



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 1

2020 год

Основан в 1896 г. В. М. Бехтеревым

Российское общество психиатров
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения РФ (учредитель)
ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева
№ 1, 2020

V.M. BEKTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Главный редактор

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)

Заместители главного редактора

Е.М. Крупицкий, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.А. Михайлов, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии

А.В. Васильева, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Л.Н. Горобец, д.м.н., профессор (Москва)

Т.А. Караваева, д.м.н. (Санкт-Петербург)

В.Л. Козловский, д.м.н. (Санкт-Петербург)

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.О. Кибитов, д.м.н. (Москва)

Г.Э. Мазо, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

И.В. Макаров, д.м.н., профессор (ответственный секретарь)
(Санкт-Петербург)

С.Н. Мосолов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ (Москва)

А.Б. Шмуклер, д.м.н., профессор (Москва)

О.Ю. Щелкова, д.псих.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.М. Ялтонский, д.м.н., профессор (Москва)

Члены редакционного совета

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. РАН (Москва)

С.А. Алтынбеков, д.м.н., профессор (Алматы)

М. Аммон, д.псих.н. (Берлин)

Т.Н. Балашова, к.псих.н., профессор (Бетесда)

Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН,
засл. деятель науки РФ (Томск)

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.Д. Вид, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.Ю. Егоров, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

С.Н. Ениколопов, к.псих.н., доцент (Москва)

Х. Кассинов, профессор (Нью-Йорк)

В.Н. Краснов, д.м.н., профессор (Москва)

О.В. Лиманкин, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Н.Б. Лутова, д.м.н. (Санкт-Петербург)

В.В. Макаров, д.м.н., профессор (Москва)

П.В. Морозов, д.м.н., профессор (Москва)

В.Э. Пашковский, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Ю.В. Попов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)

П.И. Сидоров, д.м.н., профессор, академик РАН (Архангельск)

А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Архангельск)

А.Г. Софронов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
(Санкт-Петербург)

Е.В. Снедков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

С. Тиано, профессор (Тель-Авив)

Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

С.В. Цыцарев, профессор (Нью-Йорк)

Е. Чкония, д.м.н. профессор (Тбилиси)

А.В. Шаболтас, к.псих.н. (Санкт-Петербург)

В.К. Шамрей, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.М. Шкловский, д.пс.н., профессор, академик РАО (Москва)

К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)

Editor-in-chief

N.G. Neznanov (Saint-Petersburg)

Deputy Chief Editor

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)

V.A. Mikhailov (Saint-Petersburg)

Editorial board

A.V. Vasileva (Saint-Petersburg)

L.N. Gorobets (Saint-Petersburg)

T.A. Karavaeva (Saint-Petersburg)

V.L. Kozlovskiy (Saint-Petersburg)

A.P. Kotsubinsky (Saint-Petersburg)

A.O. Kibitov (Moscow)

G.E. Mazo (Saint-Petersburg)

I.V. Makarov (executive secretary) (Saint-Petersburg)

S.N. Mosolov (Moscow)

A.B. Shmukler (Moscow)

O.Yu. Shchelkova (Saint-Petersburg)

V.M. Yaltonsky (Moscow)

Editorial council

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)

C.A. Altynbekov (Almaty)

M. Ammon (Berlin)

T.N. Balachova (Bethesda)

N.A. Bohan (Tomsk)

L.I. Wasserman (Saint-Petersburg)

V.D. Vid (Saint-Petersburg)

A.Yu. Egorov (Saint-Petersburg)

S.N. Enikolopov (Moscow)

H. Kassinov (New York)

V.N. Krasnov (Moscow)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

N.B. Lutova (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

P.V. Morozov (Moscow)

V.E. Pashkovskiy (Saint-Petersburg)

N.N. Petrova (Saint-Petersburg)

Yu.V. Popov (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)

A.G. Soloviev (Arkhangelsk)

A.G. Sofronov (Saint-Petersburg)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)

S. Tiano (Tel-Aviv)

B.D. Tsygankov (Moscow)

S.V. Tsytsarev (New York)

E. Chkonias (Tbilisi)

A.V. Shaboltas (Saint-Petersburg)

V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)

V.M. Shklovsky (Moscow)

K.K. Yakhin (Kazan)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985

Тираж 2000 экз. ISSN 2313-7053. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» — 70232

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 2013. Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Издательский дом «Арс меденти».

Почтовый адрес издательства: г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179. E-mail: amedendi@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

По вопросам рекламы обращаться в издательство.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Условия труда и их влияние на здоровье
врачей-психиатров (обзор литературы)
Глушкова А.В., Семенова Н.В.

3

Взаимосвязь аутоиммунных процессов,
эндокринных нарушений и депрессии
*Майорова М.А., Петрова Н.Н., Строев Ю.И.,
Чурилов Л.П., Шенфельд И.*

8

ИССЛЕДОВАНИЯ

Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями
системы крови на отдаленном этапе
после трансплантации аллогенных гемопоэтических
стволовых клеток
*Выборных Д.Э., Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Дроков М.Ю.,
Гемджян Э.Г., Кузьмина Л.А.,
Паровичникова Е.Н.*

20

Клинико-биохимические особенности тревоги у детей
с гиперкинетическим расстройством
Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А.

30

Ассоциация полиморфизма гена MAOA-uVNTR
с враждебностью в открытой популяции
мужчин 45-64 лет в России/Сибири
(международные программы:
ВОЗ «MONICA-psychosocial», «HAPIEE»)
*Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В.,
Максимов В.Н., Гафарова А.В.*

39

Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений
при шизофрении и расстройствах
шизофренического спектра
Карякина М.В., Шмуклер А.Б.

45

Taq1A полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497)
как генетический маркер нарушений пищевого поведения,
ассоциированных с пищевой зависимостью,
у пациентов с избыточной массой тела
*Кибитов А.А., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В.,
Чупрова Н.А., Бобровский А.В., Мазо Г.Э.*

52

Клинико-психопатологические аспекты патоморфоза
кататонических расстройств
Незнанов Н.Г., Кузнецов А.В.

64

Предикторы развития интернет-аддикции:
анализ психологических факторов
*Трусова А.В., Гречаный С.В., Солдаткин В.А., Яковлев А.Н.,
Илюк Р.Д., Чупрова Н.А., Николешин А.Е.,
Понизовский П.А., Кибитов А.А., Вантей В.Б., Громыко Д.И.,
Долгих Н.Н., Ерофеева Н.А., Ильичев А.Б., Магомедова Е.А.,
Нечаева А.И., Пашкевич Н.В., Поздняк В.В., Семенова Ю.С.,
Сидоров А.А., Ханыков В.В., Хуторянская Ю.В.,
Крупницкий Е.М., Шмуклер А.Б., Егоров А.Ю., Кибитов А.О.*

72

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Психометрические характеристики и диагностические
критерии 5-пунктовой шкалы оценки выраженности
негативных симптомов (NSA-5 — Negative Symptoms
Assessment-5) при шизофрении
Ассанович М.В.

83

Психометрический анализ шкал валидности,
ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности
опросника невротических расстройств
Цидик Л.И.

93

RESEARCH REVIEWS

Working conditions and their effect on the health level
of psychiatric staff (literature review)
Glushkova A.V., Semenova N.V.

Interrelation of auto-immune process,
endocrine disorders and depression
*Mayorova M.A., Petrova N.N., Stroeve U.I., Churilov L.P.,
Shoenfeld Y.*

INVESTIGATIONS

Cognitive impairment in patients with hematological malignancies at a long-term period after the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells
*Vyborynykh D.E., Fedorova S.Yu., Khrushchev S.O., Drovkov M.Yu.,
Gemdzian E.G., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N.*

Clinical and biochemical features of anxiety in children with hyperkinetic disorder
Gasarov R.G., Makarov I.V., Evelina D.A.

Association of MAOA-uVNTR gene polymorphism with hostility in an open population of males aged 45-64 in Russia / Siberia (international program: WHO «MONICA-psychosocial», «HAPIEE»)
*Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulin I.V.,
Gafarova A.V., Maksimov V.N.*

Neurocognitive impairments in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: cluster analysis results
Karyakina M.V., Shmukler A.B.

ANKK1/DRD2 gene Taq1A polymorphism (rs1800497) as a possible genetic marker of food-addiction-related eating disturbances in overweight patients
*Kibitov A.A., Kasjanov E.D., Rukavishnikov G.V.,
Chuprova N.A., Bobrovsky A.V., Mazo G.E.*

Clinical and psychopathological aspects of catatonia pathomorphosis
Neznanov N.G., Kuznetsov A.V.

Internet addiction predictors: analysis of psychological factors
*Trusova A.V., Grechanyi S.V., Soldatkin V.A., Yakovlev A.N.,
Ilyuk R.D., Chuprova N.A., Nikolishin A.E., Ponizovskiy P.A., Kibitov A.A., Vantej V.B., Gromyko D.I., Dolgih N.N., Erofeeva N.A.,
Ilichev A.B., Magomedova E.A., Nechaeva A.I.,
Pashkevich N.V., Pozdnyak V.V., Semenova Y.S., Sidorov A.A.,
Khanykov V.V., Khutoryanskaya J.V., Krupitsky E.M.,
Shmukler A.B., Egorov A.Yu., Kibitov A.O.*

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Psychometric properties and diagnostic criteria of Negative Symptoms Assessment-5 (NSA-5) in schizophrenia
Assanovich M.V.

Psychometric analysis of the scales of validity, anancastiness, impulsivity and hypersensitivity of the questionnaire of neurotic disorders
Tsidik L.I.

Условия труда и их влияние на здоровье врачей-психиатров (обзор литературы)

Глушкова А.В., Семенова Н.В.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Резюме. Спектр неблагоприятных факторов производственной среды, влияющих на здоровье врачей-психиатров, довольно широк. К нему относятся биологические и химические вещества, эмоциональное истощение и профессиональное выгорание, перманентная подверженность стрессовым факторам агрессивной окружающей среды, вынужденная рабочая поза, напряжение анализаторных систем и многие другие. Кроме того, психиатры трудятся в условиях высокой эмоциональной нагрузки, что приводит к быстрому истощению нервной системы, развитию у них синдрома профессионального выгорания.

Ключевые слова: психиатрия, врачи-психиатры, условия труда, качество жизни и здоровья, профессиональный стресс, профессиональное выгорание, соматическая и психическая заболеваемость.

Working conditions and their effect on the health level of psychiatric staff (literature review)

Glushkova A.V., Semenova N.V.

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg

Summary. The range of adverse environmental factors affecting the health of psychiatrists is quite wide. It includes biological and chemical substances, emotional exhaustion and professional burnout, permanent exposure to stress factors of an aggressive environment, forced working posture, tension of analyzer systems and many others. In addition, psychiatrists work under conditions of high emotional stress, which leads to rapid depletion of the nervous system, the development of a syndrome of professional burnout.

Keywords: psychiatry, psychiatrists, working conditions, health level, professional stress, burnout syndrome, somatic and mental illness.

О т состояния здоровья медицинских работников в целом и врачей-психиатров, в частности, во многом зависит результат их конечной деятельности — здоровье пациентов. Однако на сегодняшний день многие европейские страны страдают от нехватки врачей-психиатров и испытывают проблемы с их набором [11]. По литературным данным, психиатрия была признана наименее желанной специальностью среди выпускников медицинских факультетов в Соединенном Королевстве [10]. В Финляндии было подсчитано, что число врачей-психиатров в будущем сократится, даже несмотря на то, что в стране уже наблюдается дефицит психиатров [14].

Одной из причин нежелания специализироваться в психиатрии могут быть высокие профессиональные требования к выпускникам, а также связанный с выполнением профессиональных обязанностей стресс среди специалистов-психиатров [14].

В результате проведенных исследований было установлено, что, например, среди британских психиатров до 54% врачей еженедельно испытывали раздражение и до 39% — эмоциональное истощение [14]. Две трети новозеландских психиатров сообщили об умеренном и тяжелом эмоциональном истощении и низком уровне личных достижений [14].

Следует отметить, что на рабочем месте врачи-психиатры часто сталкиваются с многочисленны-

ми формами враждебности, агрессии и нападок, которые в своей совокупности в зарубежной литературе называются «насилием на рабочем месте», которое, как правило, инициализируется пациентами, но также может происходить от коллег и руководства [14]. Согласно национальному опросу, проведенному Министерством юстиции США, среднегодовой уровень несмертельного насилия на рабочем месте в период с 2005 по 2009 год составлял 5,1 случая на 1000 медицинских работников по всем профессиональным категориям, тогда как среди врачей-психиатров было 20,5 случая на 1000 работников [12].

Из-за характера своей работы психиатры сталкиваются с пациентами, которые ведут асоциальный образ жизни и часто склонны к насильственным действиям в адрес других людей [17]. Согласно данным проведенного исследования в трех государственных психиатрических клиниках Калифорнии, до 68% врачей-психиатров подвергались нападениям во время работы [20]. Причем наиболее распространенные формы нападений — это толчки и плевки. Например, в Новой Зеландии до 46% врачей-психиатров сталкивались со словесными угрозами, 39% — подвергались физическому запугиванию со стороны пациентов, а 16% подвергались нападениям [14].

Наиболее часто упоминаемыми эмоциональными последствиями нападения и словесной агрессии являются шок, разочарование, гнев, страх,

беспокойство, стресс и раздражительность. Подобно людям, которые пережили другие травматические события, врачи-психиатры, на которых напали пациенты, подвергаются повышенному риску развития посттравматического стрессового расстройства [17].

Высокий уровень нападений имеет серьезные последствия для благополучия медицинского персонала с точки зрения физического, а также психического здоровья и восприятия собственной безопасности. После нападений могут возникать постоянные мышечные или головные боли, а также мышечное напряжение [17], либо психологические расстройства. Однако сотрудники могут по-разному реагировать на эти стрессорные факторы, и их реактивность может влиять на тяжесть последствий.

Вербальная агрессия со стороны пациентов и конфликт с другими сотрудниками представляют собой ежедневные проблемы, которые активируют общую реакцию на стресс. Многочисленные исследования показали, что стрессовые факторы на рабочем месте связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья, такими как развитие сердечно-сосудистых заболеваний [19].

То, как врач-психиатр воспринимает конфликт и старается справиться с ним, может иметь значение для оценки того, как конфликтная ситуация влияет на психику и поведение врача. Психиатр, скорее всего, оценит конфликт с пациентами иначе, чем конфликт с коллегами и руководителями, рассматривая первый как часть патологии пациента, а не как настоящий межличностный конфликт. Индивидуальные различия в восприимчивости или реакции на конфликты на рабочем месте и нападения гипотетически зависят от того, как персонал подвергается воздействию этого опыта [18].

Согласно данным опроса, проведенного американскими исследователями, врачи-психиатры, которые подвергаются нападению со стороны пациентов, как правило, моложе 30 лет, менее опытные, менее образованы, предоставляют более непосредственную помощь, проводят больше времени с пациентами, получают более низкую заработную плату и обладают низким уровнем квалификации [21].

Следует также отметить, что тема нападений является наиболее серьезной проблемой безопасности в психиатрических учреждениях, но это не единственная форма межличностного конфликта. Исследования показали, что 73% врачей-психиатров переживают, по крайней мере, один случай словесной агрессии со стороны пациентов в год [21]. Причем именно на словесную агрессию приходится примерно 75% агрессивных инцидентов со стороны пациентов [16]. Многие исследования определили сотрудников и руководителей как общий источник словесного антагонизма и издевательств [17]. В большом выборочном исследовании, проведенном среди врачей-психиатров Миннесоты, было установлено, что примерно 33% психологических конфликтов были совершены су-

первайзерами, коллегами-врачами, посетителями и другими сотрудниками. В совокупности эти показатели конфликтов на рабочем месте и нападений указывают на то, что врачи-психиатры функционируют в многогранной стрессовой обстановке. Согласно литературным данным, персонал, который работает в учреждениях психоневрологического профиля, наверняка подсознательно ожидает определенной возможной агрессии со стороны пациентов, рассматривая ее как неизбежное зло. Руководство психоневрологического учреждения обычно в курсе существующей проблемы, но данный аспект культурологически считается частью работы врача-психиатра, поэтому особой фиксации внимания на нем не происходит [17]. Врачи-психиатры испытывают значительный уровень стресса из-за совокупности факторов, включая переутомление, нехватку времени, а также проблемы с управлением и ресурсами. Bowers L. предположил, что переутомление, отношения с другими сотрудниками, недостаток психологических ресурсов и работа с «трудными» пациентами являются одними из важных источников стресса среди психиатров [7].

Половина врачей-психиатров, принявших участие в исследованиях, считают, что их специальность более стрессовая, чем другие медицинские специальности. 14,3% врачей при опросах отмечали, что они часто испытывают стресс на работе, а 54,3% отмечали, что лишь иногда. В качестве причины тревоги, нервозности или стресса на работе 31,4% респондентов отмечали чрезмерную трудовую нагрузку, 51,4% — слишком высокую ответственность за конечный результат труда, 5,7% — состояние переутомления и усталости [5]. То, как на сотрудников влияют агрессия и нападения, может быть результатом индивидуальных различий в их реакции на эти факторы стресса. Реакция на стресс относится к психофизиологической активации человека в ответ на стрессовые факторы, поскольку один и тот же стрессорный фактор может оказывать совершенно разные воздействия на людей [19]. Реакция на стресс может отражать способность человека справляться с конкретными требованиями или отражать их восприимчивость к конкретным стрессорам. Это концептуализируется склонностью человека реагировать на стрессовые факторы стрессовыми реакциями, которые варьируются от немедленных до продолжительных [19]. Реактивность на стресс часто измеряют с помощью физиологических маркеров, таких как кортизол слюны, частота сердечных сокращений, артериальное давление и уровень холестерина в крови [17].

Результаты исследований финских ученых соответствуют данным предыдущих авторов, показывающих более низкую удовлетворенность работой и более высокий уровень травматического стресса среди врачей-психиатров по сравнению с другими медицинскими специалистами [14]. Также было установлено, что врачи-психиатры имеют более высокий риск самоубийств и более высокий уровень эмоционального выгорания и эмоци-

онального истощения, а также депрессий по сравнению с врачами других специальностей [8, 13].

Проведенные группой ученых исследования показывают, что врачи-психиатры в личном аспекте более склонны к негативизму по сравнению с другими врачами, и данный аспект личности может предрасполагать к стрессу [14]. Также было установлено, что личность психиатров связана с предрасположенностью к профессиональному выгоранию [14].

Выяснение мнения самих специалистов о влиянии профессии на продолжительность жизни показало, что 48,6% врачей-психиатров и наркологов считают, что их специальность укорачивает продолжительность жизни, 14,3% — удлиняет ее, а 11,4% — не оказывает влияния [5].

Все вышеприведенные факторы производственной среды непосредственно или опосредованно могут влиять как на общее самочувствие, так и на работоспособность человека. Определенный интерес представляют сведения о наличии соматических заболеваний, обнаруженных у 54,2% респондентов (без учета нарушения зрения и слуха). В структуре заболеваний наиболее часто были отмечены болезни сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, тромбоз и варикозное расширение вен) — 21,0%; болезни дыхательной системы (пневмония и плеврит) — 10,5%; болезни опорно-двигательной системы (остеохондроз, сколиоз и остеопороз) — 10,5%. Только 1/6 часть врачей, имеющих проблемы, связанные со здоровьем, получают лечение под контролем врача поликлиники или стационара, 1/3 — лечатся самостоятельно, а 26,3% — вовсе не получают лечения [5].

Анализ состояния здоровья врачей выявил, что каждый 3-й респондент имеет нарушение зрения, а 2% врачей имели нарушения слуха. У 48,6% врачей в прошлом отмечались различные проявления аллергии, а на момент опроса аллергию имели 17,1% врачей. Результаты опроса показали, что 1/4 врачей переносили разные виды травм, 1/2 врачей подвергались ряду оперативных вмешательств, а в течение всей жизни примерно 1/3 врачей были госпитализированы от 1 до 3 раз [5].

Кроме того, например, имеются данные о том, что среди психиатров больше курящих или куривших в прошлом, злоупотребляющих или злоупотреблявших в прошлом различными психоактивными веществами по сравнению с другими врачами, а также достоверно выше смертность как в целом, так и вследствие ишемической болезни сердца, травм и отравления, рака толстой кишки. Психиатры в большей мере, чем врачи других специальностей, подвержены риску развития некоторых нарушений в психической сфере [5].

Следует также отметить, что и привычки к здоровому образу жизни среди врачей-психиатров были в значительной степени связаны с психическим и физическим здоровьем сотрудников. Те врачи-психиатры, которые не имели привычки следовать здоровому образу жизни с точки зрения диеты, физических упражнений, употребления алкоголя и кофеина, имели более худшее самочувствие [5].

Таким образом, исследования показывают, что психиатры могут чувствовать себя хуже и испытывать больший стресс по сравнению с другими медицинскими специалистами. А как известно, качественная и эффективная профессиональная деятельность врачей, помимо профессионализма, существенно зависит от состояния их здоровья. Причем немаловажное значение имеют и условия труда. Перегрузки от профессиональной деятельности, финансовые неудачи, особенности взаимодействия врача с пациентом, неудовлетворительные взаимоотношения в рабочем коллективе, проблемы профессионального роста и карьеры, осложненные условиями личной жизни, могут провоцировать возникновение ряда соматических и психосоматических расстройств.

Кроме того, следует отметить, что в зарубежной литературе изучению вопросов, касающихся условий труда врачей-психиатров, их психического и соматического здоровья, а также вопросов, касающихся насилия и многочисленных стрессов на рабочем месте, уделяется достаточно много времени.

В отечественной литературе, за последние несколько лет имеются лишь немногочисленные исследования, посвященные вопросам профессионального выгорания персонала психоневрологических учреждений [1, 2, 3, 6]. И практически отсутствуют исследования, посвященные вопросам изучения условий труда на рабочих местах, социально-гигиенических причин возникновения профессионального стресса, а также разработанных профилактических мероприятий, направленных на повышение качества жизни и здоровья врачей-психиатров. В связи с вышеперечисленным, считаем необходимым обратить внимание исследователей на изучение актуальных вопросов условий труда и здоровья, а также качества жизни врачей-психиатров, практически не представленных в отечественной специальной литературе. Помимо того, необходимо обратить внимание как администрации лечебно-профилактических учреждений, так и государства на разработку профилактических мероприятий, направленных на повышение качества жизни и здоровья, а также условий труда врачей психиатрического профиля.

Литература / References

1. Глушкова А.В., Семенова Н.В. Профессиональное выгорание врачей психиатров: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Психология и педагогика кризисов само-

развития личности: коллективная монография. Отв. ред. А.Ю. Нагорнова. Ульяновск: Зебра; 2018:189–198. [Glushkova AV, Semenova NV. Professional'noe vygoranie vrachev psikiatrov:

- epidemiologicheskie i sotsial'no-gigienicheskie aspekty. Psikhologija i pedagogika krizisov samorazvitija lichnosti: kollektivnaja monografija. Otv. red. A.YU. Nagornova. Ul'janovsk: Zebra; 2018:189–198 (in Russ.)]*
- Лозинская Е.И. Проявления синдрома перегорания у психиатров и онкологов. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2006; 3:16–19. [Lozinskaja EI. Manifestations of burnout syndrome in psychiatrists and oncologists. *Obozrenie psihiatrii i meditsinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2006; 3:16–19. (in Russ.)]
 - Лозинская Е.И., Лутова Н.Б., Вид В.Д. Системный индекс синдрома перегорания. СПб.: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2007:17. [Lozinskaja EI, Lutova NB, Vid VD. *Sistemnyy indeks sindroma peregoranija*. SPb.: SPbNIPNI im. V.M. Bekhtereva. 2007:17. (in Russ.)]
 - Ляшкова С.В., Ташлыков В.А., Семенова Н.В. Подходы к определению и типологии мишеней психотерапии в контексте задач совершенствования индивидуальных программ психотерапии. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2017; 1:89–98. [Lyashkovskaya S.V., Tashlykov V.A., Semanova N.V. *Approaches to the definition and typology of targets of psychotherapy in the context of the tasks of improvement of individual programs of psychotherapy*. *Obozrenie psihiatrii i meditsinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2017; 1:89–98. (In Russ.)]
 - Маркарян А.Г. О состоянии здоровья врача-психиатра. Медицинская наука Армении. 2010; 50:96–101. [Markarjan AG. *About the health status among psychiatrist*. *Meditsinskaja nauka Armenii*. 2010; 50:96–101. (in Russ.)]
 - Петрова Е.В., Семенова Н.В., Алехин А.Н. Закономерности развития и особенности синдрома эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер психиатрических учреждений. Вестник Томского гос. пед. университета. 2011; 12:194–199. [Petrova EV, Semanova NV, Alekhin AN. *Patterns of development and characteristics of the syndrome of emotional burnout in doctors and nurses of psychiatric institutions*. *Vestnik Tomskogo gos.ped. universiteta*. 2011; 12:194–199. (in Russ.)]
 - Семенова Н.В. Итоги рабочего совещания главных специалистов по психиатрии Северо-Западного федерального округа. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2016; 3:116–117. [Semanova N.V. *Results of working meeting of chief specialists on psychiatry of the Northwest federal district*. *Obozrenie psihiatrii i meditsinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2016; 3:116–117. (In Russ.)]
 - Bowers L. Safewards: A new model of conflict and containment on psychiatric wards. *Journal of Psychiatric Mental Health Nursing*. 2014; 21:499–508.
 - Bressi C, Porcellana M, Gambini O, et al.: Burnout among psychiatrists in Milan: a multicenter survey. *Psychiatric Services*. 2009; 60:985–988. doi: 10.1176/appi.ps.60.7.985.
 - Fazel S, Ebmeier KP: Specialty choice in UK junior doctors: is psychiatry the least popular specialty for UK and international medical graduates? *BMC Medical Education*. 2009; 9:77. doi: 10.1186/1472-6920-9-77.
 - Goldacre MJ, Fazel S, Smith F, et al.: Choice and rejection of psychiatry as a career: surveys of UK medical graduates from 1974 to 2009. *British Journal of Psychiatry*. 2013; 202:228–234. doi: org/10.1192/bjp.bp.112.111153.
 - Harrell E. Workplace Violence, 1993–2009: National Crime Victimization Survey and the Census of Fatal Occupational Injuries. US Department of Justice, Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics. 2011. Retrieved from <http://www.bjs.gov/content/pub/pdf/wv09.pdf>.
 - Hawton K, Clements A, Sakarovitch C, et al.: Suicide in doctors: a study of risk according to gender, seniority, and specialty in medical practitioners in England and Wales, 1979–1995. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2001; 55:296–300.
 - Heponiemi T, Aalto A-M., Puttonen S., Vänskä J., Elovainio M. Work-related stress, job resources, and well-being among psychiatrists and other medical specialists in Finland. *Psychiatric services*. 2014; 6: 796–801.
 - Ilies R, Johnson MD, Judge TA, Keeney J. A within-individual study of interpersonal conflict as a work stressor: Dispositional and situational moderators. *Journal of Organizational Behavior*. 2011; 32:44–64.
 - Jonker EJ, Goossens PJJ, Steenhuis HM, Oud NE. Patient aggression in clinical psychiatry: Perceptions of mental health nurses. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2008; 15:492–499
 - Kelly E.L., Fenwick K., Brekke J.S., Novaco R.W. Well-being and safety among inpatient psychiatric staff: the impact of conflict, assault, and stress reactivity. *Adm Policy Ment Health*. 2016; 435:703–716. doi: 10.1007/s10488-015-0683-4.
 - Kelly EL, Subica AM, Fulginiti A, Brekke JS, Novaco RW. A cross-sectional survey of factors related to inpatient assault of staff in a forensic psychiatric hospital. *Journal of advanced nursing*. 2015; 71:1110–1122.
 - Limm H, Angerer P, Heinmueller M, Marten-Mittag B, Nater UM, Guendel H. Self-perceived stress reactivity is an indicator of psychosocial impairment at the workplace. *BMC public health*. 2010; 10:252. doi: 10.1186/1471-2458-10-252.
 - Longton J. A look at violence in the workplace against psychiatric aides and psychiatric technicians. *Monthly Labor Review*. U.S. Bureau of Labor Statistics. March. 2015: <https://doi.org/10.21916/mlr.2015.4>.
 - Service Employees International Union 1000. [November 21 2014]; Violence in California's mental health hospitals: Workers deserve stronger protection [White paper] 2011 Retrieved from: http://seiu1000.org/research/research_white%20paper_dmhviolence.pdf.
 - Spector PE, Zhou ZE, Che XX. Nurse exposure to physical and nonphysical violence, bullying,

- and sexual harassment: A quantitative review. *International Journal of Nursing Studies*. 2014; 51:72–84. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2013.01.010.
23. Sparks K, Faragher B, Cooper CL: Well-being and occupational health in the 21st century workplace. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*. 2011; 74:489–509.
 24. Stuart H. Violence and mental illness: an overview. *World Psychiatry*. June 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525086/>.
 25. Testa M., West S.G. Civil commitment in the United States. *Psychiatry*. 2010; 10:30–40.
 26. Thomsen S, Dallender J, Soares J, et al. Predictors of a healthy workplace for Swedish and English psychiatrists. *British Journal of Psychiatry*. 2008; 173:80–84.
 27. Watts F, Lindqvist S, Pearce S, et al. Introducing a post-registration interprofessional learning programme for healthcare teams. *Medical Teacher*. 2007; 29:457–463.
 28. Whittington R, Richter D. Interactional aspects of violent behaviour on acute psychiatric wards. *Psychology, Crime & Law*. 2005; 11(4):377–388.
 29. Vuorenkoski L, Mladovsky P, Mossialos E: Finland: health system review. *Health Systems in Transition*. 2008; 10:1–168.

