установить первоначальный контакт с пациентом и объяснить ему необходимость проведения лечения достаточно сложно. Еще сложнее поддерживать терапевтическое сотрудничество и обеспечить соблюдение медицинских рекомендаций в течение всего периода лечения. Поскольку в основе гипнозогнозии лежит активизация незрелой формы психологической защиты – отрицания, этот тип внутренней картины болезни распространен среди больных молодого возраста и у взрослых пациентов с чертами психического инфантилизма. При преувеличении тяжести болезни (гипернозогнозия) больной ищет помощи врача и охотно соглашается на лечение. Однако в дальнейшем терапевтическое сотрудничество может нарушаться из-за недостаточного, по мнению больного, успеха терапии. Эта модель наблюдается в случае склонности больных к ипохондрии.

Качество терапевтического сотрудничества тесно связано с *особенностями личности* больного, в т.ч. потому, что они определяют тип внутренней картины болезни. Больные с повышенной тревожностью, чувством неуверенности, склонностью к сомнениям (тревожно-мнительные личности), как правило, точно выполняют предписания врача. Даже случайный пропуск приема лекарств приводит к размышлениям о последствиях случившегося. Однако терапевтическое сотрудничество у таких больных формируется только при условии их уверенности в профессионализме врача, доверии к нему. В противном случае, особенно при недостаточной эффективности лечения, эти пациенты обращаются к другим специалистам и часто меняют терапию. Больные с чертами ригидности, упорства в достижении цели и эгоцентризма (застревающие личности) четко следуют медицинским рекомендациям. Желание избавиться от недуга полностью охватывает их сознание. Напротив, гипертимные больные часто нарушают предписания врача из-за легкой переключаемости, неустойчивости интересов, недооценки тяжести заболевания. Улучшение состояния воспринимается ими как полное выздоровление, поэтому они часто прекращают лечение досрочно. При преобладании дистимических (гипотимических) черт пессимистической настройкой больных способствует формированию терапевтического сотрудничества вследствие переоценки тяжести своего состояния. Однако усиление пессимизма, чувства обреченности и развитие клинически очерченной депрессии, к которой склонны такие больные, приводит к обесцениванию жизни, «пониманию» безнадежности своего состояния, бесперспективности лечения и отказу от него. Больные с шизоидными чертами личности имеют особое отношение к окружающему миру, их позиция часто не совпадает с общепринятым мнением. Установить контакт с ними, вызвать их доверие непросто. Часто они предпочитают лечиться не так, как советует врач, а так, как считают правильным они сами. Среди них распространено самолече-

ние, основанное на медицинских знаниях, полученных из книг, средств массовой информации или от знакомых.

Некоторые больные отказываются от приема лекарств вследствие негативного отношения к ним («лекарства – это яд», «лекарства могут повредить здоровью», «лекарства вызывают «привыкание», «нужно лечиться природными средствами») [16]. Часто такая позиция обусловлена особенностями воспитания и *культуральными факторами* и тесно связана с мировоззрением не только самого больного, но и его родственников. Опасение вредных последствий приема лекарств заставляет больного противодействовать назначениям врача. Если же терапию все-таки удалось начать, то появление побочных эффектов укрепляет негативное отношение к лечению. В тех случаях, когда мнение больного и его близких «о вреде» лекарств совпадает, убедить пациента в ошибочности его мнения, заручившись поддержкой семьи, практически невозможно.

### Терапевтическое сотрудничество и клинические факторы

Большинство заболеваний манифестируют и протекают в виде *субъективно тягостной симптоматики*, которая обуславливает обращение больных за медицинской помощью и формирует установку на лечение. Облегчение состояния после начала терапии укрепляет доверие больного к врачу и способствует поддержанию терапевтического сотрудничества. Напротив, некоторые виды патологии развиваются исподволь и протекают *бессимптомно*, не принося больному ощутимого физического дискомфорта. В этих случаях заболевание часто выявляется случайно (например, при диспансерном осмотре) и только объективные данные свидетельствуют о необходимости лечения. В случаях бессимптомной патологии («у меня ничего не болит») уровень терапевтического сотрудничества довольно низок. После назначения врачом лечебных процедур больные обычно выполняют их недолго или уже с самого начала отвергают медицинскую помощь. Подобным образом терапевтическое сотрудничество может «разрушаться» в период качественных *лекарственных ремиссий*, во время которых больные не испытывают тягостных симптомов болезни. Только очередное обострение заставляет их вновь обратиться за медицинской помощью.

При лечении *острых патологических процессов* качество терапевтического сотрудничества более высоко, чем при терапии *хронических заболеваний*. Внезапно возникшая острая патология сопровождается резким ухудшением состояния больного и требует непродолжительного периода лечения. При острой патологии (или при обострении хронической патологии) соблюдение рекомендаций довольно строго контролируется медицинскими работниками, поскольку лечение часто проводится в стационаре. Однако необходимо отметить, что в условиях современной тенденции к сокращению сроков стационарного лечения и длительному «долечиванию» больных на дому качество терапевтического сотрудничества при острых заболеваниях может значительно снижаться. При хронической патологии низкое качество терапевтического сотрудничества обусловлено меньшей (чем при острых заболеваниях) субъективной тяжестью симптоматики (особенно в период лекарст-

венных ремиссий или при бессимптомном течении болезни), большой продолжительностью лечения и его преимущественным проведением в амбулаторных условиях.

### Терапевтическое сотрудничество и особенности терапии

Обращаясь за помощью к врачу, больной рассчитывает на быстрое улучшение состояния. Однако возможности современной медицины ограничены. В ряде случаев субъективно тягостные симптомы заболевания сохраняются долгое время, и для их ослабления необходимо продолжительное лечение. Несоответствие результатов лечения ожиданиям больного правомерно может привести к возникновению разочарования и появлению сомнения в квалификации врача и правильности проводимой терапии. Больные перестают соблюдать медицинские рекомендации («зачем принимать эти лекарства, если они не помогают»), отказываются от помощи, консультируются у новых специалистов. Таким образом, качество терапевтического сотрудничества зависит от *продолжительности лечения*. При длительной терапии оно значительно хуже, чем при краткосрочном приеме лекарств. Общее правило заключается в следующем: чем больше длительность терапии, тем хуже качество комплаенса.

Одним из основных препятствий на пути к формированию терапевтического сотрудничества является развитие *побочных эффектов* лекарственной терапии. В первую очередь это относится к неожиданным, субъективно тягостным и длительным нежелательным явлениям. Например, если после начала лечения у больного развилось сильное головокружение, о риске которого он не был предупрежден заранее, это явление правомерно вызовет испуг. В свою очередь страх возможного ухудшения состояния вследствие лечения может привести к отказу от его продолжения, по крайней мере, до следующего посещения врача. Иногда побочные эффекты терапии могут быть настолько субъективно тяжелы, что по сравнению с ними страдание от болезни воспринимается больным как меньшее зло. Большое значение имеет отношение больного к нежелательным последствиям терапии. Например, появление необильной сыпи на теле пациента, для которого внешность не имеет большого значения, не приведет к нарушению комплаенса, а пациент, фиксированный на своем внешнем виде (особенно при сверхценном отношении), скорее всего, прекратит лечение.

Важным терапевтическим фактором, влияющим на качество комплаенса, является *удобство приема лекарств*. Простота схемы лечения (небольшое число лекарств, однократный или двукратный суточный прием, удобное время приема, простой способ дозирования) способствует соблюдению больными назначений врача. Напротив, большое число различных препаратов, необходимость их приема несколько раз в день в строго определенное время, сложность дозирования часто обуславливают нарушение лекарственного режима.

### Терапевтическое сотрудничество, организация медицинской помощи и социальные факторы

Уровень организации медицинской помощи играет важную роль в формировании терапевтического сотрудниче-

ства. Качество комплаенса зависит от частоты медицинских осмотров. Описан феномен «белого халата»: больные лучше соблюдают лекарственные назначения в течение недели до посещения врача и в течение недели после него [17]. Поэтому при планировании терапевтической программы большое значение должно уделяться регулярности *диспансерного наблюдения*. В свою очередь регулярность посещений больным врача зависит от *доступности медицинской службы*. Чем проще попасть на прием (удобство расположения медицинского учреждения, небольшое время ожидания в очереди и т.д.), тем чаще больной будет обращаться за помощью. Многие пациенты ведут активный образ жизни, поэтому, назначая консультацию, нужно учитывать их жизненный стиль. Терапевтическое сотрудничество формируется лучше, если больной знает, что при необходимости может быстро связаться с врачом, например по телефону. В случае развития непредвиденного побочного эффекта такая консультация успокоит больного и предотвратит «разрушение» терапевтического сотрудничества. При беспомощности пациента, тяжелом течении заболевания, ограничивающим возможность посещения амбулатории, качество терапевтического сотрудничества будет выше при *активном патронаже* на дому врачами и медицинскими сестрами.

Большую роль в формировании комплаенса играет *качество взаимоотношений врача и больного*. Менторский стиль поведения врача полезен лишь у ограниченного числа больных. Многие больные рассчитывают не только на квалифицированную медицинскую помощь, но и на хорошие межличностные взаимоотношения. Поэтому терапевтическое сотрудничество формируется легче, если общение врача и больного построено на уважении, доверии и партнерстве [18]. Важно активное участие пациента в разработке плана терапии, учет его мнения при выборе лечения. При соблюдении этого условия у больного появляется чувство ответственности за успех терапии, и он будет лучше следовать тактике лечения, выработанной совместно.

Качество терапевтического сотрудничества зависит от *социального и семейного положения больного*. При наличии работы, активной социальной позиции, высоком уровне образования у больных формируется прочная установка на выздоровление из-за опасения потери своего статуса в связи с болезнью. Такие пациенты лучше соблюдают медицинские рекомендации, чем больные с низким социальным положением. Качество терапевтического сотрудничества выше у семейных больных, чем у одиноких пациентов. Наличие близких людей способствует осознанию больным значения своего здоровья. Некоторые больные стремятся к выздоровлению из-за нежелания быть обузой для родных. Формированию терапевтического сотрудничества способствует активное вовлечение родственников в процесс лечения. Получены данные о зависимости качества комплаенса от культуральных особенностей больных и этнического фактора [19, 20].

### **Современные подходы к формированию и повышению качества терапевтического сотрудничества**

Выявление факторов, определяющих низкое качество терапевтического сотрудничества, позволяет включить в

лечебную программу специальные методы, направленные на его коррекцию. Для достижения комплаенса рационально использовать несколько методик одновременно [16].

*Образовательные программы* основаны на предоставлении больному информации о его заболевании (проявлениях, причинах, последствиях и методах лечения), обучении распознаванию признаков болезни и необходимому терапевтическому поведению. По такому принципу построены школы больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, шизофренией и другими заболеваниями, которые создаются на базе медицинских учреждений и предполагают занятия больных (или их родственников) в группе. В зависимости от поставленных задач обучение может проводиться врачами или квалифицированными медсестрами.

*Оптимизация индивидуальной терапевтической программы* заключается в достижении лучшей переносимости лечения. При выраженной субъективной тяжести побочных эффектов, если возможно, необходимо пересмотреть терапевтическую тактику и назначить лекарства с лучшей переносимостью или препараты для коррекции нежелательных явлений. Оптимизация терапии подразумевает подбор удобного режима приема лекарств и его включение в жизненный стиль больного. Рационально использовать минимальную кратность приема (один или два раза в день) в удобное для больного время. Предпочтительно применять лекарства с длительным периодом полувыведения или их пролонгированные формы. Назначая лечение, больному необходимо предоставить понятные инструкции о схеме приема терапии (в том числе письменные). Упрощение лекарственного режима, учет распорядка дня и жизненного стиля особенно важны у социально активных больных.

Большое значение в правильности соблюдения медицинских рекомендаций имеет *формирование партнерства и доверия* между врачом и больным. Если пациент не доверяет врачу, скорее всего он не только не будет следовать рекомендациям, но и откажется от его помощи. Необходимо учитывать пожелания больного и, если возможно, использовать их при выработке тактики терапии. Важно дать понять пациенту, что его мнение имеет значение при выборе метода лечения. Соблюдение этих условий поможет сформировать у больного чувство уверенности в успехе терапии и собственной ответственности за достижение результата.

Оптимизации терапевтического сотрудничества способствуют регулярные осмотры больного при *диспансерном наблюдении*. Напоминание о предстоящем визите, например по телефону, помогает вовлечь больного в процесс взаимодействия с врачом и повышает эффективность диспансерного наблюдения. Если больной пропустил посещение врача, полезно связаться с ним и узнать о причинах пропуска визита. Посещения врача желательно назначать в удобное для больного время. При необходимости пациент должен иметь возможность внеочередного визита к врачу. В диспансерном наблюдении должны участвовать медсестры и социальные работники, в обязанности которых может входить активный патронаж больного. Регулярные посещения больным врача необходимы не только

для оценки эффективности лечения, но и для поддержания доверительных отношений, и для повторного подкрепления инструкций о приеме лекарств.

*Привлечение семьи* в лечебный процесс в ряде случаев более важно, чем применение других методов оптимизации терапевтического сотрудничества. Так, у беспомощных пациентов именно родственники могут контролировать соблюдение правильности приема лекарств. Во всех случаях большую роль играет психологическая поддержка больного, которую могут оказать близкие ему люди.

Методы *поведенческой терапии* заключаются в использовании больными специальных размеченных контейнеров, в которые в соответствии с назначенной схемой лечения раскладываются лекарства. Это значительно упрощает процедуру их приема. Можно рекомендовать больному использовать для напоминания о приеме лекарств звуковые сигналы (часов или телефона). При приеме лекарств несколько раз в неделю пациентам рекомендуется отмечать в календаре даты последнего и предстоящего приемов. Планируя схему лечения, необходимо поинтересоваться привычками и распорядком дня больного.

В широком смысле любой метод, направленный на формирование и оптимизацию терапевтического сотрудничества, включает в себя *психотерапевтический компонент*, который иногда даже более важен, чем непосредственная суть метода. Вместе с тем для формирования терапевтического сотрудничества используются специальные *психотерапевтические методики*, направленные на коррекцию внутренней картины болезни, личностных черт и механизмов психологической защиты, препятствующих формированию комплаенса. Психотерапия должна проводиться подготовленным специалистом, т.к. разрушение устойчивых защитных механизмов, которые больной «использует» для преодоления стресса, связанного с болезнью, приводит к фрустрации. Поэтому одновременно с выработкой адекватного реагирования на заболевание больной нуждается в психологической поддержке в связи с актуализацией неприятной, стрессовой информации (признание болезни). Одной из специальных психотерапевтических методик является *комплаенс-терапия* – метод психотерапии, направленный на повышение готовности к лечению психически больных [21, 22].

### **Терапевтическое сотрудничество при некоторых внутренних болезнях**

Качество терапевтического сотрудничества при *гипертонической болезни* определяется субъективной тяжестью симптомов заболевания. Самочувствие больных обычно ухудшается во время гипертонических кризов. В межкризовых периодах физический дискомфорт возникает редко, что создает ошибочное впечатление здоровья. Поэтому типичная модель терапевтического поведения часто характеризуется эпизодическим приемом лекарств при ухудшении состояния. После его стабилизации многие больные прекращают принимать лекарства и выполнять другие рекомендации врача. При бессимптомном течении гипертонической болезни большинство больных не знают о наличии заболевания. Как правило, оно выявляется случайно. В этих случаях важность лечения часто недооценивается. Более половины таких пациентов прекращают

принимать лекарства в течение года после их назначения [7]. Комплаенс к антигипертензивной терапии может нарушаться из-за развития субъективно неприятных побочных эффектов (например, сильный дискомфорт может доставлять кашель при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента). При формировании терапевтического сотрудничества важную роль играют психологические факторы. Свойственные многим больным гипертонической болезнью гипертимные черты личности препятствуют установлению прочного комплаенса. Склонность больных гипертонической болезнью к подавлению в условиях конфликта внешних форм поведения («агрессивности») препятствует вербальному выражению несогласия с врачом. Таким больным проще самостоятельно прекратить лечение, чем вступить в дискуссию со специалистом, высказав свои пожелания.

Качество терапевтического сотрудничества при *ишемической болезни сердца* также связано с тяжестью заболевания. Причиной обращения к врачу чаще всего является тягостное, мучительное состояние. При приступах стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда больные правильнее выполняют рекомендации врача, чем пациенты с малосимптомным течением болезни [16]. Однако в целом риск нарушений рекомендаций врача больными ишемической болезнью сердца довольно высок и по некоторым данным достигает 60% [23]. Отчасти это обусловлено свойственными таким больным чертами личности (установка на самоутверждение, стремление к успеху, потребность в конкуренции с окружающими, активный образ жизни). Ограничительные рекомендации (соблюдение диеты, отказ от курения и алкоголя, дозирование физических нагрузок, необходимость длительного приема лекарств) часто несовместимы с их стремлением к быстрому возвращению к привычному ритму жизни.

При всех формах сердечно-сосудистой патологии качество терапевтического сотрудничества ограничивается длительностью (пожизненностью) терапии. Оно также снижается из-за необходимости ежедневного многократного приема большого числа лекарств при наличии сопутствующих заболеваний и осложнений (гиперхолестеринемия, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения, нефропатия, энцефалопатия и др.).

Повышению качества комплаенса больных сердечно-сосудистой патологией способствует использование образовательных программ, причем наиболее эффективны групповые методы (школы больных гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца). Очень важно упростить лекарственный режим и достичь доверия больного к врачу. Большое значение имеет психотерапевтическое воздействие, направленное на нивелирование патологических особенностей, формирование новых жизненных установок и коррекцию отношения к заболеванию. Залогом высокого качества терапевтического сотрудничества является поддержка больного его близкими [20].

Больные *сахарным диабетом* нуждаются в пожизненном приеме противодиабетических средств. Рекомендации врача при этом заболевании достаточно «обременительны» для больных из-за необходимости приема лекарств (в т.ч. инсулина) несколько раз в день [16] через

строго определенные промежутки времени, соблюдения строгой диеты и контроля уровня сахара крови. Однако риск низкого качества комплаенса компенсируется эффективностью индивидуальных и групповых образовательных и обучающих программ (школы больных сахарным диабетом) и регулярностью диспансерного наблюдения. Высокое качество терапевтического сотрудничества поддерживается благодаря назначению пролонгированных форм инсулина и пероральных противодиабетических средств. Серьезным ограничением на пути к поддержанию терапевтического сотрудничества являются формирование психоорганического синдрома, развитие неврологических нарушений и нарастание беспомощности у больных на поздних стадиях заболевания. На этом этапе ответственность за правильность выполнения медицинских рекомендаций ложится на родственников больного.

### **Терапевтическое сотрудничество при злокачественных новообразованиях**

Больные онкологическими заболеваниями нарушают рекомендации врача реже, чем пациенты с другой хронической соматической патологией. Хотя часть врачей при установлении диагноза не информируют о нем пациентов, больные в большинстве случаев догадываются о тяжести своего состояния. При обнаружении опухоли больной начинает лечение в надежде на выздоровление или продление жизни несмотря на то, что лучевая или химиотерапия ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами. Поскольку лечение, как правило, проводится в стационаре, соблюдение терапии контролируется медицинскими работниками [16]. Несмотря на это, у некоторых больных качество терапевтического сотрудничества остается довольно низким. Отсутствие комплаенса может быть связано с недооценкой пациентом тяжести своего состояния (гипонозогнозия и анозогнозия на этапе «отрицания» онкологического заболевания), с развитием депрессии или с побочными эффектами терапии. На поздних стадиях болезни терапевтическое сотрудничество, как правило, высоко, т.к. паллиативная терапия (например, прием анальгетиков) облегчает мучительное состояние больного. Однако некоторые пациенты могут отказаться от проведения паллиативной лучевой терапии, химиотерапии или хирургического вмешательства. Для обеспечения высокого качества терапевтического сотрудничества необходима психологическая поддержка больного близкими и медицинскими работниками.

### **Терапевтическое сотрудничество при хронических инфекционных заболеваниях**

Формирование комплаенса при лечении ВИЧ-инфекции чрезвычайно важно, поскольку снижение дозы антиретровирусных препаратов всего лишь на 5–10% (от рекомендуемой) значительно ослабляет подавление репликации вируса и приводит к развитию его устойчивости к химиотерапии [24]. Несмотря на общеизвестный факт смертельной опасности ВИЧ-инфекции, по данным Всемирной организации здравоохранения только треть ВИЧ-инфицированных правильно выполняют медицинские рекомендации. Низкое качество комплаенса у ВИЧ-инфицированных определяется сложным режимом лекарственной тера-

пии (большое число препаратов, их многократный суточный прием), необходимостью соблюдения диеты (несовместимость лекарств с некоторыми продуктами), плохой переносимостью лечения (диарея, тошнота, рвота, периферическая нейропатия и др.). Отсутствие полноценного терапевтического сотрудничества отчасти связано с необходимостью самостоятельного приобретения дорогостоящих лекарств. ВИЧ-инфицированные сталкиваются с проблемой потери поддержки близкими и социальной изоляцией. Поддержанию комплаенса препятствует психопатологический фактор (зависимость от психоактивных веществ, патохарактерологические особенности, депрессия). Для достижения комплаенса у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходима организация постоянной психологической помощи со стороны врачей, родственников, психологов и социальных работников. Большое значение имеют программы по бесплатному обеспечению лекарствами.

*Хронические вирусные гепатиты* в большинстве долгое время случаев протекают бессимптомно. Поэтому рекомендации врачей о необходимости симптоматической или этиотропной терапии могут отвергаться больными в связи с отсутствием субъективно тягостных симптомов заболевания и незнанием его отдаленных последствий. Прекращение приема лекарств в процессе лечения обычно связано с субъективной тягостностью побочных эффектов (гриппоподобная симптоматика и др.) или с высокими затратами на приобретение лекарств. Однако при формировании первоначальной мотивации к лечению большинство больных завершают курс терапии. Поддержанию прочной установки на выздоровление способствует высокий уровень образования и социального положения. У больных наркоманией (особенно в стадии активного злоупотребления) и у пациентов с патохарактерологическими личностными особенностями комплаенс формируется редко. Даже если терапия была начата, риск ее досрочного прекращения очень высок. Поддержанию устойчивости комплаенса при лечении хронических вирусных гепатитов способствуют регулярное проведение образовательных программ и индивидуальная психологическая поддержка больного.