Сведения об авторах

Глушкова Анжела Викторовна — к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: angela_glushkova@yahoo.com

Семенова Наталия Владимировна — д.м.н., заместитель директора по научно-организационной и методической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: nvs@bekhterev.ru

Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии

Майорова М.А.¹, Петрова Н.Н.¹, Строев Ю.И.¹, Чурилов Л.П.¹, Шенфельд И.^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,

² Центр аутоиммунных заболеваний имени Ш. и П. Заблудович. Медцентр им. Х. Шеба, Тель Авив

Резюме. Нарушения иммунноэндокринной регуляции тесно взаимосвязаны с развитием психических нарушений, в том числе аффективного круга, что известно как минимум для 23 аутоиммунных заболеваний. Негативное влияние на риск развития депрессии оказывают: повышенное содержание провоспалительных цитокинов, дисбаланс Т-регуляторов, сдвиг индол-кинуренинового пути метаболизма триптофана в сторону образования потенциально нейротоксичных метаболитов, а также избыток стрессорных гормонов, гиперлептинемия, гиперпролактинемия, гипотироз и дефицит витамина D и его дериватов: кальцитриола и кальцидиола. В данном обзоре мы проанализировали развитие идей и накопление фактов в отношении взаимосвязи между аутоиммунной и аффективной патологией.

Ключевые слова: аутоиммунитет, аутоиммунные заболевания, депрессия, витамин D, гипотироз, гиперпролактинемия, кинурениновый путь.

Interrelation of auto-immune process, endocrine disorders and depression

Mayorova MA¹, Petrova NN.¹, Stroeve UI¹, Churilov LP¹, Shoenfeld Y.²

¹ Saint-Petersburg University

² Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases. Medical center H. Sheba, Tel Aviv

Summary. Disturbances in immune and endocrine regulation are closely interrelated with development of psychiatric diseases, including affective disorders. Depression may be a characteristic of at least 23 autoimmune diseases. Negative influence on the depression development have: an increased level of proinflammatory cytokines, impairment of T-regulatory cells, kynurenine pathway shift towards production of its potentially neurotoxic metabolites, overproduction of stress hormones, hyperleptinemia, hyperprolactinemia, hypothyroidism, as well as vitamin D, calcidiol and calcitriol deficiency. In this review we analysed the development and accumulation of ideas and facts regarding the interrelation between autoimmune and affective pathology.

Keywords: autoimmunity, autoimmune diseases, depression, vitamin D, hypothyroidism, hyperprolactinemia, kynurenine pathway.

Аутоиммунные заболевания — массовые, хронические, прогрессирующе текущие социально значимые формы патологии, которыми страдает значительная часть человечества. Пораженность ими быстро нарастала в последние десятилетия во всем мире, особенно в развитых странах. В настоящее время аутоиммунный патогенез считается доминирующим механизмом развития более чем 80 недугов, затрагивающих все органы и ткани и относящихся к компетенции самых разных медицинских специальностей [8].

Поведение и настроение человека не являются исключительно результатом деятельности его мозга, а представляют интегральное следствие генетически и эпигенетически детерминированной активности нейроиммунноэндокринного аппарата и во многом определяются информационными и метаболическими результатами деятельности всех трех интегрирующих систем организма: нервной, иммунной и эндокринной [14].

Любые болезни, в том числе аутоиммунные, способны вызвать у пациента депрессию из-за своего инвалидизирующего характера и/или в силу торпидности к лечению. Кроме того, аутоиммунные поражения центральной нервной системы (ЦНС), а также щитовидной железы и надпочечников способны вызывать депрессивно-фобические переживания

как в силу прямого патогенного влияния аутореактивных иммунных агентов на мозг, так и на почве вторичного расстройства его функций, продиктованного гормонально-метаболическими и сенсорными нарушениями [14].

Все это делает аутоиммунную патологию важной предпосылкой развития депрессивной симптоматики у пациентов. В данном обзоре мы попытались осветить развитие идей и накопление фактов, касающихся взаимосвязи депрессии и аутоиммунной патологии.

Аутоиммунные заболевания и депрессия

Популяционный ретроспективный анализ взаимосвязи возраста дебюта депрессии, в том числе и в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР), с проявлениями 23 аутоиммунных заболеваний выявил наличие коморбидности между этими заболеваниями. Было отмечено наличие двусторонней корреляции между депрессией и многими аутоиммунными болезнями, такими как: ревматоидный артрит, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилоартрит, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Крона, псориаз, неспецифический язвенный колит, аутоиммунный тиреоидит Хасимото, целиакия, аутоиммунная тромбоцитопения

ческая пурпура, склеродермия, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Шегрена и гранулематоз Вегенера. Более того, в возрасте 33 лет депрессивная симптоматика наблюдалась у 79% пациентов [28]. При этом у пациентов с БАР, сочетанной с аутоиммунными заболеваниями, было выявлено снижение содержания Т-регуляторных лимфоцитов (CD4+ CD25+ Foxp3+), клеток, вовлеченных в супрессию пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов и подавление избыточного иммунного ответа [61, 69].

От 17 до 73% больных СКВ обнаруживают гипотимию, нарушения сна, тревогу и жалуются на болевые ощущения. В 41,7% случаев у них отмечалась выраженная депрессия с когнитивными нарушениями. Факторы риска депрессивного расстройства при системной красной волчанке до конца не изучены, однако известно, что наличие хронического соматического заболевания, использование кортикостероидов и иммуносупрессивной терапии, наличие микроваскулопатии, а также развитие вторичных цереброваскулярных нарушений вследствие гипертензии, гиперлипидемии, равно как и влияние антифосфолипидных и других аутоантител — могут играть роль в развитии аффективных нарушений. Так, у женщин, страдающих от СКВ, тяжесть депрессии коррелировала с выраженностью цереброваскулярных нарушений и содержанием TNF α [49, 59, 61].

Кроме того, у пациентов с СКВ и депрессией в крови нередко определялись антирибосомальные Р-антитела. Тяжесть депрессивной и тревожной симптоматики, а также содержание антител к Р-антигену в таких случаях коррелировали с тяжестью обонятельных нарушений. Подобные результаты были описаны на примере экспериментальных животных моделей, где тяжесть депрессии была связана со значимым снижением числа обонятельных нейронов. Известно, что эволюционно потеря обоняния для млекопитающих существенно снижает шансы на выживание, что также оказывает влияние на развитие депрессии. Обонятельные нарушения и депрессивная симптоматика у мышей могут быть индуцированы пассивным прохождением антирибосомальных Р-антител в ЦНС. Внутривентрикулярное введение цереброспинальной жидкости пациентам с СКВ мышам индуцировало у последних обонятельные и когнитивные нарушения [23, 72].

Обонятельные нарушения и депрессивная симптоматика взаимосвязаны в связи с общностью местоположения зон в головном мозге, вовлеченных в их регуляцию. Так, у пациентов с депрессией было отмечено структурные изменения и уменьшение объемов гиппокампа и миндалины [23].

Также примечательно, что повышенный уровень таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, TNF- α и IL-1 β , не только связан с развитием депрессивной симптоматики и эмоциональной нестабильности, но также нарушает пролиферацию обонятельных нейронов. Bombini et al. также описывают связь между обонятельными нарушениями и активностью СКВ [23].

При ревматоидном артрите расстройства аффективного спектра встречаются в 42% случаев, причем, эта коморбидность связана с риском суицидального поведения, особенно у молодых женщин. Риск развития депрессии у пациентов с ревматоидным артритом максимален в первые пять лет заболевания. К факторам риска депрессии при ревматоидном артрите относят выраженность болевых ощущений, функциональных суставных нарушений и дисбаланс цитокинов (увеличение содержания TNF α , С-реактивного белка). Уровень депрессии коррелирует с активностью ревматоидного артрита [38, 59, 62].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) взаимосвязан с риском развития БАР. Juceviciute с соавт. описывают, что значимое увеличение содержания аутоантител к тиропероксидазе коррелировало с развитием депрессивной симптоматики. При незначительном повышении титров аутоантител к тиропероксидазе такой закономерности не отмечалось [19, 40]. Более того, есть данные, что аутоиммунный тиреоидит без должного лечения может приводить к прогрессирующему гипотирозу, который, в свою очередь, в случае выраженной симптоматики может приводить к развитию депрессии [6].

Депрессия и цитокины

Известно, что провоспалительный сигналинг может снижать уровень дофамина, норадреналина и серотонина, что связано с развитием гипотимии и когнитивных нарушений. Роль глутаматной системы в развитии аффективных расстройств была продемонстрирована на примере антидепрессивного эффекта кетамина — препарата, являющегося антагонистом NMDA рецепторов [43]. При этом провоспалительные цитокины оказывают влияние на микроглию и астроциты, приводя к их пролонгированной активации. Подобное состояние способно приводить к ошибочному прунингу важных нейронных связей, связанных с настроением и когнитивным функционированием, например, в префронтальной коре, миндалине, гиппокампе и передней поясной извилине [34]. В результате этого по принципу обратной связи активированная микроглия высвобождает цитокины, усугубляющие воспаление (IL-1, IL-6, TNF α), что усиливает дальнейшую активацию микроглии. Эти изменения затрагивают баланс моноаминов, а также приводят к усилению оксидативного повреждения клеток за счет высвобождения свободных кислородных радикалов, что может приводить к структурным нарушениям в головном мозге, особенно в зонах, ответственных за настроение и когнитивное функционирование [64]. Помимо активации микроглии, активированные астроциты и олигодендроциты вырабатывают кальций-связывающий белок S100B, содержание которого значимо возрастает у пациентов с депрессией [66].

Другим эффектом провоспалительных цитокинов является увеличение уровня содержания глу-

тамата, что вызывает гиперактивацию глутаматных рецепторов, приводящую к бесконтрольному притоку ионов кальция через каналы NMDA рецепторов. Эти изменения обуславливают снижение экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и нарушение нейропластичности, что также связано с депрессивной, продуктивной психотической симптоматикой и когнитивными нарушениями [35, 36]. Более того, увеличение содержания провоспалительных цитокинов коррелирует с ростом концентраций глутамата в базальных ганглиях и передней поясной извилине, ключевых зонах головного мозга, ответственных за развитие аффективных расстройств, включая развитие ангедонии и психомоторных нарушений [35].

Еще в начале 1980-х годов швейцарский нейроиммуноэндокринолог Х.О. Беседовский впервые установил, что IL-1 способен, действуя через гипоталамус, оказывать стимулирующее влияние на выработку АКТГ и, через этот гормон — на продукцию глюкокортикоидов [21]. Примечательно, что гамма-интерферон (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF α), и IL-6 тоже оказывают заметное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, повышая системный уровень кортизола в крови. Гиперкортизолемиа может приводить к сниженной экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, а также нарушению их транслокации и чувствительности к ним как в эндокринных железах, так и в гипоталамусе, нарушая принцип обратной связи. В дальнейшем это усиливает накопление кортизола в крови, что приводит к развитию аффективных и когнитивных нарушений. Мета-анализ выявил 41 исследование, в котором у пациентов с депрессией отмечалось значимое повышение уровня кортизола и АКТГ. Авторы предполагают, что прогрессирующая дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси играть роль одного из основных механизмов развития депрессивных и когнитивных нарушений у пациентов с аффективными расстройствами [20].

При депрессии в рамках БАР определяются тенденции в изменении баланса цитокинов, прежде всего проявляющиеся в увеличении содержания провоспалительных аутокинов. Данные недавних исследований свидетельствуют об увеличении концентраций IL-4, TNF α , sIL2R (растворимого рецептора IL-2), IL-1 β , IL-6, sTNFR1 (растворимого рецептора 1 к фактору некроза опухоли) и, что вполне понятно, основного маркера ответа острой фазы, управляемого вышеуказанными цитокинами — С-реактивного белка [36].

При депрессии, как в рамках БАР, так и униполярной характерно увеличение сывороточных концентраций большинства вышеуказанных молекул, а также хемокина CXCL10. У пациентов с БАР в состоянии эутимии определяется увеличение только sTNFR1 [18, 64.]. Также у пациентов с депрессией может определяться снижение содержания IFN- γ [36].

При униполярной депрессии увеличивает содержание этих провоспалительных цитоки-

нов, а также растворимого рецептора IL-2 (sIL2R). В мета-анализе Rethorst с соавт. (2014) установлено, что у 47% пациентов с депрессией уровень С-реактивного белка превышает 3.0 мг/л, а у 29% — 5.0 мг/л [63]. Повышение концентрации IL-6, TNF- α и С-реактивного белка описывается в большинстве случаев депрессии. Более того, данные посмертных исследований пациентов с депрессией указывают на увеличение содержания IL-1 β , IL-18, IL-8, IL-12. При этом IFN- γ может как снижаться, так и повышаться. Примечательно, что уровень TNF- α коррелирует тяжестью депрессии [28].

Несмотря на увеличение при депрессии содержания IL-2 (цитокина, оказывающего влияние на функционирование Т-регуляторов), гиперпродукция sIL2R способна снижать его биодоступность, что в свою очередь может приводить к снижению выживаемости Т-регуляторов [27]. Более того, помимо непосредственного снижения числа циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, характерно снижение их способности к активации [51].

Оценивая обильные, но противоречивые данные о системных концентрациях цитокинов при депрессии, следует заметить, что подобным исследованиям изначально присуща определенная методологическая уязвимость. Цитокины — это не гормоны, а химические биорегуляторы ближнего: контактного и зонального местного действия (паракринные, юстакринные, аутокринные сигналы). Их системное действие существенно при очень высоких концентрациях в кровотоке, например, при цитокиновом шторме, свойственном сепсису и шоку. Минимальные колебания концентраций в пределах тех диапазонов, которые свойственны норме или нормергическому ответу острой фазы, не подлежат истолкованию с точки зрения бинарной эндокринологической логики, так как направленность действия того или иного цитокина на различные клетки при паракринном и системном действии может быть неодинакова, а также зависеть от контекстного перmissive фона других биорегуляторов [4].

Депрессия и аутоантитела

Антирибосомальные Р-антитела также вовлечены в патогенез депрессии, причем их уровень взаимосвязан с тяжестью аффективной симптоматики. Данная гипотеза подкреплена использованием животной модели депрессии с интрацеребральным введением очищенных человеческих антирибосомальных Р-антител, что привело к развитию депрессивно-подобной симптоматики у мышей [59].

Стресс, послеродовая депрессия и аутоиммунитет

Стресс влияет на функционирование иммунной системы прямым и косвенным путем через нервную и эндокринную системы, формируя так называемую психонейроэндокринно-иммунную ось [68, 71].

Гормоны, выделяемые при стрессе (катехоламины и глюкокортикоиды), меняют чувствительность иммунокомпетентных клеток к IL-1, повышая ее при умеренном физиологическом эустрессе и понижая — при тяжелом патогенном дистрессе [9]. Дистресс, дошедший до стадии истощения и лишенный стадии физиологического выхода из стресса, зависящей от адекватной функции эндогенных центральных и периферических стресс-регулирующих систем: опиатной, каннабиноидной, ГАМК-эргической, простагландин-зависимой — может приводить к иммунной дисрегуляции и стрессорному иммунодефициту (особенно — при хроническом, рецидивирующем течении стресса). [14, 74].

По мнению Sharif et al. (2018), выраженный и длительный стресс, приводя к избыточной продукции некоторых цитокинов, играет роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Стресс и ответ острой фазы, в свою очередь, влияют на гипоталамо-гипофизарную ось и активацию симпатической нервной системы, что, в том числе, вовлечено и в развитие депрессии. Увеличение выработки IL-4 влияет на клеточную дифференцировку Th2, в то время как снижение IL-12 в сочетании с увеличением IL-10 обуславливает снижение числа Th1 клеток. Во время стресса происходит активация микроглии с последующей локальной продукцией IL-1 β , что играет роль как в нарушении нейроиммунных взаимодействий на уровне гипоталамуса, так и в формировании депрессии [68].

Известно, что хронический стресс и депрессия вовлечены в развитие таких аутоиммунных заболеваний, как СКВ, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 и 2 типов, аутоиммунное заболевание щитовидной железы (как болезнь фон Базедова — Грейвса, так и аутоиммунный тиреоидит Хасимото), склеродермия, болезнь Крона, псориаз [71].

Выработка эндогенных кортикостероидов играет важную роль в регуляции активности и тяжести аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ревматоидный артрит (РА). У таких пациентов подавление выработки кортизола может приводить к вспышкам активности заболевания. В другом исследовании у 75.8% пациентов с СКВ, у 42.2% пациентов с РА, у 11% пациентов с АИТ и 72% пациентов со склеродермией в ходе опроса было выявлено наличие длительного и выраженного действия стрессоров, предшествующих развитию аутоиммунного заболевания. Более того, наличие выраженных стрессоров в анамнезе у пациентов с РА негативно влияло на активность заболевания, тяжесть симптоматики и выраженность болевых ощущений [37, 68, 71]. Похожие данные были описаны и в отношении болезни фон Базедова — Грейвса, где стресс может играть роль провокатора обострений заболевания, а также негативно влиять на выработку тиротропина. Еще С.П. Боткин считал данное заболевание спровоцированным тяжелыми (стрессорными, как мы сказали бы сейчас) переживаниями:

«Горе, различного рода потери, испуг, гнев, страх неоднократно были причиной развития и иногда крайне быстрого, в течение нескольких часов, самых тяжелых и характерных симптомов базедовой болезни», писал основоположник трансляционной медицины [3].

У 25% пациенток беременность, как значимый для женского организма стрессорный фактор, предшествовала развитию аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [71]. Также примечательно, что при таком аутоиммунном недуге, как псориаз, стресс сочетался с меньшим качеством терапевтического ответа [68]. Стресс связан с гиперпролактинемией, которая способствует аутоиммунным заболеваниям [45].

Послеродовая депрессия (ПРД) в среднем может быть выявлена у 10-15% родивших пациенток, возникает в течение 4-6 недель после родов с наибольшим риском возникновения в первые 10-19 дней, а также может обостряться после повторных родов. Есть данные, что определенную роль в патогенезе такой депрессии могут играть аутоиммунные процессы. Известно, что беременность зачастую связана с развитием или обострением аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, СКВ, АИТ, сахарный диабет 1-го типа, особенно в случае наличия генетической предрасположенности. Как правило, их дебют или обострение наблюдается в третьем триместре беременности или послеродовом периоде. До этого стимулирующее аутоиммунитет влияние гиперпролактинемии беременных уравнивается иммунорегуляторными факторами плаценты. Плацента выделяет физиологически важные для поддержания толерантности к сенсибилизированному плоду блокаторы аутоиммунного процесса: нейрокин В и фосфорилхолинированный нейрокин В, а также другие пептиды и гликопротеины. В послеродовом периоде в связи с утратой плаценты, а также значимым увеличением содержания пролактина, последний может приводить к активации аутоиммунного процесса и последующему развитию депрессии, так как плацентарные факторы перестают сдерживать влияние усиливающейся гиперпролактинемии на аутоиммунные процессы [1].

Одним из элементов патогенеза ПРД может быть процесс обмена клетками между материнским и фетальным организмами, создающий микрохимеризм и способствующий аутоиммунным процессам у матери. В таком случае важную роль играют многоплодие, изменяющий барьерные свойства плаценты сахарный диабет беременных и гиперплацентоз, причем повышенная частота встречаемости аутоиммунных заболеваний может быть связана с большей массой плаценты [48].

Другим гормоном, влияющим на развитие депрессии, является лептин, вырабатываемый липоцитами и все той же плацентой и участвующий в регуляции продукции кортизола. Показано, что гиперлептинемия способствует, в частности, аутоиммунным заболеваниям щитовидной

железы [13]. Плацента по производству кортиколиберина превосходит гипоталамус и синтезирует АКГГ-подобные регуляторы, стимулируя стероидогенез [7]. Кортизол, в свою очередь, при увеличении его концентраций может активировать триптофан-1,2-диоксигеназу, участвующую в регуляции индол-кинуруенинового пути. Увеличение содержания окситоцина в третьем триместре беременности также определяется у пациентов с ПРД и коррелирует с тяжестью депрессивной симптоматики после родов [16].

Послеродовая депрессия нередко коморбидна с аутоиммунным тиреоидитом и коррелирует с уровнем антител к тиропероксидазе, а также увеличенным уровнем тиротропного гормона и пролактина. Последний стимулирует аутоиммунные процессы, а его выработка чувствительна к уровню тиролиберина и существенно растет при гипотирозе [12]. Секретция пролактина находится под стимулирующим влиянием индоламинов, в частности — серотонина и ингибирующим — дофамина. Поэтому ее уровень тесно коррелирует не только с аутоиммунными процессами, но и с зависящими от этих нейротрансмиттеров поведенческими реакциями и психическими процессами. Доказано, в частности, что гиперпролактинемия характерна как для униполярной депрессии, так и депрессивной фазы БАР, а также препятствует эффективности антидепрессантов [29, 45, 52].

Также на развитие как послеродовой депрессии, так и аутоиммунных нарушений могут оказывать негативное влияние: дефицит витамина D, нехватка полиненасыщенных жирных кислот, наличие пренатальной депрессии, особенно с нарушениями сна, увеличение выработки АКГГ, провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α , IL1 β) [16, 77].

Снижение содержания полиненасыщенных жирных кислот также связано с развитием депрессии. У пациентов с депрессией определялись антитела к пищевым антигенам (казеин, глиадин, глютен), а также к бактериальным липополисахаридам, причем, их уровень коррелировал с продолжительностью депрессивного эпизода [65].

Изменения индол-кинуруенинового пути с гиперактивацией индоламин-2,3-диоксигеназы и гиперпродукцией кинуруенина, кинуруеновой и хинолиновой кислот также характерны как для послеродовой депрессии, так и для аутоиммунного процесса в связи с нарушением функционирования при этом Т-регуляторов [16].

Депрессия, Т-лимфоциты и нарушения кинуруенинового пути

Известно, что нарушение регуляции Т-клеточного ответа может приводить к развитию заболеваний, в том числе, вследствие хронической активации Т-клеток. Т-регуляторные клетки ответственны за продукцию IL-10 и ингибируют Т-клеточный ответ. Дефицит Т-регуляторов может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. Например, Т-хелперы 1 и (или) 17 ти-

пов ответственны за развитие таких заболеваний, как рассеянный склероз или болезнь Крона. Кроме того, контроль Т-клеточного ответа необходим для элиминации инфекции при разрешении воспаления [25].

Г.Х. Фьюденбергу принадлежит идея, что одни и те же супрессорные клетки могут подавлять как избыточный иммунный ответ в пределах иммунной системы, так и избыточную активность определенных нейронов при психозах, причем, этот американский автор высказал ее еще до появления представлений о Т-регуляторах и механизмах их действия [31].

Позже в исследованиях на лабораторных животных было отмечено, что Т-регуляторы могут играть протективную роль в отношении депрессии. Дефицит Т-регуляторов коррелировал с наличием депрессивно-подобного состояния у мышей, а также с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов у крыс [42]. Экспериментальное лечение флуоксетином приводило к росту числа Т-регуляторов [46].

У пациентов с депрессией выявлено снижение уровня Т-регуляторов, обратно пропорционального концентрации провоспалительных цитокинов [70]. При эффективной антидепрессивной терапии наблюдалось снижение содержания Т-регуляторов, что может быть использовано при оценке состояния больного в процессе терапии [32].

Для депрессии характерны изменения Т-хелперов (CD4+) и Т-цитотоксических клеток (CD8+), увеличение содержания Th17 клеток и увеличение соотношения Th1/Th2, что играет роль в развитии депрессии [51]. Например, у мышей, с повышенной аккумуляцией Th17 в головном мозге было выявлено депрессивноподобное состояние [22].

Еще одним механизмом, вовлеченным в патогенез депрессии, является дисбаланс кинуруенинового пути метаболизма триптофана. Ключевым ферментом, влияющим на сдвиг химических реакций в сторону продукции потенциально нейротоксичных метаболитов, является индоламин-2,3-диоксигеназа. Есть данные, что провоспалительные цитокины, как и лиганды Toll-подобных рецепторов — бактериальные липополисахариды, могут оказывать влияние на увеличение активности данного фермента, что приводит как к снижению продукции серотонина, так и к увеличению образования потенциально нейротоксичной хинолиновой кислоты. Также известно, что Т-регуляторы для осуществления своей супрессорной функции оперируют индоламин-2,3-диоксигеназой и сдвигают обмен триптофана и кинуруеновой кислоты в сторону уменьшения продукции последней. Увеличение продукции антраиловой кислоты также может оказывать подавляющее влияние на Т-регуляторные клетки [11, 27, 53] (Рис. 1).

При этом нарушения метаболизма триптофана выявляются и при аутоиммунных заболеваниях. Например, при таком аутоиммунном заболевании,



Рис. 1. Взаимосвязь нарушений кинуренинового пути и развития депрессивной, психотической и когнитивной симптоматики.

Fig. 1. The interrelation of kynurenine pathway impairment and development of depressive, psychotic and cognitive symptoms.

как склеродермия, определяются определенные изменения индол-кинуренинового пути — было выявлено существенное и продолжительное по времени снижение содержания триптофана и увеличение кинуренина [24].

Витамин D, депрессия и аутоиммунитет

Витамин D — жирорастворимый гормоно- витамин (по новой терминологии «витамон»), частично синтезирующийся в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Его активная дегидроксилированная форма (1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол) контролирует VDR рецептор, от которого зависит продукция более 900 белков. VDR — лиганд-зависимый транскрипционный фактор, дерепрессор считывания генов в почках, ЖКТ, костях и иммунной системе, который также определяется в паратироцитах, коже, мозге и многих опухолевых клетках [2]. Известно, что большинство клеток иммунной системы, включая Т-клетки, экспрессируют данный тип рецепторов. Таким образом, ныне считается, что кальцитриол и витамин D являются важными регуляторами иммунной системы [17].