Высокое качество терапевтического сотрудничества при начале терапии туберкулеза определяется осознанием больным тяжести своего состояния (субъективно тягостные симптомы, осведомленность общества о последствиях болезни). Однако качество комплаенса может снижаться из-за плохой переносимости противотуберкулезной терапии и ее длительности. Соблюдению медицинских рекомендаций способствует патерналистическая система обязательного диспансерного наблюдения. Одновременно регулярность посещений больным врача приводит к формированию между ними личностных взаимоотношений, что также способствует поддержанию терапевтического сотрудничества. Труднее всего обеспечить правильное соблюдение приема лекарств у больных алкоголизмом, психическими заболеваниями и у асоциальных пациентов. В этих случаях необходим их активный патронаж или стационарное лечение, во время которого прием противотуберкулезной терапии строго контролируется медицинскими работниками.

### Терапевтическое сотрудничество при кожных заболеваниях

Основными факторами, обеспечивающими высокое качество терапевтического сотрудничества при хронических заболеваниях кожи (псориаз, экзема и др.), являются испытываемый больными физический дискомфорт (зуд) и явление внешней и самостигматизации (чувство стыда, ощущение своей непривлекательности, брезгливое отношение окружающих). Желание вылечиться особенно сильно у молодых больных и у пациентов с высоким уровнем образования и активной жизненной позицией. У некоторых пациентов, например при сверхценном отношении к своей внешности, изменение кожи играет роль сильнейшего психотравмирующего фактора. В этих случаях необходимость устранения «косметического» дефекта овладевает сознанием больного, доминирует в иерархии мотивов, подавляя другие жизненные потребности. С другой стороны, при низкой эффективности лечения и его продолжительности значимость терапевтического вмешательства в иерархии мотивов снижается. Больные «выывают» к заболеванию, «сживаются» с ним. Формирование и поддержание терапевтического сотрудничества в этих случаях возможно благодаря психологической поддержке больного.

### Терапевтическое сотрудничество при неврологических заболеваниях

Больные, перенесшие *инсульт*, часто теряют способность к самообслуживанию из-за двигательных расстройств и нарушений чувствительности. Гибель нервной ткани приводит к формированию психоорганического синдрома со снижением критики, нарушением памяти и осмысления ситуации, эмоциональными расстройствами. Поскольку стационарное лечение таких больных контролируется медицинским персоналом, то основные препятствия к достижению терапевтического сотрудничества возникают на этапе амбулаторной терапии. В этой ситуации качество комплаенса зависит от активности участия в лечебном процессе родственников больного. У одиноких больных большую роль играет патронаж медицинскими и социальными работниками. При нарушении двигательной активности у психически сохранных больных необходимо обеспечить удобство приема лекарств, например оставлять их в специальной емкости рядом с пациентом.

Многие больные *эпилепсией* охотно начинают лечение, поскольку припадки являются сильным стигматизирующим фактором. Однако необходимо учитывать, что у некоторых больных стигматизация приводит к их социальной изоляции, в т.ч. к избеганию обращения за медицинской помощью [16]. Формированию терапевтического сотрудничества способствуют характерные изменения личности больных эпилепсией (ригидность, пунктуальность, эгоцентризм), определяющие четкое выполнение рекомендаций врача. Препятствием к достижению терапевтического сотрудничества могут стать: предубеждение больных против противосудорожных средств, «меняющих психику», и развитие эпилептического слабоумия (на поздних стадиях болезни). На этапе длительной терапии необходимо обеспечить хорошую переносимость лечения

и упростить лекарственный режим. Важную роль играет активное диспансерное наблюдение.

На начальных стадиях *болезни Паркинсона* больные, как правило, четко выполняют медицинские рекомендации, поскольку двигательные расстройства затрудняют жизнедеятельность и являются стигматизирующим фактором. Улучшение состояния, наступающее после начала лечения, укрепляет терапевтическое сотрудничество. Несмотря на это, больному необходимо объяснить важность длительного приема лекарств, поскольку временное устранение симптомов заболевания может привести к возникновению ошибочного убеждения в выздоровлении. При длительном течении болезни терапевтическое сотрудничество нарушается из-за развития депрессии или нарастания беспомощности (выраженные двигательные нарушения, формирование деменции). Поэтому большое значение имеют упрощение процесса приема лекарств и вовлечение в терапевтический процесс близких больного.

### Терапевтическое сотрудничество при психических заболеваниях

При психической патологии достигнуть терапевтического сотрудничества гораздо сложнее, чем при соматических заболеваниях. У больных *психозами* отсутствует критика к своему состоянию. Попытки оказания медицинской помощи воспринимаются ими как насилие и вызывают активное противодействие. Нежелание принимать лечение может быть связано с бредовым толкованием событий: например, назначение лекарств воспринимается как «отравление». При депрессии больной может не принимать лекарства не только из-за отсутствия критики (в т.ч. из-за мыслей о бесперспективности жизни), но и из-за выраженной двигательной заторможенности (депрессивный ступор). Убедить больных самостоятельно принимать лекарства в период психоза почти невозможно, поэтому лечение проводится в стационаре. Улучшение состояния с формированием критики способствует достижению комплаенса, больные начинают принимать лекарства сами и продолжают лечение после выписки. Однако при амбулаторном лечении терапевтическое сотрудничество обычно непродолжительно. Его «разрушение» может быть связано с развитием побочных эффектов, которые особенно тяжело переносятся больными в домашних условиях, с опасением, что длительное лечение может повредить здоровью, со стигматизацией («лекарства не дают забыть о болезни»). У многих больных появляется убежденность в выздоровлении, и они прекращают контакт с врачом. Обеспечение комплаенса в период амбулаторного лечения достигается благодаря диспансерному наблюдению, активному вовлечению близких больного в лечебный процесс, образовательным программам или применению специальных психотерапевтических методик (комплаенс-терапии).

При заболеваниях, сопровождающихся развитием *слабоумия* (атрофические процессы, сосудистое поражение головного мозга и др.), возможность формирования терапевтического сотрудничества очень низка из-за нарушений памяти, осмысления ситуации, снижения критики. Больные становятся беспомощными, нуждаются в уходе. В этих случаях прием лекарств должен контролироваться

родственниками больного, которым необходимо объяснить важность лечения и дать четкие инструкции о схеме приема терапии.

При психической патологии *невротического уровня* (неврозы, невротическая депрессия, вялотекущая шизофрения) психопатологические расстройства, как правило, субъективно тяжело воспринимаются больными и оцениваются критично. Большинство таких пациентов охотно начинают лечение. Однако некоторые больные имеют предубеждение против психотропных средств, «вызывающих зависимость», «разрушающих мозг, печень». Снижение качества комплаенса также может быть связано с развитием побочных эффектов или с появлением мнения о выздоровлении. Комплаенс при расстройствах невротического уровня достигается улучшением переносимости терапии, коррекцией отношения больных к побочным эффектам, объяснением необходимости длительного лечения и формированием доверия больного к врачу.

### Терапевтическое сотрудничество в педиатрии

Восприятие заболевания ребенком ограничивается переживанием неприятных физических ощущений. Ребенок не прогнозирует последствий болезни, не может оценить пользу терапии. От окружающих он ждет помощи, которая быстро облегчит его состояние. Прием лекарств у детей контролируется их родными. Однако родственники могут столкнуться с нежеланием ребенка принимать лекарства из-за испуга перед таблеткой; прошлого опыта, когда прием лекарств вызвал неприятные ощущения («таблетка горькая»); страха инъекции. Протест против лечения проявляется детскими способами эмоционального реагирования (плач, крик) и примитивными реакциями избегания (сжимает губы, убегает, прячет лекарства). При нежелании ребенка принять лекарство необходимо использовать игровые методы. При выборе лекарства приоритет следует отдать препарату в цветной оболочке, которая должна вызвать интерес, форме драже или сиропа с приятным вкусом. Терапевтическое сотрудничество при лечении детей может нарушаться из-за несогласия их родных с рекомендациями врача: например, из-за негативного отношения к лекарствам или недоверия («лекарства вредны для здоровья», «Вы лечите не так, как нужно»). Для убеждения полезно воспользоваться помощью коллег (совместные консультации), предложить осмотр другим специалистом, заручившись его поддержкой, или отдельно побеседовать со всеми взрослыми членами семьи ребенка, чтобы определить возможного партнера для участия в лечебном процессе.

### Терапевтическое сотрудничество у больных пожилого и старческого возраста

Пожилые пациенты часто страдают несколькими заболеваниями, лечение которых проводится разными специалистами. Больные вынуждены принимать большое число лекарств в разных дозах и в различное время. Сложный режим терапии затрудняет формирование терапевтического сотрудничества. Появление побочного эффекта от приема одного лекарства может нарушить комплаенс к другим хорошо переносимым препаратам. В старческом возрасте больные часто теряют способность к самообслу-

живанию из-за снижения выносливости к нагрузкам, общего одряхления, нарушения зрения (катаракта), неврологических расстройств (парезы, нарушение функции тазовых органов), психических изменений (психоорганический синдром), патологии костной системы (перелом шейки бедра) и др. Беспомощность нарушает комплаенс даже в случае желания пациента лечиться [25]. Соблюдение режима терапии в этих случаях обеспечивается благодаря помощи близких больного или домашних сиделок. У более сохраненных больных полезно использовать специальные приспособления для приема лекарств и звуковые сигналы, напоминающие о времени их приема. Важно, чтобы лекарства хранились в доступном месте или на виду. Необходимо в понятной форме объяснить больному, как нужно принимать лекарства, предоставить четкие письменные инструкции. Поддержанию терапевтического сотрудничества способствует активный патронаж таких больных на дому.

### Рекомендуемая литература

- 1) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10339824>
- 2) [https://www.elibrary.ru/title\\_profile.asp?id=7971](https://www.elibrary.ru/title_profile.asp?id=7971)
- 3) Sackett D.L. Introduction and the magnitude of compliance and noncompliance. Compliance with therapeutic regimens (eds. Sackett D.L. Haynes R.B.). Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1976: P. 1-25.
- 4) Haynes R.B. Introduction. Compliance in Health Care (eds. Haynes R.B., Sackett D.L., Taylor D.W.). Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1979: P. 1-18.
- 5) Ястребов В.С. Проблемы патернализма и партнерства в психиатрии. Психиатрия. 2012; 4 (56); 7-13.
- 6) Федеральный закон о внесении изменений в Федеральный закон «О государственном языке Российской Федерации» от 28 февраля 2023 г. № 52-ФЗ – <http://www.kremlin.ru/acts/bank/48976>
- 7) Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2003, 212 p.
- 8) Hogan T.P., Award A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. Psychological Medicine. 1983; 13 (1): 177-183.
- 9) Weiden P., Rapkin B., Mott T. et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenics. Schizophrenia Bulletin. 1994; 20 (2): 297-310.
- 10) Thompson K., Kulkarni J., Sergejew A.A. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for psychosis. Schizophrenia Research. 2000; 42 (3): 241-247.
- 11) Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical Care. 1986; 24 (1): 67-74.
- 12) Horne R., Weinman J., Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of treatment: reliability a new method for assessing the cognitive representation of medication. Psychological Health. 1999; 14: 1-24.
- 13) Кадыров Р.В., Асриян О.Б., Ковальчук С.А. Опросник «уровень комплаентности». Владивосток: Мор. гос. ун-т. 2014, 74 с
- 14) Kampman O., Lehtinen K., Lassila V. et al. Attitudes towards neuroleptic and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire. Schizophrenia Research. 2000; 45 (3): 223-234.
- 15) Лутова Н.Б., Борцов А.В., Вукс А.А. и соавт. Метод прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии (методические рекомендации). С-Пб.: ИЦ С-Пб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2007, 25 с.
- 16) Carter S., Taylor D., Levenson R. A question of choice – compliance in medicine taking: A preliminary review (3rd ed.). London: Medicines Partnership. 2005, 101 p.

- 17) Cramer J.A., Scheyer R.D., Mattson R.H. Compliance declines between clinic visits. *Archives Internal Medicine*. 1990; 150: 1509-1510.
- 18) Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? *Международный журнал медицинской практики*. 2006; 1: 48-60.
- 19) Tucker C.M., Petersen S., Herman K.C. et al. Self-regulation predictors of medication adherence among ethnically different pediatric patients with renal transplants. *Journal Pediatric Psychology*. 2001; 26 (8): 455-464.
- 20) Byrd Ch.E. Understanding adherence to the typical anti-hypertensive treatment regimen: An expanded self-regulation theory-based prediction model. A dissertation for the degree of doctor of philosophy. Gainesville. 2004, 190 p.
- 21) Kemp R., David A., Hayward P. Compliance therapy: an intervention targeting insight and treatment adherence in psychotic patients. *Behavioral and Cognitive Psychotherapy*. 1996; 24 (4): 331-350.
- 22) Шлафер А.М. Метод комплаенс-терапии в системе лечения больных шизофренией. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. С-Пб. 2012, 26 с.
- 23) Коркина М.В., Цивилько М.А., Кисляк О.А. и соавт. Выраженность алекситимии и уровень комплайенса у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1999; 9 (4): 20-22.
- 24) Goudge J., Ngoma B., Schneider H. Adherence to anti-retroviral drugs: Theorizing contextual relationships. Johannesburg: Centre for Health Policy. 2004, 35 p.
- 25) Vik S.A., Maxwell C.J., Hogan D.B. et al. Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Canadian Journal Clinical Pharmacology*. 2005; 12 (1): 152-164.

**Сведения об авторах:**

**Данилов Дмитрий Сергеевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9589-3707>

E-mail: [danilov\\_dmitry\\_psychiatry@mail.ru](mailto:danilov_dmitry_psychiatry@mail.ru)

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. Тел.: +7 (499) 255-30-81

**Слепцов Артур Иннокентьевич** – ординатор кафедры «Спортивная медицина и медицинская реабилитация» (специальность «психотерапия») ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2752-5229>

E-mail: [arturslepcev7@gmail.com](mailto:arturslepcev7@gmail.com)

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7 (499) 248-52-58

**Миненко Инесса Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры «Спортивная медицина и медицинская реабилитация» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6766-8764>

E-mail: [kuz-inna@mail.ru](mailto:kuz-inna@mail.ru)

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7 (499) 248-52-58

# Аффективные и тревожные нарушения при патологии печени и желчных путей: эпидемиология и клинические характеристики

Р.А. Беккер<sup>1</sup>, Ю.В. Быков<sup>2</sup>, А.Ю. Быкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

## Резюме

В первой части данного цикла статей мы подробно осветили общие патофизиологические механизмы, лежащие в основе двунаправленной связи между патологиями гепатобилиарной системы и некоторыми психическими патологиями, прежде всего — аффективного и тревожного регистров. В рамках данной, второй части «печеночного» цикла — мы подробно рассматриваем имеющиеся в литературе данные об эпидемиологии коморбидности между теми или иными конкретными разновидностями хронических болезней печени (ХБП), и аффективными и/или тревожными расстройствами, а также данные о клиническом своеобразии течения аффективных и/или тревожных расстройств на фоне тех или иных ХБП и об относительном вкладе тех или иных патофизиологических механизмов в развитие такой коморбидности при конкретных ХБП.

**Ключевые слова:** цирроз печени, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени, стеатогепатит, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, эпидемиология

**Для цитирования:** Р.А. Беккер<sup>1</sup>, Ю.В. Быков<sup>2</sup>, А.Ю. Быкова<sup>2</sup>. Аффективные и тревожные нарушения при патологии печени и желчных путей: эпидемиология и клинические характеристики. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 2: 45–56.

## Affective and anxiety disorders in hepatic and biliary pathology: epidemiology and clinical features

R.A. Bekker<sup>1</sup>, Yu.V. Bykov<sup>2</sup>, A.Yu. Bykova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> David Ben-Gurion University in the Negev. 8410501, Israel, Beer-Sheva;

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310.

## Abstract

In the first part of this series of articles, we have already covered in great detail the general pathophysiological mechanisms which are probably underlying the bidirectional relationship between the pathologies of the hepatobiliary system and some mental disorders, especially affective and anxiety disorders. The current article, which constitutes the second part of our «hepato-biliary» cycle, is devoted to detailed description, analysis and discussion of the data available in the current scientific literature regarding the epidemiology of comorbidity between certain specific types of chronic liver diseases (CLD) and several affective and/or anxiety disorders, as well as data on the clinical peculiarity of the course of affective disorders in these comorbidities, and data on the relative contribution of certain pathophysiological mechanisms to the development of such comorbidity in specific CLD.

**Keywords:** liver cirrhosis, viral hepatitis, autoimmune hepatitis, alcoholic liver disease, steatohepatitis, depressive disorders, anxiety disorders, epidemiology.

**For citation:** R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova. Affective and anxiety disorders in hepatic and biliary pathology: epidemiology and clinical features. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 2: 45–56.

## Введение

В предыдущей, первой части данного цикла статей, которая была опубликована еще в 2021-м году, мы рассказывали читателю об увлекательной истории эволюции представлений человечества о тесной двунаправленной взаимосвязи между патологией печени и желчных путей, с одной стороны, и разнообразными психическими патологиями – с другой стороны [Беккер РА с соавт., 2021].

Как мы уже писали ранее, эти представления восходят своими корнями еще к Гиппократу II и к его постулату об избытке в организме «черной желчи» и об отравлении организма ею – как о первопричине «меланхолии» (или, говоря современными терминами, первопричине депрессивных состояний). Мы также упоминали о том, что позднее, уже после своего визита в Александрию и сделанных там наблюдений за вскрытием трупов умерших от суицида пациентов с «меланхолией», Гиппократ в одном из своих трудов отметил, что «черную желчь» в контексте «меланхолии» следует понимать не только в метафизическом смысле, как один из четырех основных «хуморов» тела, но и в буквальном смысле – в смысле потемнения и сгущения пузырной желчи и тенденции к образованию желчных

камней у «меланхоликов» [Беккер РА с соавт., 2021].

В рамках первой части данного цикла статей мы также подробно рассматривали современные научные данные о сложных и многообразных патофизиологических механизмах этой двусторонней связи и о существовании двунаправленной оси «печень – головной мозг» (*liver – brain axis*), или, в более поздней расширенной версии этой же теории, оси «печень – кишечник – кишечная микробиота – головной мозг» (*liver – gut – gut microbiota – brain axis*) [Беккер РА с соавт., 2021].

В данной, второй части «печеночного» цикла мы намерены представить читателю анализ и обобщение найденных нами в литературе эпидемиологических данных о распространенности аффективных и тревожных нарушений при тех или иных конкретных хронических болезнях печени (ХБП), а также данных о клинических особенностях протекания аффективных и тревожных расстройств на фоне коморбидности с теми или иными конкретными ХБП и о задействованных в каждом конкретном случае патофизиологических механизмах.

Перейдем к рассмотрению этих данных по конкретным ХБП.

## Эпидемиологические и клинические данные о коморбидности конкретных патологий гепатобилиарной системы с аффективными и тревожными расстройствами

### Цирроз печени

Цирроз печени (ЦП) – это группа этиологически различных ХБП, которые, несмотря на все различия своей изначальной этиологии, характеризуются в целом сходными тяжелыми гистологическими поражениями печеночной ткани. Эти гистологические изменения сводятся к прогрессирующему некротическому разрушению паренхимы печени, к ее частичной циклической регенерации (с последующей гибелью свежееотрегенерировавшей печеночной ткани в очередном цикле некроза и регенерации), и к постепенному замещению некротизированной паренхиматозной ткани печени соединительной тканью, которое обычно наблюдается не сразу, а после нескольких таких циклов некроза и регенерации, то есть – к постепенному развитию фиброза печени [Perng CL et al, 2014; Huang X et al, 2017].

Весь этот цикл некроза – регенерации – некроза – регенерации – фиброза, с исходом в цирроз печени как в конечное состояние, – обычно занимает порядка 6 месяцев с момента первичного воздействия какого-либо некротизирующего фактора [Perng CL et al, 2014; Huang X et al, 2017].

Именно ЦП является самым гистологически тяжелым среди всех повреждений печени. Также именно ЦП является ведущей среди всех ХБП причиной инвалидизации (утраты или снижения трудоспособности) и ведущей среди всех ХБП причиной смертности во всех странах мира, в том числе – в развитых странах, таких как США. Развитие ЦП сопряжено со значительным увеличением расходов на здравоохранение, в том числе – с увеличением расходов именно на оказание самых высокотехнологичных, самых трудоемких и самых дорогостоящих видов медицинской помощи, таких как трансплантация печени [Anderson RN, Smith BL, 2003].

Инвалидизация и смертность пациентов с ЦП остаются весьма высокими не только из-за необратимости и тяжести самого ЦП, но также и из-за многочисленных вторичных осложнений ЦП, таких как варикоз вен пищевода и связанные с этим кровотечения из варикозно расширенных пищеводных вен, нарушения в работе свертывающей и антисвертывающей систем крови и связанные с этим геморрагические или, наоборот, тромбоемболические осложнения, печеночная энцефалопатия (вплоть до исхода в печеночную кому в поздних стадиях), вторичный иммунодефицит и связанные с этим инфекционные осложнения, гипопропротеинемия и связанные с этим отеки и асцит, анемия, вторичные поражения других внутренних органов (например, гепаторенальный или гепатокардиальный синдромы), и, что особенно важно в контексте данной статьи, – из-за таких осложнений ЦП, как депрессивные и тревожные расстройства, суицидальные попытки и завершённые суициды [Huang X et al, 2017].

Действительно, во многих исследованиях сообщалось о высокой распространенности аффективных, тревожных и диссомнических нарушений, а также суицидальных тенденций, намерений и суицидальных попыток в анамнезе среди пациентов с ЦП. Сообщалось также о наличии ста-

тистически достоверной корреляции между тяжестью гистологических и/или биохимических признаков поражения печени и риском развития и тяжестью депрессивной, тревожной и/или диссомнической симптоматики у пациентов с ЦП [Singh N et al, 1997; Huet PM et al, 2000; Bianchi G et al, 2005; Pasco JA et al, 2010; D’Mello C, Swain MG, 2011; Chojnacki C et al, 2012; Nardelli S et al, 2013; Lu Y et al, 2013].

Очень важно отметить, что между наличием у пациентов с ЦП симптомов коморбидной депрессии, тревоги и/или диссомнических нарушений и снижением их общего качества жизни – существует статистически достоверная значительная корреляция [Singh N et al, 1997; Häuser W et al, 2004; Nardelli S et al, 2013; Ko F Y et al, 2013].

Кроме того, было также показано, что наличие у пациентов с ЦП симптомов коморбидной депрессии и/или тревожности – статистически достоверно коррелирует со снижением комплаентности этих пациентов к лечению патологии печени (включая не только снижение комплаентности к приему гепатопротекторов и других необходимых этим пациентам лекарств, но также и отказы от плановой трансплантации печени, и несоблюдение режима посттрансплантационного иммуносупрессивного лечения) [Singh N et al, 1997; Mullish BH et al, 2014].