Трансформация кальцидиола в кальцитриол осуществляется в клетках, экспрессирующих VDR под действием митохондриальной CYP27b1 [2]. Кроме того, продукция кальцитриола регулируется паратгормоном и по принципу обратной

связи [17, 25]. Есть данные, что после активации VDR образуется гетеродимер с ядерным рецептором ретиноида X на избранных последовательностях ДНК в пределах регуляторных генов, влияя на транскрипцию. Регуляция VDR осуществляется, как интракринно, так и юкта- и паракринно, например, расположенными рядом Т-клетками и их цитокинами.

Примечательно, что VDR участвует в регуляции сигнального пути, обеспечивающего эффекты трансформирующего фактора роста (TGF-β) на дифференцировку Т-регуляторов. В свою очередь, дефицит витамина D может увеличивать содержание TGF-β [2].

Классическими функциями витамина D являются: участие в регуляции захвата ионов кальция и гомеостаза (регуляция образования свободных радикалов кислорода с помощью контроля экспрессии генов), метаболизма костной ткани, клеточного роста и дифференцировки.

Снижение содержания витамина D может быть связано как с нарушением кишечной проницаемости со снижением усвоения, так и с увеличением концентрации витамин D -связывающего белка (DBP). Образующийся комплекс витамин D — DBP имеет низкую способность проникать через гемато-энцефалический барьер [57]. Особенностью DBP является его участие в активации воспаления, в частности, увеличении содержания IL-6 и TNFα [56]. Потенциальная роль модифика-

ций DBP при депрессивных расстройствах до конца не выяснена. Повышение DBP характерно как для пациентов с БАР, так и с униполярной депрессией [57]. Витамин D участвует в регуляции обмена серотонина, а также дофамина и норадреналина, так как увеличивает экспрессию генов, кодирующих тирозингидроксилазу [58]. Следовательно, недостаток витамина D может участвовать в патогенезе депрессии и по механизму, связанному с серотонин-дофаминовым балансом и его нарушениями. Кроме того, снижение содержания витамина D отражается на контроле над образованием свободных радикалов кислорода, вследствие чего происходит гиперпродукция провоспалительных аутоагентов, что может играть важную роль в развитии нейровоспалительного процесса и депрессии [58].

Известно, что витамин D и кальцитриол могут выступать в качестве ингибиторов Т-клеточного ответа, оказывая как прямое, так и косвенное влияние на иммунокомпетентные клетки. Кальцитриол способен ингибировать Т-клеточную пролиферацию и секрецию цитокинов. Более того, кальцитриол напрямую ингибирует транскрипцию IL-2 и IFN- γ [60]. Позднее было выявлено, что помимо вышеуказанного, кальцитриол ингибирует продукцию IL-17 Т-хелперами 17-го типа [54].

Влияние кальцитриола на Т-хелперы 2 типа неоднозначно. Имеются данные, что кальцитриол способен как увеличивать, так и снижать продукцию IL-4. *In vitro* добавка кальцитриола в рацион приводила к увеличению продукции IL-10, а также к увеличению содержания Т-регуляторов в кровотоке. Витамин D и кальцитриол принимают участие в подавлении Th1 и Th17 ответов, индуцируют ответ Т-регуляторов и контролируют пролиферацию и локализацию Т-хелперов [25]. Все это способствует активации антимикробного и сдерживанию аутоиммунного ответа, препятствует персистированию в клетках патогенов-провокаторов аутоиммунного процесса [2].

CD8⁺ Т-клетки и натуральные киллеры также подвластны влиянию витамина D. *In vivo* применение кальцитриола приводило к ингибированию пролиферации и выключению VDR рецепторов у CD8⁺ Т-клеток. Данный тип Т-клеток с выключенными VDR рецепторами характеризовался изменением паттернов хоуминга, быстрым сокращением. Кроме того, при пересадке в организм лабораторных животных с лейкопенией такие клетки оказались способны преобразоваться в клетки, секретирующие IL-17 и IFN γ , вызывая симптоматику колита [26].

Развитие и осуществление функций натуральных киллеров также связаны с экспрессией VDR и витамина D. *In vitro* кальцитриол ингибировал натуральные киллеры и индуцировал выработку IL-4 и IL-5. Кроме того, витамин D участвует в регуляции пролиферации CD8, продукции IL-2 и контролирует потенциал преобразования в Т-клетки, продуцирующие IFN γ , IL-17, а также экспансию натуральных киллеров и их продукцию цитокинов [25].

Сниженное содержание витамина D может быть выявлено при таких аутоиммунных заболеваниях, как: склеродермия, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аутоиммунный тиреоидит. В крови пациентов со склеродермией было выявлено значимое снижение содержания витамина D, при этом была обнаружена значимая отрицательная корреляция с выраженностью кожных проявлений [33]. При ревматоидном артрите были выявлены похожие изменения. При этом уровень снижения витамина D может играть роль фактора вторичного остеопороза у таких пациентов [73]. Дефицит витамина D также вовлечен в патогенез рассеянного склероза и аутоиммунного тиреоидита Хашимото (АИТ) [75]. В случае АИТ данная характеристика имеет место у пациентов всех возрастных групп [47]. Кроме того, степень недостаточности витамина D коррелирует с уровнем антител к тиропероксидазе, тяжестью гипотироза и длительностью заболевания [41].

Витамин D показал определенную эффективность в отношении терапии экспериментальных аутоиммунных заболеваний в животных моделях. Th1 и Th17 могут вызывать в таких моделях аутоиммунный энцефаломиелит, болезнь Крона и сахарный диабет 1-го типа. *In vitro* применение кальцитриола способно вызывать усиление продукции IL-4, причем как Т-хелперами мышей, так и человека. *In vivo* терапия таких животных кальцитриолом приводила к подавлению развития вышеуказанных заболеваний. Таким образом, с одной стороны, кальцитриол-индуцированное ингибирование IL-17 и IFN γ и усиление продукции IL-10 и Т-регуляторов может считаться одним из основных механизмов подавления экспериментальных энцефаломиелита, болезни Крона и диабета 1-го типа у лабораторных животных [25]. С другой стороны, показано, что дефицит витамина D и VGR рецепторов был связан с обострением экспериментального диабета 1-го типа у мышей [30].

Есть данные, что депрессия может быть ассоциирована с дефицитом витамина D, кальцитриола, а также кальцитриола. Woo Y.S. с соавт. (2019) при обследовании пациентов с униполярной депрессией, а также БАР в фазе депрессии выявили, что у 83.7% пациентов отмечалось снижение витамина D, при этом у 16.3% пациентов снижение было выраженным и коррелировало с тяжестью депрессивного синдрома, в частности, с выраженностью когнитивных нарушений (в сфере памяти и исполнительного функционирования), аффективной симптоматики и ангедонии [76]. На примере больных депрессией молодого возраста продемонстрирован параллелизм уровня кальцитриола и степени тяжести депрессии, а также выраженности суицидальных тенденций [5, 10].

Кроме того, снижение содержания витамина D, влияющего на состояние микробиоты и на активацию Т-регуляторов, коррелирует с тяжестью депрессивной симптоматики [27]. В свою очередь, добавление витамина D (применяемого для лечения широкого круга аутоиммунных заболеваний)

к терапии депрессий позволяло добиться снижения как тяжести депрессии, так и концентрации в крови ряда маркеров окислительных процессов [67].

В одном из недавних исследований было показано, что дополнительный прием витамина D при депрессии может значимо снижать интенсивность депрессивной симптоматики, причем, этот показатель напрямую коррелирует с уровнем содержания витамина D в сыворотке крови [15]. Причем, данные показатели характерны и при коморбидности депрессии с аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз и сахарный диабет 2-го типа, ревматоидный артрит [62]. Дополнительный прием витамина D пациентами с рассеянным склерозом и депрессией помогал в значительной степени нивелировать выраженность депрессивной симптоматики [44]. В случае депрессии при сахарном диабете 2-го типа прием высоких доз витамина D (до 50000 МЕ) положительно влиял как на тяжесть депрессии, так и тревоги [55]. У пациентов с ревматоидным артритом и депрессией выраженное снижение содержания витамина D (25-гидрокси — D3) в сыворотке крови. Более того, была выявлена корреляция между степенью снижения уровня витамина D, проявлений депрессии, тревоги и активности ревматоидного артрита [62].

Однако данные исследований по этой проблеме носят противоречивый характер. В работе Marsh с соавт. (2017) применение витамина D у пациентов с БАР в фазе депрессии, несмотря на увеличение его концентрации в крови, не показало значимого эффекта на тяжесть депрессии [50]. В более позднем исследовании также не было выявлено значимого влияния витамина D на депрессию [39].

Заключение

Иммунонейроэндокринная регуляция контролирует психические процессы, а ее нарушения отражаются на поведении и риске развития пси-

хических заболеваний. При этом иммунные и нейроэндокринные факторы тесно взаимодействуют.

Наличие сопутствующей депрессии характерно как минимум для 23 аутоиммунных заболеваний, причем между выраженностью симптоматики депрессии и аутоиммунитетом существует двусторонняя связь. Несомненную роль в развитии депрессии (как и аутоиммунных заболеваний) играют повышение содержания провоспалительных цитокинов, которые оказывают патогенное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, глутаматергическую систему, проницаемость кишечной стенки, баланс Т-лимфоцитов, в том числе Т-регуляторов, сдвиги индол-кинуриновой регуляции и метаболизма триптофана, а также избыток стрессорных гормонов, гиперлептинемия, гипотироз и сопровождающая многие из вышеперечисленных расстройств гиперпролактинемия.

Глутаматергическая система, взаимодействуя как с иммунокомпетентными клетками, так и с кинуриновым путем метаболизма триптофана, представленным и в нейронах, и в лимфоцитах, может играть патогенетическую роль при депрессии. Изменения в кинуриновом пути в виде гиперпродукции потенциально нейротоксичных метаболитов, таких как 3-гидроксикинуридин и хинолиновая кислота, а также нарушение соотношения антралиновой и кинуриновой кислот также увеличивают риск развития депрессии. При этом триптофановые метаболиты контролируют и супрессорные функции Т-регуляторов, сдерживающих аутоиммунитет.

Витамин D и кальцитриол участвуют в регуляции иммунной системы, контролируя баланс Т-лимфоцитов, выработку провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода. Немалую роль в развитии депрессии и аутоиммунных нарушений играет дефицит витамина D и его дериватов — кальцитриола и кальцидиола, при этом уровень их снижения связан с тяжестью депрессии и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, аутоиммунные нарушения в совокупности с нейроэндокринными механизмами могут играть важную роль в патогенезе депрессии.

Литература / References:

1. Балахонов А.В., Заморина С.А., Раев М.Б., Черешнев В.А., Чурилов Л.П. «Беременитет»: иммунологические аспекты оплодотворения и раннего развития у человека — по канонам мечниковского физиологического воспаления. *Клин. патофизиол.* 2016; 22(3):38–59. [Balakhonov AV, Zamorina SA, Raev MB, Chereshevnev VA, Churilov LP «Beremenitet»: immunological aspects of human fertilization and early development — according to canons of Mechnikov's physiological inflammation. *Klin. patofiziol.* 2016; 22(3):38–59. (In Russ.).]
2. Беляева И.В., Николаев А.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Кателицидины, витамин D и туберкулез. *Фундаментальная наука и клиническая медицина. Вестник Санкт-Петербургского государственного университе-*
3. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. М.: Медгиз. 1950; 1-2. [Botkin S.P. Kurs kliniki vnutrennikh boleznei i klinicheskie lektsii. M.: Medgiz. 1950; 1-2. (In Russ.).]
4. Гуманенко Е.К., Насонкин О.С., Чурилов Л.П. (ред.) Шок у человека: от «Трудов Группы № 1» — до наших дней. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ. 2019. [Gumanenko E.K., Nasonkin O.S., Churilov L.P. (red.). Shok u cheloveka: ot «Trudov Gruppy №

- 1» — do nashikh dnei. SPb.: Medkniga-ELBI. 2019. (In Russ.)).
5. Дорофейков В.В., Петрова Н.Н., Задорожная М.С. Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии. *Неврология и психиатрия. Медицинский алфавит*. 2018; 2(17):47-53 [Dorofeykov VV, Petrova NN, Zadorozhnaya MS. The diagnostical and prognostical significance of the vitamin D (OH) determination in blood serum in depression. *Nevrologiya i psikhiatriya. Meditsinskii alfavit*. 2018; 2(17):47-53 (In Russ.)].
6. Дорофейкова М.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и мозг: к 100-летию открытия болезни Хасимото. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2012; 12(3):3-17 [Dorofeykova MV, Stroeov YuI, Churilov LP. The thyroid gland and the brain: the century of the Hashimoto thyroiditis discovery. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2012; 12(3):3-17 (In Russ.)].
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. СПб.: ЭлБи-СПб. 2007; 756. [Zaichik A.Sh., Churilov L.P. *Patokhimiya. Endokrinno-metabolicheskie narusheniya*. SPb.: ElBi-SPb. 2007; 756. (In Russ.)].
8. Корнева Е. А., Петяева А. В., Федоткина Т. В., Чурилов Л. П., Шенфельд И. Итоги и перспективы развития аутоиммунологии в мире (по материалам 11-го международного конгресса в Лиссабоне 16-20 мая 2018 года). *Сообщение I: первая академия аутоиммунитета. Medical Immunology (Russia)/ Медицинская иммунология*. 2019; 21:171-188. [Korneva EA, Petyaeva AV, Fedotkina TV, Churilov LP, Shoenfeld Y. Results and prospects of the world autoimmunology development: according to the materials of 11-th international congress in Lisbon — 16-20th of May, 2018). *The presentation № 1: the first academy of autoimmunity (Russia). Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21:171-188 (In Russ.)].
9. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы нейроиммунных взаимодействий при стрессе. *Рос.физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2017; 103(3):217-229. [Korneva EA, Shanin SN, Novikova NS, Pugach VA. Cell and molecular basis of the neuroimmune interrelations in stress. *Ros.fiziol. zh. im. I.M. Sechenova*. 2017; 103(3):217-229. (In Russ.)].
10. Петрова Н.Н., Задорожная М.С., Дорофейков В.В., Кайстрия И.В. Суицидальное поведение и уровень кальцидиола крови у больных депрессией//*Медицинский журнал (Беларусь)*. 2018; 4:74-77. [Petrova NN, Zadorozhnaya MS, Dorofeykov VV, Kaistrya IV. Suicidal behavior and calcidiol blood levels in patients with depression. *Meditsinskii zhurnal (Belarus)*. 2018; 4:74-77. (In Russ.)].
11. Петрова Н.Н., Майорова М.А. Роль кинуренинового пути в развитии и терапии депрессии. *Современная терапия психических расстройств*. 2018; 4: 2-7. [Petrova NN, Mayorova MA. The role of the kynurenic pathway in development and therapy of depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2018; 4:2-7. (In Russ.)].
12. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунное бесплодие: роль гиперпролактинемии. *Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб:Медкнига-ЭЛБИ*. 2017: 338-351. [Stroeov Yu.I., Utekhin V.I., Churilov L.P. *Autoimmunnoe besplodie: rol' giperprolaktinemii. Rukovodstvo po autoimmunnym zabolevaniyam dlya vrachei obshchei praktiki*. SPb:Medkniga-ELBI. 2017: 338-351. (In Russ.)].
13. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.А., Муджигова О.М., Садов С.А., Сердюк И.Ю., Агапов М.М. Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспитуитаризма, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита. *Патол. физиол. эксперим. therap*. 2011; 3:3-15. [Stroeov YuI, Churilov LP, Kononova YuA, Mudzhikova OM, Sadov SA, Serdyuk IYu, Agapov MM. Clinical pathophysiology of juvenile metabolic syndrome: the role of adolescent dispituitarism, connective tissue dysplasia and autoimmune thyroiditis. *Patol. fiziol. eksperim. terap*. 2011; 3:3-15. (In Russ.)].
14. Фесенко Ю. А., Чурилов Л.П., Худик В.А. Неврозы и стресс. Изд. Фолиант. 2018; 352. [Fesenko Yu.A., Churilov L.P., Khudik V.A. *Nevrozy i stress*. Izd. Foliant. 2018; 352. (In Russ.)].
15. Abdull-Razakk K.K., Almanasrah S.O., Obaidat B.A., Khasavneh A.G. Vitamin D is potential antidepressant in psychiatric outpatients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2018; 56(12):585-596. doi:10.5414/CP203309.
16. Anderson G., Maes M. Postpartum depression: psychoneurological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr Dis.Treat*. 2013; 9:277-287.
17. Anjum I., Jaffery S.S., Fayyaz M., Samoo Z., Anjum S. The role of vitamin D in brain health: a mini literature review. *Cureus*. 2018; 10(7):e2960. Doi: 10.7759/cureus.2960.
18. Barbosa I.G., Machado-Vieira R., Soares J.C., Teixeira A.L. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21:117-122. doi: 10.1159/000356539.
19. Barbuti M., Carvalho A.F., Kohler C.A., Murru A., Verdolini N., Guiso G., Samalin L., Maes M., Stubbs B., Perugi G., Vieta E., Pacchiarotti I. Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2017; 221:97-106. Doi: 10.1016/j.jad.2017.06.019.
20. Belvederi M. M., Prestia D., Mondelli V., Pariante C., Patti S., Olivieri B., Arzani C., Masotti M., Respino M., Antonioli M., et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63:327-342. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.014.
21. Besedovsky H.O., Del Rey A., Sorkin E. *Neuroendocrine immunoregulation. Immunoregulation*. Ed. N. Fabris et al. New York. 1983; 315 — 339.

22. Beurel E., Lowell J., Jope R. Distinct characteristics of hippocampal pathogenic TH17 cells in a mouse model of depression. *Brain Behav. Immun.* 2018. doi: 10.1016/j.bbi.2018.04.012
23. Bombini M.F., Peres F.A., Sinicato N.A., Quental B.R., de Souza Melo Pincelli A., Amaral T.N., Gomes C.C., del Rio A.P., Marques-Neto J.M., Costallat L.T.L., Fernandes P.T., Cendes F., Rittner L., Appenzeller S. Olfactory function in system lupus erythematosus and systemic sclerosis. A longitudinal study and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 17. 2018; 405-412.
24. Campociaro C., Lytton S., Nihtyanova S., Fuchs D., Ong V.H., Denton C.P. Elevated kynurenine levels in diffuse cutaneous and anti-RNA polymerase III positive systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2019; 199:18-24. doi: 10.1016/j.clim.2018.12.009.
25. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T-cells. *Nutrients.* 2015; 7:3011-3021. doi:10.3390/nu7043011
26. Chen J., Bruce D., Cantorna M.T. Vitamin d receptor expression controls proliferation of naive cd8+ t cells and development of cd8 mediated gastrointestinal inflammation. *BMC Immunol.* 2014; 15:6. doi: 10.1186/1471-2172-15-6.
27. Ellul P., Mariotti-Ferrandiz E., Leboyer M., Klatzmann D. Regulatory T-cells as supporters of psychoimmune resilience: toward immunotherapy of major depressive disorder. *Front. Neurol.* 2018; 9. doi: 10.3389/fneur.2018.00167
28. Eusden J., Danese A., Lewis C. M., Maughan B. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders – New perspectives from the National Child Development Study. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173015. doi: 10.1371/journal.pone.0173015
29. Faron-Górecka A., Kusmider M., Szafran-Pilch K., Kolasa M., Zurawek D., Gruca P., Papp M., Solich J., Pabian P., Dziedzicka-Wasylewska M. Basal prolactin levels in rat plasma correlates with response to antidepressant treatment in animal model of depression. *Neurosci. Lett.* 2017; 647:147-152.
30. Froicu M., Zhu Y., Cantorna M.T. Vitamin d receptor is required to control gastrointestinal immunity in il-10 knockout mice. *Immunology.* 2006; 117:310-318. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02290.x.
31. Fudenberg H.H., Whitten H.D., Chou Y.K., Arnau P., Shums A.A., Khansari N.K. Sigma receptors and autoimmune mechanisms in schizophrenia: preliminary findings and hypotheses. *Biomed. Pharmacother.* 1984; 38(6): 285-290.
32. Grosse L., Carvalho L.A., Birkenhager T.K., Hoogendijk W.J., Kushner S.A., Drexhage H.A., et al. Circulating cytotoxic T cells and natural killer cells as potential predictors for antidepressant response in melancholic depression. *Restoration of T regulatory cell populations after antidepressant therapy. Psychopharmacology (Berl).* 2016; 233:1679-1688. doi:10.1007/s00213-015-3943-9
33. Gupta S., Mahajan V.K., Yadav R.S., Mehta K.S., Bhushan S., Chauhan P.S., Rawat R., Sharma V. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Controls: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol. Online J.* 2018; 9(4):250-255. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_328_17.
34. Haarman B.C., Riemersma-Van der Lek R.F., de Groot J.C., Ruhe H.G., Klein H.C., Zandstra T.E., Burger H., Schoevers R.A., de Vries E.F., Drexhage H.A., et al. Neuroinflammation in bipolar disorder— A [(11)C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav. Immun.* 2014; 40:219-225. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.016.
35. Haroon E., Miller A.H. Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017; 31:173-198.
36. Himmerich H., Patsalos O., Lichtblau N., Ibrahim M.A.A., Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges and open questions. *Front Psychiatry.* 2019; 10:30. doi:10.3389/fpsyt.2019.00030
37. Hui K-K., Johnston M.F., Brodsky M., Tafur J., Ho M.K. Scleroderma, stress and CAM utilization. *Evid. Based Complementary Alternat. Med: eCAM* 2009; 6(4):503-506.
38. Imran M.Y., Khan S.E.A., Ahmad N.M., Raja S.F., Saeed M.A., Haider I.I. Depression in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *Pakistan Journal of Medical Science.* 2015; 31:393-397.
39. Jorde R., Kubiak J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomized controlled trial. *J. Nutr. Sci.* 2018; 7:e30. doi: 10.1017/jns.2018.19.
40. Juceviciute N., Zilaitiene B., Vanagiene V. The link between thyroid autoimmunity, depression and bipolar disorder. *Open Med (Wars).* 2019; 14: 52-58. doi: 10.1515/med-2019-0008
41. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949
42. Kim S-J., Lee H., Lee G., Oh S-J., Shin M-K., Shim I., et al. CD4+CD25+ regulatory T cell depletion modulates anxiety and depression-like behaviors in mice. *PloS One.* 2012; 7:e42054. doi:10.1371/journal.pone.0042054
43. Kishimoto T., Chawla J.M., Hagi K., Zarate C.A., Kane J.M., Bauer M., Correll C.U. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol. Med.* 2016; 46:1459-1472. doi: 10.1017/S0033291716000064.
44. Kotb M.A., Kamal A.M., Aldossary N.M., Bewedi M.A. Effect of vitamin D replacement on depression in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29:111-117. doi:10.1016/j.msard.2019.01.029
45. Labad J. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 102: 24-36.
46. Li J., Zhao R., Li X., Sun W., Qu M., Tang Q. Shen-Qi-Jie-Yu-Fang exerts effects on a rat model of postpartum depression by regulating inflammatory cytokines and CD4+CD25+ regulatory T cells. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016; 12: 883-896. doi: 10.2147/NDT.S98131

47. Liortinis M.I., Mazokopakis E.E. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell. J. Nucl. Med.* 2017; 20(1):51-56. doi: 10.1967/s002449910507.
48. Lobato G., Brunner M.A., Migovski L., Moraes C.L., Reichenheim M.E. Hyperplacentosis, autoimmunity and postpartum depression: is there a link? *Autoimmun. Rev.* 2013; 12(3):455-456. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.001.
49. Mak A., Tang C. S., Ho R. C. Serum tumour necrosis factor-alpha is associated with poor health-related quality of life and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013; 22:254-261.
50. Marsh W.K., Penny J.L., Rothschild A.J. Vitamin D supplementation in bipolar depression: a double blind placebo controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 95:48-53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.021.
51. Medina-Rodriguez E.M., Lowell J.A., Worthen R.J., Syed S.A., Beurel E. Involvement of innate and adaptive immune systems alterations in the pathophysiology and treatment of depression. *Front. Neurosci.* 2018; 12:547. doi: 10.3389/fnins.2018.00547
52. Nicholas L., Dawkins K., Golden R.N. Psychoneuroendocrinology of depression. *Prolactin. Psychiatr. Clin. North. Amer.* 1998; 21(2): 341-358.
53. Oxenkrug G., van der Hart M., Roeser J., Summergrad P. Anthranilic Acid: A Potential Biomarker and Treatment Target for Schizophrenia. *Ann. Psychiatry Ment. Health.* 2016; 4(2). pii: 1059.
54. Palmer M.T., Lee Y.K., Maynard C.L., Oliver J.R., Bikle D.D., Jetten A.M., Weaver C.T. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin d(3) on the development of effector cd4 t cells. *J. Biol. Chem.* 2011; 286:997-1004. doi: 10.1074/jbc.M110.163790.
55. Penckofer S., Byrn M., Adams W. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Res.* 2017; 2017:823-863.
56. Perga S., Albo A.G., Katarzyna L., Minari N., Falvo S., Marnetto F., Caldano M., Reviglion R., Berchiolla P., Capobianco M.A. Vitamin D binding protein isoforms and apolipoprotein E in cerebrospinal fluid as prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *PLoS. One.* 2015; 10:e0129291. doi: 10.1371/journal.pone.0129291
57. Petrov B., Aldoori A., James C., et al. Bipolar disorder in youth is associated with increased levels of vitamin D-binding protein. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8(1):61. doi:10.1038/s41398-018-0109-7
58. Pitampalli S., Mekala H.M., Upadhuyayula S., Lippman S. Does vitamin D deficiency cause depression? *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018; 20: 17/102263. doi: 10.4088/PCC.17l02263.
59. Postal M., Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity Reviews* 14. 2015; 30-35.
60. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983; 221:1181-1183. doi: 10.1126/science.6310748.
61. Pryce C.R., Fontana A. Depression in autoimmune diseases. *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2017; 31:139-154. doi: 10.1007/7854_2016_7.
62. Pu D. Luo J., Wang Y., Ju B., Lv X., Fan P., He L. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37(1):179-184. doi: 10.1007/s10067-017-3874-4.
63. Rethorst C.D., Bernstein I., Trivedi M.H. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J. Clin. Psychiatry.* 2014; 75:e1428-32. doi: 10.4088/JCP.14m09009
64. Rosenblat J. D., McIntyre R. S. Bipolar disorder and immune dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci.* 2017; 7(11):144. doi: 10.3390/brainsci7110144
65. Rudzki L., Szulc A. «Immune Gate» of Psychopathology-The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2018; 9:205.
66. Schroeter M.L., Sacher J., Steiner J., Schoenkecht P., Mueller K. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Curr. Drug Targets.* 2013; 14:1237-1248.
67. Sepehrmanesh Z., Kolahdooz F., Abedi F., Mazrooi N., Assarian A., Asemi Z. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. *J. Nutr.* 2016; 146:243-8. doi: 10.3945/jn.115.218883
68. Sharif K., Watad A., Coplan L., Lichtbroun B., Krosser A., Lichtbroun M., Bragazzi N.L., Amital H., Afek A., Shoenfeld Y. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: an overlooked association. *Autoimmun. Rev.* 2018; 17(10):967-983.
69. Sigitova E., Fisar Z., Hroudova J., Cikankova T., Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017; 71(2):77-103. doi: 10.1111/pcn.12476.
70. Snijders G., Schiweck C., Mesman E., Grosse L., De Wit H., Nolen W.A., et al. A dynamic course of T cell defects in individuals at risk for mood disorders. *Brain Behav. Immun.* 2016; 58:11. doi: 10.1016/j.bbi.2016.05.007
71. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 9. 2010; 271-276.
72. Strous R.D., Shoenfeld Y. To smell the immune system. Olfaction, Autoimmunity and Brain Involvement. *Autoimmunity Reviews* 6. 2006; 54-60.
73. Tan L.M., Long T.T., Guan X.L., Wu S.F., Zheng W., Fu H.Y., Wang Q.H., Meng Y.M., Wu Y., Zeng T.T., Tian Y.J., Yu J.L., Chen J.J., Li H., Cao L.P. Diagnostic Value of Vitamin D Status and Bone Turnover Markers in Rheumatoid Arthritis Complicated by Osteoporosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018; 48(2):197-204.

74. Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G.P. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. Chrousos G.P. (Ed.) Adrenal Physiology and Diseases. Chapter 8. 2004.
75. Voo V.T.F., Monif M., Butzkueven H., O'Brien T. The role of vitamin D and P2X7R in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2019; 330:159-169. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.004
76. Woo Y.S., Kim S., Jeong J-H., Jung Y.E., Kim M.D., Bahk W.M. Vitamin D deficiency/insufficiency among inpatients with depressive symptoms. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2019; 17(1):121-124. doi:10.9758/cpn.2019.17.1.121
77. Yim I.S., Tanner Stapleton L.R., Guardino C.M., Hahn-Holbrook J., Schetter C. D. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2015; 11:99-137. doi:10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426

Сведения об авторах

Майорова Маргарита Анатольевна — аспирант кафедры психиатрии и наркологии СПбГУ, врач-психиатр ГБУЗ ПНД № 1, инженер-исследователь в лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ. E-mail: mayorova.m.a@list.ru

Петрова Наталия Николаевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии СПбГУ. E-mail: petrova_nn@mail.ru

Строев Юрий Иванович — к.м.н., профессор, доцент кафедры патологии СПбГУ. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович — к.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии СПбГУ, соав. лабораторией мозаики аутоиммунитета СПбГУ. E-mail: elpach@mail.ru

Шенфельд Йегуда — д.м.н, профессор, зав. Лабораторией мозаики аутоиммунитета СПбГУ, руководитель центра аутоиммунных заболеваний им. Ш. и П. Заблудович, медцентр им. Х.Шеба при университете Тель-Авива. E-mail: yehuda.shoenfeld@sheba.health.gov.il

Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови на отдаленном этапе после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Выборных Д.Э., Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Дроков М.Ю., Гемджян Э.Г., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Резюме. Комплексная оценка данных клинического, клинко-психопатологического, неврологического, нейропсихологического и инструментального обследований в рамках одной работы позволяет детальнее исследовать КН у пациентов с ЗСК на отдаленных этапах (12-15 месяцев) после алло-ТГСК. Цель. Оценка когнитивных нарушений у пациентов с заболеваниями системы крови на отдаленном (около 1 года) этапе после алло-ТГСК. Материалы и методы. Клинико-психопатологическим, клинко-психологическим, нейропсихологическим, нейрофизиологическим и нейровизуальными методами обследовано 36 пациентов с различными заболеваниями системы крови в период 12-15 месяцев после алло-ТГСК. Статистический анализ данных был выполнен с использованием методов описательной статистики, анализа таблиц сопряженности и дисперсионного (с повторными измерениями) анализа. Результаты и обсуждение. На отдаленном этапе исследования (12-15 месяцев) было выявлено, что КН в значительной мере элиминируются под влиянием временного фактора, а также терапии сопутствующих состояний (психических расстройств, инфекционных осложнений и т.п.). Однако их уровень так и не достигает нормальных (или близких к ним) значений, свойственных предтрансплантационному этапу. Среди причин такого феномена можно упомянуть и сформировавшиеся органические поражения ЦНС, фиксирующиеся при ЭЭГ, КВП, МРТ/КТ-исследованиях, и токсическую энцефалопатию вследствие воздействия химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов. Заключение. Динамика КН в целом отражает динамику многофакторного воздействия различных вредностей, сопровождающих алло-ТГСК, на ЦНС. При этом можно с уверенностью утверждать, что процедура алло-ТГСК в подавляющем большинстве случаев не приводит к критическим КН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, заболевания системы крови, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, психические расстройства, неврологические расстройства, дисперсионный анализ.

Cognitive impairment in patients with hematological malignancies at a long-term period after the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells

Vybornykh D.E., Fedorova S.Yu., Khrushchev S.O., Drovkov M.Yu.,
Gemdzian E.G., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N.
National Research Center for Hematology, Moscow

Summary. A comprehensive assessment of clinical, clinico-psychopathological, neurological, neuropsychological and instrumental examinations in a single study allows for a more detailed study of cognitive impairments in patients with CSC at a long-term period (12-15 months) after the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. **Purpose.** Assessment of cognitive impairments in patients with hematological malignancies at a long-term period after the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. **Materials and methods.** Clinical, psychopathological, clinical, psychological, neuropsychological, neurophysiological and neurovisual methods were used to examine 36 patients with various hematological malignancies in the period of 12-15 months after allo-HSCT. Statistical data analysis was performed using the methods of descriptive statistics, analysis of contingency tables and dispersive (with repeated measurements) analysis. **Results and discussion.** At a long-term period of the study (12-15 months), it was found that cognitive impairments are largely eliminated under the influence of a temporary factor, as well as the treatment of associated conditions (mental disorders, infectious complications, etc.). However, their level does not reach the normal (or close to them) values characteristics of the pre-transplant stage. Among the causes of this phenomenon, mention may be made of the organic lesions of the central nervous system, which are recorded during EEG, CEP, MRI / CT studies, and toxic encephalopathy due to exposure to chemotherapeutic and immunosuppressive drugs. **Conclusion.** The dynamics of cognitive impairments in general reflects the dynamics of the multifactor effects of various hazards accompanying the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells on the central nervous system. In this case, it can be stated with confidence that the allo-HSCT procedure in the overwhelming majority of cases does not lead to critical cognitive impairments.

Keywords: cognitive impairment, hematological malignancies, hematopoietic stem cells transplantation, mental disorders, neurological disorders, dispersive analysis.

Когнитивные нарушения (КН), формирующиеся у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) на отдаленном этапе (около 1 года) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), представляют собой особый интерес, поскольку к этому сроку в основном завершаются практически все воздействия на организм (полихимиотерапия (ПХТ), инфекционные осложнения с антибиотикотерапией). Остается лишь иммуносупрессивная терапия. Кроме того, пациент восстанавливается после тяжелого раннего посттрансплантационного периода. Однако, к этому же моменту диагностируется такое осложнение как хроническая реакция «трансплантат-против-хозяина» (хРТПХ).

Терапия высокодозными курсами химиотерапии и процедура алло-ТГСК могут приводить к развитию множества негативных длительно сохраняющихся побочных эффектов [19,20]. Среди наиболее распространенных побочных эффектов — вегетативные, сенсорные, и моторные нейропатии, тошнота, астенический синдром, инсомнические расстройства, депрессия, тревога, а также когнитивные нарушения (КН) [4,7,8,12,16]. Психические расстройства могут негативно сказываться на профессиональной самореализации пациентов, их отношениях с близкими, а также эффективности следования рекомендациям врача [12,17]. Исследования указывают на то, что у пациентов с ЗСК на разных сроках до и после алло-ТГСК наблюдается снижение показателей целого ряда когнитивных функций, в том числе, памяти, внимания, вербальной беглости и психомоторной скорости [9-11,14,15]. Распространенность КН в отдаленном периоде после алло-ТГСК варьирует в широких пределах от 33% до 89% [9,23,24], в зависимости от методов их диагностики. За последние десятилетия был проведен ряд исследований для оценки качественных и количественных изменений в работе разных когнитивных доменов [9,10,13,15,18,22]. К недостаткам ранее проведенных исследований относятся отсутствие лонгитюдного дизайна (оценка КН на разных этапах после алло-ТГСК в рамках одного исследования), преобладание нейропсихологических методов диагностики и преимущественно количественная психометрическая квалификация полученных данных. По мнению авторов настоящего исследования, использование междисциплинарного подхода к проблеме КН у пациентов с ЗСК после алло-ТГСК, а именно комплексной оценки данных клинического, клинко-психопатологического, неврологического, нейропсихологического и инструментального обследований (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), электроэнцефалограмма (ЭЭГ), когнитивные вызванные потенциалы (КВП) в рамках одной работы позволяет детальнее исследовать эту проблемную область. В нашей работе представлены результаты междисциплинарного исследования КН у пациентов с ЗСК на отдаленных этапах (12-15 месяцев) после алло-ТГСК.

Целью данного исследования явилась комплексная оценка когнитивных нарушений у пациентов с ЗСК на отдаленном этапе после алло-ТГСК (12–15 месяцев).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами (зав. — к.м.н. Кузьмина Д.А.) отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ (рук. — д.м.н. Паровичникова Е.Н.) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) (директор — академик РАН, д.м.н. В.Г. Савченко).

В исследование были включены пациенты с подтвержденным клинически, клинко-лабораторно и клинко-инструментально диагнозом ЗСК, давшие добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись тяжелое соматическое состояние больного, не позволяющее проводить обследование, манифестная шизофрения (F20.xxx), умственная отсталость (F70-F79), наркомании и алкоголизм (F10-F19), отсутствие добровольного информированного согласия больного на обследование.

В период с января 2017 по февраль 2019 гг. было обследовано 36 пациентов* на отдаленном посттрансплантационном этапе (от 12 до 15 месяцев после алло-ТГСК). Медиана возраста пациентов составила 37 лет (18-67 лет), 19 женщин и 17 мужчин.

Распределение гематологических диагнозов исследованных пациентов указано в Табл. 1.

Таблица 1. Гематологические диагнозы пациентов, вошедших в выборку
Table 1. Hematologic diagnoses of patients in the sample

№	Диагноз	Число	
		Абс.	%
1	ОМЛ	23	63,9
2	ОЛЛ	4	11,1
3	АА	3	8,2
4	ГМ	1	2,8
5	ЛНХЛ	1	2,8
6	МДС	1	2,8
7	ХМЛ	1	2,8

* Из 46 пациентов, включенных в первую выборку (до трансплантации), 6 больных умерло, у 2 — зафиксирован рецидив заболевания, у одного — отторжение трансплантата и один отказался от участия в исследовании после трансплантации.

8	МПЗ	1	2,8
9	ММ	1	2,8
Всего		36	100

ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, АА — апластическая анемия, ГМ — грибовидный микоз, ЛНХЛ — лимфобластная (диффузная) неходжкинская лимфома, МДС — миелодиспластический синдром, ХМЛ — хронический миелолейкоз, МПЗ — миелопролиферативное заболевание, ММ — множественная миелома

AML — acute myeloid leukemia, ALL — acute lymphocytic leukemia, AA — aplastic anemia, GM — mycosis fungoides, LNHL — lymphoblastic (diffuse) non-Hodgkin's lymphoma, MDS — myelodysplastic syndrome, CML — chronic myelogenous leukemia, MPD — myeloproliferative disease, MM — multiple myeloma

В Табл. 2 указано число пациентов, которым были проведены алло-ТГСК.

Источником трансплантата служили — костный мозг (КМ) у 27 пациентов, гемопоэтические стволовые клетки крови (ГСКК) — у 9 пациентов. В 13 случаях (36,1%) развилась хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ).

Для оценки клинической выборки авторами были использованы следующие методы:

- клиничко-психопатологический, клиничко-психологический (с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пары по 3 слова», проба «кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульце, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;

- нейрофизиологические и нейровизуализационные (электроэнцефалограмма (ЭЭГ), когнитивные вызванные потенциалы (КВП), магнитно-резонансная томография (МРТ)/компьютерная томография (КТ) головного мозга).

Результаты КВП оценивали в миллисекундах (мс)* (повышение значения говорит о нарастании КН). Этот вид вызванных потенциалов является индикатором биоэлектрических процессов, связанных с механизмами восприятия внешней информации и ее обработки. Данный метод позволяет не только выделять реакцию на тот или иной стимул, связанную с приходом афферентации (постоянного потока нервных импульсов, поступающих в ЦНС от органов чувств, воспринимающих информацию от внешних раздражителей (экстерорецепция), и внутренних органов (интерорецепция), но и проводить анализ эндогенных событий, происходящих в мозге, связанных с распознаванием и запоминанием стимула.

* В качестве нормативных показателей мы использовали значения КВП, равные 300-380 мс.

Результаты ЭЭГ и МРТ/КТ также оценивали в баллах, при этом условно были приняты следующие обозначения: ЭЭГ: 1 — норма/легкие изменения, 2 — умеренные, 3 — выраженные; МРТ/КТ: 1 — норма, 2 — изменения клинически незначимые, 3 — изменения клинически значимые.

Статистический анализ данных проводили с использованием методов описательной статистики, анализа таблиц сопряженности и дисперсионного (с повторными измерениями) анализа. Измерения во всех временных точках (до трансплантации, через 1-3 месяца, через 6 месяцев и через 12-15 месяцев после трансплантации) проводили на одной и той же группе пациентов. Для расчетов использовался статистический пакет SAS 9.4.

Результаты

При клиничко-психопатологическом обследовании пациентов в отдаленном периоде после алло-ТГСК лишь у одного пациента, у которого развился симптоматический психоз с галлюцинаторно-параноидным содержанием в раннем посттрансплантационном периоде и сохранявший свою актуальность в течение нескольких недель, были выявлены признаки мании без психотических симптомов (F30.1). У пациента отмечалось приподнятое настроение, блеск глаз, энергичность, не свойственная ему уже несколько месяцев болезни и ее терапии, говорливость, снижение потребности во сне. Отмечал также затруднения концентрации внимания. Делился обширными планами на будущее, считал «что теперь точно выздоровел».

У остальных пациентов аффективных (либо иных психопатологических) расстройств выявлено не было. На Рис. 1 и 2 — распределение уровня тревоги и депрессии, соответственно, у изученных пациентов (по HADS).

У 11 пациентов (30,6%) было диагностировано изолированное нарушение сна (F51.0) в виде нарушения засыпания и частых ночных пробуждений.

Кроме того, у 28 пациентов (77,8%) были выявлены астенические расстройства различной степени выраженности — от легких до умеренных. При этом астенические нарушения касались, в основном, физической сферы.

При неврологическом исследовании пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде после алло-ТГСК у 6 пациентов (16,7%) патологии выявлено не было. У 17 (47,2%) выявлена энцефалопатия с когнитивным дефицитом. У 23 (63,9%) — сенсорная полинейропатия. Дорсопатия выявлена у 7 (19,5%) пациентов.

При ЭЭГ исследовании у 18 пациентов (50,0%) выявлены умеренные изменения (умеренные нарушения функционального состояния структур диэнцефального уровня). У такого же количества пациентов (18 наблюдений, 50,0%) наблюдались выраженные изменения (выраженные диффузные нарушения функционального состояния структур диэнцефально — стволового уровня и снижение

амплитуды индекса альфа-ритма с двух сторон и появление пароксизмальной активности) (Рис.3).

При проведении МРТ/КТ головного мозга у 17 пациентов (47,2%) патологии не выявлено, у 17 (47,2%) — клинически незначимые изменения (врожденные кисты, умеренная гидроцефалия), а у 2 (5,6%) изменения носили клинически значимый характер (субдуральные гематомы, кистозно-

глиозные изменения вещества мозга после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения). Соотношение градаций оценок МРТ/КТ см. на Рис.4.

Результаты проведения нейропсихологического обследования через 12-15 месяцев после алло-ТГСК выявили нарушения когнитивных функций в рамках следующих методик (Табл. 3):

Таблица 2. Число пациентов, которым были проведены алло-ТГСК
Table 2. The number of patients who were held allo-HSCT

		аллогенная родственная совместимая	аллогенная неродственная совместимая	аллогенная неродственная несовместимая	сингенная	аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)
1	ОМЛ	14	4	3	1	1
2	ОЛЛ	1	3	0	0	0
3	АА	2	0	0	1	0
4	ГМ	1	0	0	0	0
5	ЛНХЛ	0	1	0	0	0
6	МДС	1	0	0	0	0
7	ХМЛ	0	0	1	0	0
8	МПЗ	1	0	0	0	0
9	ММ	1	0	0	0	0

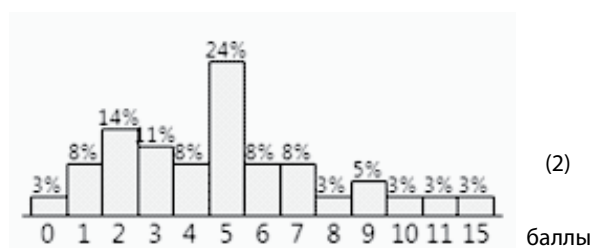
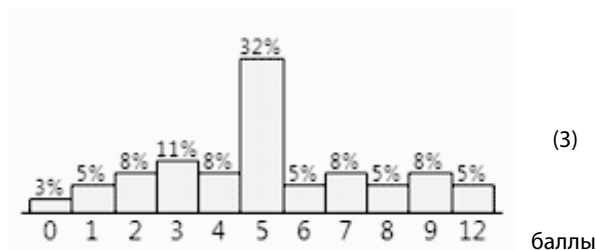
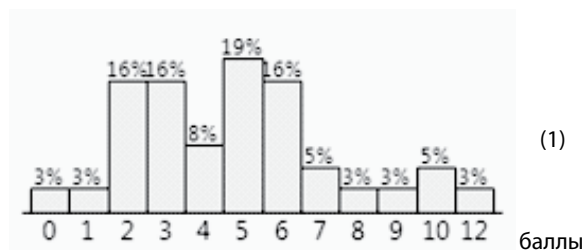


Рис. 1. Распределение уровня тревоги (по шкале HADS*) пациентов до (1) и после алло-ТГСК: через 1–3 мес. (2) и один год (3); ось абсцисс — баллы. Медиана тревоги во всех трёх временных точках составляет 5 баллов, распределение уровня тревоги через год после алло-ТГСК характеризуется большей однородностью значений.

Fig. 1. Distribution of the level of anxiety (according to the HADS scale) of patients before (1) and after allo-HSCT: after 1–3 months. (2) and 12–15 months (3); the x-axis — scores. The median of anxiety in all three time points is 5 scores, the distribution of the level of alarm one year after allo-HSCT is characterized by greater uniformity of values.

* Интерпретация результатов по шкале HADS:

- 0-7 баллов - отсутствие достоверно выраженных симптомов;
- 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога или депрессия;
- 11 баллов и более - клинически выраженная тревога или депрессия.

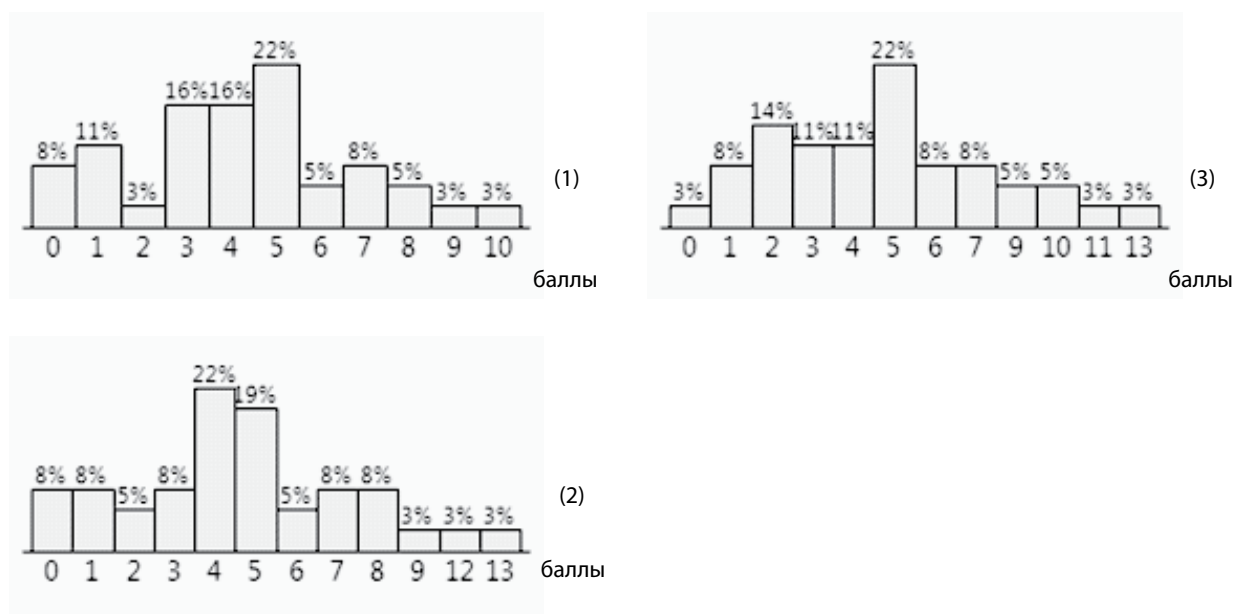


Рис. 2. Распределение уровня депрессии (по HADS) пациентов до (1) и после алло-ТГСК: через 1–3 мес. (2) и 12–15 месяцев (3); ось абсцисс — баллы. Статистически значимого изменения среднего уровня депрессии пациентов (за время исследования) не выявлено.

Fig. 2. Distribution of the level of depression (according to HADS) of patients before (1) and after allo-HSCT: after 1–3 months. (2) and 12–15 months (3); the x-axis — scores. No statistically significant change in the average level of depressed patients (during the study) was found.

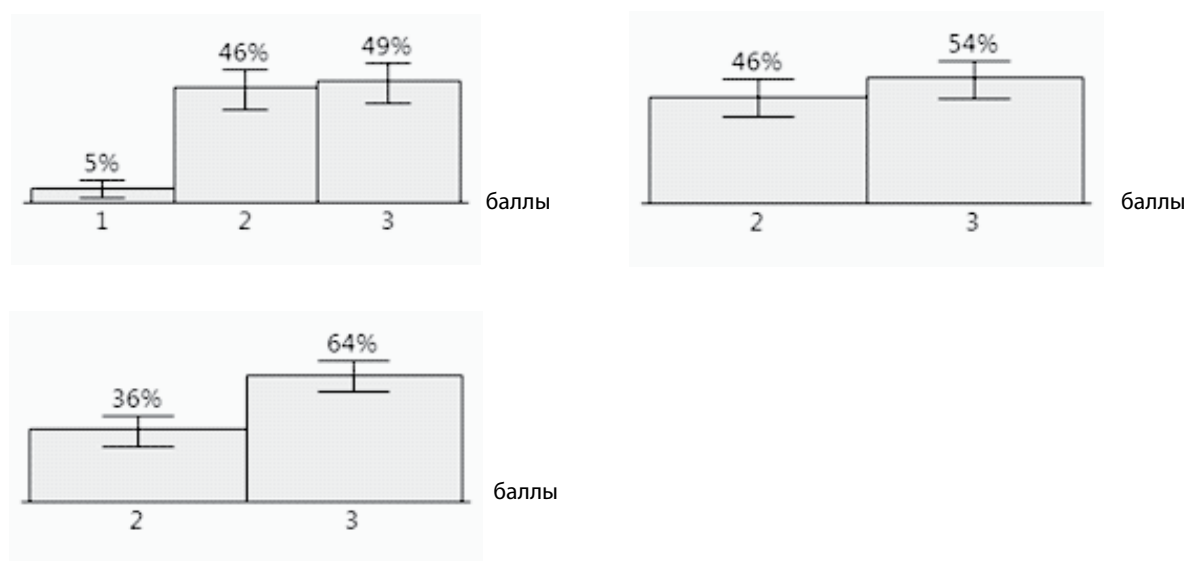


Рис. 3. Распределение оценок ЭЭГ пациентов до (верхний рис.) и после алло-ТГСК: через 1–3 мес. (средний рис.) и 12–15 мес (нижний рис.); по оси абсцисс — баллы. Наблюдается тенденция (от второго измерения к последнему) выравнивания частоты баллов ЭЭГ (как имело место до алло-ТГСК).

Fig. 3. Distribution of patients' EEG scores before (upper figure) and after allo-HSCT: after 1–3 months. (middle pic.) and 12–15 months (lower pic.); on the abscissa axis — scores. There is a tendency (from the second measurement to the last) to equalize the frequency of the EEG points (as was the case before allo-HSCT).

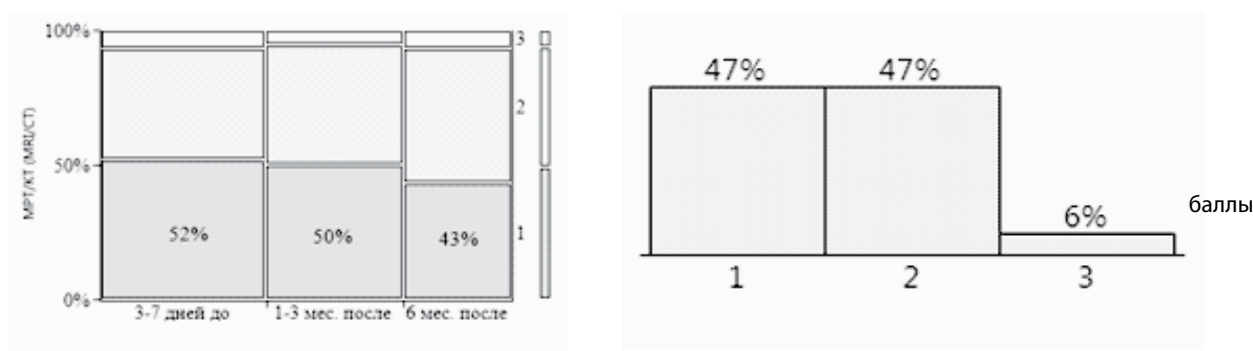


Рис. 4. Распределение оценок МРТ/КТ (по оси абсцисс) головного мозга пациентов за время наблюдения статистически значимо не изменилось.

Fig. 4. The distribution of MRI / CT scans (abscissa) of patients' brains during the observation period did not change statistically significantly.

При исследовании КВП (P300) в пределах возрастных референсных значений (320—425) оказались результаты у 30 пациентов (83,3%), в то время как у 6 пациентов (16,7%) — КВП оказался выше таких значений (Рис.5).

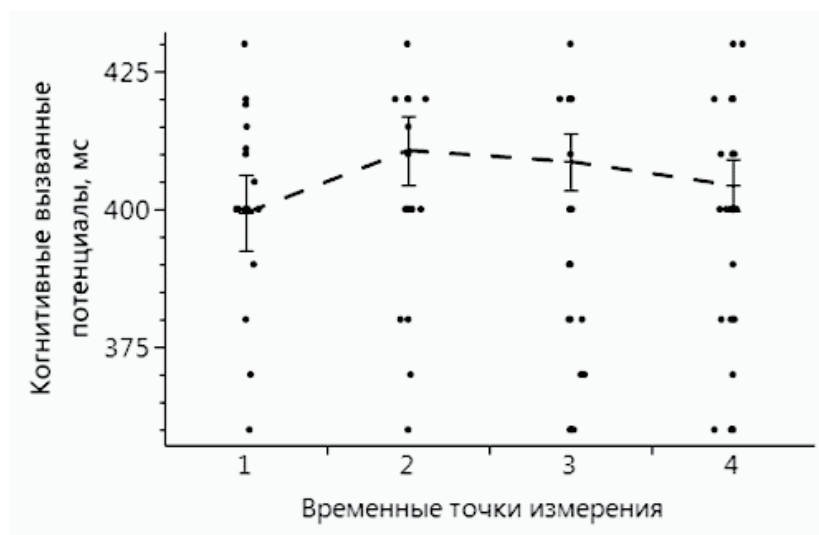


Рис. 5. Динамика изменение КВП по измерениям в четырёх временных точках: до алло-ТГСК (1) и после алло-ТГСК: через 1-3 месяцев (2), 6 месяцев (3) и 12-15 месяцев (4). Средние значения КВП (в мс) соответственно составляют: 399 (1), 411 (2), 408 (3) и 404 (4) (при стандартной ошибке около 5 мс). Наибольшие значения КВП были во второй временной точке (в раннем посттрансплантационном периоде), далее наблюдалась тенденция снижения значений КВП (с приближением к исходным значениям).