Наличие подобной коморбидности тесно коррелирует также с плохими клиническими исходами лечения как собственно самой патологии печени, так и коморбидной с нею аффективной и/или тревожной патологии, и с более частыми проявлениями резистентности к проводимому психотропному и/или гепатопротективному лечению. Это не вызывает удивления в свете той роли, которую может играть воспаление в патогенезе как депрессии, так и ЦП, а также в свете изменений фармакокинетики лекарств при ЦП, трудностей с подбором эффективной дозы, наличия у пациентов с ЦП аутоинтоксикации ЦНС не обезвреженными печенью продуктами обмена (печеночной энцефалопатии), дисбактериоза кишечника и других факторов [Singh N et al, 1997; Mullish BH et al, 2014].

По разным данным, депрессивная, тревожная и диссомническая симптоматика у пациентов с ЦП встречается с частотой от 30% до 50% [Huet PM et al, 2000; Häuser W et al, 2004; Bianchi G et al, 2005; Nardelli S et al, 2013].

Среди пациентов с ЦП, страдающих коморбидными депрессивными и/или тревожными расстройствами, преобладание лиц женского пола – еще более заметно, чем среди тех пациентов, которые страдают депрессиями или тревожными расстройствами, но не имеют при этом коморбидной патологии печени. Возможно, это связано с изменениями метаболизма эстрогенов и нейростероидов (метаболитов прогестерона) на фоне тяжелых нарушений функции печени, или же с влиянием психосоциальных факторов, ассоциированных с теми стрессами, которые вызывает исполнение женской гендерной роли [Stewart SA et al, 2011; Perng CL et al, 2014].

Многие исследования, посвященные изучению распространенности депрессивных, тревожных и/или диссомнических расстройств среди пациентов с ЦП, сосредоточены на исследовании субпопуляции пациентов с ЦП именно алкогольного генеза (то есть – пациентов с алкогольным циррозом печени) [Singh N et al, 1997; Huet et al, 2000; An-

derson RN, Smith BL, 2003; Bianchi G et al, 2005; Nardelli S et al, 2013; Ko FY et al, 2013].

Результаты этих исследований, безусловно, нельзя обобщать на всю популяцию пациентов с ЦП, включая и пациентов с ЦП неалкогольного генеза, поскольку хорошо известно, что хроническое чрезмерное употребление алкоголя, злоупотребление им, а тем более – развитие алкогольной зависимости (АЗ) – сами по себе тесно коррелируют с психическими расстройствами, особенно как раз с депрессивными, тревожными и диссомническими расстройствами [Gilman SE, Abraham HD, 2001; Kuria MW et al, 2012; Perney P et al, 2012; Zhabenko O et al, 2013].

Тем не менее во множестве исследований доказано, что наличие алкогольного ЦП, а также степень биохимической и гистологической тяжести ЦП являются независимыми (в том числе – независимыми от количества и частоты употребления алкоголя и от наличия признаков АЗ) факторами риска развития коморбидной депрессии, тревоги и диссомнических нарушений [Gilman SE, Abraham HD, 2001; Kuria MW et al, 2012; Perney P et al, 2012; Zhabenko O et al, 2013].

Было также показано, что степень биохимической и гистологической тяжести ЦП значительно коррелирует не только с риском развития, но и со степенью тяжести депрессивных, тревожных и диссомнических нарушений в том числе и среди алкогольно отягощенных пациентов [Gilman SE, Abraham HD, 2001; Kuria MW et al, 2012; Perney P et al, 2012; Zhabenko O et al, 2013].

В ряде исследований было показано, что печеночная энцефалопатия и депрессия/тревога/инсомния у пациентов с ЦП могут иметь частично перекрывающиеся клинические проявления, и что они часто бывают коморбидны друг с другом. Тем не менее печеночная энцефалопатия и депрессия/тревога/инсомния у пациентов с ЦП являются принципиально различными клиническими сущностями, которые имеют разную этиологию, разные патогенетические механизмы и требуют адекватной дифференциальной диагностики и разного подхода к их лечению [Weisenborn K et al, 2001; Nardelli S et al, 2013].

Для объяснения столь высокой (от 30% до 50%) распространенности депрессивных, тревожных и диссомнических расстройств среди пациентов с ЦП было предложено несколько различных гипотез. Одна из этих гипотез предполагает, что, поскольку этиология и патогенез ЦП часто бывают связаны с воздействием алкоголя или некоторых других потенциально гепатотоксичных психоактивных веществ (ПАВ), или с хроническим инфицированием вирусом гепатита В и/или С, которые могут передаваться половым путем или через кровь (например, при инъекциях общим шприцем), – то среди тех пациентов, которые страдают ЦП на почве подобных событий, могут с повышенной частотой наблюдаться стесненные или сложные финансовые, трудовые, жилищно-бытовые или иные социальные обстоятельства. А это может предрасполагать данную когорту пациентов к развитию депрессии, тревоги и диссомнических нарушений [Singh N et al, 1997].

Другая же гипотеза заключается в том, что многие лекарства, которые обычно симптоматически назначают пациентам с ЦП, вне зависимости от этиологических причин и патогенетических механизмов поражения печени у

конкретного пациента, – например,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), которые снижают давление в системе воротной вены и тем самым способствуют профилактике развития варикозного расширения вен пищевода и/или кровотечений из уже имеющихся варикозно расширенных вен пищевода, или ингибиторы протонной помпы (ИПП), прокинетика, антациды либо блокаторы  $H_2$  гистаминовых рецепторов, которые снижают кислотность содержимого желудка и тем самым – уменьшают вероятность желудочно-пищеводного рефлюкса, развития рефлюкс-эзофагита и разъедания соляной кислотой желудка варикозно расширенных вен пищевода – сами по себе могут быть депрессогенными [Barron AJ et al, 2013].

Однако правомерность этой гипотезы оспаривается на том основании, что в недавнем большом систематическом обзоре двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященном сравнению эффективности и безопасности применения БАБ в сопоставлении с плацебо при хронической сердечной недостаточности (ХСН), – подозрения о потенциальной депрессогенности БАБ не только не подтвердились, но даже напротив – у пациентов с ХСН, получавших лечение БАБ, фактически обнаруживались сниженные показатели депрессии и тревоги, по сравнению с пациентами с ХСН из контрольной группы, получавшими плацебо [Barron AJ et al, 2013].

Аналогичные данные были получены во множестве РКИ и для пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), получавших ИПП, прокинетика, антациды и/или блокаторы  $H_2$  гистаминовых рецепторов – у этих пациентов уровни депрессии и тревоги также систематически оказывались ниже, чем у пациентов, получавших плацебо [Barron AJ et al, 2013].

Безусловно, остается ненулевая вероятность того, что для пациентов с ЦП некоторые группы препаратов, например те же БАБ или ИПП, или прокинетика, антациды, блокаторы  $H_2$  гистаминовых рецепторов, – могут оказаться потенциально более депрессогенными, чем, например, для пациентов с ХСН или с ГЭРБ соответственно. Однако это выглядит достаточно сомнительным и ничем не подкрепленным на данный момент утверждением [Barron AJ et al, 2013].

Еще одна гипотеза придает важное значение нарушениям биосинтеза и инактивации серотонина при патологии печени, и связанным с этим нарушениям центральной и периферической серотонинергической нейротрансмиссии. Действительно, толстый кишечник и ткань печени являются одними из основных, наряду с ЦНС, мест образования серотонина. Кроме того, печень играет важную роль в периферической биотрансформации и инактивации серотонина. Одновременно печень регулирует бактериальный баланс толстой кишки, за счет изменения соотношений в секреции тех или иных желчных кислот [Słomka M et al, 1991; Culafic DM et al, 2007; Chojnacki C et al, 2012].

Нарушения функции печени, характерные для ЦП, сопровождаются неблагоприятными сдвигами в профиле секреции «хороших» и «плохих» желчных кислот. Это вызывает неблагоприятные изменения в бактериальном балансе толстой кишки. А это, в свою очередь, вызывает на-

рушения энтерального биосинтеза и всасывания серотонина. Кроме того, наблюдаются также изменения во внутрипеченочном биосинтезе и печеночном катаболизме серотонина, а также нарушения центральной и периферической серотонинергической нейротрансмиссии [Słomka M et al, 1991; Culafic DM et al, 2007; Chojnacki C et al, 2012].

В 2008-м году группа российских исследователей сумела показать, что у пациентов с ЦП значительно снижается содержание серотонина в плазме крови, и что степень этого снижения коррелирует со степенью выраженности коморбидных с ЦП симптомов депрессии и тревоги (хотя для аффективных пациентов без сопутствующей патологии печени такая связь четко не установлена, и в целом принято считать, что, поскольку серотонин не проходит через ГЭБ, уровень его в периферической крови не отражает то, что происходит в ЦНС, и не может служить диагностическим или прогностическим маркером психической патологии) [Aleksieva AS et al, 2008].

Важно отметить, что один из обычно измеряемых для оценки функции печени так называемых «печеночных ферментов» – аспартатаминотрансфераза (АСТ) – принимает участие в биосинтезе многих белков острой фазы воспаления, и по этой причине сама является одним из важных маркеров и медиаторов воспаления. Ее уровень может повышаться не только при патологии печени, но и при различных внепеченочных воспалительных заболеваниях [Ko FY et al, 2013].

В свете этого не вызывает удивления то, что в одном из исследований, которое было опубликовано в 2013-м году в Китае, было показано, что уровень АСТ в крови тесно коррелирует со степенью выраженности депрессивной симптоматики у пациентов с ЦП. Это может указывать на общую патогенетическую роль фактора воспаления как в развитии собственно ЦП, так и в развитии депрессии «вообще» и депрессии на фоне коморбидного ЦП – в частности и в особенности [Ko FY et al, 2013].

Важное значение в патогенезе депрессивных, тревожных и диссомнических расстройств у пациентов с ЦП придается также нарушениям гомеостаза мелатонина и ряда нейростероидов (например, прегненолона и аллопрегнанолона) при ЦП [Rahman SA et al, 2010; Chojnacki C et al, 2012; 2013; Ruiz P, 2017].

Нарушения суточного ритма и амплитуды секреции мелатонина и нейростероидов, описанные у пациентов с ЦП, могут приводить к развитию у них нарушений циркадных ритмов, а затем – к развитию у них симптомов нарушений сна, депрессии и тревожности [Rondanelli M et al, 2013; Toffol E et al, 2014].

Важную роль в патогенезе депрессивных и тревожных нарушений при ЦП играют также психологические факторы. Ряд достаточно мучительных общих симптомов ЦП, таких как выраженная астения, анорексия, тошнота, потеря массы тела, асцит, анемия, периферические отеки, кровоточивость, или кожный зуд вследствие гиперхолестеремии, – могут резко ухудшать качество жизни пациентов с ЦП, снижать их трудоспособность, их социальную, профессиональную и бытовую адаптацию, негативно влиять на оценку ими собственного состояния здоровья и своих перспектив, и сделать их более склонными к развитию депрессивных состояний [Huet PM et al, 2000].

### **Состояние после трансплантации печени**

Многие исследования, изучающие взаимосвязи между патологией печени и психическими расстройствами, посвящены изучению распространенности психических патологий именно у пред- и пост-трансплантационных гепатологических пациентов [Goulding C et al, 2001; Rocca P et al, 2003; Martins PD et al, 2006].

Депрессивные и тревожные расстройства являются самыми распространенными среди психических расстройств как у кандидатов на пересадку печени, так и у посттрансплантационных пациентов. Распространенность этих расстройств оценивается приблизительно в 60% у предтрансплантационных пациентов и 30-40% – у посттрансплантационных [Singh N et al, 1997; Di Martini A et al, 2011].

Отсюда можно видеть, что успешная трансплантация печени является одним из эффективных методов лечения не только собственно самой патологии печени, но и связанной с нею коморбидной депрессии, так как после успешной трансплантации печени частота встречаемости депрессий снижается более чем вдвое [Singh N et al, 1997; Di Martini A et al, 2011].

Одним из важнейших факторов риска для развития посттрансплантационной депрессии – является наличие у пациента депрессии до трансплантации, а также наличие у него депрессивных расстройств в прошлом, в анамнезе (не обязательно – непосредственно перед трансплантацией). Согласно статистике, у тех пациентов, у которых наблюдалась депрессия до операции, посттрансплантационная депрессия развивается более чем в два раза чаще, чем у тех пациентов, у которых в предтрансплантационном периоде депрессии не было [Rogal SS et al, 2011; Miller LR et al, 2013].

По-видимому, имеет определенное значение также природа того поражения печени, которое привело к необходимости трансплантации печени. Так, по некоторым данным, те пациенты, которым трансплантация печени понадобилась из-за развития терминальных стадий хронической печеночной недостаточности (ХПН), тяжелого ЦП или рака печени именно на фоне хронического вирусного гепатита С, чаще страдают посттрансплантационной депрессией, чем пациенты, у которых трансплантация печени выполнялась по другим показаниям [De Vona M et al, 2000; Zahn A et al, 2013].

По некоторым же другим данным, посттрансплантационные депрессии чаще развиваются у тех пациентов, у которых трансплантация печени выполнялась по причине развития ЦП алкогольного генеза [Di Martini A et al, 2011], а по данным другой группы авторов – у тех пациентов, у которых причиной выполнения операции трансплантации печени было развитие ЦП любой этиологии, не обязательно алкогольной [Corruble E et al, 2011].

Наличие нелеченой посттрансплантационной депрессии или тревожности – резко ухудшает результаты лечения, снижает общее качество жизни пациентов, их самооценку, ухудшает прогноз восстановления трудоспособности пациента, подрывает их комплаентность к иммуносупрессивному и другому необходимому после пересадки печени лечению, к тщательному динамическому наблюдению и регулярным обследованиям. Все это повышает ве-

роятность отторжения или изначального неприживания трансплантата, а также вероятность инвалидизации и смертности [Miller LR et al, 2013; Mullish BH et al, 2014; Rogal SS et al, 2013; 2016].

В 2013-м году были опубликованы данные двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ, в котором оценивалось влияние лечения АД на выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу алкогольного ЦП, по сравнению с применением плацебо. Авторы этого РКИ сумели показать, что применение адекватных доз АД у данной категории пациентов приводит к снижению общей посттрансплантационной смертности (как ранней, так и отдаленной) до 48%, в то время как среди пациентов, получавших плацебо или заведомо неадекватные (заниженные) дозы АД, общая посттрансплантационная смертность составила 68% [Rogal SS et al, 2013].

Показано также, что наличие нелеченой пред- или посттрансплантационной депрессии значительно увеличивает продолжительность пребывания в стационаре после операции, риск ранних послеоперационных осложнений и периоперационной смертности. Так, в исследовании от 2016 года, в котором приняли участие 1115 реципиентов трансплантатов печени (средний возраст их составлял  $56 \pm 11$  лет), у 19% наблюдались признаки клинически значимой депрессии до трансплантации, и у большинства из этих 19% послеоперационный период протекал дольше и тяжелее, а конечные результаты трансплантации были хуже, чем у пациентов, у которых депрессии не было [Rogal SS et al, 2016].

Согласно ряду исследований, пред- или посттрансплантационная депрессия сама по себе является важным независимым фактором риска для неудовлетворительных или неблагоприятных исходов трансплантации печени [Singh N et al, 1997; Dobbels F et al, 2009; Corruble E et al, 2011; Rogal SS et al, 2013; 2016].

С другой же стороны, существуют интересные данные о том, что применение антидепрессантов (АД) у пациентов, перенесших трансплантацию печени, способно помочь не только в лечении депрессии и тревожности, но и в профилактике или замедлении отторжения трансплантата. Так, у пациентов, перенесших трансплантацию печени и принимавших АД по поводу лечения депрессии и тревоги, признаки острого отторжения трансплантата наблюдались в 13% случаев, а у пациентов, не получавших АД, – в 40% случаев, что требовало применения у последних более высоких доз иммуносупрессоров или более агрессивных режимов иммуносупрессии [Rogal SS et al, 2011].

Предполагается, что одной из причин этого эффекта может являться известное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие многих АД [Rogal SS et al, 2011].

Согласно другим гипотезам, дело может быть в том, что эффективное лечение депрессии и тревоги с помощью АД может повышать заинтересованность пациента в лечении основного заболевания, его приверженность к строгому соблюдению предписанного режима иммуносупрессивного лечения, к отказу от алкоголя и ПАВ, к тщательному динамическому наблюдению и регулярным анализам и обследованиям [Gorevski E et al, 2013].

Еще одна гипотеза, которая пытается объяснить связь между эффективным лечением посттрансплантационной

депрессии и тревоги с помощью АД и снижением риска посттрансплантационных осложнений, – сводится к тому, что эффективное лечение АД, устраняя апатию и адинамию, может способствовать более ранней физической активизации послеоперационного больного, что облегчает течение послеоперационного периода и снижает риск тромбозомболических осложнений [Gorevski E et al, 2013].

Лечение АД и связанная с ним активизация пациента также может способствовать профилактике набора массы тела и развития ожирения, инсулинорезистентности тканей, «стероидного диабета» при применении глюкокортикоидов для иммуносупрессии (или же может помочь устранить аналогичные явления, связанные с самой по себе депрессией как таковой). Снижение активности оси ЛГГН на фоне лечения АД может способствовать ускорению заживления тканей и уменьшению риска инфекционных осложнений после операции, а происходящее параллельно с этим снижение резистентности периферических GR рецепторов к глюкокортикоидам улучшает контроль отторжения трансплантата и снижает риск этого осложнения [Zunszain PA et al, 2011; Gorevski E et al, 2013].

Еще одна интересная гипотеза, пытающаяся объяснить положительное влияние лечения АД на результаты трансплантации печени, которое наблюдается как в клинике, так и в экспериментах на животных, – обращает внимание на то, что серотонин является важным фактором роста гепатоцитов и, стимулируя 5-НТ2В рецепторы на поверхности их, увеличивает секрецию ими других факторов роста печеночных клеток и факторов ангиогенеза, в частности EGF, VEGF и других [Ebrahimkhani MR et al, 2011; Tian Y et al, 2011; Diaz SL et al, 2012].

### **Хронические вирусные гепатиты**

Существует несколько типов хронических вирусных гепатитов, в зависимости от типа вируса, поразившего печеночную ткань. Наиболее распространенными являются хронический гепатит В (ХГВ) и хронический гепатит С (ХГС). Оба являются серьезнейшими проблемами глобального здравоохранения во всех странах мира. Так, в частности, проблема ХГС затрагивает примерно 170 миллионов человек во всем мире, или 3% от общего количества населения земного шара [Lavanchy D, 2011].

В настоящее время ХГС является одной из основных и наиболее распространенных причин для развития терминальных стадий ХПН, одной из важных причин заболеваемости раком печени, а также одним из основных показаний для трансплантации печени в развитых странах [Huang X et al, 2017].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что при любых хронических вирусных гепатитах часто развиваются вторичные (коморбидные) психические проблемы, особенно аффективного, тревожного и диссомнического круга. Особенно часто это наблюдается именно при ХГС, и особенно – в тех случаях, когда пациенты с ХГС получают противовирусное лечение по устаревшей ныне схеме, с интерфероном-альфа (ИФН- $\alpha$ ) и рибавирином [Huang X et al, 2017].

Так же, как и при других хронических заболеваниях, наличие симптомов депрессии и/или тревожности у пациентов с ХГС оказывает сильное неблагоприятное воздей-

ствии на характер течения болезни и ее прогноз, подрывает собственный противовирусный и противораковый иммунитет организма, усиливает физические проявления болезни, такие как астения, анорексия, тошнота, потеря массы тела, повышает выраженность функциональных нарушений, в том числе нарушений трудоспособности, снижает комплаентность пациентов к лечению и их заинтересованность в лечении, резко снижает качество жизни пациентов [Dwight MM et al, 2000].

Депрессивная симптоматика, достигающая той степени тяжести, при которой можно поставить диагноз БДЭ согласно критериям DSM-IV, обнаруживается в среднем у 38% пациентов с ХГС (метаанализ 10 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, опубликованный в 2012-м году), с разбросом оценок частоты встречаемости БДЭ при ХГС у разных авторов от 15% до 49,5%. Особо стоит отметить, что эти данные получены на общей выборке пациентов с ХГС – как получающих, так и не получающих противовирусное лечение [Dwight MM et al, 2000; el-Serag HB et al, 2002; Carta MG et al, 2002; Golden J et al, 2005; Schaefer M et al, 2012].

Так, например, в 2000-м году М. Дуайт с соавторами обследовали 50 пациентов с ХГС и показали, что у 14 из них (28%) имелись признаки клинически значимой депрессии, удовлетворяющей всем диагностическим критериям БДЭ по DSM-IV, и что хроническая усталость и снижение трудоспособности у этих пациентов теснее коррелировали с тяжестью депрессивного состояния, чем с тяжестью заболевания печени [Dwight MM et al, 2000].

А в 2002-м году масштабное популяционное исследование, в котором приняли участие 22 341 инфицированных вирусом гепатита С пациента и 43 267 здоровых добровольцев, показало, что у носителей вируса гепатита С, вне зависимости от наличия у них клинических, биохимических или гистологических признаков ХГС, гораздо чаще, чем в общей популяции, встречаются депрессивные расстройства (49,5% против 39,1%) [el-Serag HB et al, 2002].

Некоторые авторы пытаются объяснить высокую степень корреляции между наличием ХГС и развитием коморбидных психических расстройств, особенно аффективного, тревожного и диссомнического круга, такими социально-демографическими факторами, как более высокая распространенность употребления инъекционных ПАВ и чрезмерного употребления алкоголя среди пациентов с ХГС, по сравнению с общей популяцией [Butt AA et al, 2007].

Однако это объяснение является недостаточным, так как оно не объясняет, почему такая корреляция наблюдается и в подвыборке пациентов с ХГС, очищенной от потребителей инъекционных ПАВ и от злоупотребляющих алкоголем лиц. Предполагается, что вирус гепатита С может иметь некоторые прямые нейротоксические, а также прямые или косвенные нейротоксические эффекты. В частности, было показано, что некоторые из белков вируса гепатита С способны связываться с белками-транспортерами дофамина, серотонина и норадреналина (DAT, SERT и NET соответственно) [Grover VP et al, 2012; Schaefer M et al, 2012].

Показано, что изменения в работе белков-транспортеров моноаминов, наблюдаемые при ХГС, коррелируют с

развитием синдрома хронической усталости (СХУ), когнитивных и диссомнических нарушений, депрессии и тревожности у этих пациентов [Weissenborn K et al, 2006; Huang X et al, 2017].