Fig. 5. Dynamics of change in CST by measurements at four time points: before allo-HSCT (1) and after allo-HSCT: in 1-3 months. (2), 6 months. (3) and 12-15 months (4). The average KVP values (in ms) are respectively: 399 (1), 411 (2), 408 (3) and 404 (4) (with a standard error of about 5 ms). The highest values of CST were at the second time point (in the early post-transplantation period), then there was a tendency to decrease the values of CEP (with the approach to the original values).

Память. На данном этапе для пациентов характерно улучшение объема кратковременной памяти (8-10 слов после 5 предъявлений), по сравнению с ранним периодом после алло-ТГСК (до 6 месяцев). Внимание и произвольная регуляция. Характеризуются присутствием единичных импульсивных ошибок, улучшением продуктивности, но в то же время несколько повышенным латентным периодом в методике «Таблицы Шульце».

Динамический праксис. Нарушения динамического праксиса носят единичный характер, в част-

ности трудности автоматизации серии «кулак-ребро-ладонь». Наблюдаются единичные зеркальные импульсивные ошибки с самокоррекцией в практике позы пальцев и пробах Хеда. В графомоторной пробе сохраняется упрощение программы.

Вербальная беглость и мышление. При общей сохранности мышления тем не менее результаты выполнения заданий на вербальную беглость сохраняются ниже нормативных показателей.

Так же в этот период обращает на себя внимание отношение больных к своему когнитивному

Таблица 3. Результаты проведения нейропсихологического обследования через 12-15 месяцев после алло-ТГСК**Table 3. The results of the neuropsychological examination in 12-15 months after allo-HSCT**

Название методики	Число испытуемых, допустивших ошибки* (n=36)	
	Абс.	%
Запоминание 10 слов	10	27,8%
2 пары по 3 слова	9	25%
Кулак-Ребро-Ладонь	8	22,2%
Реципрокная координация	6	16,7%
Праксис позы пальцев	6	16,7%
Пробы Хеда	6	16,7%
Графомоторная проба	7	19,5%
Вербальная беглость (принадлежность к группе, слова на определенную букву)	7	19,5%
Таблицы Шульте	9	25%
Решение математических задач	7	19,5%
Счет по Крепелину	7	19,5%
«100-7»	9	5%
Пересказ рассказа	13	36,1%

* популяционная норма — 13%

* population rate — 13%

дефициту по типу гипернозогнозии. Объективно по результатам обследования когнитивные нарушения могут отсутствовать или носить единичный характер, но больные субъективно «замечают» у себя нарушения внимания («трудно сосредоточиться на работе, чтении книг и т.д.», «приходиться перечитывать материал по несколько раз»), нарушения памяти («забывчивость»). Побочные эффекты препаратов, длительность лечения, социальной и профессиональной изоляции создают объективные условия развития астенического синдрома и повышенного внимания больного к своему организму.

Обсуждение

Настоящая работа представляет собой заключительный этап изучения КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК.

В развитии КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, решающую роль играет совокупность факторов риска развития таких расстройств [4,17]. На отдаленном этапе исследования (12-15 месяцев) было выявлено, что КН в значительной мере элиминируются под влиянием временного фактора, а также терапии сопутствующих состояний (психических расстройств, инфекционных осложнений и т.п.). Однако их уровень так и не достигает нормальных (или близких к ним) значений, свойственных предтрансплантационному этапу. Среди причин такого феномена можно упомянуть и сформировавшиеся органические пораже-

ния ЦНС, фиксирующиеся при ЭЭГ, КВП, МРТ/КТ-исследованиях, и токсическую энцефалопатию вследствие воздействия химиотерапевтических и иммуносупрессивных препаратов [21]. Следует отметить, что различия между пациентами по показателю наличия либо отсутствия хРТПХ не выявлены.

Значения КВП в позднем посттрансплантационном периоде имеют тенденцию к снижению, что подтверждает улучшение когнитивной функции пациентов на этом этапе исследования.

Психотические расстройства у обследованных пациентов не выявлялись. У пациента, перенесшего в раннем посттрансплантационном периоде психоз галлюцинаторно-параноидного содержания [2], было констатировано аффективное расстройство гипоманиакального уровня. На первый план в отдаленном посттрансплантационном периоде выходят астенические расстройства, диагностированные у более чем ¼ пациентов.

В ходе исследования выявлены изменения ЭЭГ и КВП, сопровождающие развитие КН у обследованных больных. При этом наблюдается дрейф патологических изменений на ЭЭГ в сторону снижения их тяжести (снижение относительного количества изменений, относящихся к выраженным).

Результаты исследования МРТ/КТ головного мозга у пациентов, перенесших алло-ТГСК, на отдаленном этапе сохраняют свою неоднозначность. Так, наблюдается выравнивание числа наблюдений без патологии и клинически незначимых при минимальном существовании наблюде-

ний (2 пациента) с клинически значимыми изменениями.

Как уже отмечалось выше, одним из существенных факторов развития КН у пациентов, перенесших алло-ТГСК, является нейротоксичная активность препаратов полихимиотерапии (ПХТ) и иммуносупрессивной терапии. Сохраняющиеся в отдаленном посттрансплантационном периоде КН во многом обусловлены токсической энцефалопатией, на что указывают и работы других авторов [19-21]. В наших исследованиях доля влияния ПХТ в предтрансплантационном периоде на КН весьма существенна.

На протяжении длительного периода лечения и восстановления (до и после алло-ТГСК), отношение больного к своему состоянию меняется от гипонозогнозии (в отдельных случаях сопоставимой с отрицанием болезни и наличием КН, сопровождающейся нарушением комплаентности [3]) до гипернозогнозии, когда пациенты субъективно сообщают о когнитивных нарушениях, которые не выявляются объективными методами или носят менее выраженный характер. Потенциально летальное, трудно поддающееся лечению и требующее от больного немалых усилий для осознания заболевания, создает ситуацию крайней неопределенности, что может приводить к развитию нозогенных реакций по типу игнорирования [1], особенно на ранних периодах после алло-ТГСК, когда сохраняется высокий уровень неопределенности в дальнейшем течении болезни. В результате длительного лечения больной изолируется от социальных и профессиональных контактов, а ситуация болезни становится преобладающей сферой деятельности, мотивов и переживаний больного. В таких условиях фокус внимания больного может смещаться в сторону собственных телесных переживаний и ощущений, включая качество работы психических функций [6]. Объективно, как

следствие лечения и терапии, у больных может развиваться астенический синдром, который скажется на продуктивности выполнения нейропсихологических заданий. Но в то же время, сам характер деятельности больного кардинально изменяется, меняется иерархия мотивов [5]: снижается количество социальных, профессиональных контактов и обязанностей — уменьшается когнитивная нагрузка. Можно предположить, что сочетание нескольких факторов приводит к тому, что больные на отдаленных этапах после алло-ТГСК субъективно оценивают свой уровень когнитивного функционирования ниже, чем показывает обследование. Результаты исследования могут быть полезны при разработке программ психологической реабилитации больных с онкогематологическими заболеваниями.

Заключение

На основании проведенных исследований можно заключить, что КН у пациентов с ЗСК претерпевает определенную динамику. Так, до алло-ТГСК выявляется т.н. «фоновый» уровень КН, представляющий из себя континуум от нормальных показателей до минимальных КН. Максимального развития КН достигают в раннем посттрансплантационном периоде (1-3 месяца после трансплантации) с постепенным снижением выраженности через полгода после алло-ТГСК к отдаленному периоду, не достигая, тем не менее, «нормального» уровня, наблюдавшегося в предтрансплантационном периоде. Такая динамика КН в целом отражает динамику многофакторного воздействия различных вредностей, сопровождающих алло-ТГСК на ЦНС. При этом можно с уверенностью утверждать, что процедура алло-ТГСК в подавляющем большинстве случаев не приводит к критическим КН.

Литература / References

1. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г. Нозогенные реакции у больных с заболеваниями системы крови. Психические расстройства в общей медицине. 2011; 3-4:4-10. [Vybornykh DE, Ivanov SV, Savchenko VG. Nosogenic reactions in patients with diseases of the blood system. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2011; 3-4:4-10. (In Russ.).]
2. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г. Соматогенные и соматогенно спровоцированные психозы при онкогематологических заболеваниях. Типология и терапия соматогенных психозов при онкогематологических заболеваниях. Терапевтический архив. 2007; 79(10):61-66. [Vybornykh DE, Ivanov SV, Savchenko VG. Somatogenic and somatogenically provoked psychoses in oncohematological diseases. *Typology and therapy of somatogenic psychoses in hematologic diseases. Terapevticheskii arkhiv*. 2007; 79(10):61-66. (In Russ.).]
3. Выборных Д.Э., Моисеева Т.Н., Габеева Н.В., Савченко В.Г. Нарушения терапевтического сотрудничества (non-compliance) у пациентов с лимфогранулематозом. Психические расстройства в общей. 2009; 1:32-34. [Vybornykh DE, Moiseeva TN, Gabeeva NV, Savchenko VG. Disorders of therapeutic cooperation (non-compliance) in patients with lymphogranulomatosis. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2009; 1:32-34. (In Russ.).]
4. Выборных Д.Э., Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Дроков М.Ю., Гемджян Э.Г., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2019; 2:20-36. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36 [Vybornykh DE, Fedorova SYu, Khrushchev SO, Drovkov MYu,

- Gemdzhyan EG, Kuzmina LA, Parovichnikova EN. Cognitive impairment in patients with diseases of the blood system who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2019; 2:20-36. (In Russ.).] DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36
5. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. Москва: Издательство Московского университета, 1987:168. [Nikolaeva V.V. Vliyanie khronicheskoi bolezni na psikhiku. Moskva: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta. 1987;168. (In Russ.).]
 6. Тхостов А.Ш. Психология телесности. Москва: Смысл, 2002:287. [Tkhostov A.Sh. Psikhologiya telesnosti. Moskva: Smysl. 2002;287. (In Russ.).]
 7. Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э. Когнитивные нарушения при трансплантации костного мозга (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2017; 4:18-26. [Fedorova SYu, Khrushchev SO, Vybornykh DE. Cognitive impairment in bone marrow transplantation (literature review). *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2017; 4:18-26. (In Russ.).]
 8. Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенного костного мозга. *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63:34. [Fedorova SYu, Khrushchev SO, Vybornykh DE, Kuzmina LA, Parovichnikova EN. Cognitive impairment in patients with diseases of the blood system after allogeneic bone marrow transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018; 63:34. (In Russ.).]
 9. Andrykowski MA, Schmitt FA, Gregg ME, Brady MJ, Lamb DG, Henslee-Downey PJ. Neuropsychologic impairment in adult bone marrow transplant candidates. *Cancer*. 1992; 70(9):2288-2297. DOI: 10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2288::aid-cnrcr2820700913>3.0.co;2-m
 10. Beglinger LJ, Duff K, Van Der Heiden S, Moser DJ, Bayless JD, Paulsen JS, Gingrich R. Neuropsychological and psychiatric functioning pre- and post-hematopoietic stem cell transplantation in adult cancer patients: a preliminary study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2007; 13(1):172-177. DOI: 10.1017/S1355617707070208
 11. Booth-Jones M, Jacobsen PB, Ransom S, Soety E. Characteristics and correlates of cognitive functioning following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(8):695-702. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705108
 12. Buchbinder D, Kelly DL, Duarte RF, Auletta JJ, Bhatt N, Byrne M, et al. Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(5):535-555. DOI: 10.1038/s41409-017-0055-7
 13. Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D, Chambers H. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. I: Retrospective study. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1987; 295(17):953-954.
 14. Friedman GD. Psychiatrically-diagnosed depression and subsequent cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1994; 3(1):11-13.
 15. Friedman MA, Fernandez M, Wefel JS, Myszkka KA, Champlin RE, Meyers CA. Course of cognitive decline in hematopoietic stem cell transplantation: a within-subjects design. *Arch.Clin.Neuropsychol.* 2009; 24(7):689-698. DOI: 10.1093/arclin/acp060
 16. Ghazikhanian SE, Dorfman CS, Somers TJ, O'Sullivan ML, Fisher HM, Edmond SN, et al. Cognitive problems following hematopoietic stem cell transplant: relationships with sleep, depression and fatigue. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(2):279-284. DOI: 10.1038/bmt.2016.248
 17. Harder H, Cornelissen JJ, Van Gool AR, Duivenvoorden HJ, Eijkenboom WM, van den Bent MJ. Cognitive functioning and quality of life in long-term adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer*. 2002; 95(1):183-192. DOI: 10.1002/cncr.10627
 18. Harder H, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Cornelissen JJ, van den Bent MJ. Neurocognitive functions and quality of life in hematological patients receiving hematopoietic stem cell grafts: a one-year follow-up pilot study. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2006; 28(3):283-293. DOI: 10.1080/13803390490918147
 19. Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2017; 102(4):614-625. DOI: 10.3324/haematol.2016.150250
 20. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J.* 2011; 1(4):e16. DOI: 10.1038/bcj.2011.14
 21. Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M, Holler E, Kolb HJ, Straube A. Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Ann. Neurol.* 1998; 43(5):627-633. DOI: 10.1002/ana.410430511
 22. Phillips KM, McGinty HL, Cessna J, Asvat Y, Gonzalez B, Cases MG, Small BJ, Jacobsen PB, Pidala J, Jim HS. A systematic review and meta-analysis of changes in cognitive functioning in adults undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group*. 2013; 48(10):1350-1357. DOI: 10.1038/bmt.2013.61
 23. Scherwath A, Schirmer L, Kruse M, Ernst G, Eder M, Dinkel A, et al. Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective multicenter study. *Psycho-Oncology*. 2013; 22(7):1509-1516. DOI: 10.1002/pon.3159
 24. Syrjala KL, Dikmen S, Langer SL, Roth-Roemer S, Abrams JR. Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Blood*. 2004; 104(10):3386-3392. DOI: 10.1182/blood-2004-03-1155.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00125\19

Сведения об авторах

Выборных Дмитрий Эдуардович — д.м.н., заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: dvyb@yandex.ru

Фёдорова Светлана Юрьевна — врач-невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: neuro_blood@mail.ru

Хрущёв Сергей Олегович — медицинский психолог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: khrushchevsergei@gmail.com

Дроков Михаил Юрьевич — к.м.н., с.н.с. отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: mdrokov@gmail.com

Гемджян Эдуард Георгиевич — с.н.с. лаб. биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: edstat@mail.ru

Кузьмина Лариса Анатольевна — к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: kuzlara@rambler.ru

Паровичникова Елена Николаевна — д.м.н., руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. E-mail: elenap@blood.ru

Клинико-биохимические особенности тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством

Гасанов Р.Ф.¹, Макаров И.В.^{1,2}, Емелина Д.А.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Резюме. Клинико-биохимические особенности тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством (ГР), представляющим собой комбинированный тип СДВГ, практически неисследованы, хотя для терапевтического вмешательства в условиях коморбидности ГР и тревожных расстройств чрезвычайно необходимы эти данные. Целью проведенного исследования явилось изучение патогенеза и механизмов влияния тревоги на формирование основных симптомов расстройства.

Материалы и методы. Было обследовано 182 ребенка с ГР и 60 человек из группы контроля в возрасте 6–10 лет. Оценивалась клиническая картина, изучалось содержание моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма в суточной моче. Оценка основных клинических симптомов (невнимательности, гиперактивности, импульсивности) проводилась по шкале SNAP-IV. Оценка уровня тревоги осуществлялась по опроснику Лаврентьевой Г.П. и Титаренко Т.М. Пациенты с ГР делились на подгруппы по характеру моноаминергического «профиля».

Результаты исследования поддерживают гипотезу о повышении уровня импульсивности в случаях патологического и устойчивого повышения тревоги у детей с ГР. Основную роль в этом процессе играют норадренергическая система и ослабление тормозящего влияния серотониновой системы, на фоне чего наблюдается повышение уровня тревоги с усугублением дисбаланса направления активности моноаминовых систем или, иначе говоря, с нарушением их равновесия.

Ключевые слова: гиперкинетическое расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дофаминергическая система, норадренергическая система, серотониновая система, невнимательность, гиперактивность, импульсивность, тревога.

Clinical and biochemical features of anxiety in children with hyperkinetic disorder

Gasanov R.G.¹, Makarov I.V.^{1,2}, Evelina D.A.¹

¹ V.M. Bekhterev National research medical center for psychiatry and neurology

² North-Western I.I. Mechnikov State Medical University

Summary. Clinical and biochemical features of anxiety in children with a hyperkinetic disorder, also known as a combined type of ADHD, have not been studied, although these data are extremely necessary for therapeutic intervention in cases of comorbidity of hyperkinetic and anxiety disorders. Objective: to study pathogenetic mechanisms and the role of anxiety level in the formation of the main symptoms of the disorder.

Materials and methods. We examined 182 children with hyperkinetic disorder and 60 peers from control group aged 6–10 years. After clinical examination we studied the content of monoamines, their precursors, and metabolic products in daily urine. Assessment of the main clinical symptoms (inattention, hyperactivity, impulsivity) was carried out on the SNAP-IV scale. An assessment of the level of anxiety was carried out according to the questionnaire Lavrentieva G.P. and Titarenko T.M. Patients with hyperkinetic disorder were divided into subgroups according to the nature of the monoaminergic “profile”.

The results of the study support the hypothesis that pathological and steady increase in anxiety level leads to increase in the impulsivity level in children with hyperkinetic disorder. And the main role in this process is played by the noradrenergic system and the weakening of the inhibitory effect of serotonin, causing an increase of anxiety level and aggravating the imbalance of the activity of monoamine systems.

Keywords: hyperkinetic disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dopaminergic system, noradrenergic system, serotonin system, inattention, hyperactivity, impulsivity, anxiety.

Вокруг проблемы сочетания гиперкинетического расстройства детского возраста (ГР) и тревожных расстройств (ТР) на протяжении последних нескольких лет развернулась дискуссия, связанная с высоким процентом коморбидности, влиянием тревоги на когнитивные процессы у детей с ГР и ролью тревожных расстройств в патогенезе ГР. В зарубежной литературе рассматриваются различные варианты синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), где только комбинированный вариант СДВГ соответ-

ствует определению ГР. Все это чрезвычайно запутывает представление о роли ТР в патогенезе ГР, так как влияние тревоги на основные симптомы ГР и характер взаимного влияния патогенетических путей обоих расстройств остаются неясными, хотя, как раз эти знания и необходимы для подбора терапии детям с ГР в условиях коморбидности с ТР.

Так, известно, что до 25% детей с СДВГ имеют то или иное тревожное расстройство [5], а при комбинированном варианте СДВГ сочетание с ТР

возрастает в процентном соотношении [6]. Одни авторы считают, что ТР усугубляет симптомы СДВГ [10], другие утверждают, что напротив, тревога у детей играет компенсирующую роль, снижая импульсивность, однако, за счет усугубления невнимательности [7]. Представление об этиопатогенетических основах сочетания ГР с ТР также не сформированы, а доступные для изучения источники в большей степени предлагают модели этиологии и патогенеза либо ГР, либо ТР сепаратно, но не касаются этих вопросов в случаях коморбидности этих заболеваний.

В центре проблемы изучения общих звеньев патогенеза расстройств лежат их основные симптомы: невнимательность, импульсивность и гиперактивность, с одной стороны, и поведение и уровень тревожности, с другой. В связи с этим целью работы явилось изучение патогенетических механизмов основных симптомов ГР и влияния уровня тревоги на их формирование

Материалы и методы

Были обследованы дети с ГР в возрасте 6–10 лет, находящиеся на лечении в НИПНИ им. В.М. Бехтерева: 182 ребенка (128 мальчиков и 54 девочки) с ГР. Контрольная группа включала 60 человек (36 мальчиков и 24 девочки) без признаков гиперактивности и прогрессивных нервно-психических расстройств, преимущественно, с нарушением поведения по причине нарушения детско-родительских отношений. Основная группа подразделялась на 3 подгруппы: подгруппа I — 60 человек (45 мальчиков и 15 девочек), подгруппа II — 68 человек (49 мальчиков и 19 девочек), подгруппа III — 74 человека (52 мальчика и 22 девочки). Подгруппа I характеризовалась сочетанием уровня адреналина, превышающего референтные значения, и норадреналина, находящегося ниже референтных значений; подгруппа II включала обследуемых с уровнем норадреналина, находящимся ниже референтных значений; в подгруппу III включались дети с ГР, у которых изучаемые биохимические параметры регистрировались в пределах референтных значений. В первой подгруппе нарушение обмена моноаминов было представлено сочетанием гипofункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем, во второй — гиперфункции норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминергической. И только в третьей из выделенных подгрупп определялось сочетание гипofункции норадренергической с гиперфункцией дофаминергической систем. Анализ состояния моноаминовых систем проводился в ранних исследованиях [1, 2].

Никто из детей основной и контрольной групп на момент исследования не получал медикаментозную терапию в течение 1 месяца. Оценка степени тяжести ГР проводилась по шкале SNAP-IV [12]. По данной шкале вычисляемые референтные пределы показателей нормы составляют: не-

внимательность — до 2,13, гиперактивность — до 1,89 и импульсивность — до 1,95 условных единиц.

Уровень и выраженность тревожности изучались по опроснику Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко [3]. Показателям тревожности присваивались баллы в соответствии с которыми выделялись следующие ее уровни: низкая (1-6 баллов), средняя (7-14 баллов) и высокая тревожность (15-20 баллов). Сравнивались группы детей с ГР и группа контроля. Внутри общей группы детей с ГР подсчитывалась тревожность в подгруппах. Показатели и распределение тревожности по баллам и уровням сравнивались как внутри группы/подгрупп детей с ГР, так и между подгруппами.

Кроме того, определялись биохимические параметры в суточной моче: содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), их метаболитов — гомованилиновой кислоты (ГВК — метаболит ДА), ванилилминдальной кислоты (ВМК — метаболит НА), 5-гидрокситриптофана (5-НТР — метаболит триптофана) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОУИК — метаболит серотонина), а также их предшественников — триптофана (Три — предшественник серотонина) и тирозина (Тир — предшественник катехоламинов). Перечисленные биохимические параметры изучались в суточной моче в Независимых лабораториях Северо-западного центра доказательной медицины методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией (ЭХД) с учетом возраста пациента и последующим анализом соответствия референтных значений [4, 14]. С целью косвенной оценки состояния ферментных систем обмена моноаминов были рассчитаны величины соотношения продуктов реакции к их предшественникам — ДА/Тир, ГВК/ДА, НА/ДА, А/НА и ВМК/(НА+А) и 5-НТР/Тир.

Анализ данных проводился с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica».

Результаты и их обсуждение

Частота, структура и распределение уровня тревожности. По баллам тревожности группа детей с ГР (182 человека) почти вдвое достоверно превышала контрольную группу, включающую 60 человек ($11,04 \pm 4,37$ и $6,8 \pm 3,38$, соответственно, $p=0,0098$). Дети с низкой тревожностью в основной группе составляли 15%, со средней — 45% и с высокой — 40%. Сравнение с группой контроля выявило достоверное различие по низкой тревожности (15% и 67%, $p=0,0268$) и высокой (40% и 6%, $p=0,0158$), по средней тревожности различия оказались недостоверными. Если сравнивать отношение уровней выраженности тревоги в основной и контрольной группах, то в основной группе достоверно чаще встречаются уровни средней и высокой тревожности (40%, $p=0,0045$ и 45%, $p=0,0029$), чем низкая тревожность (15%). В контрольной группе достоверно чаще встречается уровень низкой тревоги (67%) по сравнению с уровнем высокой (6%, $p=0,0159$). По уровню тре-

Таблица 1. Распределение по выраженности тревоги подгрупп основной группы с контролем (низкая, средняя, высокая, по опроснику Г.П. Лаврентьевой, Т.М. Титаренко)
Table 1

Distribution by severity of anxiety of subgroups of the main group with control (low, medium, high, according to the questionnaire G. P. Lavrentieva, T. M. Titarenko)

	Выраженность тревоги в подгруппах основной группы, р			Контроль		
	Низкая тревожность	Средняя тревожность	Высокая тревожность	Низкая тревожность	Средняя тревожность	Высокая тревожность
I подгруппа	10%, $p=0,0269^*$	25%, $p=0,9816$	65%, $p=0,0159^*$	67%	27%	6%
II подгруппа	15%, $p=0,0269^*$	44%, $p=0,0455^*$	41%, $p=0,8711$	67%	27%	6%
III подгруппа	19%, $p=0,0133^*$	59%, $p=0,0736$	22%, $p=0,3711$	67%	27%	6%

* — с группой контроля

* — with a control group

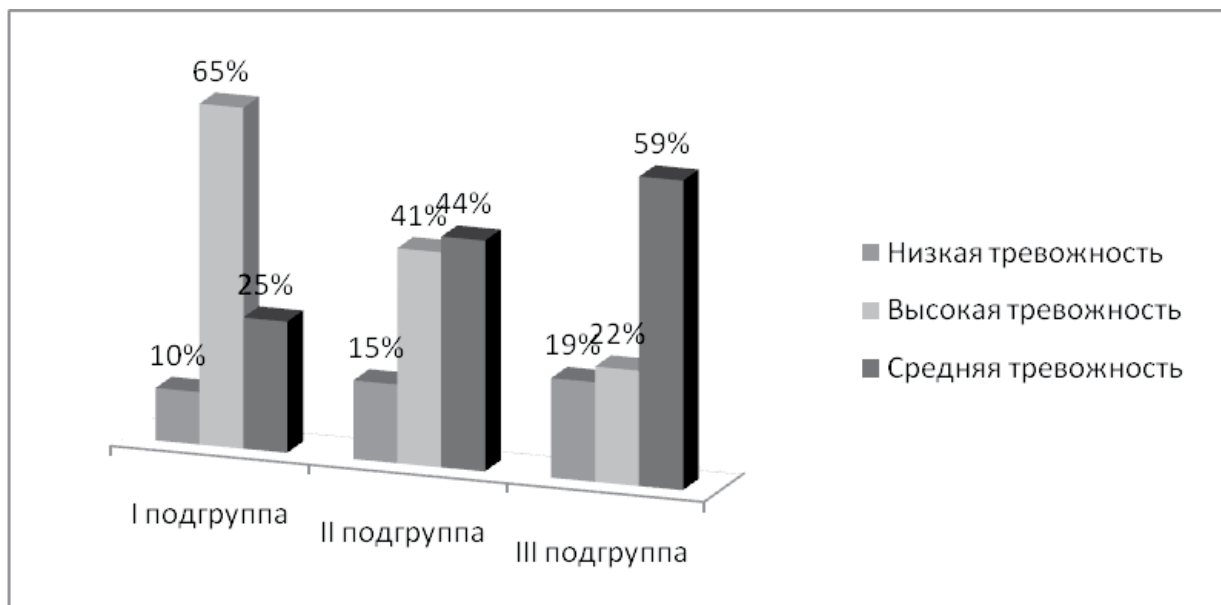


Рис. 1. Распределение уровней выраженности тревоги в подгруппах детей с ГР (опросник Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко)

Fig. 1. Distribution of severity levels of anxiety in subgroups of children with hyperkinetic disorder (questionnaire G.P. Lavrentieva, T.M. Titarenko)

возности, выраженному в баллах, все подгруппы достоверно отличаются от группы контроля ($6,8 \pm 3,38$): 1 подгруппа — $13,0 \pm 4,03$, 2 подгруппа — $10,9 \pm 4,31$ и 3 подгруппа — $9,9 \pm 4,32$. При сравнении уровней тревоги между подгруппами, обнаруживается, что достоверное различие показателей тревоги отмечается между 1 и 3 подгруппами ($p=0,011$), различий между 2 подгруппой и остальными обнаружено не было. При сравнении частоты встречаемости низкой, средней и высокой тревожности в изучаемых подгруппах и группе контроля было обнаружено, что во всех подгруппах основной группы достоверно реже встречается низкая тревожность (10%, 15% и 19%), чем в группе контроля (67%). Высокая тревожность преобладала в 1 подгруппе (65% и 6%, $p=0,0159$), средняя тревожность — во 2 подгруппе (44% и 27%, $p=0,0455$) (табл. 1).