Другое возможное объяснение высокой частоты депрессивных, тревожных и диссомнических нарушений среди пациентов с ХГС – связано с тем, что хроническое инфицирование вирусом гепатита С закономерно вызывает реакцию иммунной системы организма – системные воспалительные сдвиги в цитокиновом и эйкозаноидном профилях крови, активацию работы «стрессовой» оси «лимбика – гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ЛГГН), вторичную воспалительную активацию нейроглии (вторичное нейровоспаление), повышение маркеров оксидативного и нитрозативного стресса в крови и в ликворе, снижение секреции факторов роста нервных клеток, в частности BDNF [Lotrich FE et al, 2013; Huang X et al, 2017].

Между тем роль системного воспаления, нейровоспаления, оксидативного и нитрозативного стресса, гиперактивации оси ЛГГН и дефицита факторов роста нейронов – в общих механизмах этиопатогенеза депрессивных состояний – давно и хорошо известна [Lotrich FE et al, 2013; Huang X et al, 2017].

Еще одной возможной причиной высокой распространенности депрессивных состояний среди пациентов с ХГС – является влияние психологических факторов, таких как социальная стигматизация, или осознание пациентом того факта, что он будет вынужден бороться с хроническим инфекционным заболеванием на протяжении длительного времени, подвергаясь при этом лечению, имеющему достаточно серьезные ПЭ (лечение схемой ИФН-α плюс рибавирин – занимает около года, а более современные и более краткосрочные схемы лечения ХГС – финансово и логистически доступны не всем пациентам и не во всех странах мира), или же, в случае отказа от лечения, подвергаться значительному риску развития рака печени, ЦП, терминальных стадий ХПН со временем [Golden J et al, 2005].

Хорошо известным фактором риска развития депрессивных, тревожных и диссомнических нарушений при ХГС является также лечение этого заболевания с использованием ИФН-α. Частота развития этого осложнения при лечении ИФН-α – очень высока: депрессия от легкой до умеренной степени развивается у 45-60% пациентов, получающих такое лечение, депрессия от умеренной до тяжелой степени – у 15-40% пациентов [Musselman DL et al, 2001; Hauser P et al, 2002; Raison CL et al, 2005 (a), (b); Schaefer M et al, 2002; 2003; 2007; 2012].

Первоначальные ожидания о том, что пролонгированная форма ИФН-α – так называемый «пегилированный интерферон-альфа», или пегинтрон-альфа – благодаря своей лучшей переносимости, меньшему постинъекционному подъему температуры, менее частым инъекциям (инъекции 2-3 раза в неделю вместо ежедневных инъекций обычного интерферона) – окажется менее депрессогенной и менее анксиогенной – впоследствии не подтвердились. Частота развития депрессии и тревоги при лечении пегилированным ИФН-α статистически достоверно не отличается от таковой при лечении обычным ИФН-α [Raison CL et al, 2005 (a), (b); Schaefer M et al, 2002; 2003; 2007; 2012].

Гораздо большее влияние, чем тип используемого для лечения ХГС препарата ИФН- $\alpha$  (обычный или пегилированный), на риск развития депрессии и/или тревоги как осложнения этого лечения – имеют такие факторы, как пол пациента (женщины имеют более высокий риск), разовая и суммарная кумулятивная доза ИФН- $\alpha$ , продолжительность лечения им, наличие предсуществующей психической патологии (например, депрессивных эпизодов в анамнезе) [Raison CL et al, 2005 (a), (b); Schaefer M et al, 2002; 2003; 2007; 2012].

Показано также, что наличие у пациента с ХГС на момент старта лечения препаратом ИФН- $\alpha$  таких симптомов, как хроническая усталость или нарушения сна, может служить предиктором повышенного риска развития депрессии или тревожного состояния на фоне лечения ИФН- $\alpha$  именно у этого пациента [Gohier B et al, 2003].

Депрессогенность и анксиогенность ИФН- $\alpha$  является важной клинической проблемой еще и потому, что именно развитие депрессии или тревожного состояния на фоне лечения ИФН- $\alpha$  – является одной из основных причин для преждевременного отказа от продолжения лечения этим препаратом при ХГС. Так, в частности, в одном из исследований от 2010 года было показано, что до 10% от всех пациентов с ХГС, получавших лечение комбинацией ИФН- $\alpha$  и рибавирина, вынуждены были на некотором этапе отказаться от продолжения лечения, и что у 65% из этих 10% – причиной отказа от лечения служило именно развитие клинически значимой депрессии, удовлетворяющей всем диагностическим критериям БДЭ по DSM-IV [Leutscher PD et al, 2010].

Поскольку, как уже было сказано выше, нейропсихиатрические ПЭ от лечения комбинацией ИФН- $\alpha$  и рибавирина, в том числе развитие депрессивных или тревожных состояний, нарушений сна и когнитивных функций, являются одной из основных причин отказов от продолжения лечения этой схемой – то очень важное значение приобретает стратификация пациентов по группам риска развития этих осложнений. Это позволяет заранее прогнозировать развитие данных осложнений терапии ИФН- $\alpha$  в наиболее угрожаемых группах пациентов и своевременно принять упреждающие профилактические меры [Huang X et al, 2017].

Именно поэтому исследователи из разных стран мира сейчас сосредоточены на выявлении различных социально-демографических, клинических и биологических факторов, которые могли бы позволить лучше прогнозировать риск развития нейропсихиатрических осложнений от лечения комбинацией ИФН- $\alpha$  и рибавирина в тех или иных подгруппах пациентов [Huang X et al, 2017].

В целом ряде исследований было показано, что своевременное лечение депрессии, тревоги и диссомнических нарушений, которые могли развиваться на фоне самого ХГС или на фоне его лечения, – помогает оптимизировать лечение ХГС, в том числе – лечение с использованием ИФН- $\alpha$  и рибавирина, за счет снижения риска преждевременного прекращения лечения ими [Kraus MR et al, 2001; Maddock C et al, 2004; Raison CL et al 2005(a)].

Более того, было также показано, что своевременная диагностика, признание и лечение предсуществующего психического заболевания до начала лечения ХГС – повышает

комплаентность пациентов к лечению ХГС, улучшает переносимость ими лечения и ответ организма на противовирусное лечение [Schaefer M et al, 2007].

Причины высокой депрессогенности и анксиогенности лечения с использованием ИФН- $\alpha$  также подвергаются сейчас интенсивному исследованию. Многие в этой области уже стало достаточно понятным [Huang X et al, 2017].

Прежде всего, следует отметить, что ИФН- $\alpha$  – это не только и не столько противовирусное лекарство, сколько один из важных эндогенных медиаторов воспаления, воспалительных цитокинов. В этом качестве экзогенный (вводимый извне в организм) ИФН- $\alpha$  – приводит к запуску и вторичной активации всего каскада провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), а также к воспалительной активации оси ЛГГН, к повышению возбудимости центра терморегуляции гипоталамуса (что обуславливает пирогенный эффект лечения ИФН- $\alpha$ ), к повышению уровней оксидативного и нитрозативного стресса, к активации ряда ферментов, участвующих в метаболизме моноаминов и аминокислот – например, к повышению экспрессии фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, которая запускает катаболизм триптофана по так называемому «кинурениновому пути», с образованием нейротоксичной кинуреновой кислоты, и снижением образования серотонина и мелатонина из триптофана [Widner B et al, 2000; Raison CL et al, 2005 (a); 2010; Neurauter G et al, 2008; Capuron L et al, 2011; Baraldi S et al, 2012].

Вызванные вышеуказанными биохимическими сдвигами вторичные изменения в метаболизме моноаминов, в чувствительности моноаминовых рецепторов, в паттернах суточной секреции мелатонина, АКТГ и кортизола, а также снижение секреции BDNF и других факторов роста нервных клеток – как предполагается, играют важную роль в патогенезе депрессивных и тревожных состояний на фоне лечения ИФН- $\alpha$  [Widner B et al, 2000; Raison CL et al, 2005 (a); 2010; Neurauter G et al, 2008; Capuron L et al, 2011; Baraldi S et al, 2012; Lotrich FE et al, 2013; Huang X et al, 2017].

Предполагается, что лучшее понимание нами механизмов патогенеза депрессивных и тревожных состояний, запускаемых применением экзогенного ИФН- $\alpha$  для лечения ХГС, может позволить нам – сейчас или в будущем – лучше профилактировать и лечить эти состояния [Lotrich FE et al, 2013; Huang X et al, 2017].

### **Алкогольные болезни печени**

Термин «алкогольные болезни печени» (АБП) – многозначен. Он описывает широкий спектр биохимических и гистологических повреждений печени, вызванных чрезмерным употреблением алкоголя или злоупотреблением им, начиная от минимального ее повреждения (бессимптомного виража печеночных ферментов и/или доброкачественного и полностью обратимого алкогольного гиалиноза печени), через алкогольную жировую дистрофию печени, далее – алкогольный жировой гепатоз (алкогольный стеатоз), который все еще частично обратим, далее – через алкогольный гепатит или алкогольный стеатогепатит, который характеризуется уже не только жировой инфильтрацией ткани печени, но также признаками воспа-

ления и/или частичного некроза печеночной ткани, и заканчивая алкогольным циррозом или фиброзом печени [Silva I et al, 2017; Poole LG et al, 2017].

Хроническое чрезмерное употребление алкоголя, злоупотребление им и АЗ – являются глобальными проблемами здравоохранения, с которыми в разной степени сталкиваются все страны мира. Эти заболевания сопряжены с высокой степенью вторичной (коморбидной) заболеваемости, с высокой степенью бытового и производственного травматизма, а также с высоким риском инвалидизации и преждевременной смертности [Huang X et al, 2017].

По данным ВОЗ, именно АБП являются одними из основных среди причин инвалидности и смертности, связанных с развитием болезней печени вообще. Именно на АБП приходится от 60% до 80% от всех инвалидностей и смертей, связанных с заболеваниями печени [WHO, 2015; Sheron N, 2016].

Давно и хорошо известно о том, что хроническое чрезмерное употребление алкоголя, хроническое злоупотребление им, а тем более развитие АЗ – могут приводить к развитию симптомов депрессии, тревоги и диссомнических нарушений, а также к резкому повышению риска суицидальных попыток и завершённых суицидов [Cargiulo T, 2007; Gilman SE, Abraham HD, 2001].

С другой же стороны, давно известно также и о том, что среди пациентов с различными психическими патологиями повышен процент злоупотребляющих алкоголем и/или другими ПАВ, процент зависимых от алкоголя и/или других ПАВ, и что наличие симптомов депрессии и/или тревоги, диссомнических нарушений – может усиливать тягу или влечение к употреблению алкоголя и некоторых других ПАВ, повышать частоту их употребления и количество употребляемого, или могут служить непосредственным триггером для употребления (в порядке своеобразного «самолечения» алкоголем и/или ПАВ) [Crum RM et al, 2005].

Показано, что наличие АБП является важным фактором риска тяжелого течения острого алкогольного абстинентного синдрома (ОАС), в том числе – фактором риска развития алкогольного делирия («белой горячки») на фоне ОАС. Предполагается, что причиной такой корреляции между наличием АБП и риском тяжелого течения ОАС является не только то, что для развития АБП, как правило, требуется более длительная и более серьезная по количеству алкоголизация, чем у пациентов с АЗ без коморбидной АБП, но также и та роль, которую играет нарушение дезинтоксикационной функции печени («печеночная энцефалопатия») в патогенезе тяжелых форм ОАС и алкогольных делириев [Ruiz P, 2017].

Сообразно этому существуют также данные и о том, что наличие той или иной АБП может являться независимым (от злоупотребления алкоголем или наличия АЗ, которое само по себе – тоже фактор риска) фактором риска развития аффективных и/или тревожных, диссомнических расстройств, особенно у пожилых людей. Опять-таки, и здесь существует корреляция между степенью тяжести гистологического и биохимического поражения печени, и риском развития и степенью тяжести депрессивной, тревожной и диссомнической симптоматики [Cargiulo T et al, 2007; O'Shea RS et al, 2010; Ruiz P, 2017].

### **Неалкогольная жировая болезнь печени**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной ХБП среди взрослого населения развитых стран. Так, в США эта болезнь поражает от 10% до 30% взрослых. Высокая распространенность НАЖБП в развитых странах связана с высокой распространенностью в этих же странах так называемых «болезней развитой цивилизации» – ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД2), дислипидемий, гиперурикемии или подагры, метаболического синдрома (МС). Наличие у пациента любого из этих заболеваний приводит к значительному повышению для него риска заболеть также НАЖБП [Neuschwander-Tetri BA et al, 2010].

Клинико-гистологический фенотип НАЖБП может быть различным. Он может варьировать от неалкогольной жировой дистрофии печени (то есть сравнительно небольшой ее жировой инфильтрации), через неалкогольный жировой гепатоз (стеатоз), до неалкогольного стеатогепатита [Sanyal AJ et al, 2010].

Течение НАЖБП может быть прогрессирующим, с постепенным увеличением степени жировой инфильтрации печени и постепенным переходом от одной гистологической стадии к другой (от жировой дистрофии – к жировому гепатозу, а от него – к стеатогепатиту). У 15-20% пациентов НАЖБП может прогрессировать и далее, вплоть до развития фиброза или цирроза печени [Ekstedt M et al, 2006].

Кроме того, развитие у пациента НАЖБП является независимым (от наличия таких заболеваний, тоже являющихся известными факторами риска, как ожирение, СД2, гиперурикемия, подагра или дислипидемия) фактором риска для развития в дальнейшем у этого же пациента различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или злокачественных новообразований (ЗНО) и для повышенной смертности от этих заболеваний [Ekstedt M et al, 2006].

При НАЖБП часто (как минимум в 25% случаев) наблюдается развитие депрессивной, тревожной и/или диссомнической симптоматики. Однако мнения разных авторов в отношении того, является ли НАЖБП независимым фактором риска развития депрессивных, тревожных и/или диссомнических расстройств – разнятся. Одни авторы считают, что является, другие – что не является, и что тесная корреляция между НАЖБП и депрессивными, тревожными и/или диссомническими расстройствами может быть обусловлена частой коморбидностью НАЖБП с ожирением, СД2, гиперурикемией или подагрой, дислипидемиями, МС, различными ССЗ, ЗНО, которые тоже повышают риск развития депрессивных и тревожных симптомов [Elwing JE et al, 2006; Weinstein AA et al, 2011; Lee K et al, 2013].

В 2013-м году в США было проведено скрининговое исследование распространенности депрессивной и тревожной симптоматики среди пациентов с НАЖБП. В него вошли 567 пациентов с диагнозом НАЖБП, который был подтвержден с помощью гистологического исследования биоптатов ткани печени. В выборке присутствовали пациенты с разной степенью гистологической тяжести НАЖБП, в диапазоне от жировой дистрофии печени (небольшой или умеренной жировой инфильтрации печеночной ткани), через стеатоз (жировой гепатоз), стеатогепатит

патит, фиброз и цирроз печени. Авторы этого исследования показали, что степень выраженности депрессивной и тревожной симптоматики по Госпитальной шкале депрессии и тревоги (HADS) в их выборке тесно коррелировала со степенью тяжести гистологического повреждения печени и еще теснее – со степенью выраженности биохимических нарушений функции печени в анализах крови (так называемая «печеночная панель») [Youssef NA et al, 2013].

В 2015-м году данные, процитированного нами выше, исследования от 2013 года независимо подтвердила другая группа исследователей во главе с В. Томено. В выборке В. Томено с соавторами пациенты с НАЖБП, страдающие БДР и/или какими-либо ТР, характеризовались в среднем более тяжелым гистологическим поражением печени, чем те пациенты, у которых имелась только НАЖБП, но не было коморбидных БДР и/или ТР [Tomeno W et al, 2015].

Кроме того, уровни сывороточных аспартат- и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), ферритина и С-реактивного белка были значительно выше в подгруппе НАЖБП с коморбидными БДР и/или ТР, чем в подгруппе пациентов, у которых была диагностирована только НАЖБП [Tomeno W et al, 2015].

Данные о тесной корреляции между НАЖБП и развитием депрессивных, тревожных и диссомнических расстройств продолжают постепенно накапливаться. Так, в 2017-м году группа китайских авторов опубликовала обзор данных нескольких разных популяционных исследований на больших выборках. Они, в частности, показали, что распространенность депрессивных и тревожных расстройств среди пациентов с НАЖБП значительно выше, чем среди пациентов с вирусным гепатитом В (27,2% против 3,7%) [Huang X et al, 2017].

Эти авторы, как и две предыдущие процитированные нами группы авторов (от 2013 и 2015 годов), тоже обнаружили тесную корреляцию между гистологической и биохимической степенями тяжести поражения печени при НАЖБП, с одной стороны – и частотой встречаемости и степенью тяжести депрессивной и тревожной симптоматики в соответствующих подгруппах пациентов с НАЖБП, с другой стороны [Huang X et al, 2017].

### **Аутоиммунные заболевания печени**

К аутоиммунным заболеваниям печени относятся аутоиммунный гепатит (АИГ) и первичный билиарный холангит (ПБХ), который ранее называли «первичным билиарным циррозом» [van Os E et al, 2007].

Само заболевание АИГ подразделяют на 2 типа – так называемые АИГ 1-го и 2-го типов. При АИГ 1-го типа у пациентов обнаруживается повышенный титр антиядерных (антинуклеарных) антител – ANA (в связи с этим старое название АИГ 1-го типа – «волчаночный гепатит», но оно неверное, так как АИГ 1-го типа может быть и самостоятельным, изолированным моноорганным аутоиммунным заболеванием, а не проявлением поражения печени при системной красной волчанке (СКВ)), или же повышенный титр антител против гладкомышечных клеток сосудов и желчных путей (ASMA). При АИГ 2-го типа у пациентов обнаруживается повышенный титр антител против микросом клеток паренхимы печени и почек (анти-LKM-1 или анти-LC-1) [van Os E et al, 2007].

При обоих типах АИГ у пациентов часто встречаются депрессивные и тревожные симптомы, а также нарушения сна. Так, проведенное в 2014-м году скрининговое исследование пациентов с АИГ с помощью шкалы PHQ-9 показало, что степень тяжести депрессивной симптоматики, позволяющая поставить диагноз «большого депрессивного эпизода» (БДР) по критериям МКБ-10, обнаруживалась у 10,8% из них [Schramm C et al, 2014].

В другом, более позднем (от 2018 года) исследовании 140 пациентов с АИГ, также было статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) доказано, что в этой когорте пациентов депрессивные и тревожные расстройства встречаются гораздо чаще, чем в контрольной группе здоровых добровольцев со сходными социально-демографическими характеристиками [Janik M et al, 2018].

### **Первичный билиарный холангит**

ПБХ – это специфическое аутоиммунное заболевание печени, при котором цикл иммунно опосредованного поражения эпителиальных клеток внутрипеченочных желчных путей, связанного с этим холестаза и прогрессирующего фиброзного перерождения паренхимы печени может, в конечном итоге, дойти до терминальной стадии – цирроза печени [Hohenester S et al, 2009; Zenouzi R et al, 2018].

Показано, что течение ПБХ очень часто осложняется присоединением тех или иных психических нарушений. В частности, показано, что среди пациентов, страдающих ПБХ, симптомы депрессии и тревоги, а также когнитивные нарушения – встречаются, по данным разных исследователей, с частотой от 30% до 45% [Cauch-Dudek K et al, 1998; Huet P M et al, 2000; van Os E et al, 2007; Biagini MR et al, 2008; Hohenester S et al, 2009; Mells GF et al, 2013].

Так, в частности, в исследовании от 2007 года, проведенном в Нидерландах, приняли участие 92 пациента с диагнозом «первичный билиарный холангит». У 42% из них обнаруживалась клинически значимая депрессивная симптоматика [van Os E et al, 2007].

Из-за столь высокой частоты развития коморбидных депрессивных и тревожных нарушений среди пациентов с ПБХ, среди них весьма распространено использование АД [Al-Harthy N et al, 2010].

### **Заключение**

Как видно из приведенных нами данных литературы, многие ХБП, в частности, цирроз печени различного генеза, алкогольные болезни печени, аутоиммунный гепатит, вирусные гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический холецистит, хронический холангит, желчнокаменная болезнь и другие – с повышенной частотой оказываются коморбидны с различными аффективными и тревожными расстройствами.

Частота этой коморбидности при разных ХБП – разная. По всей вероятности, различен и удельный вес в патофизиологических механизмах развития при разных ХБП коморбидных аффективных и тревожных расстройств таких патогенных факторов, как хроническое воспаление печени и связанные с ним изменения в цитокиновом и эйкозаноидном профилах крови, изменения состава кишечной микрофлоры, воспалительная активация «стрессовой»

оси ГГН, аутоинтоксикация вследствие снижения обезвреживающей функции печени, сдвиги в химическом составе желчи с повышением ее вязкости и литогенности, изменения в составе желчных кислот, представленных в крови, нарушения секреции печенью важных белков, холестерина и фосфолипидов, неблагоприятное влияние на психику алкоголя или лекарств, применяемых для лечения данного ХБП (например, интерферона- $\alpha$  при лечении гепатита С, или  $\beta$ -блокаторов при лечении портальной гипертензии).

Высокая частота коморбидности различных ХБП с теми или иными аффективными и/или тревожными расстройствами создает уникальные диагностические и терапевтические трудности для врачей, сталкивающихся с необходимостью диагностики и лечения пациентов с такими коморбидностями. Об этом пойдет речь в третьей, заключительной части данного цикла статей.

#### Список литературы

- Беккер РА, Быков ЮВ, Быкова АЮ. Патофизиологические механизмы двусторонней связи аффективных и тревожных нарушений с патологией печени и желчевыводящих путей. Психиатрия и психофармакотерапия. 2021; 5: 31–40.
- Alekseeva AS, Beloborodova E, Rachkovskiy M, Naumova EL, Lambrov EG, Philippova LP. Serotonin metabolism parameters in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. Bull Exp Biol Med. 2008;146(5):577-9. DOI: 10.1007/s10517-009-0353-1
- Al-Harthi N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. Hepatology. 2010;52(2):562-70. DOI:10.1002/hep.23683
- Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. Natl Vital Stat Rep. 2003;52(9):1-85.
- Baraldi S, Hepgul N, Mondelli V, Pariante CM. Symptomatic Treatment of Interferon Alpha Induced Depression in Hepatitis C: a Systematic Review. J Clin Psychopharmacol. 2012;32:531-43. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31825d9982
- Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. Int J Cardiol. 2013;168:3572-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.05.068
- Biagini MR, Tozzi A, Milani S, Grippo A, Amantini A, Capanni M, Galli A, Surrenti C. Fatigue in primary biliary cirrhosis: a possible role of comorbidities. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20(2):122-6. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f1cbda
- Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, Abbiati R, Zoli M. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. Dig Liver Dis. 2005;37(8):593-600. DOI: 10.1016/j.dld.2005.01.020
- Butt AA, Khan UA, McGinnis KA, Skanderson M, Kent Kwok C. Co-morbid medical and psychiatric illness and substance abuse in HCV-infected and uninfected veterans. J Viral Hepatitis. 2007;14:890-6. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00885.x
- Capuron L, Schroeksadel S, Féart C, Aubert A, Higuieret D, Barberger-Gateau P, Layé S, Fuchs D. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. Biol Psychiatry. 2011;70(2):175-82. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.006
- Cargiulo T. Understanding the health impact of alcohol dependence. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(5 Suppl 3):S5-11. DOI:10.2146/ajhp060647
- Carta MG, Hardoy MC, Boi MF et al. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. J Psychosom Res. 2002;53(3):789-93. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00328-8
- Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. Gut. 1998;43(5):705-10. DOI: 10.1136/gut.43.5.705
- Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Klupińska G, Wachowska-Kelly P, Żylińska K, Winczyk K, Chojnacki J. Serotonin and melatonin secretion and metabolism in patients with liver cirrhosis. Pol Arch Med Wewn. 2012;122(9):392-7.
- Chojnacki C1, Wachowska-Kelly P, Błasiak J, Reiter RJ, Chojnacki J. Melatonin secretion and metabolism in patients with hepatic encephalopathy. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(2):342-7. DOI: 10.1111/jgh.12055
- Corruble E, Barry C, Varescon I, Falissard B, Castaing D, Samuel D. Depressive symptoms predict long-term mortality after liver transplantation. J Psychosom Res. 2011;71(1):32–7. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.12.008
- Crum RM, Storr CL, Chan YF. Depression syndromes with risk of alcohol dependence in adulthood: a latent class analysis. Drug Alcohol Depend. 2005;79:71-81. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2005.01.001
- Culafic DM, Mirkovic DS, Vukcevic MD, Rudic JS. Plasma and platelet serotonin levels in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2007;13(43):5750-3. DOI: 10.3748/wjg.v13.i43.5750
- D'Mello C, Swain MG. Liver-brain inflammation axis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011;301(5):G749-61. DOI: 10.1152/ajpgi.00184.2011
- De Bona M, Ponton P, Ermani M. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychosocial distress before and after liver transplantation. J Hepatol. 2000;33:609-15.
- Di Martini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. Am J Transplant. 2011;11(6):1287-95. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03496.x
- Diaz SL, Doly S, Narboux-Nême N, Fernández S, Mazot P, Banas SM, Boutourlinsky K, Moutkine I, Belmer A, Roumier A, Maroteaux L. 5-HT(2B) receptors are required for serotonin-selective antidepressant actions. Molecular Psychiatry. 2012;17:154-63. DOI: 10.1038/mp.2011.159
- Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, De Geest S. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. Transplantation. 2009;87:1497-504. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a440ae
- Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. J Psychosom Res. 2000;49(5):311-7. DOI: 10.1016/s0022-3999(00)00155-0
- Ebrahimkhani MR, Oakley F, Murphy LB, Mann J, Moles A, Perugorria MJ, Ellis E, Lakey AF, Burt AD, Douglass A et al. Stimulating healthy tissue regeneration by targeting the 5-HT2B receptor in chronic liver disease. Nat Med. 2011;17:1668–73. DOI: 10.1038/nm.2490
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology. 2006;44:865-73. DOI: 10.1002/hep.21327
- el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. Gastroenterology. 2002;123(2):476-82. DOI:10.1053/gast.2002.34750
- Elwing JE, Lustman PJ, Hanlin HL, Clouse R. Depression, anxiety and non-alcoholic steatohepatitis. Psychosom Med. 2006;68:563-9. DOI:10.1097/01.psy.0000221276.17823.df
- Gilman SE, Abraham HD. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression. Drug Alcohol Depend. 2001;63(3):277-86. DOI: 10.1016/s0376-8716(00)00216-7
- Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. World J Biol Psychiatry. 2003;4(3):115-8. DOI: 10.1080/15622970310029904

31. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(6):431-8. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2005.06.006
32. Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(5): 507–11. DOI:10.2147/PPA.S34945
33. Grover VP, Pavese N, Koh SB. Cerebral microglial activation with patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepatitis*. 2012;19:e89-96. DOI:10.1111/j.1365-2893.2011.01510.x
34. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Molecular Psychiatry*. 2002;7:942-7. DOI: 10.1038/sj.mp.4001119
35. Häuser W, Holtmann G, Grandt D. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(2):157–63. DOI: 10.1016/s1542-3565(03)00315-x
36. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Seminars in immunopathology*. 2009;31(3):283-307. DOI: 10.1007/s00281-009-0164-5
37. Huang X, Liu X, Yu Y. Depression and Chronic Liver Diseases: Are There Shared Underlying Mechanisms? *Front Mol Neurosci*. 2017;10:134. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00134
38. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(3):760-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01857.x
39. Janik MK, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Moskwa M, Kruk B, Krawczyk M, Milkiewicz P. Autoimmune hepatitis exerts a profound, negative effect on health-related quality of life: A prospective, single-centre study. *Liver Int*. 2019;39(1):215-221. doi: 10.1111/liv.13960.
40. Ko FY, Yang AC, Tsai SJ, Zhou Y, Xu LM. Physiologic and laboratory correlates of depression, anxiety, and poor sleep in liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:18. DOI: 10.1186/1471-230X-13-18
41. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Faller H, Mörk H, Scheurlen M. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci*. 2001;46(10):2060-5. DOI: 10.1023/a:1011973823032
42. Kuria MW, Ndeti DM, Obot IS, Khasakhala LI, Bagaka BM, Mbugua MN, Kamau J. The Association between Alcohol Dependence and Depression before and after Treatment for Alcohol Dependence. *ISRN Psychiatry*. 2012;2012:482802. DOI:10.5402/2012/482802
43. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):107-15. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x
44. Lee K, Otgonsuren M, Younoszai Z, Mir HM, Younoszi ZM. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. *Psychosomatics*. 2013;54:52–9. DOI: 10.1016/j.psych.2012.09.005
45. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pedersen C, Norkrans G, Langeland N, Mørch K, Färkkilä M, Hjerrild S et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52:430-5. DOI: 10.1002/hep.23699
46. Lotrich FE, Albusaysi S, Ferrell RE. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: association with depression during interferon- $\alpha$  treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):985-95. DOI: 10.1038/npp.2012.263
47. Lu Y, Feng L, Feng L, Nyunt MS, Yap KB, Ng TP. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. *Respir Res*. 2013;14:53. DOI: 10.1186/1465-9921-14-53
48. Maddock C, Baita A, Orrù MG, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, Farci MG, Carpiniello B, Pariante CM. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon- $\alpha$ : a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol*. 2004;18(1):41-6. DOI: 10.1177/0269881104040230
49. Martins PD, Sankarankutty AK, Silva Ode C, Gorayeb R. Psychological distress in patients listed for liver transplantation. *Acta Cir Bras*. 2006;21(Suppl 1): 40–3. DOI: 10.1590/s0102-86502006000700010
50. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology*. 2013;58(1):273-83. DOI: 10.1002/hep.26365
51. Miller LR, Paulson D, Eshelman A, Bugenski M, Brown KA, Moonka D, Abouljoud M. Mental health affects the quality of life and recovery after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(11):1272-8. DOI: 10.1002/lt.23728
52. Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, Dhar A. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(8):880-92. DOI: 10.1111/apt.12925
53. Musselman DL1, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Godkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961-6.
54. Nardelli S, Pentassuglio I, Pasquale C et al. Depression, anxiety and alexithymia symptoms are major determinants of health related quality of life (HRQoL) in cirrhotic patients. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):239-43.
55. Neurauter G, Schröcksnadel K, Scholl-Bürgi S, Sperner-Unterwieser B, Schubert C, Ledochowski M, Fuchs D. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. *Curr Drug Metab*. 2008;9(7):622-7. DOI: 10.2174/138920008785821738
56. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ et al. Clinical, laboratory, and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:913-24. DOI: 10.1002/hep.23784
57. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28. DOI: 10.1002/hep.23258
58. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, Schneider HG, Leonard BE, Berk M. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry*. 2010;197(5):372-7. DOI:10.1192/bjp.bp.109.076430
59. Perney P, Leher P, Mason BJ. Sleep disturbance in alcoholism: proposal of a simple measurement, and results from a 24-week randomized controlled study of alcohol-dependent patients assessing acamprosate efficacy. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(2):133-9. DOI: 10.1093/alcalc/agr160
60. Perng CL, Shen CC, Hu LY, Yeh CM, Chen MH, Tsai CF, Chiang HL, Hung YP, Su VY, Hu YW et al. Risk of depressive disorder following non-alcoholic cirrhosis: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014;12;9(2): e88721. DOI: 10.1371/journal.pone.0088721
61. Poole LG, Dolin CE, Arteil GE. Organ-Organ Crosstalk and Alcoholic Liver Disease. *Biomolecules*. 2017;7(3): pii: E62. doi: 10.3390/biom7030062.
62. Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med*. 2010;11(2):131-6. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.07.013
63. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon- $\alpha$  effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry*. 2010;15(5):535-47. DOI: 10.1038/mp.2008.58
64. Raison CL, Demetrasvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- $\alpha$ : recognition and management. *CNS Drugs*. 2005;19:105-23. DOI: 10.2165/00023210-200519020-00002
65. Raison CL1, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depression during pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):41-8. DOI: 10.4088/jcp.v66n0106

66. Rocca P, Cocuzza E, Rasetti R, Rocca G, Zanalda E, Bogetto F. Predictors of psychiatric disorders in liver transplantation candidates: logistic regression models. *Liver Transpl.* 2003; 9(7): 721–6. DOI:10.1053/jlts.2003.50133
67. Rogal SS, Dew MA, Fontes P, DiMartini AF. Early treatment of depressive symptoms and long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(4):928-35. DOI: 10.1111/ajt.12164
68. Rogal SS, Landsittel D, Surman O, Chung RT, Rutherford A. Pretransplant depression, antidepressant use, and outcomes of orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(3):251-60. DOI: 10.1002/lt.22231
69. Rogal SS, Mankaney G, Udawatta V, Chinman M, Good CB, Zickmund S, Bielefeldt K, Chidi A, Jonassaint N, Jazwinski A et al. Pre-Transplant Depression Is Associated with Length of Hospitalization, Discharge Disposition, and Survival after Liver Transplantation. *PLoS One.* 2016;11(11): e0165517.
70. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Antonello N. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25(5):499-510. DOI:10.1007/s40520-013-0118-6
71. Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. Cambridge Press, 2017.
72. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-85. DOI:10.1056/NEJMoa0907929
73. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, Foster GR, Kautz A, Forton D, Pariente CM. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol.* 2012;57(6):1379-90. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.037
74. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, Grunze H, Lieb K. Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(4):731-46. DOI: 10.1016/s0278-5846(01)00324-4
75. Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, Sarkar R, Friebe A, Heinz A, Kluschke M et al. Hepatitis C treatment in «difficult-to-treat» psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology.* 2007;46(4):991-8. DOI:10.1002/hep.21791
76. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology.* 2003;37:443-51. DOI: 10.1053/jhep.2003.50031
77. Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegand C, Glaubke C, Brähler E, Löwe B, Lohse AW, Rose M. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2014;60:618-24. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.035
78. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe: simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol.* 2016;64:957-967. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.006
79. Silva I, Rausch V, Seitz HK, Mueller S. Does Hypoxia Cause Carcinogenic Iron Accumulation in Alcoholic Liver Disease (ALD)? *Cancers (Basel).* 2017;9(11). pii: E145. DOI: 10.3390/cancers9110145
80. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant.* 1997;11(5 Pt 1):406-11.
81. Słomka M, Skrzydło-Radomańska B, Celiński K. Blood serotonin (5-HT) level and 24 hrs urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in patients with active liver cirrhosis and in patients with hepatic encephalopathy. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 1991;46:75-80.
82. Stewart CA, Enders FT, Mitchell MM, Felmlee-Devine D, Smith GE. The cognitive profile of depressed patients with cirrhosis. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13pii: PCC.10m01090. doi: 10.4088/PCC.10m01090.
83. Tian Y, Graf R, El-Badry AM, Lesurtel M, Furrer K, Moritz W, Clavien PA. Activation of serotonin receptor-2B rescues small-for-size liver graft failure in mice. *Hepatology.* 2011;53:253-62. DOI: 10.1002/hep.23960
84. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, Polo-Kantola P. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause.* 2014;21(5):493-500. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3.
85. Tomeno W, Kawashima K, Yoneda M, Saito S, Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Imajo K, Mawatari H, Fujita K et al. Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(6):1009-14. DOI:10.1111/jgh.12897
86. van Os EI, van den Broek WW, Mulder PG, ter Borg PC, Bruijn JA, van Buuren HR. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2007;46(6):1099-103. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.036
87. Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, Poms LW, Fang Y, Moon J, Nader F, Younossi ZM. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics.* 2011;52(2):127-32. DOI: 10.1016/j.psych.2010.12.019
88. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, Trebst C, Hecker H, Berding G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut.* 2006;55(11):1624-30. DOI:10.1136/gut.2005.080267
89. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001;34:768-73. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00026-5
90. Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon-gamma-induced tryptophan degradation: neuropsychiatric and immunological consequences. *Curr Drug Metab.* 2000;1(2):193-204. DOI: 10.2174/1389200003339063
91. World Health Organization. WHO mortality database: raw data files. Geneva: World Health Organization; 2015.
92. Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, Guy CD, Omenetti A, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2013;33(7):1062-70. DOI:10.1111/liv.12165
93. Zahn A, Seubert L, Jünger J, Schellberg D, Weiss KH, Schemmer P, Stremmel W, Sauer P, Gotthardt DN. Factors influencing long-term quality of life and depression in German liver transplant recipients: a single-centre cross-sectional study. *Ann Transplant.* 2013;18:327-35. DOI: 10.12659/AOT.883962
94. Zhabenko O, Krentzman AR, Robinson EA, Brower KJ. A longitudinal study of drinking and depression as predictors of insomnia in alcohol-dependent individuals. *Subst Use Misuse.* 2013;48(7):495-505. DOI: 10.3109/10826084.2013.781182
95. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariente CM, Carvalho LA, Pariente CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:722-9. DOI: 10.1016/j.pnpb.2010.04.011

# Эволюция теорий болезни и психических расстройств в античности: «римский» период

Н.Ю. Пятницкий

ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья», Москва, Россия

## Резюме

Роль врача в Древнем Риме не была сопоставима по уважению со статусом врача в Древней Греции. С присоединением Греции к Риму латинские врачи были стремительно вытеснены греческими. Первым греческим врачом, добившимся широкого признания в Риме, стал Асклепиад из Прусы (родился в 124 г. до н.э.). Он выступал против теории «гуморальной патологии», против учения Гиппократова о «целительных силах природы» и против школы «эмпиризма», пренебрегающей физиологией и анатомией. Асклепиад развивал идеи «солидарной патологии» и механистической физиологии. В учении Асклепиада господствовал атомизм эпикурейского толка, болезнь обуславливалась расстройством движения атомов. Асклепиад первым выдвинул мысль о том, что эпилепсия и психические заболевания могут быть вызваны повреждением оболочек головного мозга, пытался отличить «френиит» от симптоматических психозов. Ученик Асклепиада Темизон считается основателем «методической» школы. Темизон разделил все разнообразие болезненных процессов на две формы: состояния «напряжения» и состояния «расслабления», возможны были также «смешанные» состояния. Школа методистов нашла свое признание в высших слоях римского общества и способствовала повышению статуса врача. Авл Корнелий Цельс, латинский автор-энциклопедист I века н.э., в сохранившихся книгах «О медицине» привел систематику психических расстройств с выделением трех основных типов (френиита, меланхолии, с ложными видениями), а также летаргии, представляющей противоположность френииту, и эпилепсии. Во времена императора Клавдия, под влиянием философского учения стоиков о «пневме», была основана медицинская школа «пневматиков», быстро превратившаяся в школу «эклетики». Помимо учения о «пневме» («дыхании жизни»), кожном и легочном дыхании, она включала догматическое учение о четырех основных элементах. Здоровье в учении пневматиков зависело от «тонуса» пневмы. Ведущий представитель школы «методистов» – Соран Эфесский и самый значительный врач «пневматической» школы – Аретей Каппадокийский оставили после себя труды, включающие и область психиатрии, являвшиеся вершиной медицинской науки античного периода. Воззрения Сорана Эфесского в области психических болезней были запечатлены Целиусом Аврелианусом в книге «Об острых и хронических болезнях». К острым психическим заболеваниям были отнесены френиит, летаргия и катаlepsия, к хроническим – меланхолия, мания (неистовство), эпилепсия и ночные кошмары. Если в труде Целиуса Аврелиануса отмечены перморбидные свойства больных френиитом, то Аретей описывает два преморбидных типа, склонных к мании и к меланхолии, он, как и Гиппократ, полагает, что истерия обусловлена «бешенством матки», но признает и мужскую истерию. Великий Гален, чья всеобъемлющая «эклетическая» система медицины оказывала влияние на всю европейскую медицину в течение 1300 лет, помимо развития учения о темпераментах с выделением их гуморальных, «элементарных» физических и соответствующих психических свойств, не так много внимания уделял психиатрии, но явился, по-видимому, первым врачом, написавшим руководство по психотерапии.

**Ключевые слова:** школа «методистов», школа «пневматиков», «эклетицизм», психические болезни в античной медицине, френиит, мания, меланхолия, летаргия, Асклепиад, Соран, Целиус Аврелианус, Аретей Каппадокийский, Цельс, Гален, психическая терапия, «солидарная» и «гуморальная» теории.

**Для цитирования:** Н.Ю. Пятницкий. Эволюция теорий болезни и психических расстройств в античности: «римский» период. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 2: 57–66.

## The evolution of the theories of disease and mental disorders in antiquity: «Roman» period

N.Yu. Pyatnitskiy

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

## Abstract

The role of physician in Ancient Rome was not comparable in esteem with the status of physician in Ancient Greece. With annexation of Greece to Rome the Latin physicians were swiftly displaced by the Greek. The first Greek physician who obtained public recognition in Rome was Asclepiades of Prusa (date of birth 124 BC). He opposed the theory of «humoral pathology», the teaching of Hippocrates of «the healing power of nature», school of «empiricists» that neglected physiology and anatomy. Asclepiades developed the ideas of «solidar pathology» and mechanistic physiology. In the teaching of Asclepiades, the atomism of epicurean kind dominated, the diseases were explained by disorder of the movements of atoms. Asclepiades was the first who put forward the idea that the epilepsy and mental diseases might be caused by the damage of the envelopes of the brain, he tried to distinguish «phrenitis» from the symptomatic psychoses. His pupil Temison is considered the founder of «methodic» school. Temison divided all the variety of the pathological processes in two forms: the states of «constriction» and the states of «dilatation», the «mixed» states were also possible. The school of «Methodists» found its recognition in the highest strata of Rome society and favoured the rise of physician status. Aulus Cornelius Celsus, the Latin author-Encyclopaedist of the first century AC, in his surviving books «De medicina» cited the systematization of mental disorders with the delineation of the three principal types (phrenitis, melancholia, with deceiving phantoms), and also lethargy and epilepsy. During the rule of emperor Claudius under the influence of the philosophical teaching of stoics about «pneuma» the medical school of «pneumaticists» was founded that turned quickly in the school of «eclectics». Besides the doctrine of «pneuma» («life respiration»), skin and pulmonary breathing, it included the dogmatic teaching of four basic elements. In the doctrine of pneumaticists the health depended on the «tonus» of pneuma. The leading representative of «Methodist» school, Soranus of Ephesus, and the most significant physician of «pneumatic» school, Aretaeus the Cappadocian, left the medical works including the field of psychiatry that were the acme of medical science in the antique period. The views of Soranus of Ephesus in the field of mental disorders were recorded by Caelius Aurelianus in the books «De Morbus Acutis et Chronicis». Phrenitis, lethargus and katalepsia were considered as acute mental diseases; melancholia, mania, epilepsy and night terrors were considered as chronic diseases. In the work of Caelius Aurelianus the premorbid traits of the patients with phrenitis were mentioned, Aretaeus the Cappadocian described the two premorbid types predisposed to mania and melancholia. Aretaeus, as also Hippocrates, suggested the origin of hysteria in «the rage of the womb», but recognized the «male hysteria». The great Galen whose comprehensive eclectic system of medicine influenced European medicine during 1300 years developed the doctrine of temperaments with delineation of «humoral», elementary physical and corresponding psychic properties. Although Galen did not pay much attention to the psychiatry, but was apparently the first physician who wrote the handbook on psychotherapy.

**Key words:** the school of «Methodists», «pneumatic» school, «eclecticism», mental disorders in the antique medicine, phrenitis, mania, melancholia, lethargus, Asclepiades, Soranus, Caelius Aurelianus, Aretaeus the Cappadocian, Celsus, Galen, psychic therapy, «solidar» and «humoral» pathology.

**For citation:** N.Yu. Pyatnitskiy. The evolution of the theories of disease and mental disorders in antiquity: «Roman» period. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 2: 57–66.

В Древнем Риме изначально положение медицины принципиально отличалось от ее состояния в Древней Греции: в Риме медицина ограничивалась «условиями домашнего очага» [1] и «домашними средствами», «народным врачеванием» [2], признанной профессии врача не существовало, до проникновения древнегреческой культуры народ Рима оказался не в состоянии создать «культуру собственной медицины» [2]. Возможно, что древним римлянам достойным усилием представлялось благосостояние государства, рост власти, «сцена выступления на форуме или на поле битвы», а остальное, включая медицину, передавалось в руки рабов. Даже религия Рима во II веке до н.э. подверглась преобразованию под влиянием греческой, как стал подражать древнегреческому и римский эпос, а римская философия представляла собой популяризацию древнегреческих школ стоиков и эпикурейцев. Математика, астрономия, естественные науки и география основывались на знаниях Александрийской эллинистической школы. Лишь архитектура, военное искусство, юридические и правовые науки сохранили римскую «оригинальность». С завоеванием Греции высшие слои римского общества предпочитали иметь греческих воспитателей для своего потомства, сыновей отправляли для получения образования на греческие территории, образованные римляне со времен Суллы говорили между собой на греческом, как на собственном языке. При этом большая часть римлян оказалась восприимчивой к греческой форме, но не содержанию, почему несколько манерная и скептическая культура Александрии повлияла на Рим значительнее, чем время расцвета древнегреческой культуры в период Перикла.