Между собой по выраженности тревоги подгруппы также отличаются. Так, 1 подгруппа по частоте высокой тревожности (65%) достоверно превосходит 2 и 3 подгруппу (41% и 22%, соответственно, $p=0,0433$). Различия в частоте встречаемости низкой и средней тревожности между подгруппами обнаружено не было. Кроме того, по частоте встречаемости низкой, средней и высокой тревожности достоверных различий между 2 и 3 подгруппами также обнаружено не было (рис. 1).

Таким образом, средний балл тревожности у детей основной группы почти вдвое превышает такой в группе контроля, так же, как средний балл тревожности в каждой из выделенных подгрупп. В основной группе, где преобладают уровни средней и выраженной тревожности, достоверно реже встречается низкий уровень выраженности тревоги и чаще встречается высокий уровень

по сравнению с контрольной группой, где преобладает уровень низкой тревожности. В каждой из выделенных подгрупп наблюдалась та же закономерность. Однако при анализе удельного веса разных уровней тревожности в подгруппах оказалось, что частота высокой тревожности достоверно отличается от группы контроля только в 1 подгруппе, которая достоверно превышает по частоте встречаемости высокой тревожности две остальные подгруппы (65% случаев). Эта подгруппа характеризуется гипофункцией дофаминовой системы и гиперфункцией норадренергической, тогда как во 2 подгруппе, где достоверно преобладает средняя тревожность (59% случаев), серотониновая система оказывает модулирующее воздействие на норадренергическую. Очевидно, что в обоих случаях повышение уровня тревожности связано с гиперфункцией норадренергической системы, а преобладание средней степени тревожности во 2 подгруппе можно объяснить вмешательством серотониновой системы в патогенез расстройства.

Связь выраженности тревоги с основными симптомами ГР. В основной группе уровень невнимательности составил $2,62 \pm 0,29$, гиперактивности — $1,93 \pm 0,55$, а импульсивности — $2,22 \pm 0,63$. Отмечалось достоверное преобладание уровня невнимательности над показателями гиперактивности и импульсивности. Такая же закономерность была справедлива и для каждой из выделенных подгрупп. Гораздо больший интерес представляет соотношение показателей импульсивности и гиперактивности. Повышенный уровень импульсивности (выше значения 1,95) наблюдался у 76% обследуемых, тогда как превышающий нормативные значения показатель гиперактивности (выше значения 1,89) отмечался у 62,17%. Показатели импульсивности в основной группе преобладали не только по частоте, но и в условных единицах с достоверностью $p=0,38$. Разделение на подгруппы позволило выделить их особенности и подчеркнуть не только неоднородность основной группы, включающей всех пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания, по биохимическим параметрам, но и по тяжести заболевания. Так подгруппа I обнаружила сходство с подгруппой I тем, что повышенный уровень невнимательности отмечался у всех детей, тогда как в подгруппе III повышенный уровень показателя невнимательности наблюдался только у 75%. По частоте повышенного показателя гиперактивности подгруппа I и подгруппа III имела равную представленность — по 50%. В подгруппе II частота показателя гиперактивности, превышающая нормативные значения, преобладала над остальными подгруппами и составляла 87,5%. Повышенные показатели импульсивности по частоте сильно отличались между всеми тремя подгруппами, приобретая максимальные значения в подгруппе I (83,33%) и уменьшаясь от подгруппы II (75%) к подгруппе III (60,71%). Анализ различия показателей невнимательности, гиперактивности и импульсивности между подгруппами в условных единицах, в от-

личие от частотных характеристик, не выявил достоверных различий (табл. 2).

Также основная группа и выделенные подгруппы анализировались с помощью методов параметрической и непараметрической статистики и ANOVA. Изучались корреляции показателей невнимательности, импульсивности и гиперактивности с баллами тревоги: корреляции частот невнимательности, гиперактивности и импульсивности с частотами низкой, средней и высокой тревожности, а также влияние показателей тревоги на выраженность невнимательности, гиперактивности и импульсивности. Среди массива полученных данных была обнаружена только одна достоверная зависимость путем дисперсионного анализа: уровень импульсивности достоверно оказывал влияние на частоту встречаемости высокой тревожности в 1 подгруппе ($F=6,36$, $p=0,021$). В этом свете проблема влияния тревоги на основные симптомы ГР выглядит неоднозначной. С учетом достоверного преобладания высокой тревожности у детей первой подгруппы над остальными подгруппами и группой контроля, а также связи импульсивности с высокой тревожностью, можно заключить, что только в случаях гиперфункции норадренергической системы вне модулирующего влияния серотониновой высокой уровень тревожности способствует повышению импульсивности. И напротив, возрастающее модулирующее, тормозящее влияние серотониновой системы способствует снижению уровня тревожности у детей с ГР.

Состояние тревоги и поведение моноаминов у детей с ГР. Прежде всего, измерялись корреляционные зависимости между следующими параметрическими показателями в основной группе: показатели уровня моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, а также их отношения с параметрами тревоги. В основной группе достоверным ($p<0,05$) оказались положительные корреляции между показателями А ($r=0,22$), НА ($r=0,49$), ДА ($r=0,25$), ВМК ($r=0,29$), Тир ($r=0,28$), 5-ОИУК ($r=0,22$), НА/Тир ($r=0,22$) и уровнем тревоги у детей с ГР и отрицательные между ВМК/ (А+НА) ($r=-0,21$) и уровнем тревоги (табл. 3).

Большинство выявляемых корреляций в основной группе связаны со звеньями норадренергической системы, где показатели тирозина, адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты, а также отношения НА/Тир, характеризующего активность фермента образования норадреналина, коррелируют с уровнем тревоги, а косвенный показатель катаболизма адреналина и норадреналина отрицательно коррелирует с ним.

В 1 подгруппе достоверные корреляционные зависимости определяются только со звеньями норадренергической системы, где положительные корреляции устанавливаются между показателем НА ($r=0,84$) и отношением НА/Тир ($r=0,6$), характеризующим активность фермента образования норадреналина, и отрицательные с отношением А/НА ($r=-0,81$), характеризующим активность фермента разрушения адреналина. Такая же

Таблица 2. Показатели невнимательности, гиперактивности и импульсивности у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью по шкале SNAP-IV
Table 2. Indicators of inattention, hyperactivity and impulsivity in children with attention deficit disorder with hyperactivity according to the SNAP-IV scale

Показатели	Подгруппа I		Подгруппа II		Подгруппа III	
	у.е.	%	у.е.	%	у.е.	%
Невнимательность	2,69±0,28A	100	2,6±0,3A	100	2,62±0,31A B	75
Гиперактивность	1,83±0,59	50	1,96±0,49	87,5	1,92±0,58	50
Импульсивность	2,34±0,52	83,33	2,25±0,56	75	2,23±0,67	60,71

Примечание: у.е. — условные единицы измерения параметров; достоверными ($p < 0,05$) являются только различия среди показателей каждой подгруппы: невнимательность и гиперактивность — A, невнимательность и импульсивность — B, импульсивность и гиперактивность — C.

Note: у.е. — conventional units of measurement of parameters; reliable ($p < 0,05$) are only the differences among the indicators of each subgroup: inattention and hyperactivity — A, inattention and impulsivity — B, impulsivity and hyperactivity — C.

Таблица 3. Показатели корреляции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки), также отношения этих показателей детей основной группы с показателем тревоги
Table 3. Correlation indicators of monoamines, their precursors and products of metabolites ($\mu\text{g} / \text{day}$), as well as the ratio of these indicators of children of the main group with an alarm indicator

	Подгруппы основной группы детей с ГР			Основная группа
	Подгруппа I, r	Подгруппа II, r	Подгруппа III, r	
A	-0,40	0,37*	0,19	0,22*
HA	0,84*	0,84*	0,91*	0,49*
ДА	-0,17	0,15	0,61*	0,25*
Сер	0,06	-0,18	0,33*	0,09
Три	-0,40	0,02	0,53*	0,18*
Тир	-0,20	0,19	0,58*	0,28*
5-НТР	-0,28	0,29	0,39*	0,19
ГВК	0,37	0,18	0,12	0,14
ВМК	0,38	0,41*	0,31	0,29
5-ОИУК	0,01	0,17	0,36*	0,22*
ДА/Тир	0,05	-0,13	0,09	-0,01
HA/Тир	0,60*	0,37*	0,14	0,22*
5-НТР/Три	-0,04	0,18	0,31	0,17
A/HA	-0,81*	-0,18	-0,32	-0,13
ГВК/ДА	0,13	0,09	-0,40*	-0,05*
HA/ДА	0,33	0,08	0,07	0,06
ВМК/(HA+A)	0,29	-0,33	-0,15	-0,21*

* $p < 0,05$

картина с преобладанием участия норадренергической системы наблюдается во 2 подгруппе, где определяются положительные корреляции уровня тревоги с показателями А ($r=0,37$), НА ($r=0,84$), их продуктом метаболизма ВМК ($r=0,41$) и отношением НА/Тир, характеризующим активность фермента превращения норадреналина из тирозина ($r=0,37$). 3 подгруппа качественно отличается от 1 и 2 подгруппы, в ней определяются корреляционные зависимости между звеньями дофаминовой (Тир, $r=0,58$; ДА, $r=0,61$; ГВК/ДА, $r=-0,4$), норадренергической (НА, $r=0,91$) и серотониновой систем (Три, $r=0,53$; Сер, $r=0,33$; 5-НТР, $r=0,39$; 5-ОИУК, $r=0,36$), причем последняя образует множество положительных связей, а первые две слабо представлены параметрами корреляции.

Кроме того, при анализе совокупной группы детей с ГР складывается ошибочное представление, что в уровень тревоги зависит от норадренергической, в большей степени, и дофаминовой и серотониновой, в меньшей степени, систем. В том же случае, когда рассматриваются корреляционные зависимости каждой из выделенных подгрупп, оказывается, что в 1 и 2 подгруппах обнаруживаются корреляционные зависимости только с норадренергической системой, 3 же подгруппа в этом отношении принципиально отличается, образуя корреляции со всеми тремя моноаминовыми системами, в большей степени, — с серотониновой.

Дополнительный анализ был проведен между непараметрическими данными: корреляционные зависимости между уровнем моноаминов (относительно референтных для возраста ребенка показателей) и выраженностью тревоги, чтобы более детально выяснить, какой уровень тревожности наблюдается при повышении или снижении уровня моноаминов. В основной группе низкий уровень тревожности положительно коррелирует со сниженными показателями ДА, т.е. чем ниже показатель ДА, тем более вероятен низкий уровень тревожности ($R=0,19$, $p<0,05$). Средний уровень тревожности коррелирует как со звеньями норадренергической системы, так и серотониновой, где повышенный уровень А и сниженный уровень НА отрицательно коррелируют уровнем средней тревожности ($R=-0,26$, $p<0,05$; $R=-0,24$, $p<0,05$, соответственно), а уровень 5-ОИУК отрицательно коррелирует со средней тревожностью ($R=-0,17$, $p<0,05$), т.е. чем выше показатель НА, 5-ОИУК и ниже уровень А, тем более вероятен уровень средней тревожности. И, наконец, уровень высокой тревожности также коррелирует и с норадренергической и с серотониновой системами, все корреляции положительные: повышение А и ВМК ($R=0,31$, $p<0,05$; $R=-0,15$, $p<0,05$, соответственно) и снижение НА и Тир ($R=0,15$, $p<0,05$), а также повышение 5-НТР ($R=0,16$, $p<0,05$) способствуют большей вероятности обнаружения высокого уровня тревожности. Таким образом, в основной группе детей с ГР складываются следующие закономерности: чем ниже уровень влияния дофаминовой системы, тем более вероятен низ-

кий уровень тревожности; чем выше уровень НА и ниже А, и выше уровень их метаболита серотонина, тем вероятнее средний уровень тревоги. И, наконец, чем выше уровень А и ниже уровень НА, а также их показатели и выше уровень непосредственного предшественника серотонина, тем вероятнее обнаружения высокого уровня тревоги.

Более детальное рассмотрение основной группы детей с ГР представляло собой проверку гипотезы о патогенетической гетерогенности расстройств. И уже на данном этапе обнаружено различие между 1 и 2 подгруппами. Низкая тревожность положительно коррелировала в 1 и 3 подгруппах со сниженными показателями ДА ($R=0,69$, $p<0,05$; $R=0,35$, $p<0,05$, соответственно), во 2 подгруппе со сниженными показателями предшественника и продукта метаболизма НА — Тир и ВМК ($R=0,46$, $p<0,05$; $R=0,36$, $p<0,05$, соответственно) (рис 3. и рис. 4). Средняя тревожность коррелировала со звеньями норадренергической системы в 1 (повышенный уровень А ($R=-0,40$, $p<0,05$) и сниженный уровень Тир ($R=-0,38$, $p<0,05$)) и в 3 подгруппе (повышенный уровень ВМК ($R=0,15$, $p<0,05$); сниженный уровень Тир $R=0,15$, $p<0,05$); 2 подгруппа образует корреляции со звеном серотониновой системы: отрицательная корреляция с продуктом метаболизма серотонина, 5-ОИУК ($R=-0,28$, $p<0,05$). Также отмечается усиление корреляционных связей между высоким уровнем тревожности и серотониновой системой от 1 к 3 подгруппе: в 1 подгруппе отмечаются корреляции только со звеньями норадренергической системы (повышенный уровень А ($R=0,31$, $p<0,05$), сниженный уровень Тир ($R=0,48$, $p<0,05$)); во 2 подгруппе уже помимо корреляции со звеном норадренергической системы (повышенный уровень ВМК, $R=0,25$, $p<0,05$) обнаружена отрицательная корреляция с повышенным уровнем серотонина (повышенный уровень Сер, $R=-0,26$, $p<0,05$); в 3 подгруппе корреляции со звеньями норадренергической системы (повышенный уровень ВМК ($R=0,30$, $p<0,05$), сниженный уровень Тир ($R=-0,28$, $p<0,05$)) и с множеством звеньев серотониновой (повышенные уровни Сер ($R=0,33$, $p<0,05$), 5-НТР ($R=0,45$, $p<0,05$), 5-ОИУК ($R=0,33$, $p<0,05$)).

Из Табл. 4 видно, что низкий уровень тревожности положительно коррелирует со сниженным уровнем ДА в основной группе и 1 и 2 подгруппах. Подгруппа 2 в этом отношении отличается. Здесь определяются положительные корреляции со сниженными показателями норадренергической системы, причем как с предшественниками, так и с продуктами метаболизма норадреналина. Таким образом, низкий уровень тревожности можно объяснить снижением активности моноаминовых систем. Не подразделяя основную группу детей с ГР, мы могли бы получить ошибочное представление о том, что во всех случаях задействовано снижение активности дофаминовой системы. Однако, при тщательном анализе оказывается, что только в 1 и 3 подгруппах низкий уровень тревожности обеспечивается снижением ак-

Таблица 4. Показатели корреляции частоты повышенных/сниженных уровней моноаминов с частотой низкой, средней и высокой тревожности**Table 4. Correlation indicators of the frequency of increased / decreased levels of monoamines with the frequency of low, medium and high anxiety**

	Подгруппы ГР									Основная группа, R		
	Подгруппа I, R			Подгруппа II, R			Подгруппа III, R			НТ	СТ	ВТ
	НТ	СТ	ВТ	НТ	СТ	ВТ	НТ	СТ	ВТ			
А пов.	0,08	-0,40*	0,31*	1,0	1,0	1,0	-0,03	-0,08	0,13	-0,06	-0,26*	0,31*
НА сниж.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,81	-0,24*	0,30*
ДАсниж.	0,69*	-0,13	-0,31	0,06	-0,3	-0,1	0,35*	0,20	-0,09	0,19*	-0,05	-0,09
Серпов.	1,0	1,0	1,0	0,16	0,14	-0,26*	-0,14	-0,16	0,33*	0,01	0,03	-0,03
5-НТР пов.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,17	-0,24	0,45*	-0,09	-0,09	0,16*
Тирсниж.	-0,22	-0,38*	0,48*	0,46*	-0,05	-0,28	-0,09	0,30*	-0,28*	0,09	0,01	-0,08
5-ОИУК пов.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,14	-0,16	0,33	-0,08	-0,04	0,10
5-ОИУК сниж.	1,0	1,0	1,0	0,16	-0,28*	0,16	1,0	1,0	1,0	0,09	-0,17*	0,10
ВМК пов.	1,0	1,0	1,0	-0,15	-0,14	0,25*	-0,03	-0,23*	0,30*	-0,05	-0,11	0,15*
ВМКсниж.	-0,11	0,19	-0,10	0,36*	-0,14	-0,12	-0,12	0,19	-0,13	0,08	-0,5	-0,1

НТ — низкая тревожность, СТ — средняя тревожность, ВТ — высокая тревожность, * — $p < 0,05$ НТ — low anxiety, СТ — medium anxiety, ВТ — high anxiety, * — $p < 0.05$

Выраженность тревожности	Основная группа	Подгруппы основной группы		
		1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа
Низкая тревожность	ДА ↓	↓ ДА	↓ НА	↓ ДА
Средняя тревожность	↑ НА ↑ Сер	↑ НА	↑ Сер	↓ А ↓ НА
Высокая тревожность	↑ А ↓ Сер	↑ НА	↑ Сер	↓ А ↓ НА ↓ Сер

Рис. 2. Направление активности моноаминовых систем при разной выраженности тревожности у детей основной групп и ее подгрупп**Fig. 2. The direction of activity of monoamine systems with different severity of anxiety in children of the main groups and its subgroups**

тивности дофаминовой системы, во 2 подгруппе это зависит от снижения активности норадренергической.

Средний уровень тревожности в основной группе отрицательно коррелирует как со звеньями норадренергической системы, так и серотониновой: с одной стороны, имеет место повышение активности норадреналина со снижением акти-

вации адреналина, с другой, — повышение уровня катаболизма серотонина. В основной группе средний уровень тревожности определяется ростом влияния норадренергической системы с повышением метаболизма серотониновой. Анализируя связь активности моноаминовых систем с распространенностью среднего уровня тревожности по подгруппам, обнаруживается их различие.

Если в 1 и 3 подгруппе средний уровень тревожности определяется активностью норадренергической системы, то во 2 — серотониновой. В 1 подгруппе средний уровень тревожности определяется повышением активации норадренергической системы, в 3 подгруппе — снижением активации адренергических систем. Средний уровень тревожности во 2 подгруппе определяется повышением катаболизма серотонина. Надо отметить, что патогенез формирования среднего уровня тревоги в выделенных подгруппах по своему направлению и по степени вовлечения моноаминовых систем напоминает основную группу: повышение катаболизма серотониновой системы и сдвиг адренергической системы в сторону повышения активности норадренергической.

Высокий уровень тревожности в основной группе определяется повышением активности адренергической системы и снижением катаболизма серотониновой, что отражает снижение тормозного влияния последней. В подгруппах же он определяется разными моноаминовыми системами, как и разным направлением их активности: в 1 подгруппе — повышение активности норадренергической системы; во 2 подгруппе — повышение катаболизма серотонина, в 3 подгруппе сочетание снижения катаболизма адренергических систем со снижением катаболизма серотониновой (рис. 2).

Заключение

Выделение подгрупп гиперкинетического расстройства по моноаминовому «профилю» целесообразно для понимания ключевых составляющих патогенеза повышения уровня тревоги. В тех случаях, когда наблюдается сочетание гипofункции дофаминовой системы и гиперфункцией норадренергической, с модулирующим влиянием

серотониновой системы на норадренергическую, низкая тревожность обусловлена снижением активности дофаминовой системы. Повышение уровня выраженности тревоги до среднего и высокого обусловлено возрастанием активности именно норадренергической системы. При гиперфункции норадренергической системы с модулирующим влиянием на нее дофаминовой и ослабляющим серотониновой, низкий уровень тревоги обусловлен низкой активностью норадренергической системы. Повышение же уровня тревожности обеспечивается ростом активности серотониновой системы. И, наконец, в ситуации гиперфункции дофаминовой и гипofункции норадренергической систем с тормозным влиянием серотониновой, низкий уровень тревожности обусловлен снижением активности дофаминовой системы. А усиление выраженности тревоги зависит от снижения активности адренергических систем и, при высокой тревожности, еще и от снижения влияния серотониновой системы.

Большинство проведенных ранее исследований, посвященных тревожным расстройствам у детей с ГР, были направлены на изучение влияния тревоги на основные симптомы ГР: повышение уровня невнимательности [10], импульсивности [8, 11], снижение уровня импульсивности за счет повышения невнимательности [9, 13].

Полученные нами результаты согласуются с гипотезой о повышении уровня импульсивности у детей с ГР в случаях патологического и устойчивого повышения тревоги. И основную роль в этом процессе играют норадренергическая система (более очевидно, ее гиперфункция) и ослабление тормозящего влияния серотониновой, на фоне чего наблюдается повышение уровня тревоги с усугублением дисбаланса направления активности моноаминовых систем или, иначе говоря, с нарушением их равновесия.

Литература / References

1. Гасанов Р.Ф. Роль серотониновой системы в патогенезе синдрома дефицита внимания с учетом гетерогенности расстройства. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2015; 4:39-50. [Gasanov RF. The role of the serotonin system in the pathogenesis of attention deficit disorder, taking into account the heterogeneity of the disorder. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2015; 4:39-50. (In Russ.).]
2. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В. Роль моноаминов у детей с гиперкинетическим расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(11-2):88-91. [Gasanov RF, Makarov IV. Monoamine metabolism in children with hyperkinetic disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(11-2):88-91. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro201711711288-91
3. Лаврентьева Г.П., Титаренко Т.М. *Практическая психология для воспитателя*. Киев; 1992. [Lavrent'eva GP, Titarenko TM. *Prakticheskaya psikhologiya dlya vospitatelya*. Kiev. 1992. (In Russ.).]
4. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003. [Entsiklopediya klinicheskikh i laboratornykh testov. M.: YuNIMED-press. 2003. (In Russ.).]
5. Bradshaw JL, Sheppard DM. The neurodevelopmental frontostriatal disorders: Evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and Language*. 2000; 73:297-320. doi: 10.1006/brln.2000.2308
6. Gershon J, Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J. Atten. Disord.* 2002; 5(3):143-154. doi: 10.1177/108705470200500302
7. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn J, Abikoff H, March J, Arnold L, Cantwell

- D, Conners C, Elliot G, Greenhill L, Hechtman L, Hoza B, Pelham W, Severe J, Swanson J, Wells K, Wigal T, Vitiello B. ADHD comorbidity findings from the MTA study: Comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2001; 40(2):147-158. doi: 10.1097/00004583-200102000-00009
8. Manassis K, Tannock R, Barbosa J. Dichotic listening and response inhibition in children with comorbid anxiety disorders and ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2000; 39:1152-1159. DOI: 10.1097/00004583-200009000-00015
 9. Martinuseen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005; 44:377-384. doi: 10.1097/01.chi.0000153228.72591.73
 10. Pliszka SR, Carlson C, Swanson JM. ADHD with comorbid disorders: Clinical assessment and management. New York: Guilford. 1999.
 11. Pliszka SR, Hatch JP, Borcharding SH, Rogeness GA. Classical conditioning in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and anxiety disorders: A test of Quay's model. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1993; 21:411-423. doi: 10.1007/bf01261601
 12. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine: K.C.Publishing. 1992.
 13. Tannock R. ADHD with anxiety disorders. In T.E. Brown (Ed.), ADHD comorbidities: Handbook for ADHD complications in children and adults. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2009:131-155.
 14. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4 ed. Elsevier: New Delhi. 2006.

Сведения об авторах

Гасанов Рауф Фаикович — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: raufgasanov@mail.ru

Макаров Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный детский специалист психиатр Минздрава России в СЗФО, председатель секции детской психиатрии РОП. E-mail: ppsy@list.ru

Емелина Дарья Андреевна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: dashaberkos@mail.ru

Ассоциация полиморфизма гена *MAOA-uVNTR* с враждебностью в открытой популяции мужчин 45-64 лет в России/Сибири (международные программы: ВОЗ «MONICA-psychosocial», «HAPIEE»)

Гафаров В.В.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Максимов В.Н.¹, Гафарова А.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал ФИЦ ФГБНУ Института Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск,

² Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск

Резюме. Цель исследования: изучить ассоциацию враждебности с высоко и низко активными вариантами гена *MAOA* в открытой популяции мужчин 45-64 лет. С помощью методик, предложенных международной программой ВОЗ «MONICA-psychosocial» и «HAPIEE», была обследована репрезентативная выборка мужчин 45-64 лет ($n=781$ мужчина, средний возраст — $56,48 \pm 0,2$ года) в 2003-2005 гг. Все респонденты самостоятельно заполнили опросник по враждебности. Из обследованной выборки с помощью метода случайных чисел было выбрано 156 мужчин, которым было проведено генотипирование полиморфизма *MAOA-uVNTR*. Установлено, что уровень враждебности в популяции мужчин составил 60,3%. Выявлено, что среди лиц с низко активными аллелями гена *MAOA-L* (аллель 2 и 3) чаще встречался высокий уровень враждебности — 50,9%. Результаты построения логистической регрессионной модели показали, что наличие низко активных аллелей (2; 3) гена *MAOA* повышает вероятность возникновения враждебности $OR=2,103$ (95%CI 1,137-3,889, $p=0,018$). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что низко активный аллель гена *MAOA-L* связан с враждебностью.

Ключевые слова: ген *MAOA*, враждебность, открытая популяция, мужчины

Association of *MAOA-uVNTR* gene polymorphism with hostility in an open population of males aged 45-64 in Russia / Siberia (international program: WHO «MONICA-psychosocial», «HAPIEE»)

Gafarov V.V.^{1,2}, Gromova E.A.^{1,2}, Panov D.O.^{1,2}, Gagulin I.V.^{1,2}, Gafarova A.V.^{1,2}, Maksimov V.N.¹

¹Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk,

²Collaborative laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk

Summary. Objective: to study the association of hostility with high and low-active variants of the *MAOA* gene in an open population of men 45-64 years old. Using the methods proposed by the WHO International Program “MONICA-psychosocial” and “HAPIEE”, a representative sample of men aged 45–64 years old ($n = 781$ men, average age was 56.48 ± 0.2 years) in 2003-2005. All respondents independently completed a questionnaire on hostility. From the surveyed sample, using the random number method, 156 men were selected who were genotyped for *MAOA-uVNTR* polymorphism. It was approved that the level of hostility in the population of men was 60.3%. It was revealed that among persons with low-active alleles of the *MAOA-L* gene (allele 2 and 3) a high level of hostility was more common — 50.9%. The results of building a logistic regression model showed that the presence of low-active alleles (2; 3) of the *MAOA* gene increases the likelihood of hostility $OR = 2,103$ (95% CI 1,137-3,889, $p = 0.018$). The results obtained allow us to conclude that the low-active allele of the *MAOA-L* gene is associated with hostility

Keywords: *MAOA* gene, hostility, population, men

Враждебность — это черта личности, которая включает в себя цинизм / недоверие к другим, гнев, явную или подавленную агрессию [17]. С эволюционной точки зрения, враждебность способствует большому количеству жизненно важных функций, в том числе, достижению ресурсов, сдерживанию конкурентов, организации социальных иерархий [10]. Учитывая актуальность этих задач для выживания и развития потомства, неудивительно, что враждебные черты человека глубоко укоренились в его генетической основе [9]. В соответствии с этой предпосылкой, многочисленные исследования подтвердили высокую наследуемость патологической враждебности,

определяемой как набор дезадаптивных и преувеличенных враждебных проявлений, таких как антисоциальное и насильственное поведение [10].