Поскольку слово «*medicus*» имеет все же италийское происхождение, происходит от «*mederi*» – заботиться, лечить, и встречается в древнейших латинских текстах (в IV веке до н.э. в одном из законов подразумевалась ответственность свободного врача (не раба) при небрежном ведении больного после операции) [2], врачебная роль в Древнем Риме все же существовала, но не пользовалась сопоставимым уважением с ролью врача в Древней Греции. Во всяком случае, с присоединением Греции латинские врачи были стремительно вытеснены греческими, несмотря на сопротивление некоторых римских националистически настроенных политиков. Въезд греческих врачей в Рим начался с III века до н.э. Первым греческим врачом, добившимся признания у римской знати, стал Асклепиад из Прусы (родился в 124 г до н.э.). В Риме Асклепиад завязал знакомство с Цицероном, Марком Антонием, Крассом и вскоре стал знаменит как «несравненный врач, обладающий совершенно новыми методами лечения». Хотя он проявлял неуважение к своим предшественникам и отличался тщеславием, Асклепиад реформировал медицинское мышление и терапию, первым решительно выступив против закостеневшей теории «гуморальной патологии», против «эмпирицизма» с преобладанием слабительных, рвотных и потогонных средств терапии. Асклепиад предпочитал диетически-физикальные методы, основанные на спекулятивной механистической физиологии и идеях «солидарной патологии». Из двадцати работ Асклепиада сохранился лишь ряд цитат, известных из работ позднейших авторов. Поскольку учение Галена противоречило учению

Асклепиада, после IV века н.э. Асклепиад уже мало цитировался, а после VI вообще не упоминался. Он начинает вновь упоминаться с XVI века, и медицина Нового времени оказалась обязана ему некоторыми основными идеями. Асклепиад выступал не только против школы эмпириков, но и против рационалистического направления в медицине, основывающегося на философии Платона и Аристотеля, стремился исключить из медицины телеологию, «нетелесное» и «суеверное». В учении Асклепиада главенствовал атомизм эпикурейского толка, следует отметить, что его выбор философского направления соответствовал вкусам элиты римского общества, многие представители которой являлись поклонниками эпикуреизма со второго века до н.э.

Согласно учению Асклепиада, человеческое тело состоит из бесконечного числа первичных частиц, движение которых обуславливает жизнь и душевную деятельность. Соединение этих частиц образует трубкообразные «поры» тела, в которых двигаются атомы. Шарообразные гладкие атомы составляют «субстрат» психики и соответствуют «пневме». Все физиологические процессы осуществляются чисто механически, без каких-либо особых органических сил (как, например, силы Любви и Вражды у Эмпедокла [3]). (При этом Асклепиад полагал, что моча, не проходя через почки, сразу устремляется в мочевой пузырь). Асклепиад отрицал целесообразность существования «витальных» сил организма и, утверждая резорбцию питания через невидимые каналы, выдвигал начала теории тканевого обмена веществ. Его физиологические концепции роднят его как с Эмпедоклом, так и с Демокритом. Природа для Асклепиада являлась не более чем «телом и его движением», что противоречило гиппократовским представлениям о нематериальных силах организма, способствующих излечению [4]. Здоровье, согласно Асклепиаду, основано на правильном соотношении «пор» к атомам («симметрия»), благодаря чему движение атомов происходит свободно и без помех. Болезнь же обуславливается расстройством движения атомов. Аномальная величина или форма первичных частиц, избыточная широта или узость пор ведут к слишком быстрому или медленному движению мельчайших частиц и «засору» в порах, что и является основной причиной болезни. Изменения «соков» и «пневмы» также несут в себе этиологический момент болезни, но не основной, а случайный. Сохранились цитаты из Асклепиада, свидетельствующие о развитии им учения о судорогах и душевных болезнях. Так, он утверждал, что эпилепсия может развиваться благодаря сотрясению или разрыву мозговых оболочек («травматическая» эпилепсия), и предполагал, что и другие душевные заболевания могут быть обусловлены повреждением оболочек мозга. Он отделил френит от симптоматических состояний возбуждения, возникающих на фоне пневмонии или плеврита [2, 5], и рекомендовал располагать больных френитом (галлюцинаторными психозами) в светлых местах, поскольку в темноте «воображаемые» ими картины не могли корректироваться действительными впечатлениями. Как ранее Пифагор [6], для лечения психических болезней Асклепиад использовал музыку и пение, а как снотворное средство при душевных расстройствах практиковал массаж. В терапии, в противовес тезису Гиппократа о цели-

тельных силах природы, Асклепиад утверждал, что природа не только не приносит никакой пользы, но и вредит. Излечение является возвратом к нормальному движению атомов, происходящему чисто механистически, а «регулирующая сила природы является просто фантазией», все зависит от энергичной деятельности врача. Предпочтение Асклепиада к лечению вином, движением и водными процедурами не являлось новым направлением в греческой терапии, новым было ее теоретическое обоснование. При этом лечение вином являлось для Асклепиада чуть ли не панацеей, сохранился его афоризм «полезность вина подобна силе богов». Девиз терапии Асклепиада был «tuto, cito et jucunde»: безопасно, быстро, приятно, Цельс [7] понимал этот девиз скорее как «благое пожелание».

Идеи солидарной патологии, скептическое отношение к теории четырех основных элементов, стремление объяснить физиологические процессы чисто механистически сближает учение Асклепиада с Александрийской школой Эразистрата и некоторыми предшествующими работами книдских авторов.

Отечественный историк медицины Т.С. Сорокина [1] относит Асклепиада к основателям методической школы, хотя большинство исследователей [2, 8, 9] основателем методической школы все же полагают самого выдающегося ученика и последователя Асклепиада, Темизона из Лаодикеи (50 г. до н.э.). Потребность врачей в упрощении тонких теоретических обоснований терапии Асклепиада со стремлением превратить деятельность у постели больного в «удобную врачебную технику» соответствовала даже названию школы: «методисты». Как полагают некоторые историки медицины [2], новая школа, в своей сущности, представляла собой «наполнение греческим духом жесткой римской формы». Из сохранившихся цитат работ Темизона можно сделать вывод, что он был первым врачом, посвятившим большое внимание лечению хронических болезней (включая описание сатириаза). Помимо использования атомистической патологии Асклепиада Темизон стал сопоставлять болезни друг с другом в поисках общих признаков и пришел к однозначному выводу: сущность богатства и разнообразия болезненных процессов составляют лишь две основные формы: «состояние напряжения» (*status strictus*) и «состояние расслабления» (*status laxus*), или состояние «уплотнения» (отвердения, *Stricturae*) и «разжижения» (*Solutionis*), как они обозначаются позднее у Цельса [7] и Целиуса Аврелиануса [10]. И состояние напряжения, и состояние расслабления обуславливаются аномалией «пор» организма, которые бывают либо слишком сужены, стянуты, либо вялы и расширены («солидарная патология»). Об отклонениях от нормального «тонуса» организма в сторону его болезненного повышения или понижения можно судить по увеличению или уменьшению его выделений: секретов и экскретов, и по течению крови. Лечение состояло в устранении «напряжения/уплотнения» или «вялости/разжижения» посредством «расслабляющих» или «тонизирующих» средств, для лечения имело также значение, идет ли речь об остром или хроническом заболевании, и находится ли это заболевание на стадии усиления, стабильности или ослабления. Большинство острых заболеваний объяснялись состоянием напряжения, хронических – состоянием расслабления.

К расслабляющим средствам относились пиявки, кровопускание, теплые ванны, обертывания, втирание теплых масел, соблюдение поста, реже употреблялись диуретические, рвотные, потогонные и слабительные средства. К тонизирующим, «сужающим» средствам – холодные обливания, обертывания, ванны, пребывание на холодном воздухе, вино, уксус, квасцы, наркотики.

Поразительно простой основной принцип Темизона для практического применения в отношении большинства болезней, не укладывающихся в один из двух типов, был им «усовершенствован»: он ввел понятие «смешанного состояния» (*status mixtus*), когда сужение и расслабление наблюдались при одной и той же болезни (например, при эпилепсии).

Учение «методистов» оставляло без внимания изучение местоположения болезни, односторонне акцентируя внимание на вторичных состояниях; полиморфизм болезней и индивидуальность больного также не исследовались. Напротив, «догматики» стремились познать первичные причины болезней и их локализацию, для них важна была анатомия и физиология, для школы методистов эти дисциплины были малоактуальны. «Эмпирики», в отличие от методистов, не пытались дать теоретического обоснования средствам лечения.

Все же в практической части общего лечения и гигиенически-диетических рекомендаций между методистами и «гиппократиками» (сторонники догматического направления) существовало много общего: как и Гиппократ, при лечении острых болезней методисты могли занимать выжидательную позицию и учитывали индивидуальность пациента.

Во время расцвета имперского Рима имевшая большой успех в высших слоях школа методистов способствовала значительному подъему социального статуса врача. Труды Сорана из Эфеса, знаменитого врача в области женских болезней, считаются историками медицины [2, 8, 9] высочайшим развитием методической школы.

Несмотря на триумф в Риме греческой медицины, традиционно латинянами профессия врача не уважалась, этим делом должны были заниматься рабы, чужестранцы или вольноотпущенники; единицы, решившиеся посвятить себя медицине, рисковали запятнать свою репутацию. При этом интерес к врачебному делу возрос, что заметно по работам Цицерона (Cicero) [11] и Сенеки [12]. Потребности возросшего интереса римлян к медицине соответствовала энциклопедическая работа Авла Корнелия Цельса (25-34 гг. н.э.) «Искусства» (*Artes*), включающая основы риторики, юриспруденции, сельского хозяйства, военного дела и медицины. Из нее сохранились лишь фрагменты из «Риторики» и восемь книг «О медицине» [7], которые вместе с *Corpus Hippocraticum* и работами Галена представляют собой «памятник античной медицины» [2]. Авл Корнелий Цельс (Aulus Cornelius Celsus) жил в эпоху императора Тиберия (Цельс родился приблизительно в 25 г. до н.э., умер в 50 г. н.э.). Ю.В. Каннабих [13] в «Истории психиатрии» придерживался точки зрения, что Цельс не был врачом. При этом современники называли Цельса «латинским Гиппократом» и «медицинским Цицероном» [2, 14]. Сочинение Цельса «О медицине» было найдено в середине XV века и впервые издано во Флоренции в 1478

г. В XVI столетии Цельс издавался около двадцати пяти раз. Даже у тех исследователей, кто полагали, что Цельс не был врачом, бытовало мнение, что «небольшой справочник Цельса по медицине – лучшее, что внесли римляне во всю научную литературу». Другие историки медицины были уверены, что такой «справочник» мог написать только практикующий врач и относили его к представителям «методической» школы. М. Neuburger [2] отмечал, что Цельс, с учетом римских традиций и того факта, что его труды никогда не цитировались медиками древности, вряд ли был профессиональным врачом, но был глубоким «врачебно думающим» мыслителем и практиковал лечение собственных рабов («домашняя медицина»), доказательством последнего служат его описания хирургических вмешательств. Психическим болезням у Цельса [7], если судить по русскому переводу, специально посвящены две главы в третьей книге «О видах болезней»: глава XVIII «О трех видах безумия (insania)» и XXIII глава «О падучей болезни». Из-за ошибки перевода из категории психических болезней выпала XX глава «О страдающих летаргией». На русский язык было переведено, что летаргия, при которой «больной бывает вялым и у него почти непреодолимая потребность во сне», «противоположна душевному заболеванию» [7]. В латинском оригинале [15] Цельс противопоставляет летаргию (Lethargici) френиту (Phrenitico), т.е. летаргию по симптоматике противопоставляет первому виду «безумия», причем оба расстройства считает острыми и протекающими с лихорадкой, но при френите «больные засыпают с трудом и мысль их направлена на буйные поступки». Уже позднее Целиус Аврелианус [10] отметит, что френит и летаргия скорее не отдельные болезни, а два состояния, переходящие друг в друга.

К восемнадцатой главе «О трех видах безумия» Цельс подходит после описания многочисленных типов лихорадок, и уже в начале своего труда упоминает о делении заболеваний на «общие» и «поражающие лишь части организма», «локальные». Душевные болезни являются для него общими заболеваниями, при этом первый вид безумия Цельс [7, 15] подразделяет на острое, быстропреходящее, протекающее с лихорадкой, и требующее такого же лечения, как и лихорадка: френит (phrenesis) (соответствующий понятию лихорадочного делирия), и стойкое. Больные со стойким «френитом» (phreneticis) уже страдают собственно безумием, когда «ум оказывается во власти ложных представлений». Такой френит имеет множество видов (возможны ложные представления «при сохранном рассудке», но «рассудок может и теряться»; больные могут быть как веселыми, так и печальными, спокойными и буйными), и также сопровождается различными видами лихорадки. Цельс полагал, что на высоте неистовства (furor), когда обычно происходит и усиление лихорадки, давать лекарство бесполезно. В более подходящие периоды Цельс, в соответствии с общим состоянием больного, рекомендовал делать кровопускания и применять местные примочки на голову с растительными лекарственными средствами (паслен, вербена и др.), или даже ставить на область головы «кровососные банки». При буйном поведении «френетиков» Цельс рекомендует заковывать их в

цепи. Как подчеркивает Ю.В. Каннабих [13], это указание Цельса оказало плачевное воздействие на будущее практической психиатрии.

Второй вид помешательства, достаточно длительный, начинается, по Цельсу, без лихорадки (легкие лихорадочные состояния присоединяются позже) и характеризуется мрачными настроениями, зависящими от черной желчи. Ранее в своем труде Цельс отмечал, что греки называют этот вид помешательства «меланхолией». Для лечения второго вида помешательства он рекомендует кровопускание, воздержание от пищи и очищение желудка, а также целый комплекс, говоря современным языком, «психотерапевтических» мероприятий.

Третий вид помешательства, согласно Цельсу, самый длительный, возникает на почве «здоровой конституции» и состоит из двух разновидностей: одних больных – как переводит на русский язык Ю.Ф. Шульц – «преследуют навязчивые образы при сохранении рассудка» [7], другие – теряют рассудок. Следуя такому переводу, можно предполагать, что Цельс был первым автором, выделившим навязчивые расстройства. Однако, если обратиться к латинскому оригиналу текста Цельса [15], обнаруживается, что в оригинале «*imaginibus falluntur, non mente*» буквально переводится «обманываются образами (видениями), а не умом (рассудком)». Так что отечественный переводчик позволил себе наложить современные знания на древний латинский текст и «усовершенствовать» Цельса, который, приводя в пример свидетельство поэтов о пораженных этим видом помешательства Аяксе или Оресте, еще не обладал арсеналом психопатологической терминологии конца XIX века. Лечение больных, которые «обманываются фантомами», согласно Цельсу [7, 15] зависит, прежде всего, от сопутствующего их состоянию подавленного или веселого настроения (в последнем случае заболевание протекает легче). Если у таких больных настроение подавленное, Цельс [7, 15] рекомендует давать им для очищения желудка черную чемерицу, а при веселом настроении – белую чемерицу<sup>1</sup> для вызывания рвоты.

В заключении главы о трех видах безумия: 1) остром и стойком френите; 2) меланхолии; 3) преследовании видениями с потерей рассудка и без таковой, Цельс [7, 15] упоминает отдельно и редкий вид безумия – «от испуга», для лечения которого – в отличие от других видов безумия – полезно давать вино.

В следующей, XIX главе (Cardiaci) «О страдающих желудочными спазмами», Цельс [7, 15] отмечает, что «френетики» особенно склонны к приступам общей слабости с вялостью желудка и потливостью, хотя такие приступы являются противоположностью безумия, и рассудок страдающих ими больных «крепок» (начала идей будущей «психосоматики»).

Уже упомянутая нами выше летаргия, которой у Цельса посвящена XX глава, являлась, в отличие от обратного по симптоматике острого скоропреходящего френита, смертельно опасным заболеванием, и в случае отсутствия терапии приводила к смерти. Цельс рекомендует употребление различных способов терапии, в зависимости от характера лихорадки и общего состояния больного, направлен-

<sup>1</sup>И белая, и черная чемерица (*Veratrum*), содержащие ядовитые алкалоиды, в современной официальной фармакопее используются наружно как противопаразитарное средство.

ных на восстановление состояния нормального бодрствования: от стимулирования средствами с дурным запахом и вызывающими чихание до обливания холодной водой, примочек с уксусом и лавровым листом, постановки горчичников на голову и пр.

Наконец, XXIII глава третьей книги, в которой Цельсом описано еще одно психическое заболевание, эпилепсия, падухая болезнь (*Comitialis Morbus*). Цельс выделяет при эпилепсии лишь бессудорожные и судорожные припадки, отмечает, что чаще заболевание течет пожизненно, но иногда может и прекратиться (с началом половых отношений у юношей и менструаций у девушек), и дает очень подробные рекомендации по диете при этом заболевании.

Следует отметить, хотя наложение цепей Цельс [7] ограничивал буйным поведением душевнобольных, хотя рекомендовал применять меры физического воздействия и голод и в тех случаях, когда больной «говорит что-то несуразное», при безумии с веселым настроением полагал успешной психическую терапию «запугиванием» (в надежде «сильным» психическим воздействием изменить сознание). В основном же речь у Цельса в терапии душевных болезней шла о правильной диете, кровопусканиях, назначении слабительных средств, охлаждающих обертываниях, массаже, влиянии освещенности и темноты, а также о довольно дифференцированном «психическом лечении»: к нему Цельс относил дружелюбное обращение, умелое притворство, бранные слова или угрозы, возбуждение внимания разговором, чтение вслух, музыку, игры, внушение надежды тревожным и подавленным пациентам; он особо подчеркивал, что душевнобольных не следует оставлять одних, среди незнакомых или малозначащих для них людей.

В то время как школы догматиков и эмпириков оказались в тени процветающей в I веке н.э. в Древнем Риме методической школы, врачи, устремленные к новому в развитии медицинской теории, под влиянием философского учения стоиков о «пневме» (последняя входила еще в IV веке до н.э. в учение Эмпедокла [3]), основали «школу пневматиков». Основателем этой школы был Афениос (*Athenaios*) из Атталей (Памфилия) [2, 16]. С точки зрения R. Fuchs [16], противоборствующие концепции «солидарной» патологии методистов и «гуморальной» патологии догматиков (основанные, по сути, на тактильных ощущениях «плотного» и «жидкого»), уже тормозящие прогресс медицинской теории, нашли примирение в «высшем», духовном учении о «пневме» (греч. πνεύμα, лат. *aether*), соответствующем в философском учении стоиков «дыханию жизни». Отличающаяся эклектизмом и синкретизмом философия стоицизма I века н.э., имевшая успех и признание в Римской империи, способствовала также и быстрому превращению медицинской школы «пневматиков» в школу «эклектиков». Сведения об основанной в Риме Афениосом во времена императора Клавдия школы «пневматиков» сохранились по работам Галена и Орибасия, Цельсу [7, 15] школа пневматиков была еще неизвестна.

Стоическая древнегреческая философская система была основана Зеноном из Китиона (Зенон Китийский) в конце IV века до н.э., известным автором многочисленных стоических литературных текстов, из которых сохранились только фрагменты, был Хрисипп из Солы

(280-208 гг. до н.э.). Стоическая школа представляла собой компромисс между несколькими предшествующими философскими школами: Гераклита, Платона, Аристотеля, постепенно стала «типичной философией эллинизма», и благодаря эклектизму, практической направленности и космополитизму достигла своего наивысшего развития в Риме, но уже в форме «морализирующей популярной философии» [2]. Основой сущего Зенон, вслед за Гераклитом, провозглашал огонь, бывший для него и «дыханием жизни», «пневмой». Из пневмы возникают отдельные вещи, и она пронизывает весь мир. Человеческий разум является частью мировой души, пневмы. Стоики признавали фатум, судьбу и неизбежность происходящего. Созданию медицинской школы «пневматиков» стоическая философия способствовала не только учением о пневме и целесообразности происходящего (телеология), но и логикой (термин, введенный Зеноном вместо «аналитики» Аристотеля), тонко дифференцированным диалектическим мышлением. В отличие от системы методистов, пневматики основывали свою школу на физиологии, которая, помимо учения о «пневме», включала догматическое учение о четырех элементах и о легочном и кожном дыхании (сицилийская школа). Но пневматики, по образцу стоической школы, разделили четыре основных элемента на активный, действующий, и пассивный, страдающий «принципы»: теплота и холод стали «активными» силами, сухость и влажность – пассивными. Два «активных» свойства – теплота и холод – являются основными причинами болезни. «Жизненный принцип», присущий человеку от рождения, за счет непрерывного движения производит внутреннее тепло, держит тело в единении, способствует росту и размножению, и отвечает за чувства и мышление. «Центр души» находится в сердце (Эмпедокл, сицилийская школа). По учению «пневматиков», существовала духовная, душевная и жизненная «пневма».

Доминирование одного из основных четырех свойств ведет к дискразии, повреждению «пневмы» и, тем самым, к болезни [2, 16]. Причины болезни являются частично видимыми («феномены»), частично – невидимыми, скрытыми. Кровь, образуясь в печени из употребленных продуктов питания, поступает в сердце, откуда течет по артериям вместе с преобладающей там пневмой, в венах же, напротив, пневмы меньше, чем крови.

Здоровье основано на нормальной деятельности пневмы и непосредственно зависит от ее напряжения – «тонуса» (*tonos*). Тонус в школе пневматиков определялся по пульсу. От степени испорченности пневмы и от степени дискразии зависят тяжесть болезни и ее вид.

Внешней «случайной» причиной болезни могло явиться избыточное питание, способное вызвать переполнение сосудов кровью – «плетору». Терапия была направлена на корректировку дискразий, в первую очередь, диетическими физикальными способами лечения. Избыточная сухость подвергалась воздействию увлажняющих средств, избыточная теплота – охлаждающих, что соответствовало принципам терапии в догматической гуморальной патологии. В своих основах школа пневматиков была эклектичной и ее концепции выражали слияние ранних догматиков с методистами.

Афениос полагал, что врачебное дело должно преподаваться юношеству, что каждый человек должен быть врачом, поскольку потребность в медицине существует в каждой профессии.

Клаудиус Агафинас из Лакедемона, ученик Афениоса, деятельность которого приходилась на время династии Флавиев, дал название школе пневматиков «эkleктической», стремясь еще больше сблизить школы эмпириков и методистов. Его самым выдающимся последователем был Архиген из Апамеи (Сирийский), живший в Риме во время императора Траяна. Он постарался объединить учение пневматиков с лучшими работами эмпирической и методической школы. По сохранившимся фрагментам можно заключить, что Архиген поднял учение о пульсе на максимальную высоту в античном периоде медицины (так, например, он различал пульс с удвоенными ударами, пульс «муравья», пульс «газели», червеобразный и волнообразный типы пульса), дифференцировал различные болевые ощущения, по которым определял локализацию болезни, и стремился отличать первичные болезненные процессы от вторичных, чисто симптоматических. Из работ Архигена многое почерпнул великий Гален, они же побудили Галена к аналогичным исследованиям.