Ген *MAOA* расположен на коротком плече X-хромосомы (Xp11.4-p11.23) [19], кодируемый им фермент моноаминоксидаза А катализирует деградацию ключевых нейротрансмиттеров мозга, участвующих в патологической враждебности, таких как серотонин (5-гидрокситриптамиин; 5-НТ) и двух катехоламинов — норэпинефрина и дофамина [4]. В 1998 году Sabol и его коллеги определили функциональное переменное число 30-п.н. tandemных повторов (*MAOA-uVNTR*) в промоторной области человеческого *MAOA* [19].

Этот повтор присутствует в 2, 3, 3,5, 4, 5 или 6 повторах (R), которые связаны с различным воздействием на транскрипционную и ферментативную активность гена [12]. Наиболее распространенными являются аллели с 4R и 3R. Аллели с 3,5R или 4R транскрибируются более эффективно, чем аллели с 2R или 3R, и классифицируются как аллели с высокой активностью (MAOA-H) и аллелями с низкой активностью (MAOA-L) соответственно [11]. Транскрипционная эффективность аллеля 5R в литературе противоречива, поскольку он был классифицирован как аллель низкой активности [19] и аллель высокой активности [7]. В более недавнем исследовании было показано, что транскрипционная активность MAOA-uVNTR у носителей аллелей 2R и 3R будет более низкой, а у лиц с аллелями 3,5R, 4R и 5R — более высокой [2]. Функциональная классификация аллеля 6R отсутствует. Поскольку MAOA находится на X-хромосоме, у мужчин есть только одна копия, тогда как у женщин есть две копии; следовательно, женщины могут быть гомозиготными или гетерозиготными. Caspi и его коллеги сообщили о первом исследовании G×E (ген × окружающая среда) агрессивного поведения человека, которое показало, что воздействие жестокого обращения в детском возрасте предсказывает более позднее антисоциальное поведение (АСП) у мужчин-носителей аллеля MAOA-L [6]. Этот инновационный вывод вызвал многочисленные попытки репликации в последующие годы, с разными результатами. Тем не менее, два мета-анализа, один в 2006 году [13] и другой в 2014 году [5], подтвердили первоначальные выводы Caspi и соавторов [6].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение ассоциации враждебности с высоко- и низко активными вариантами гена MAOA в открытой популяции мужчин 45-64 лет.

Материалы и методы

Репрезентативная выборка мужчин 45-64 лет, проживающих в Октябрьском районе города Новосибирска (n=781 мужчин, средний возраст — 56,48±0,2 года), была обследована в рамках IV скрининга международной программы «НАПЕЕ» (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [20] и программы ВОЗ «MONICA-psychosocial» [16] в 2003-2005 гг.

Все респонденты самостоятельно заполнили опросник по враждебности, который был предложен и апробирован в программе ВОЗ «MONICA-psychosocial». Выделяли высокий уровень враждебности (ВУВ), (средний уровень враждебности) СУВ, нет враждебности (НВ), а также респонденты заполнили шкалу поведенческой активности Jenkins Activity Survey (JAS) [16].

В рамках бюджетной темы ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2 из обследованной выборки с помощью метода случайных чисел было выбрано 156 мужчин, которым было проведено генотипирование полиморфизма MAOA-

uVNTR по опубликованным методикам в лаборатории молекулярно-генетических исследований (рук. проф. Максимов В.Н.)

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версия 11,5. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий «хи-квадрат» χ^2 Пирсона. Для оценки OR (odds ratio) развития заболевания методом логистической регрессии в качестве ковариат (факторов) использовались генетические (генотипы и аллели) параметры, враждебность являлась зависимой переменной [1, 18]. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты молекулярно-генетического анализа распределения различных аллелей гена MAOA в популяции мужчин 45-64 лет представлены в таблице 1. Высокоактивные аллели (3,5 и 4) встречались соответственно у 4,5% и 57,1% мужчин; аллели, обладающие низкой активностью, были распределены следующим образом: аллель 3 — у 37,2%, аллели 2 и 5 у 0,6%.

Таблица 1. Частоты аллелей гена MAOA в популяции мужчин 45-64 лет
Table 1. MAOA gene allele frequencies in a 45-64-year-old male population

ген MAOA		
аллель	n	%
2	1	0,6
3	58	37,2
3,5	7	4,5
4	89	57,1
5	1	0,6
Всего	156	100,0

Таблица 2. Частоты аллелей гена MAO в открытой популяции мужчин 46-64 лет в сравнении с уровнем враждебности
Table 2. MAO gene allele frequencies in an open population of males 46-64 years of age compared to hostility levels

Ген MAOA	враждебность					
	нет		средняя		высокая	
	n	%	n	%	n	%
MAOA-H (аллель 3,5; 4; 5)	49	72,1	20	64,5	28	49,1
MAOA-L (аллель 2; 3)	19	27,9	11	35,5	29	50,9
всего	68	100	31	100	57	100
$\chi^2=7,026$ df=2, $p=0,03$						

Таблица 3. Частоты аллелей гена MAOA в открытой популяции мужчин 25-64 лет в сравнении с различным паттерном враждебного поведения
Table 3. MAOA gene allele frequencies in an open population of men 25-64 years old compared to a different pattern of hostile behavior

Вопрос-отношение	ген MAOA	согласен		не согласен	
		n	%	n	%
люди часто разочаровывают меня	MAOA-H (аллель 3,5; 4; 5)	47	54,7	50	71,4
	MAOA-L (аллель 2; 3)	39	45,3	20	28,6
	$\chi^2 = 3,933$ df=1, p=0,047				
я думаю, что большинству людей приходится лгать, чтобы «пойти в гору»	MAOA-H (аллель 3,5; 4; 5)	23	41,8	74	73,3
	MAOA-L (аллель 2; 3)	32	58,2	27	26,7
	$\chi^2 = 13,669$ df=1, p=0,0001				
я часто чувствовал, что незнакомцы смотрят на меня критически	MAOA-H (аллель 3,5; 4; 5)	14	41,2	83	68
	MAOA-L (аллель 2; 3)	20	58,8	39	32
	$\chi^2 = 7,053$ df=1, p=0,008				
Я часто обнаруживаю, что люди завидуют моим хорошим мыслям, потому что они не подумали об этом первыми	MAOA-H (аллель 3,5; 4; 5)	35	48,6	62	73,8
	MAOA-L (аллель 2; 3)	37	51,4	22	26,2
	$\chi^2 = 9,424$ df=1, p=0,002				

Распространенность враждебности в популяции мужчин составила 60,3% из них у 19,7% — был СУВ (средний уровень враждебности) у 40,6% — ВУВ (высокий уровень враждебности). При распределении частот аллелей гена MAOA у мужчин, отличающихся по уровню враждебности, оказалось, что среди лиц с высокоактивными аллелями гена MAOA-H чаще враждебность отсутствовала — 72,1%, а у мужчин с низко активными аллелями гена MAOA-L чаще встречался высокий уровень враждебности — 50,9% ($\chi^2 = 7,026$ df=2, p=0,03) (Табл.2).

Анализ паттерна враждебного поведения показал, что лица с низко активными аллелями MAOA-L чаще согласны с высказыванием, что «люди чаще их разочаровывают», а также с сентенцией «я думаю, что большинству людей приходится лгать, чтобы «пойти в гору» и «я часто чувствовал, что незнакомцы смотрят на меня критически», что «люди завидуют моим хорошим мыслям, потому что они не подумали об этом первыми», чем носители высокоактивного гена MAOA-H (Табл.3).

В таблице 4 представлены результаты сравнительного анализа поведенческой активности мужчин, отличающихся по наличию в генотипе низко или высокоактивных аллелей гена MAOA. Лиц, с низко активными аллелями MAOA-L в молодости большинство людей считало «определенно напористыми и конкурентными» (53,3%), чем мужчин с наличием аллелей MAOA-H (46,7%) ($\chi^2 = 10,080$ df=3, p=0,023).

Результаты построения логистической регрессионной модели показали, что наличие низко активных аллелей (2; 3) повышает шанс возникновения враждебности OR=2,103 (95%CI 1,137-3,889, p=0,018) (Табл.5).

Обсуждение

Изучаемую популяцию мужчин 45-64 лет можно охарактеризовать как высоко враждебную — почти две трети лиц испытывали разную степень выраженности враждебности, что и послужило предпосылкой для поиска её первоисточника. В то время как другие гены, участвующие в путях нейротрансмиссии моноаминов, ассоциируются с антиобщественным поведением [8], уникальная репутация гена MAOA заключается в большом количестве независимых исследований, подтверждающих его роль в агрессивном поведении [15], что послужило предпосылкой нашего исследования.

Большая часть клинических данных о связи между MAOA и враждебным паттерном поведения поступает из генетических исследований многочисленных полиморфных вариантов этого гена [19]. Наиболее богатым источником данных о функциональной роли MAOA во враждебности является исходный полиморфизм tandemного повтора с переменным числом (uVNTR), в котором присутствуют аллели с различными повторами (2, 3, 3,5, 4, 5 и 6) [12]. По оценкам исследователей, два наиболее распространенных аллеля uVNTR, содержащих 3 и 4 повтора, присутствуют у 35–39% и 59–63% европеоидов, соответственно; и наоборот, варианты с 3 повторами чаще присутствуют в большинстве африканских (52-59%), азиатских (53-61%) и латиноамериканских (70%) популяциях [3].

В нашей популяции наиболее представленным оказался аллель с 4 повторами — у 57,1% мужчин и с 3 повторами — у 37,2%, что согласуется с мировыми данными, охватывающими европеоидные выборки. Особая важность полиморфизма uVNTR обусловлена его функциональной природой.

Таблица 4. Частоты аллелей гена MAOA в открытой популяции мужчин 46-64 лет в сравнении с типом поведенческой активности Jenkins Activity Survey (JAS)**Table 4. MAO gene allele frequencies in an open population of men 46-64 years old compared with the type of behavioral activity Jenkins Activity Survey (JAS)**

Когда Вы были более молодым, считало ли большинство людей:	определенно напористым и конкурентным		возможно напористым и конкурентным		возможно более расслабленным и беззаботным		определенно более расслабленным и беззаботным	
ген MAOA	n	%	n	%	n	%	n	%
MAOA-H (аллель 3,5; 4; 5)	21	46,7	31	72,1	30	75	15	53,6
MAOA-L (аллель 2; 3)	24	53,3	12	27,9	10	25	13	46,4
$\chi^2 = 10,080$ df=3, p=0,023								

Таблица 5. Вероятность возникновения враждебности у мужчин с MAOA-L (логистическая регрессионная модель)**Table 5. Likelihood of hostility in men with MAOA-L (logistic regression model)**

переменные								
	B	Стандартное отклонение	Статистика Вальда (χ^2)	df степень свободы	P	OR	95% CI для OR	
							нижний	верхний
MAOA-L (аллель 2; 3)	0,743	0,314	5,618	1	0,018	2,103	1,137	3,889

дой: аллель с 3 повторами, и, в еще большей степени, аллель с 2 повторами, связаны с низкой транскрипционной эффективностью промотора MAOA, что приводит к более низкой активности фермента, чем вариант с 4 повторами [2].

Несколько исследований показали связь между аллелями с 2 и 3 повторами с множественными аспектами агрессии, включая враждебность и антиобщественное поведение [10]. Первый мета-анализ, взаимодействий между MAOA-uVNTR и жестоким обращением в детстве и антисоциальным поведением в будущем, был опубликован Kim-Cohen и соавторами [13]. Этот мета-анализ показал, что связь между жестоким обращением с детьми и проблемами психического здоровья, включая АСП, симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и эмоциональные проблемы, были сильнее у мужчин, носителей MAOA-L [13]. Второй мета-анализ был опубликован Byrd and Manuck в 2014 году и включал 27 оригинальных работ, в которых исследовалось взаимодействие между MAOA-uVNTR и жестоким обращением в детстве в отношении АСП (2014). Этот мета-анализ подтвердил связь между MAOA и более высокой вероятностью возникновения АСП среди мужчин-носителей MAOA-L, которые подвергались жестокому обращению в детстве. Lavigne JV с соавторами подчеркнули важность расширения спектра психосоциальных факторов риска, включенных в исследования G $\times$ E, чтобы предоставить более конкретные модели различных фенотипов, в том числе с импульсивным и враждебным поведением [15].

В нашей популяции у мужчин с низко активными аллелями гена MAOA-L чаще встречался высокий уровень враждебности — 48,2%, что согласуется с мировыми данными. Результаты построения логистической регрессионной модели показали, что наличие низко активных аллелей (2; 3) повышает риск возникновения враждебности в 2,103 раза. Кроме того, враждебный паттерн поведения проявлялся в межличностных взаимоотношениях с другими людьми, так лица с низко активными аллелями MAOA-L чаще считали, что «люди чаще их разочаровывают», подозревали людей во лжи, особенно, если это было связано с карьерным ростом, чаще ощущали критические взгляды других людей на себе, полагали, что окружающие им завидуют. Также лиц, с низко активными аллелями MAOA-L, люди чаще считали «определенно напористыми и конкурентными».

Наши результаты подчеркивают ещё один интересный аспект исследования психологических фенотипов, связанных с различными аллелями MAOA uVNTR, включающих специфические подтипы агрессии. Многочисленные исследования показали, что варианты с низкой активностью связаны с активной, а не скрытой агрессией. Например, носители аллелей с 3 повторами проявляют большую склонность к участию во враждебных ответных действиях против провокаций предполагаемых противников и конкурентов [14].

Подытоживая вышеизложенное, полученные нами данные о взаимосвязи некоторых полиморфных вариантов гена MAOA с враждебностью, могут определить будущие направления ис-

следований молекулярных основ враждебности и помочь в определении диагностических маркеров и терапевтических целей этого состояния.

Выводы

Распространенность враждебности среди мужчин 45-64 лет составила 60,3%; из них у 19,7% был средний уровень враждебности, у 40,6% — высокий.

Высокоактивные аллели гена MAOA (3,5 и 4) встречались среди мужчин 45-64 лет у 4,5% и 57,1% соответственно; аллели, обладающие низкой активностью, были распределены следующим образом: аллель 3 — у 37,2%, аллели 2 и 5 у 0,6%.

Среди мужчин 45-64 лет с высокоактивными аллелями гена MAOA-H чаще враждебность отсутствовала (72,1%), а с низко активными аллелями гена MAOA-L чаще встречался высокий уровень враждебности (50,9%).

Наличие низко активных аллелей гена MAOA-L (2; 3) статистически значимо повышают вероятность возникновения враждебности OR=2,103.

Конфликт интересов и вклад авторов

«Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

Литература / References

1. Бююль А, Цёфель П SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО «DiaSoftЮП». 2015: 608. [Byul A, Tzofel P SPSS: the art of information processing. Analysis of statistical data and restoration of hidden patterns. SPb: ООО DiaSoftUP. 2015: 608. (in Russ.)]
2. Beach SRH, Brody GH, Gunter TD, Packer H, Wernett P, Philibert RA. Child maltreatment moderates the association of MAOA with symptoms of depression and antisocial personality disorder. *J Fam Psychol.* 2010; 24(1):12–20. doi: 10.1037/a0018074.
3. Beaver KM, Wright JP, Boutwell BB., Barnes JC, DeLisi M, Vaughn MG. Exploring the association between the 2-repeat allele of the MAOA gene promoter polymorphism and psychopathic personality traits, arrests, incarceration, and lifetime antisocial behavior. *Pers Individ Differ.* 2013; 54:164–168. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.08.014>
4. Bortolato M, Chen K, Shih JC. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Adv Drug Deliver Rev.* 2008; 60:1527–1533. doi: 10.1016/j.addr.2008.06.002.
5. Byrd AL, Manuck SB. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene–environment interaction. *Biol Psychiatry.* 2014; 75(1):9–17. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.004.
6. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002; 297(5582):851–854. doi: 10.1126/science.1072290.
7. Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(4):621–624. doi: 10.1093/hmg/8.4.621.
8. Ferguson CJ, Beaver KM. Natural born killers: The genetic origins of extreme violence. *Aggress Violent Behav.* 2009; 14:286–294. doi:10.1016/j.avb.2009.03.005
9. Ferguson CJ. Genetic contributions to antisocial personality and behavior: a meta-analytic review from an evolutionary perspective. *J Soc Psychol.* 2010; 150:160–180. doi:10.1080/00224540903366503
10. Godar SC, Fite PJ, McFarlin KM, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in aggression: current translational developments and future challenges. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 69: 90–100. doi:10.1016/j.pnpbp. 2016.01.001.
11. Guo G, Ou X-M, Roettger M, Shih JC. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16:626–634. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201999.
12. Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(8):1498–1505. doi: 10.1038/sj.npp.1300455.
13. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, Moffitt TE. MAOA, maltreatment, and gene–environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(10):903–913. doi: 10.1038/sj.mp.4001851.
14. Kuepper Y, Grant P, Wielpuetz C, Hennig J. MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation. *Behav Brain Res.* 2013; 247:73–78. doi: 10.1016/j.bbr.2013.03.002.
15. Lavigne JV, Herzing LBK, Cook EH, Lebailly SA, Gouze KR, Hopkins J, Bryant FB. Gene × environment effects of serotonin transporter, dopamine receptor D4, and monoamine oxidase A genes with contextual and parenting risk factors on symptoms of oppositional defiant disorder, anxiety, and depression in a community sample of 4-year-old children. *Dev Psychopathol.* 2013; 25(2):555–575. doi: 10.1017/S0954579412001241.
16. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki. 2003; 237p.
17. Murdock KW., LeRoy A S., Fagundes C P. Trait Hostility and Cortisol Sensitivity Following a Stressor: The Moderating Role of Stress-Induced Heart

- Rate Variability. Psychoneuroendocrinology. 2017; 75:222–227. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.10.014*
18. Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016; 150(5):898–899. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.009.
 19. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet.* 1998; 103(3):273–279. doi: 10.1007/s004390050816.
 20. UCL DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY AND PUBLIC HEALTH CENTRAL AND EASTERN EUROPE RESEARCH GROUP HAPIEE Study [электронный ресурс]—режим доступа/Available for: <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm> Заглавие с экрана

Сведения об авторах

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и Генетики СО РАН; руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск. E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Громова Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и Генетики СО РАН, Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск. E-mail: elena.a.gromova@gmail.com

Панов Дмитрий Олегович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и Генетики СО РАН, Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск. E-mail: dimitriy2004@inbox.ru

Гагулин Игорь Вячеславович — старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и Генетики СО РАН, Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний. E-mail: gagulin@ngs.ru

Гафарова Альмира Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и Генетики СО РАН, Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск. E-mail: gafarov@ngs.ru

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и Генетики СО РАН. E-mail: medik11@mail.ru

Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра

Карякина М.В., Шмуклер А.Б.

Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. Сербского» Минздрава России

Резюме. В статье представлены результаты кластерного анализа нейрокогнитивных нарушений у 85 пациентов с расстройствами шизофренического спектра. По его результатам выделены три группы пациентов, различающиеся как по общей тяжести когнитивных нарушений, так и по тяжести нарушений отдельных когнитивных функций. Между группами обнаруживаются отличия по отдельным социально-демографическим и клиническим показателям, при этом анализ чувствительности не выявляет влияния клинических симптомов на различия между группами: различия остаются достоверными при учете клинической симптоматики.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, когнитивный дефицит, кластерный анализ

Neurocognitive impairments in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: cluster analysis results

Karyakina M.V., Shmukler A.B.

Moscow research institute of psychiatry — the branch of the FSBI «NMRC PN named after Serbsky»

Summary. There are results of cluster analysis of neurocognitive impairments in 85 patients with schizophrenia spectrum disorders in the article. Three patient groups were discriminated based on the results. These groups differ from each other both by severity of general cognitive impairment and by severity of impairments of the specific cognitive functions. There are differences between groups by specific demographic and clinical parameters. However sensitivity analysis does not find influence of these clinical parameters on the cognitive differences between groups, which stay certain after symptoms are taken into account.

Keywords: schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders cognitive deficit, cluster analysis

Нарушения когнитивных функций у больных шизофренией отмечались еще на заре клинической психиатрии. Результаты исследований последних десятилетий позволили рассматривать наблюдающийся у этих пациентов когнитивный дефицит как на одну из ключевых групп симптомов наряду с продуктивной и негативной симптоматикой [9], отражающих особенности поражения центральной нервной системы и указывающих на соответствующие мишени терапии [6].

Различные когнитивные нарушения выявляются у подавляющего большинства больных шизофренией [11], в том числе, и у нелеченных пациентов с первым психотическим эпизодом [8]. При этом когнитивный дефицит сохраняется и в ремиссии, существенно ограничивая возможности пациента к социальному восстановлению, и определяет характер функционального исхода заболевания даже в большей степени, чем продуктивные и негативные расстройства [14].

Пациенты с шизофренией справляются хуже здоровых испытуемых практически со всеми когнитивными тестами, однако наиболее характерными признаются нарушения вербальной и рабочей памяти, внимания, скорости обработки информации и исполнительных функций [12]. Существующая практика оценки рассматривает эти нарушения как единую совокупность симптомов, а в разнообразии результатов решающая роль от-

водится индивидуальным особенностям пациентов, а также несовершенству методов оценки и гетерогенности социально-демографических показателей выборки [11]. При этом, несмотря на все возрастающее количество исследований в данной области, многие вопросы остаются недостаточно проясненными. В частности, требует разработки индивидуализированный подход к оценке объема и выраженности когнитивных нарушений у пациентов.

Цель исследования: определение групп больных в зависимости от особенностей нейрокогнитивного дефицита.

Задачи исследования:

- изучение структуры и тяжести нейрокогнитивного дефицита в различных группах пациентов с шизофренией;
- выявление потенциальных связей психопатологической симптоматики с нарушениями когнитивных функций;
- определение устойчивости выделенных групп в зависимости от клинических и социально-демографических показателей.

Материалы и методы

Было обследовано 85 пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра

(в соответствии с МКБ-10, раздел F2) в возрасте 18 лет и старше. Пациенты проходили лечение в психиатрической больнице №1 им. Алексеева, как в круглосуточном, так и в дневном стационарах. Больные не включались в исследование при наличии у них коморбидной зависимости от психоактивных веществ, черепно-мозговых травм в анамнезе с потерей сознания не менее 10 минут и органического поражения ЦНС с выраженными изменениями личности, а также в случаях, когда русский язык не был родным.

Оценка клинической симптоматики пациентов проводилась подготовленным специалистом с помощью структурированного клинического интервью по Шкале позитивных и негативных симптомов (Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) [15], Шкале патологических непроизвольных движений (AIMS) [13], Шкале акатизии Барнеса (BARS) [7], Шкале Симпсона-Ангуса (SAS) [17].

Нейрокогнитивные функции испытуемых оценивались с помощью батареи когнитивных тестов BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), позволяющей оценить слухоречевую и рабочую память, моторные навыки, речевую беглость (скорость обработки информации), внимание и исполнительные функции [16]. Шкала была стандартизирована на российской выборке [3], среднее значение параметра в популяции принято за ноль со стандартным отклонением 1. В соответствии с общепринятыми положениями [10], значения параметров, лежащие выше -0,2 стандартного отклонения от среднего, считались нормой, значения между -0,2 и -0,5 оценивались как легкие нарушения, значения от -0,5 до -0,8 — как нарушения средней степени. В связи с большим разбросом значений, авторами также была добавлена категория — «умеренно-тяжелые нарушения»

(от -0,8 до -2), а значения ниже -2 отражали тяжелые нарушения когнитивных функций.

Для выявления отдельных групп пациентов на основе выполнения когнитивных тестов использовались методы кластеризации. Иерархический кластерный анализ с использованием взвешенного попарного соединения (weighted pair-group average) и квадрата евклидова расстояния применялся для построения дендрограммы и оценки количества кластеров. Кластеризация с помощью алгоритма k-средних была использована для разделения испытуемых на группы. Для попарного сравнения показателей в полученных группах использовался критерий Манна-Уитни. С помощью корреляционного анализа между клиническими симптомами и результатами когнитивных тестов выявлялись факторы, связанные с нарушениями когнитивных функций. Ковариационный анализ (ANCOVA) проводился для оценки вклада клинических симптомов в нарушения когнитивных функций. В качестве зависимой переменной использовались результаты по субтестам BACS, в качестве группирующего фактора использовался кластер, а пункты PANSS, имеющие значимые корреляции с субтестом BACS, учитывались как дополнительные независимые переменные.

Результаты

Один пациент был исключен из выборки, поскольку не справился с одним из субтестов BACS (Башня Лондона). На этапе анализа результатов иерархической кластеризации были исключены данные еще трех испытуемых, поскольку они отчетливо выбивались из общей картины. В заключительный анализ вошло 81 наблюдение, которые по результатам кластерного анализа разделились на три группы (рис. 1).

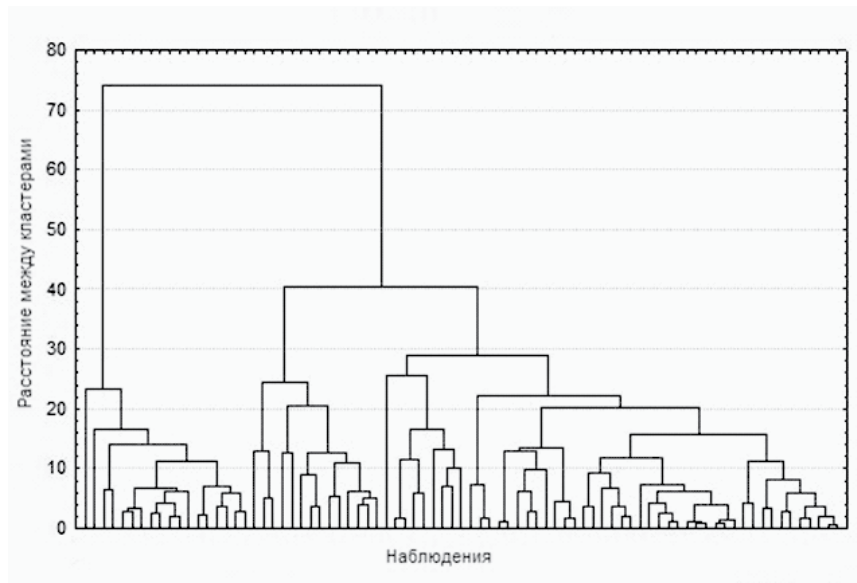


Рис. 1. Дендрограмма результатов иерархического кластерного анализа
Fig. 1. Dendrogram of hierarchy cluster analysis results

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики выборки
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the sample

	Вся выборка	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество	81	21	37	23
Возраст (лет)	29,57±8,63	27±8,92	30,75±8,59	30,09±8,27
Мужчины	31 (38%)	6 (29%)	15 (41%)	10 (43%)
Возраст появления продромальной симптоматики (лет)	19,25±6,29	15,79±4,79	20,13±6,23	20,65±6,64
Возраст манифеста заболевания (лет)	24,2±6,14	20,18±4,6	24,65±5,62	26,17±6,64
Общий балл PANSS	100,38±23,04	96,48±18,02	94,24±22,13	112,17±24,59
Субшкала позитивной симптоматики	21,78±8,9	19,2±7,68	20,43±8,88	25,43±8,99
Субшкала негативной симптоматики	26,97±7,98	26,47±7,16	24,56±6,8	30,43±9
Субшкала общей психопатологической симптоматики	51,02±12,92	50,8±8,64	48,2±12,94	55,11±15,25

Таблица 2. Результаты выполнения когнитивных тестов
Table 2. Results of the cognitive tests

Субтест	Вся выборка	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Вербальная память (ВП)	-0,54±1,6	0,49±1,16	-0,43±1,42	-1,68±1,54
Последовательность чисел (ПЧ)	-0,48±1,25	0,76±0,73	-0,55±0,99	-1,52±0,99
Тест на моторику (ТМ)	-0,71±1,38	0,37±1,24	-1,02±1,24	-1,21±1,2
Речевая беглость (РБ)	-0,51±1,17	0,31±1,01	-0,39±0,61	-1,47±1,34
Кодирование символов (КС)	-1,29±1,41	0,41±1,02	-1,84±0,99	-1,95±1,16
Башня Лондона (БЛ)	-0,54±1,8	0,29±0,78	0,36±0,92	-2,75±1,65
Общая оценка когний	-1,16±1,69	0,73±0,86	-1,05±0,72	-3,06±1,28

Демографические и клинические характеристики общей выборки и отдельных групп представлены в таблице 1.