Несмотря на развитие пневматической и эkleктической школы медицины, методическая школа продолжала процветать в период римских императоров Траяна и Адриана (I-II век н.э.), и уже упомянутый выше Соран Эфесский, «принц методической школы», чья врачебная деятельность в Риме приходилась на это время, оставил шедевры не только в области гинекологии, но и в области внутренних и психических болезней. Воззрения Сорана о внутренних и психических болезнях известны по фрагментам и компилятивному труду «Об острых и хронических болезнях» (*De morbis acutis et chronicis*) другого врача методической школы, Целиуса Аврелиануса (*Caelius Aurelianus*) [10], жившего, как теперь предполагается, в V веке н.э. [17]. Труд нумидийского (Северная Африка, территория современного Туниса) врача Целиуса Аврелиануса [10] считается вторым по значимости трудом по медицине из написанных на латинском языке, после труда «О медицине» Авла Корнелия Цельса [7, 15]. При этом большинство исследователей считают, что Целиус Аврелианус лишь перевел труды Сорана Эфесского на латинский. Так, например, Ю.В. Каннабих [13] по труду Целиуса заключает, что деятельность Сорана Эфесского была «наивысшим достижением римской психиатрии». R. von Kraft-Ebing [18] считал труд Целиуса Аврелиануса в психиатрической области выдающимся явлением с наиболее разработанными, нежели у его предшественников, рекомендациями по терапии психических болезней, и полагал, что с ним заканчивается «первоначально многообещающий подъем» психиатрии античного периода. Особое внимание обращает на себя тот факт, что Целиус Аврелианус, следуя Сорану Эфесскому, выступал приверженцем гуманного отношения к психически больному, настаивал на избегании использования цепей, физических наказаний и пр.

Ю.В. Каннабих [13] ошибочно утверждает, что у Целиуса Аврелиануса главы, посвященные психическим болезням: «О помешательстве, которое греки называют мани-

ей» и «О меланхолии», размещены в разделе «Об острых болезнях». Систематика основных психических болезней в работе Целиуса Аврелиана [10] «Об острых и хронических болезнях» (в которой, как считается, он кропотливо повторяет Сорана Эфесского) выглядит следующим образом. «Острые болезни» сохранились в трех книгах, первая книга посвящена клинике и лечению френитов (*phrenitis*); вторая – из имеющих отношения к психическим расстройствам – включает летаргию (*lethargus*) (состояние с сонливостью, противоположное френиту, но также протекающее обычно с лихорадкой), и каталепсию, в остальном во второй книге «Острых болезней» обсуждаются, преимущественно, легочные и сердечные внутренние болезни; третья книга посвящена апоплексии, гидрофобии, саттириазу. Описывая френит – острое психическое заболевание (*alienatio*) с бредовыми расстройствами (*deliratione*) и «страданием чувств», протекающее с лихорадкой, Целиус замечает, что такие свойства, как «безрассудная дерзость» и «злоба», могут быть признаками, предвещающими в последующем развитие френита. Френит может переходить в летаргию и апоплексию, а может закончиться выздоровлением, летаргия может снова перейти во френит. Целиус также называет френит «бурным безумием» (*insania turbulenta*). Он проводит дифференциацию типа френита по преобладающим страданиям (симптомам, *passionis*): это может быть «душевное заболевание с улыбкой» (*alienationem cum risu*), а также с пуэрильными танцами, другие больные печальны и испускают соответствующие крики, либо молчат из страха. Причиной френита Целиус, как убежденный «методист», полагал «напряжение», «сужение» (*strictura*) или «комплексное» (*complexione*) состояние (включающее не только напряжение-уплотнение, но и «разжижение» (*solutionis*)). Целиус также исходил из того, что лечить при френитах надо все тело, поскольку поражается не только головной мозг с его оболочками, но и сердце, его оболочки, артерии, вены, диафрагма.

Летаргия является результатом «страдания забвением» (*passione oblivione*), за внешним состоянием сонливости стоят несколько «страданий», летаргия – бред (*delirationem*) с острой лихорадкой. Цитируя Асклепиада, Целиус отмечает, что летаргия может быть «первичной» (*per se*), а также результатом других страданий, или развиться после френита. Одни летаргии, по методическому учению, представляют собой «статус напряжения» (*stricture*), другие – «расслабления» («разжижения», *solutionis*). Поскольку летаргия, как и френит, сопровождается лихорадкой, то Целиус полагает, что поражается все тело больного, в особенности же голова.

Каталепсия, по Целиусу, близка летаргии. При каталепсии наблюдается лихорадка, притупление чувств и «телесные припадки» (*raptu corporis*), или «спазмы» (греческий термин). Каталепсия представляет собой «комплексное состояние» (*tyrorum complexione*), смешанный статус напряжения и расслабления. Некоторые авторы [5] полагают, что каталепсия в описаниях Целиуса Аврелиануса могла соответствовать истерии.

«Хронические болезни» в дошедшем до нас варианте состоят из пяти книг. Меланхолию Целиус Аврелианус описывает в первой книге (*Libri primi*) «Хронических болезней», в ее VI, заключительной главе. Как и Гиппократ, он

связывает ее с черной желчью и отличает меланхолию-болезнь и «меланхолический характер» (*temper*). Характер меланхоликов является раздражительным и мелочным. Болезни свойственна тревога, грусть, с которой пациенты живут молча или испытывают ненависть. Следствия такого настроения «не имеют конца»: это и желание умереть, подозрительность, опасение быть преданным, пустые слезы, бормотание, ощущение прекордиального давления, холода, потливости, боли в животе, леденения в голове, ослабления силы. По методическому учению, меланхолия обуславливается «состоянием напряжения» (*strictura*), а иногда и комплексным состоянием. Предшествующая меланхолии, V глава первой книги «Хронических болезней» называется «*De furore sine insanía, quam Graeci manía vocant*»: «О неистовстве (ярости) без безумия, которое греки называют манией». К неистовству (лат. – *furore*) или мании (греч.) Целиус Аврелианус [10] относит четыре вида «божественного» неистовства по Платону [19]: вдохновенное Аполлоном «прорицательство», Дионисом – «мистицизм», Афродитой и Эротом – «любовное», и Музами – «творческое» неистовство; а также платоновское «человеческое» неистовство по «телесным», болезненным причинам. Клинически, согласно Целиусу, мания отличается от френита лишь отсутствием лихорадки (повышенной температуры тела).

IV-я глава «Хронических болезней» посвящена эпилепсии, III-я – ночным кошмарам (*Incubonem*). Первые две главы первой книги (о головной боли, о скотомах) прямого отношения к психическим заболеваниям не имеют. Все последующие четыре книги «Хронических болезней» касаются соматических заболеваний: паралича, зубной боли, стоматитов, кахексии, ишиаса, диабета, нефритов, диареи, дизентерии, гонореи и пр.

По-видимому, еще большее значение для психиатрии в медицине античного Римского периода имел труд еще одного автора: Аретей Каппадокийского (жившего либо в I-II веке н.э., либо в IV [17]). Как считают авторитетные отечественные психиатры [20; 21], знания о психических болезнях в античном периоде достигли своей вершины именно у Аретея Каппадокийского. Он являлся блестящим представителем «пневматической» школы (хотя некоторые исследователи [8, 9] относят его уже к «эклетику»). Такая оценка трудов Аретея касается не только области психических болезней: O. von Boltenstern [9], V. Hirschel [8] называли его «величайшим врачом в период от Гиппократов до Галена». Аретей в своих работах ссылался только на Гиппократов и Гомера, в свою очередь, его цитировали лишь Aetius и Paulus Aegineta, авторы IV-V века н.э. [22] (последнее, возможно, объясняется тем, что Аретей, подражая Гиппократу, писал на ионийском диалекте древнегреческого, малопонятном для его современников), а его переводы на латинский в средневековой медицине, находившейся полностью под влиянием Галена, появились только в XVI веке [22, 23]. При этом в связи с тем, что были обнаружены удивительные совпадения текстов Аретея с сохранившимися фрагментами Архигена из Апомеи, возникал даже спор о том, кто из «пневматиков» является плагиатором. Однако, поскольку тексты Аретея превосходят всех авторов древности после Гиппократов как в отношении описания болезней, так и в отношении терапевти-

ческих рекомендаций, попытки принизить значение «Каппадокийца» прекратились [2].

В книге «О причинах и признаках острых болезней» Аретей [24] дает тщательное клиническое описание развития эпилептического припадка, которое содержит и феноменологические подробные описания: сообщенные переживания самого больного. Причину «истерического удушья» у женщин Аретей находит, как и Гиппократ, в блужданиях матки, однако отмечает, что «аналогичный приступ нехватки воздуха, сопровождающийся потерей голоса, развивается не только у женщин, но и у мужчин, не от движения матки, а по причине катаlepsии». Дифференцировать эти приступы удушья можно на основе двух признаков: облегчению истерического приступа после вдыхания неприятных для обоняния субстанций и наличию в нем движения конечностей. Сатириаз, по наблюдениям Аретея, часто возникает на почве «сладострастной диспозиции», больной может погибнуть в течение недели, но может и вылечиться с помощью глубокого и длительного сна, поскольку сон «охлаждает и притупляет нервные ощущения». Также в «Острых болезнях» Аретей [24] подчеркивает значение «тонуса» (*tonos*) для человеческого организма, он отмечает, что термин «*tonos*» означает и «нерв», и «напряжение» одновременно (опистотонус и эмпростотонус – сгибание пациента назад и вперед – означает поражение нервов соответствующего направления). В книге «О причинах и признаках хронических болезней» Аретей называет эпилепсию «истинно протеиформным и странным расстройством», подчеркивает медлительность, подавленность, мизантропию, «нелегкость в общении» больных эпилепсией, и по канонам теории четырех основных элементов полагает, что эпилепсия обусловлена «холодом и влагой».

На основе того, что Аретей предполагал, что «меланхолия является частью и началом мании» [24, С. 39], некоторые авторы [13, 23, 25] относят его к первооткрывателям идеи «единого психоза». Состояние мании и меланхолии Аретей характеризовал так: «в мании психика склонна то к гневу, то к радости, при меланхолии – все горе и мрачно». Сухость Аретей полагал причиной и меланхолии, и мании. Поскольку Аретей также отмечал, что «мужчины бывают и меланхоличны, и маниакальны», его иногда называли также и первооткрывателем маниакально-депрессивного психоза. В текстах Аретея обращает на себя внимание тонкость дифференциальной психопатологии, так, например, по его наблюдениям, меланхолия начинается либо с того, что пациенты становятся беспричинно тихими, грустными, или глупыми, или они становятся раздражительными, приходят в отчаяние, у них расстраивается сон, сновидения носят пугающий характер. На примере описания якобы глубоко меланхоличного пациента, которого излечила любовь девушки, Аретей дифференцирует меланхолию от реактивного состояния (не употребляя последнего термина), он подчеркивает, что пациент был влюблен в девушку с самого начала, и был подавлен от отсутствия успеха у нее (не зная этого, он казался окружающим меланхоличным), когда же девушка ответила ему взаимностью, он избавился от уныния.

Аретей выделяет принципиальное отличие мании от старческого слабоумия: при старческом слабоумии про-

исходит «отупение» ума от «холодного», причиной мании является «жаркое и сухое», старческое слабоумие «сопровождает пациента до могилы», мания течет интермиттирующе или может прекратиться, хотя интермиссии при мании обычно бывают неполные. Аретей описывает также психические свойства темперамента, склонного к мании и меланхолии: один тип – это раздражительные, веселые, оживленные, активные, «легкие на подъем» люди, другой – с противоположным темпераментом – хмурые, унылые, медленно обучаемые, несмотря на усердность, быстро забывающие. Первый темперамент более склонен к мании, второй – к меланхолии. Аретей подчеркивает также связь меланхолии и аменореи у женщин.

Отмечая «безграничное» число форм мании, Аретей выделяет две основные ее формы: веселую, неопасную для окружающих; и гневливую, с насильственными действиями, опасную. Он также наблюдает связь «психики и места» на примере больного плотника, который дома вел себя совершенно разумно, а вне дома становился «совершенно сумасшедшим». Согласно Аретею, при мании и меланхолии причина болезни локализуется в брюшной полости, при «френизии» – в голове. При френизии больные испытывают ложные перцепции и видят несуществующие для других вещи, маниакальные больные видят то, что должно, но судят об этом неправильно. Аретей говорит и об особой форме мании, при которой речь идет только о «сумасшествии мнения», в других отношениях пациенты остаются разумными. При этой форме религиозная фантазия заставляет больных отрезать свои конечности, чтобы умиловить своих богов. Это «вдохновенное» помешательство (восходит к божественному «мистическому» неистовству Платона [19]).

Хотя Аретей Каппадокийский заслуженно причисляется к лучшим психиатрическим авторам древности, обращает на себя внимание тот факт, что он, по сравнению даже со своим предшественником Цельсом [7], практически не упоминает «психической» терапии. Возможно, это обуславливается его сугубо «соматическим» пониманием психических расстройств (гуморальная и пневматическая теории), анатомической локализацией душевных заболеваний: френиит – в головном мозге, меланхолия и мания – в «ипохондри» (диафрагме); пониманию заболевания соответствовало и лечение: кровопускание, кровотоасывающие банки, ванны, слабительные, в стадии реконвалесценции – термы и путешествия.

Анализ развития античного периода знания о психических болезнях представляется целесообразным закончить на знаменитом римском враче Галене Пергамском (129-216/201 гг. н.э.), чья всеобъемлющая «эkleктическая» система медицины оказывала решающее влияние на западноевропейскую медицину на протяжении почти пятнадцати веков, он уже упоминался нами в предыдущей статье в связи с его вкладом в формирование теории темпераментов [26, 27]. Здоровье, как полагал Гален, обуславливается правильным соотношением твердых и жидких частей тела, правильным смешением «соков», обеспечивающим естественные функции тела. Болезнь он понимал как противоестественное состояние, *diathesis* (диатез) те-

ла, мешающий его функциям. Обращаясь к «Тимею» Платона [28], Гален [26, С. 67-68] цитировал его положения о горькой или соленой флегме, о горьких жидкостях, которые, возникнув в теле (какохимия), повреждают душу, обуславливают, согласно Галену, «диатез души» и вызывают разнообразные душевные болезни разной степени интенсивности. Гален критиковал и осуждал методическую и эмпирическую школы медицины, но принимал основные принципы догматиков (гуморальная теория, основание диагноза на знании анатомии и физиологии, лечение в соответствии с правильным диагнозом), не оставляя без внимания и новые идеи других школ. Галеновская система вобрала в себя и учение «пневматической» школы. Пневма была для Галена носителем «витальной силы», соответственно трем основным известным формам жизни: психической (рациональной), животной и «естественной» (вегетативной, «растительной» по учению Аристотеля [29]); «психическая» пневма располагалась в головном мозге и распространялась по нервной системе, «животная» (анимальная) находилась в сердце и артериях и проявлялась в пульсе, отражающем «витальную силу», «пневма физикон» (естественная) локализовалась в печени и венах. Каждый орган, согласно Галену, жил своей собственной жизнью и обладал специфической силой, своим «темпераментом». Основу галеновской патологии представляет его тезис: «нет функционального расстройства без органического повреждения» [цит. по 2].

Ю.В. Каннабих [13] подчеркивал, что, при заслугах Галена в области изложения концепции темпераментов, среди его многочисленных сохранившихся работ нет ни одной, которая бы содержала хотя бы такое, как у Цельса, «систематическое изложение психозов». Следует все же отметить, что Гален в психиатрической симптоматологии в области представлений выделял три типа расстройств: полную неспособность их формирования – «анойя», недостаточную силу деятельности – «мория» и извращенную деятельность – «парафросине» [2]. По его же определению, – как и у Целиуса Аврелиана – мания отличается от френиита отсутствием температуры. Помимо развития учения о темпераментах, Гален, по-видимому, был первым врачом, написавшим руководство по психотерапии<sup>2</sup>: «О диагнозе и лечении страстей души» [31] (вторая работа Галена «О диагнозе и лечении ошибок души» [32] больше носит характер отвлеченной «моральной философии»). При обширном значении названия и перечислении целого ряда «страстей», с которыми следует бороться: гневом, страхом, унынием, завистью, слишком сильным желанием, в центре работы Галена стоит проблема обращения с гневом. Как известно, обсуждаемому историческому периоду был присущ рабовладельческий строй. Судя по приводимым Галеном сведениям, многие римляне в гнев жестоко обращались с рабами, вымещали на них свое недовольство, злобу, порой калечили и даже убивали их. Так, например, Гален рассказывает об императоре Адриане, который в гнев ударил раба, в результате чего тот лишился глаза. Император, сожалея о содеянном, впоследствии вызвал раба и предложил сделать ему любой подарок, по ценности возмещающий потерянный глаз. Раб молчал, как

<sup>2</sup>Первым профессиональным психотерапевтом в античном периоде был не врач, а оратор Антифон, современник Сократа, на табличке у его двери указывалось, что он лечит словами тех, кто страдает от горя и меланхолии [30].

выяснилось, он хотел только одного: чтобы ему вернули зрение лишенным глазом, ибо «что может сравниться по ценности с собственным глазом».

Некоторые из римлян испытывали сожаление после подобных собственных расправ и проявляли готовность обратиться за врачебным советом. Гален отмечал, что «человек не освободится от привычки гневаться просто по собственному решению, но способен контролировать проявления гнева». Если он часто будет контролировать проявления гнева, то он обнаружит, что и склонность к нему стала меньше (Гален приводит в пример себя в молодости, когда он принял решение никогда не ударять своих рабов). Иногда, чтобы достигнуть цели, требуются годы «тренировки». В качестве первого шага к осуществлению контроля над гневом Гален рекомендует найти честного и мудрого советника, который справедливо укажет на моральные недостатки ищущего помощи, вторым шагом будет «уважать себя как хорошего и благородного человека» и откладывать на день решения по наказанию раба, чтобы, по прошествии страсти, разумно решать, «сколько ударов кнута он заслуживает». Видение себя уважаемым и благородным помогает увидеть уродство души тех людей, кто проявляет гнев. В отношении других страстей: любви к красивым телам и сексуальным удовольствиям, гурманства, пьянства, зависти, любопытства и пр. Гален предлагает применять те же принципы, что и для обращения с гневом: доверять поставить диагноз этой страсти надежному мудрому человеку (поскольку самому нельзя оценить себя объективно) и напоминать себе о собственных недостатках ежедневно. При этом Гален призывает полюбить умеренность так же, как люди любят свои страсти, что проявляется и в том, что они стараются в своих страстях превзойти других: «соревнование в умеренности благородно», надо стремиться сравнивать себя с людьми, ведущими себя умеренно. Как упрямство, стремление к славе и власти, так и склонность к унынию Гален [31] также называет «болезнями души». Гален говорит о важности правильного воспитания детей, которые очень различаются по своей натуре. «Если их природа примет нашу заботу, они вырастут хорошими людьми, если нет – это уже не наша вина». Основой всех пороков, по Галену, является жадность, основой добродетели – «самодостаточность» Аристотеля. Структура рекомендаций Галена содержат два основных элемента современной психотерапии: формирование привычки и наличие «супервизора», а содержательный аспект соответствует учению стоиков.

С падением Западной Римской империи труды Галена сохранялись и изучались в Византии. После захвата мусульманами Сирии и Западной Месопотамии работы Галена были переведены на арабский язык (VIII век н.э.), причем многие утерянные с течением времени его первоначальные работы на греческом сохранились только на арабском. В XI веке появились переводы Галена с арабского на латынь, а веком позже – непосредственно с греческого. Несоответствия с анатомией человеческого тела при вскрытиях средневековые врачи упорно объясняли с позиций галеновского учения, отказываясь учитывать, что Гален вскрывал трупы животных, а не человека, так что галеновские теории в медицине доминировали в течение 1300 лет.

#### Список литературы

1. Сорокина Т.С. История медицины. 4-е издание. Москва: Издательский центр «Академия», 2008.  
[Sorokina T.S. Istorija mediciny [History of medicine]. 4-e izdanie [4-th edition]. Moskva: Izdatel'skij centr «Akademija», 2008. (in Russ.)]
2. Neuburger M. Geschichte der Medizin. Zwei Baende. I. Band. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1906.
3. Эмпедокл. Отрывки поэмы «О природе». Стихотворный перевод фрагментов. В кн.: Якубанис Г. Эмпедокл: философ, врач и чародей. Данные для его понимания и оценки. Гердерлин Ф. Смерть Эмпедокла: Драма/Перевод Я.Э. Голосовкера. Киев: СИНТО, 1994. С. 71-81.  
[Jempedokl [Empedocles]. Otryvki pojemy «O prirode» [Passages of the poem «About nature»]. Stihotvornyj perevod fragmentov [Expressed in verse translation of the fragments]. V kn.: Jakubanis G. Jempedokl: filosof, vrach i charodej. Dannie dlja ego ponimaniya i ocenki. Gerderlin F. Smert' Jempedokla: Drama/ Perevod Ja. Je. Golosovkera. Kiev: SINTO, 1994. S. 71-81. (in Russ.)]
4. Гиппократ. Избранные книги. (Перевод с греческого проф. В.И. Руднева). (Редакция, вступительные статьи и примечания проф. В.П. Карпова). Москва: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1936.  
[Gippokrat [Hippocrates]. Izbrannye knigi [Selected books]. (Perevod s grecheskogo prof. V.I. Rudneva) [translated from Greek by V.I.Rudnev]. (Redakcija, vstupitel'nye stat'i i primechanija prof. V.P. Karpova). Moskva: Gosudarstvennoe izdatel'stvo biologicheskoy i medicinskoj literatury [Moscow: State Publishing House of biological and medical literature], 1936. (in Russ.)]
5. Kirchhoff Th. Geschichte der Psychiatrie. In: Handbuch der Psychiatrie. (Herausgegeben von G. Aschaffenburg). Allgemeiner Teil. 4. Abteilung. Geschichte der Psychiatrie, Allgemeine Therapie der Psychosen. Leipzig und Wien: Franz Deuticke, 1912. S. 1 – 48.
6. Кошелев В.П., Адаменко А.М., Шпанка А.В. Пифагор: от здорового образа жизни до основ медицины. Медицинское образование и профессиональное развитие 2014; 2(16): 61-67.  
[Koshelev V.P., Adamenko A.M., Shpanka A.V. Pifagor: ot zdorovogo obraza zhizni do osnov mediciny. [Pithagoras: from the healthy mode of life to the basics of medicine] Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie [Medical education and professional development] 2014; 2(16): 61-67. (in Russ.)]
7. Цельс, Авл Корнелий. О медицине (перевод Ю.Ф. Шульца, под ред. В.Н. Терновского и Ю.Ф. Шульца). Москва: Медицинская книга, 1959.  
[Cel's, Avl Kornelij [Celsus, Aulus Cornelius]. O medicine (perevod Ju.F. Shul'ca, pod red. V.N. Ternovskogo i Ju.F. Shul'ca). Moskva: Medicinskaja kniga, 1959. (in Russ.)]
8. Hirschel B. Compendium der Geschichte der Medizin von der Urzeiten bis auf die Gegenwart. Mit besonderer Beruecksichtigung der Neuzeit und der Wiener Schule. Zweite umgearbeitete und vermehrte Auflage. Wien: Wilhelm Braumueller, 1862.
9. von Boltenstern O. Die neuere Geschichte der Medizin. Kurz dargestellt. Leipzig: Druck und Verlag von C.G. Naumann, 1899.
10. Caelii Aureliani, siccensis, Medici vetusti, Secta Methodici. De Morbis acutis @ Chronicis. Libri VIII. Editio prima Veneta. Venetiis: Typis Francisci Storti Superiorum Permissu, ac Privilegio, M.DCC.LVIII [1758].
11. Cicero. De natura deorum. In: Cicero in twenty-eight volumes. (Edited by E.H. Warmington, with an English translation by H.Rackham). Vol. XIX. Cambridge, Massachusetts: Harward University Press. London: William Heinemann LTD, MCMLXVII [1967].
12. Сенека, Луций Анней. Нравственные письма к Луцилию. (Перевод, статья и примечания С.А. Ошерова, Ответственный редактор М.Л. Гаспаров). Серия «Литературные памятники». Москва: Наука, 1977.

- [Seneca, Lucij Annej [Seneca, Lucius Annaeus]. Nравstvennye pis'ma k Luciliju [Epistulae morales ad Lucilium]. (Perevod, stat'ja i primechanija S.A. Osheroва, Otvetsvennyj redaktor M.L. Gasparov). Serija «Literaturnye pamjatniki». Moskva: Nauka, 1977. (in Russ.)]
13. Каннабих Ю.В. История психиатрии. Ленинград: Государственное медицинское издательство, 1928.  
[Kannabih Ju.V. Istorija psichiatrii [History of Psychiatry]. Leningrad: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo, 1928. (in Russ.)]
  14. Терновский В.Н., Шульц Ю.Ф. [Вступительная статья] В кн.: Авл Корнелий Цельс. О медицине (перевод Ю.Ф. Шульца, под ред. В.Н. Терновского и Ю.Ф. Шульца). Москва: Медицинская книга, 1959. С. 1-4.  
[Ternovskij V.N., Shul'c Ju.F. [Vstupitel'naja stat'ja] [Introductory article]. V kn.: Cel's, Avl Kornelij [Celsus, Aulus Cornelius]. O medicine (perevod Ju.F. Shul'ca, pod red. V.N. Ternovskogo i Ju.F. Shul'ca). Moskva: Medicinskaja kniga, 1959. (in Russ.)]
  15. A literal interlineal translation of the first four books of Celsus de Medicina; with «Ordo» and text: translated from the text selected for the examination of Candidates at Apothecaries Hall, and other public boards; with an introduction, by Robert Venables, Second Edition, Greatly enlarged and improved. London: Sherwood, Gilbert and Piper, 1837.
  16. Fuchs R. Geschichte der Heilkunde bei den Griechen. In: Handbuch der Geschichte der Medizin. (Begrundet von Th. Puschmann, herausgegeben von M. Neuburger, J. Pagel). Erster Band. Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1902. S. 153 – 402.
  17. Laios K., Kontaxaki M.-I., Markatos K., Lagiou E., Karamanou M., Androutsos G. [Psychosomatic disorders in ancient Greek medicine] *Psychiatriki* Apr-Jun 2018;29(2):130-136 (in Modern Greek). DOI: 10.22365/jpsych.2018.292.130
  18. von Kraft-Ebing R. Lehrbuch der Psychiatrie auf klinischer Grundlage fuer praktische Aerzte und Studierende. Sechste vermehrte und verbesserte Auflage. Stuttgart: Verlag von Ferdinand Enke, 1897.
  19. Платон. Федр (Перевод А.Н. Егунова). В кн.: Платон. Собрание сочинений в четырех томах (Общая редакция А.Ф. Лосева, В.Ф. Асмуса, А.А. Тахо-Годи). Том II. Москва: Российская Академия Наук, Институт Философии, Издательство «Мысль», 1993. С.135 – 191.  
[Platon [Plato]. Fedr [Phaedrus] (Perevod A.N. Egunova). V kn.: Platon [Plato]. Sobranie sochinenij v chetyreh tomah (Obshhaja redakcija A.F. Loseva, V.F. Asmusa, A.A. Taho-Godi). Tom II. Moskva: Rossijskaja Akademija Nauk, Institut Filosofii, Izdatel'stvo «Mysl'», 1993. С.135 – 191. (in Russ.)]
  20. Осипов В. П. Курс общего учения о душевных болезнях. Берлин: Гос. Издан. РСФСР, 1923.  
[Osipov V. P. Kurs obshhego uchenija o dushevnyh boleznyah [Course of general teaching about mental diseases]. Berlin: Gos. Izdan. RSFSR, 1923. (in Russ.)]
  21. Смуглевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Издание 4-е, переработанное и дополненное. Москва: Медицинское Информационное Агентство, 2015.  
[Smulevich A.B. Depressii pri psichicheskikh i somaticheskikh zabolevanijah [Depressions by the mental and somatic diseases]. Izdanie 4-e, pererabotannoe i dopolnennoe. Moskva: Medicinskoe Informacionnoe Aгенstvo [Moscow: Medical Information Agency], 2015. (in Russ.)]
  22. Reynolds T.F. Introduction. In: Aretaeus. On the causes and signs of acute and chronic diseases. (Translated from the Greek by T.F. Reynolds). Aetiology and semiology: consisting of Aretaeus on the causes and signs of acute diseases; and Schill's Outlines of pathological Semeiology. Philadelphia: Haswell, Barrington, and Haswell New York: J. @ H.G. Langley, 1841. P. 5 – 6.
  23. Пятницкий Н.Ю. К истокам учения о едином психозе: от Аретея до Кьяруджи. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2018; 5: 111-119. DOI: 10.17116/jnevro201811851111
  - [Pyatnitskiy N.Yu. To the origins of the «unitary psychosis» doctrine: from Aretaeus to V. Chiarugi. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry] 2018; 5: 111-119. DOI: 10.17116/jnevro201811851111 (in Russ.)]
  24. Aretaeus. On the causes and signs of acute and chronic diseases. (Translated from the Greek by T.F. Reynolds). In: Aetiology and semiology: consisting of Aretaeus on the causes and signs of acute diseases; and Schill's Outlines of pathological Semeiology. Philadelphia: Haswell, Barrington, and Haswell New York: J. @ H.G. Langley, 1841. P. 7 – 84.
  25. Birnbaum K. Geschichte der psychiatrischen Wissenschaft. In: Handbuch der Geisteskrankheiten. Erster Band. Allgemeiner Teil I / herausgegeben von O. Bumke. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1928. S. 11 – 49.
  26. Galen. Que les moeurs de l'ame sont la consequence des temperaments du corps. Dans: Oeuvres anatomiques, physiologiques et medicales de Galen. (Traduit sur les texts imprimes et manuscrits par Ch. Daremberg). Tome Premier. A Paris: Chez J.B. Bailliere, 1854. P. 47-110.
  27. Galen. Des facultes naturelles. Dans: Oeuvres anatomiques, physiologiques et medicales de Galen. (Traduit sur les texts imprimes et manuscrits par Ch. Daremberg). Tome II. A Paris: Chez J. B. Bailliere, 1856. P. 212-320.
  28. Платон. Тимей (пер. С.С. Аверинцева). В кн.: Платон. Собрание сочинений в четырех томах (Общая редакция А.Ф. Лосева, В.Ф. Асмуса, А.А. Тахо-Годи). Том 3. Москва: Российская Академия Наук, Институт Философии, Издательство «Мысль», 1994. С. 421-500.  
[Platon [Plato]. Timej [Timaeus] (per. S.S. Averinceva). V kn.: Platon [Plato]. Sobranie sochinenij v chetyreh tomah (Obshhaja redakcija A.F. Loseva, V.F. Asmusa, A.A. Taho-Godi). Tom 3. Moskva: Rossijskaja Akademija Nauk, Institut Filosofii, Izdatel'stvo «Mysl'», 1994. S. 421-500. (in Russ.)]
  29. Аристотель. О душе. Сочинения в четырех томах. Т. 1. (Ред. В.Ф. Асмус). Москва: Мысль, 1976. С. 371-450.  
[Aristotle. O dushe [On the soul]. Sochinenija v chetyreh tomah. T. 1. (Red. V.F. Asmus) . Moskva: Mysl', 1976. S. 371-450. (In Russ.)]
  30. Riese W. Interpretation. In: Galen. On the passions and errors of the soul. (Translated by P.W. Harkins, with an introduction and interpretation of W. Riese), Ohio State University Press, 1963. P. 117.
  31. Galen. The diagnosis and cure of the soul passions. In: Galen. On the passions and errors of the soul. (Translated by P.W. Harkins, with an introduction and interpretation of W. Riese), Ohio State University Press, 1963. P. 27-69.
  32. Galen. The diagnosis and cure of the soul errors. In: Galen. On the passions and errors of the soul. (Translated by P.W. Harkins, with an introduction and interpretation of W. Riese), Ohio State University Press, 1963. P. 73-107.
- Информация об авторе**  
Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия  
E-mail: piatnits09@mail.ru
- Information about the author**  
Nikolay Yu. Pyatnitskiy, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading scientific worker of Medical Psychology Department, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia,  
ORCID ID 0000-0002-2413-8544  
E-mail: piatnits09@mail.ru
- Автор для корреспонденции/Corresponding author**  
Пятницкий Николай Юрьевич /Nikolay Yu. Pyatnitskiy  
E-mail: piatnits09@mail.ru
- Дата поступления 08.11.2021**  
**Received 08.11.2021**

# Популяризатор психиатрической науки (к 50-летию юбилею Романа Александровича Беккера)

Ю.В. Быков

## Popularizer of psychiatric science (for the 50th anniversary of Roman Alexandrovich Becker)

Yu.V. Bykov



Психиатрия – одна из сложнейших дисциплин медицины. Вопрос о том, как в нашей стране стать врачом-психиатром, на первый взгляд, не должен вызывать затруднений: получить высшее медицинское образование в вузе, пройти дополнительную узкую специализацию по психиатрии, получить аккредитацию, и вроде – все, двери в мир лече-

ния психических заболеваний для вас открыты. Свои знания предмета психиатры получают из книг, написанных профессорами-психиатрами, а как может быть по-другому? Оказывается, может.

Роман Александрович Беккер родился 30 мая 1973 года в городе Хотин Черновицкой области (бывшая УССР). Его мать является врачом-терапевтом; она практикует и по сей день. Роман Александрович много раз признавался, что любовь к медицине привила ему именно она. Однако желанию поступить в медицинский институт не суждено было сбыться, и Роман Александрович связал свою судьбу с программированием. С 1998 года он переехал в Израиль, где любовь к медицине не прошла, а только усилилась, особенно интерес к психиатрии. Беккер начинает самостоятельно изучать самую разнообразную научную литературу по этой специальности, начиная от классических советских учебников, заканчивая современными зарубежными руководствами. От его внимания не уходит практически ни один специализированный журнал, как в области отечественной психиатрии, так и в ведущих западных изданиях. За счет феноменальной памяти ему достаточно было всего лишь раз прочитать любой научный текст, чтобы досконально помнить малейшие факты из прочитанного. Неудивительно, что за годы усердного самообучения его знания в области психиатрии росли в геометрической прогрессии. Роман Александрович начинает глубоко анализировать полученную информацию, делая акцент на до-

казательной медицине. Вскоре, дабы донести до специалистов наиболее достоверную и качественную информацию в области мировой психиатрии, начинает писать небольшие статьи сам, указывая на явные ошибки других авторов или, наоборот, делая акцент на наиболее эффективных методах лечения психических заболеваний. Широта его интересов заслуживает искреннего уважения: начиная от доскональных знаний нейроанатомии мозга и нейротрансмиттерных систем, заканчивая энциклопедическими знаниями практически всего объема информации по современной психофармакотерапии. Особыми интересами Романа Александровича являются темы по истории психиатрии, а также вопросы, связанные с биологическими методами лечения психических заболеваний (электросудорожная, атропинокоматозная, инсулинокоматозная терапия).

На сегодняшний день Роман Александрович автор более 120 научных статей в области психиатрии (как в отечественных, так и в зарубежных журналах). Он соавтор 4 книг по психиатрии, одна из которых, научно-практическое руководство «Депрессии и резистентность», над которой он трудился в течение многих месяцев, вот уже более 10 лет пользуется большой популярностью среди врачей-психиатров.

Р.А. Беккер не замыкается в узкопрофессиональных рамках; благодаря его выступлениям на интернет-площадках и личным контактам с ним значительное число пациентов имеют доступ к современным знаниям по психиатрии.

Сейчас Роман Александрович находится на максимальном творческом подъеме, в его многочисленных планах – новые книги и статьи, а также поиск всего нового, что связано с его любимой наукой – психиатрией. Хочется пожелать нашему дорогому коллеге такого же неиссякаемого энтузиазма на многие годы, чтобы знания, которые он тщательно подготавливает и доводит до своего читателя, приносили максимальную пользу в лечении заболеваний, в такой непростой науке, как психиатрия.

## Рецензия на монографию Н.Ю. Пятницкого «К истокам термина и понятия рефлекса в медицине и психологии». Москва: РУСАЙНС, 2023, 112 с.

**Review of the monograph by N.Yu. Pyatnitskiy «To the origins of the term and notion of reflex in medicine and psychology». Moscow: RUSCIENCE, 2023, 112 p.**

Понятие рефлекса относится к фундаментальным основам отечественного медицинского образования, однако у студентов в процессе обучения формируется упрощенное и однобокое представление о нем. До настоящего времени у выпускников медицинских вузов термин «рефлекс» ассоциируется преимущественно с именем академика И.П. Павлова и его предшественников, при этом игнорируется огромный пласт зарубежных работ и та роль, которую сыграла разработка данного направления для становления неврологии и психиатрии.

Монография Николая Юрьевича Пятницкого «К истокам термина и понятия рефлекса в медицине и психологии» состоит из восьми глав и объемного списка литературы (118 источников) как отечественных, так и зарубежных авторов, включающего и тексты врачей эпохи Возрождения на латинском языке. Книга Н.Ю. Пятницкого представляет собой последовательное, доскональное изучение эволюции понятия рефлекса, данного французским философом и естествоиспытателем R. Descartes (1637, 1649) еще без соответствующего термина (термин «рефлекс» Р. Декарт употреблял в то время только для описания оптического феномена рефракции). Автор прослеживает дальнейшее развитие понятия рефлекса (с постепенной «кристаллизацией» соответствующего научного термина) посредством анализа ряда фундаментальных работ врачей и естествоиспытателей XVII–XVIII века: английских врачей и анатомов F. Glisson, Th. Willis, R. Whytt; голландского естествоиспытателя J. Swammerdam, немецких врачей G.E. Stahl и Fr. Hoffmann и других, вплоть до концепции рефлекторной деятельности нервной системы, разработанной (что интересно, не экспериментально, а гипотетически) немецким врачом J.A. Unzer (1771) и перенятой чешско-австрийским врачом G. Prohaska (1784). Оба последних автора уже употребляли термин «рефлекс» в его латинской транскрипции для определения соответствующего понятия практически в современном смысле. Как отмечает автор монографии, впоследствии английский физиолог M. Hall в 1833 году «заново» употребил термин «рефлекс» в той транскрипции и значении, которое остается актуальным до сих пор, так что для признания значимости работ J. Unzer и G. Prohaska потребовалось еще полвека.

В монографии Н.Ю. Пятницкого отражен и тот факт, что R. Descartes еще объяснял движение возбуждения по нерву «животными духами» (концепцией, господствовавшей в медицине со времен Галена до начала XIX века) и не отличал (в отличие от Галена) восходящих и нисходящих нервов. Автор монографии установил, что термин «рефлекс» английский анатом F. Glisson употреблял еще до французского врача J. Astruc (обычно цитируемого в лите-

ратуре как первого врача, употребившего термин «рефлекс» для объяснения механизма движения возбуждения в нервной системе). В монографии проведен подробнейший анализ труда «Принципы физиологии» немецкого врача J. Unzer (1851), работа которого оставалась практически неосвещенной в отечественной литературе, при том, что именно у J. Unzer и термин, и понятие «рефлекс» были сформулированы впервые на началах, соответствующим во многим понятиям современной физиологии и общей патологии (хотя J. Unzer еще не отказывался окончательно от доктрины «животных духов»), и установлено, что в своей диссертации австрийско-чешский врач G. Prohaska (1784) при формулировке концепции рефлекса ссылался на J. Unzer. В проводимом Н.Ю. Пятницким анализе эволюции медицинского знания об основах функционирования нервной системы для врачей-психиатров особый интерес представляет концепция темпераментов немецкого врача, химика и философа G. Stahl, одного из известнейших авторов доктрины «витализма». У G. Stahl автор монографии обнаруживает понятие «прототипической пропорции», в психиатрической литературе связываемое обычно с именем E. Kretschmer, так что оказывается, что понятие «прототипической пропорции» было уже сформулировано G. Stahl веком ранее. И оригинальные описания четырех различных типов темперамента G. Stahl не теряют своей актуальности и сегодня, хотя до публикации настоящей монографии в отечественной литературе не обсуждались. Важной для психиатров и неврологов представляется и IV глава монографии, посвященная анализу «доктрины нервизма», сформулированной современником G. Stahl – Fr. Hoffmann. Автор монографии подчеркивает влияние «методической» школы античного периода на представления о болезни у Fr. Hoffmann и отмечает определяющее значение «циркуляции крови» для возникновения болезней в его концепции, подобное же первостепенное значение состоянию крови придавал и G. Stahl.

Монография Н.Ю. Пятницкого содержит много нового материала по анализу эволюции человеческой мысли, приведшей к созданию современного понятия рефлекса в медицине и психологии, и представляет интерес для широкого круга специалистов: психиатров (поскольку в основу систематики психических болезней многие психиатры закладывали понятие рефлекса, что подчеркивает и автор монографии), неврологов, физиологов, клинических психологов и историков медицины.

*Заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент Г.М. Усов*

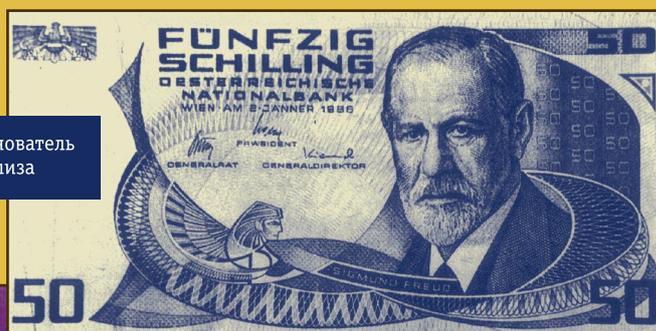


# Психиатрия и психофармакотерапия

## Журнал имени П.Б. ГАННУШКИНА

# Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель  
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель  
психологической картины мозга  
человека



Benjamin Rush



Бенджамин Раш – автор первых  
американских трудов в области  
психиатрии

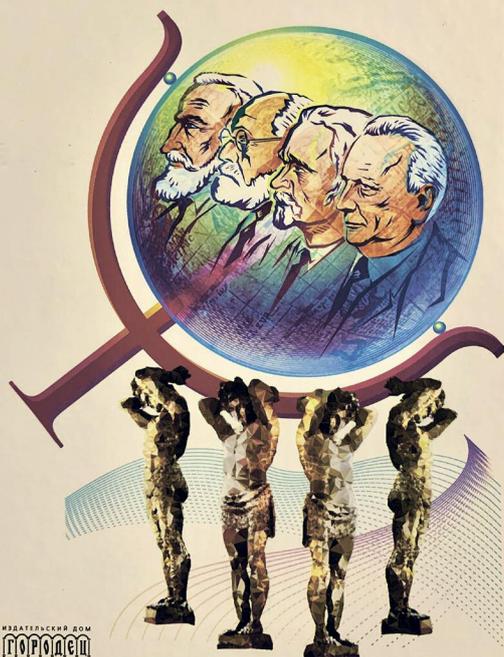
Юлиус Вагнер фон Яурегг –  
лауреат Нобелевской премии,  
предложивший маляротерапию  
как средство лечения  
прогрессивного паралича



Всё о психиатрии  
на сайте: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

# ТИТАНЫ ПСИХИАТРИИ XX СТОЛЕТИЯ

Морозов П. В., Беккер Р. А., Быков Ю. В.



Книга «Титаны психиатрии XX столетия» посвящена четырем великим ученым XX века, внесшим в свое время наиболее значительный вклад в формирование современной научной психиатрии в том виде, в каком мы ее знаем сегодня, – Эмилю Крепелину, Ойгену Блэйлеру, Зигмунду Фрейдю и Карлу Ясперсу.

О каждом из этих замечательных ученых написано столько разнообразной литературы, что, казалось бы, о них невозможно сказать что-то новое. Но авторам книги это удалось: они постарались придать ей человеческое измерение, показать каждого героя не только как ученого, но и как обычного человека: его чувства и эмоции, достоинства и недостатки, сильные и слабые стороны характера, вредные привычки, религиозные, моральные, политические и философские убеждения, а нередко ошибки и заблуждения.

Создатели книги постарались поместить развитие идей, высказанных этими учеными, в исторический контекст, показать влияние идей их предшественников, учителей и наставников, на них самих, на их научное мировоззрение. Авторы книги также подтверждают историческими примерами правомерность существования психиатрии как отдельной научной дисциплины и ее неразрывную связь с неврологией, нейробиологией, соматической медициной и психологией.

Важным достоинством этой книги является то, что авторы приводят в ней множество малоизвестных и редко упоминаемых фактов.

Авторы:  
Морозов Пётр Викторович,  
Быков Юрий Витальевич,  
Беккер Роман Александрович  
ISBN 978-5-907085-64-0  
Переплет – твёрдый  
Количество страниц – 488  
Издательство ИД «Городец»  
Год издания – 2020

# Титаны психиатрии XX столетия

Книга, которая должна быть у каждого психиатра!