Между группами не было статистически значимых различий по возрасту (между первой и второй группами различия регистрировались на уровне тенденции, $p=0,052$). Можно предполагать, что при увеличении числа испытуемых, первая группа окажется моложе остальных. Количество мужчин в первой группе несколько ниже, чем в двух других и в целом по выборке. В первой группе отмечается более раннее, по сравнению с двумя другими, появление продромальной симптоматики и манифеста заболевания ($p<0,05$ для всех случаев), однако по длительности заболевания группы между собой не различались.

Первая и вторая группа между собой не различались ни по одному из пунктов шкалы PANSS, однако третья группа обнаруживала ряд существенных отличий от первых двух групп. По общей тяжести психопатологической симптоматики различия были выявлены между второй и третьей группами ($p<0,05$). Пациенты из третьей группы демонстрировали большую выраженность позитивных симптомов по сравнению с пациентами первой группы ($p<0,05$) и большую выраженность

негативных симптомов по сравнению с пациентами второй группы ($p<0,05$). Третья группа также отличалась от других групп по отдельным пунктам шкалы ($p<0,05$ для всех случаев): от первой группы выявлены различия по пунктам P2 (концептуальная дезорганизация), G8 (некооперативность) и G12 (отсутствие критики), от второй — P2 (дезорганизация мышления), P6 (подозрительность), P7 (враждебность), N3 (недостаточное взаимопонимание), N5 (нарушение абстрактного мышления), N6 (нарушение спонтанности и плавности речи), N7 (стереотипность мышления), G8 (негативизм), G13 (волевые нарушения) и G16 (активное избегание социальных контактов). Во всех случаях выраженность расстройств была больше в третьей группе.

Выделенные три группы пациентов различались по тяжести когнитивных нарушений, стандартизированные результаты тестов представлены в таблице 2.

Первая группа в среднем со всеми когнитивными тестами справилась на уровне нормы (рис. 2). Результаты второй группы неоднородны: с тестом «Башня Лондона» пациенты в среднем справились без нарушений, результаты тестов на вербальную память и речевую беглость в среднем ле-

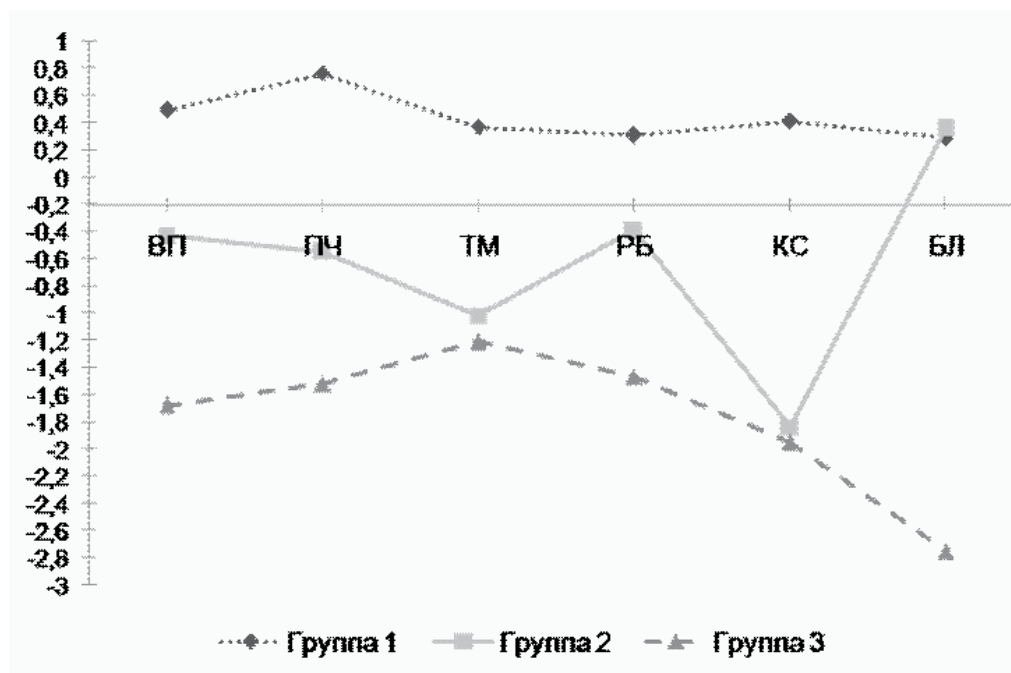


Рис. 2. Когнитивные профили трех групп пациентов
Fig. 2. Cognitive profiles of the three patient groups

жат в пределах легких нарушений, результаты теста «Последовательность чисел» — средних, а нарушения в тестах на моторику и «Кодирование символов» — умеренно тяжелых. Пациенты третьей группы со всеми тестами в среднем справились с умеренно-тяжелыми нарушениями, кроме теста «Башня Лондона», нарушения в котором были тяжелыми.

Для выявления параметров, которые могут быть связанными с когнитивными нарушениями, был проведен корреляционный анализ на данных по всей выборке. Значимые корреляции ($p < 0,05$) представлены в таблице 3.

Между собой группы различались по большинству когнитивных тестов с нарастанием тяжести нарушений от первой к третьей группе. Между первой и второй группами не выявлено статистических различий только по результатам субтеста «Башня Лондона». Выполнение остальных субтестов различается при статистической значимости $p < 0,05$ (тест на вербальную память), $p < 0,01$ (речевая беглость) и при $p < 0,001$ («Последовательность чисел», тест на моторику и «Кодирование символов»). Между первой и третьей группами различия выявляются по всем субтестам (при $p < 0,001$). Между второй и третьей группами отсутствуют различия результатов субтестов на моторику и «Кодирование символов». Выполнение субтеста на вербальную память различается при статистической значимости $p < 0,05$, на речевую беглость при $p < 0,01$, а выполнение субтестов «Последовательность чисел» и «Башня Лондона» — при $p < 0,001$. Анализ чувствительности показал, что различия между группами сохраняются при учете тяжести психопатологической симптоматики.

Выводы и обсуждение

Результаты текущего исследования позволяют разделить исследуемую выборку пациентов в зависимости от выраженности когнитивных нарушений на 3 кластера, которые, как показал проведенный анализ, обнаруживают различия как по суммарной оценке по BACS, так и почти по каждому из 6 входящих в данную батарею субтестов. При этом группа с наименее выраженными когнитивными нарушениями отличается от других по возрасту и полу (меньшее количество мужчин), а также возрасту первого появления психопатологической симптоматики. По всем субтестам выявлены достигающие уровня статистической значимости корреляции с отдельными пунктами шкалы PANSS; по тесту «Речевая беглость» — корреляция с субшкалой негативной симптоматики, по тесту «Башня Лондона» — с баллом общей тяжести клинической симптоматики, по тесту «Кодирование символов» — с возрастом пациента, по тесту «Последовательность чисел» — с возрастом появления продромальной симптоматики. Анализ чувствительности не выявил изменений в различиях между группами с учетом указанных показателей.

Ограничением данного исследования является относительно небольшое число больных в каждой из выделенных групп: при увеличении их числа можно рассчитывать, что ряд выявленных тенденций достигнет уровня статистической значимости.

Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенности когнитивного дефицита, что подтверждается и в других исследованиях. Снижение хотя бы по одному когнитивному тесту обна-

Таблица 3. Значимые корреляция когнитивных тестов с другими параметрами в общей выборке
Table 3. Significant correlations of cognitive tests with other parameters in the whole sample

Когнитивные тесты	Другие параметры	r
Вербальная память	N5	-0,28
	G2	0,26
	G6	0,32
Последовательность чисел	Возраст появления продромальной симптоматики	-0,3
	P2	-0,27
	G2	0,38
	G3	0,25
	G6	0,3
	G12	-0,26
Тест на моторику	N2	-0,26
	N3	-0,27
Вербальная беглость	P2	-0,26
	N1	-0,35
	N2	-0,41
	N3	-0,29
	N4	-0,36
	N5	-0,43
	N6	-0,29
	G2	0,3
	G6	0,32
	G13	-0,26
	G16	-0,35
	N	-0,43
Кодирование	Возраст	-0,33
	G2	0,28
	G6	0,26
Башня Лондона	P2	-0,28
	P6	-0,41
	N2	-0,26
	N5	-0,34
	N6	-0,26
	N7	-0,34
	G8	-0,32
	G9	-0,3
	G12	-0,26
	G13	-0,38
	P	-0,27
	N	-0,32
	Общий балл PANSS	-0,34

руживается у 98% пациентов, однако только 19% пациентов выполнили все задания хуже здоровых испытуемых [4]. В другой статье дан обзор исследований когнитивных нарушений при различных психозах, и отмечается, что, при том, что пациенты с когнитивными тестами справляются достоверно хуже, чем здоровые испытуемые, далеко не во всех случаях удавалось различить группы больных аффективными психозами и шизофренией [5]. В мета-анализе зарубежных исследований когнитивных нарушений при шизофрении [11] также отмечается высокая гетерогенность результатов, что существенно затрудняет обобщение данных о характере и природе когнитивных нарушений.

В большинстве исследований когнитивный дефицит рассматривается как единая совокупность отдельных симптомов, оцененных в общей выборке больных шизофренией. Например, при расчетах выраженности нарушений по тестам BACS, наряду с показателями по отдельным субтестам,

используется составной показатель когнитивных функций в целом. С другой стороны, данные, ранее полученные в Московском НИИ психиатрии [1, 2], показывают, что выраженность когнитивных нарушений различается при различных вариантах течения болезни у отдельных групп пациентов с одной стороны, и может изменяться в зависимости от этапа заболевания у одного и того же больного, с другой. Результаты проведенной кластеризации также свидетельствуют, что когнитивные нарушения могут иметь различную структуру и выраженность в разных группах пациентов, что следует учитывать при осуществлении диагностики и разработке индивидуализированных тренинговых программ.

Исследование выполнено в рамках проекта «Молекулярные и нейрофизиологические маркеры эндогенных психозов человека» при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 17-29-02164 офи_м).

Литература / References

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(8):7-14. [Gurovich IYa, Shmukler AB, Zaytseva YuS. Dynamics of neurocognitive functioning in patients in early stages of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders // Jurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 112(8):7-14. (In Rus.)]
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Траектория когнитивных нарушений у больных шизофренией. В кн.: Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство: коллективная монография. Под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. М.: ИД «Медпрактика-М». 2015: 94-112. [Gurovich IYa, Shmukler AB, Zaytseva YuS. Cognitive impairment path in patients with schizophrenia. V kn.: Psikhosotsialnaya i kognitivnaya reabilitatsiya psikhicheski bolnykh. Prakticheskoe rukovodstvo: kollektivnaya monografiya. Pod red. I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. M.: ID «Medpraktika-M». 2015: 94-112. (In Rus.)]
3. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). Социальная и клиническая психиатрия. 2010; 20(3):13-19. [Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Keefe RS. Normative data for the Russian population and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) scale. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya. 2010; 20(3):13-19. (In Rus.)]
4. Семенова Е.А. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра вне обострения: возрастной аспект. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24(2):18-23. [Semenkova EA. Neurocognitive deficit in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in non-acute condition: the effect of age. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya. 2014; 24(2):18-23. (In Rus.)]
5. Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24(1):90-95. [Yanushko MG, Ivanov MV, Sorokina AV. Cognitive disorders in endogenous psychoses: contemporary perspective in the light of dimensional approach. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya. 2014; 24(1):90-95. (In Rus.)]
6. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. Schizophr. Res. 2014; 70:117-145.
7. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. Br. J. Psychiatry. 1989; 14:672-676.
8. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. Schizophr. Bull. 2015; 41:1095-1104.
9. Castelnovo A, Ferrarelli F, D'Agostino A. Schizophrenia: from neurophysiological abnormalities to clinical symptoms. Front Psychol. 2015; 6:478. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00478. eCollection 2015.
10. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. 1988.
11. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. BMC Psychiatry. 2012; 12:64. doi: 10.1186/1471-244X-12-64.

12. Gold JM, Robinson B, Leonard CJ, Hahn B, Chen S, McMahon RP, Luck SJ. Selective Attention, Working Memory, and Executive Function as Potential Independent Sources of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2018; 44:1227-1234. doi: 10.1093/schbul/sbx155
13. Guy W. ECDEU Assessment for Psychopharmacology, Revised Edition. Rockville, MD: NIMH Publication. 1976.
14. Hoe M, Nakagami E, Green MF, Brekke JS. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome over time in schizophrenia: a latent difference score approach. *Psychol. Med.* 2012; 42:2287-2299.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13:261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
16. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004; 68:283-297.
17. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 1970; 212(Suppl):11-19.

Сведения об авторах

Карякина Мария Владимировна — научный сотрудник отделения клинико-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. E-mail: karyakina.m@serbsky.ru

Шмуклер Александр Борисович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. E-mail: shmukler.a@serbsky.ru

TaqIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497) как генетический маркер нарушений пищевого поведения, ассоциированных с пищевой зависимостью, у пациентов с избыточной массой тела

Кибитов А.А.¹, Касьянов Е.Д.², Рукавишников Г.В.², Чупрова Н.А.³, Бобровский А.В.⁴, Мазо Г.Э.²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва,

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Резюме. Борьба с эпидемией избыточного веса и ожирения считается одним из важнейших вызовов для современного здравоохранения, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Одной из возможных причин переедания и, следовательно, избыточного веса является приступообразное переедание, которое ряд исследователей рассматривает в рамках пищевой зависимости.

Для оценки ассоциации полиморфизма TaqI гена ANKK1/DRD2 (rs1800497), связанного с большинством химических и поведенческих зависимостей, с клиническими особенностями расстройств пищевого поведения (РПП) проведено кросс-секционное исследование с участием 527 пациентов европейского происхождения с избыточным весом (469 (89,0%) женщин, 58 (11,0%) мужчин; $M \pm \sigma$: ИМТ — $35,8 \pm 7,3$ кг/м²; возраст — $46,7 \pm 11,8$ лет). Для оценки клинических и психологических аспектов РПП применялись опросники Eating Disorder Examination — Questionnaire (EDE-Q); Eating Attitudes Test (EAT-26); Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Также использовались методы для оценки выраженности аффективной (HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), HRDS (Hamilton Rating Scale for Depression), HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale)) и обсессивно-компульсивной симптоматики (Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)). Для детекции полиморфизма использовался метод ПЦР в реальном времени.

На основании результатов генотипирования согласно доминантной модели генетического эффекта выборка была разделена на две группы: носители вариантного (минорного) аллеля TaqI (группа «СТ+ТТ») и гомозиготы по (мажорному) аллелю дикого типа (группа «СС»). Пациенты из группы «СТ+ТТ» демонстрировали более высокий балл по EDE-Q ($p=0,075$), а также были несколько моложе ($p=0,063$). Кроме того, по сравнению с группой «СС» данные пациенты имели более высокий риск развития проявлений РПП: 1) По EAT-26 — 15,2% vs. 9,0%, ОШ=1,82 (ДИ95% (1,054-3,134), $p=0,03$); 2) по EDE-Q — 46,6% vs. 37,5%, ОШ=1,45 (CI95% (1,015-2,072), $p=0,041$). ИМТ коррелировал с баллом по подшкале эмоциогенного пищевого поведения DEBQ только в группе «СТ+ТТ» ($r_s=0,199$, $p=0,004$). В данной группе не было обнаружено статистически значимых корреляций между баллами по шкалам, оценивающим аффективную симптоматику и EDE-Q.

Таким образом, была обнаружена связь между ассоциированным с аддикциями TaqI полиморфизмом гена ANKK1/DRD2 и выраженностью проявлений РПП у пациентов с избыточной массой тела, что позволяет предположить роль аддиктивных процессов в развитии переедания и увеличения массы тела.

Ключевые слова. пищевое поведение, пищевая зависимость, ожирение, дофамин, генетика

ANKK1/DRD2 gene TaqIA polymorphism (rs1800497) as a possible genetic marker of food-addiction-related eating disturbances in overweight patients

Kibitov A.A.¹, Kasyanov E.D.², Rukavishnikov G.V.², Chuprova N.A.³, Bobrovsky A.V.⁴, Mazo G.E.²

¹Lomonosov Moscow State University,

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg,

³Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow,

⁴Saint Petersburg State University

Summary. Controlling the epidemic of overweight and obesity is one of the major challenges to modern healthcare. One of the possible causes of overweight and obesity can be food addiction manifesting as overeating and other eating disturbances (ED).

We conducted a cross-sectional study to test the association between addiction-related ANKK1/DRD2 gene TaqIA polymorphism (rs1800497) and ED in overweight patients. Overall, 527 outpatients (469 (89,0%) females, 58 (11,0%) males; mean $\pm$ SD: BMI — $35,8 \pm 7,3$ kg/m²; age — $46,7 \pm 11,8$ years) of European ancestry were included in the study. Eating Disorder Examination — Questionnaire (EDE-Q), Eating Attitudes Test (EAT-26) and Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) were used to assess the ED. We also used Hospital

Anxiety and Depression Scale (HADS), Hamilton Rating Scale for Depression (HRDS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) to assess depressive, anxiety and obsessive-compulsive disturbances respectively. DNA was extracted from blood samples and polymorphism rs1800497 was detected by RT-PCR.

According to the dominant genetic model, carriers of minor T allele ("CT+TT" group) in contrast to wild-type allele homozygous patients ("CC" group) were younger ($p=0,075$) and demonstrated higher scores of EDE-Q ($p=0,085$) and emotional eating subscale of DEBQ ($p=0,063$). Moreover, among them the proportion of patients with high ED risk was significantly increased vs. CC group: 1) EAT-26 score: 15,2% vs. 9,0%, OR=1,82 (CI95% (1,054-3,134), $p=0,03$; 2) EDE-Q score: 46,6% vs. 37,5%, OR=1,45 (CI95% (1,015-2,072), $p=0,041$). BMI was correlated with emotional eating subscale of DEBQ score in "CT+TT" group only ($r_s=0,199$, $p=0,004$). Correlation analysis showed weaker connections between ED and affective disturbances in "CT+TT" group.

Our results show that carriers of the addiction-related T allele of ANKK1/DRD2 gene *Taq1A* polymorphism comprise the at-risk group for eating disturbances in overweight individuals. This may support the role of food addiction in overweight and obesity.

Keywords. eating behavior, food addiction, obesity, dopamine, genetics

Введение

Одна из наиболее острых проблем современного здравоохранения — увеличение во многих регионах мира доли людей с избыточной массой тела и ожирением. По статистике Всемирной организации здравоохранения, в 2016-ом году более 1,9 миллиарда людей по всему миру имели избыточную массу тела, из них 650 миллионов страдали ожирением [29].

Ожирение может быть следствием различных эндокринологических и иных заболеваний, однако в подавляющем большинстве случаев повышенная масса тела и ожирение обусловлены избыточным приемом пищи, то есть, несоответствием большого количества поступающих питательных веществ энергетическим потребностям организма (первичное, конституционально-алиментарное ожирение).

Переѣдание, безусловно, тесным образом связано с такими факторами жизни в городской среде, как гиподинамия, повсеместное распространение высококалорийной пищи и повышенные психоэмоциональные нагрузки. Однако к избытку массы тела могут приводить психопатологические состояния, ассоциированные, в том числе, и с повышенным стрессом. Известно, что ожирение взаимосвязано с депрессией. Казуальные отношения этих медицинских проблем показаны в многочисленных исследованиях и мета-анализах [25]. Также установлено влияние тревоги, и как эмоционального выражения дистресса, и как основного компонента генерализованного тревожного расстройства (ГТР), на увеличение приема пищи и, как следствие, на формирование ожирения [36, 39].

Однако повышенный аппетит и связанные с ним изменения пищевого поведения могут быть основными проявлениями самостоятельных заболеваний, относящихся к расстройствам пищевого поведения (РПП) — группе психогенных поведенческих синдромов, включающих нарушения приема пищи. В применяемой на данный момент Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) к РПП относят такие состояния, как нервная анорексия, нервная булимия, а также другие синдромы, связанные с нарушениями и извращениями аппетита [3]. В DSM-5 (пятое из-

дание Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (Diagnostic and Statistical Manual, 5th edition) отдельно также выделено приступообразное переѣдание (binge eating disorder, BED), хотя целесообразность подобного выделения до сих пор является предметом широкой дискуссии [1]. Под приступообразным переѣданием понимают повторяющиеся эпизоды быстрого поглощения большого количества пищи без последующего компенсаторного поведения. При этом подобные эпизоды сопровождаются ощущением потери контроля над процессом принятия пищи, то есть, невозможности прекратить есть или контролировать количество съеденного. В отличие от булимии, приступы переѣдания не сопровождаются последующим компенсаторным поведением, выражающимся в сознательном вызове рвоты, использованием слабительных средств или использованием иных способов быстрого выведения поглощенной пищи. Компульсивная природа симптомов BED дает некоторым авторам возможность рассматривать данное состояние в свете обсессивно-компульсивной патологии, или хотя бы обсуждать связь данного состояния и обсессивно-компульсивной симптоматики [28, 32]. Часть исследователей расценивает BED как одну из клинических форм более широкого психопатологического феномена под названием «пищевая зависимость» [11].

Предпосылкой для выделения пищевой зависимости послужил тот факт, что значительная доля людей, страдающих лишним весом, не имеют каких-либо выраженных эндокринологических, аффективных или обсессивно-компульсивных нарушений. Ряд исследователей предполагает, что одной из возможных причин, объясняющей значительную часть случаев алиментарно-конституционального ожирения, может быть пищевая зависимость, или, как ее иначе называют, пищевая аддикция [9, 14, 24]. Под этим понятием рассматривают особый вид зависимости, сочетающий, по мнению ряда авторов, черты как химических, так и поведенческих аддикций, в которой стимулом, вызывающим привыкание, является крайне приятная субъективно пища, как правило, насыщенная простыми углеводами и жирами [4, 6, 9]. Важно, что, говоря о пищевой ад-

дикции, подразумевается тяга именно к избыточной, часто считающейся «нездоровой», пище. Патологическое влечение к ней и употребление ее в рамках пищевой зависимости не связаны прямо с удовлетворением чувства голода.

Корректное определение пищевой зависимости все еще остается предметом дискуссий. Хотя в планируемую к введению новую 11-ую редакцию МКБ включены некоторые поведенческие зависимости, например, зависимость от азартных игр и от видеоигр, пищевая зависимость все еще в ней не представлена. Нет соответствующей диагностической категории и в DSM-5 (за исключением приступообразного переедания как отдельной формы пищевой аддикции). Поэтому, из-за отсутствия четких клинических критериев пищевой зависимости, консенсуса в вопросе о том, что же именно подразумевается под пищевой зависимостью и как конкретно она проявляется, до сих пор не достигнуто. Неизученными остаются и вопросы течения пищевой зависимости.

Одной из наиболее популярных, но не менее спорной концепцией является практически полная синонимичность химической и пищевой аддикции [17]. Согласно данной концепции, пищевая зависимость клинически подобна зависимости химической, поэтому для ее определения можно использовать перефразированные критерии зависимости от ПАВ, представленные в современных классификациях. Однако несмотря на многие попытки, до сих пор не найдено доказательств наличия каких-либо «аддитивных субстанций», присутствующих в высококалорийной пище. Убедительных доказательств аддитивного потенциала сахара, как наиболее вероятного и наиболее изученного кандидата на роль данной «субстанции» получено не было [38]. Тем не менее, имеется предположение, что стимулом в развитии пищевой зависимости служат не только поведенческие акты, связанные с употреблением пищи, но и сам ее химический состав. Поэтому нет убедительных оснований рассматривать пищевую зависимость исключительно как поведенческую. Тем не менее, многие критерии зависимости от ПАВ все же спорны в отношении пищевой зависимости, говоря о которой, следует подразумевать особую форму с чертами как химических, так и поведенческих аддикций [4]. Пищевая зависимость, имея схожий биологический субстрат, дофаминергическую систему награды головного мозга, обладает менее выраженными клиническими проявлениями синдрома зависимости. При пищевой зависимости нет клинически выраженного синдрома отмены с выраженными как психопатологическими, так и соматовегетативными проявлениями. Несомненно, выраженные симптомы отмены являются важнейшей составляющей синдрома зависимости, и отсутствие таковых для пищевой зависимости ставит под сомнение само ее существование. Однако при пищевой зависимости есть психоэмоциональный дистресс, возникающий при недоступности привлекательной пищи [23]. Возможно, говоря о пищевой зависимости,

не следует подводить ее под жесткие рамки, выработанные на основании химических аддикций.

Таким образом, есть основания воспринимать пищевую зависимость не как строгий аналог химической зависимости, а как определенный комплекс психологических и психопатологических черт, связанных с такими психическими проявлениями, как тяга к пище, озабоченность собственным весом, восприятие собственной фигуры, импульсивность и др. и выражающихся в аддитивном поведении, связанным с употреблением насыщенной углеводами, жирами и энергетическим богатой пищи. Подобное аддитивное поведение выражается в сильной тяге к подобной пище, постепенному увеличению ее потребляемого количества (как в относительных, так и в абсолютных цифрах), возникновении элементов синдрома отмены при прекращении ее употребления.

С аддикциями ассоциировано большое количество известных генетических полиморфизмов. Среди наиболее изученных выделяется TaqIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497), влияющий на экспрессию DRD2-рецепторов в различных отделах системы награды головного мозга и, соответственно, ассоциированный с риском возникновения как химических, так и поведенческих зависимостей [18, 30, 35]. Исходя из этого, при условии существования такого явления, как пищевая зависимость, предполагается, что наличие минорного аллеля по данному полиморфизму может влиять на риск развития и выраженность поведенческих нарушений, ассоциированных с перееданием и набором веса. Таким образом, целью данной работы являлось определение ассоциации TaqIA полиморфизма гена ANKK1/DRD2 с риском развития и степенью выраженности клинических и психологических аспектов нарушений пищевого поведения, ассоциированных с избыточной массой тела.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты сети клиник по снижению веса, базирующейся в России. Всего в исследовании принимало участие 527 пациентов европейского происхождения, из них 469 женщин (88,99%) и 58 мужчин (11,01%). Средний возраст пациентов составлял $46,7 \pm 11,8$ лет ($M \pm SD$). Средний индекс массы тела (ИМТ) — $35,8 \pm 7,3$ $\text{кг}/\text{м}^2$ ($M \pm SD$). Распределение выборки по степени ожирения на основании ИМТ представлена в таблице 1 (Table 1). Выделение групп проведено на основании критериев Всемирной организации здравоохранения [7]. ИМТ 79,9% пациентов ($n=421$) соответствовал ожирению, 18,59% ($n=98$) пациентов — избыточной массой тела.

Социодемографические характеристики выборки представлена в таблице 2 (Table 2). Большинство участников исследования составляли женщины (88,99%; $n=469$). 132 пациента (25,05%) не сообщили данные об образовании, занятости и

Таблица 1. Распределение выборки по степени увеличения массы тела
Table 1. Distribution of overweight and obesity classes in the sample

Степень увеличения массы тела	N
Норма ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 25$)	8 (1,52%)
Избыточная масса тела ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$)	98 (18,59%)
Ожирение I степени ($30 \leq \text{ИМТ} < 35$)	170 (32,25%)
Ожирение II степени ($35 \leq \text{ИМТ} < 40$)	131 (24,86%)
Ожирение III степени ($\text{ИМТ} \geq 40$)	120 (22,78%)

Таблица 2. Социодемографические характеристики исследуемой выборки
Table 2. Socio-demographic features of the sample

Признак	N
Пол	
Женщины	469 (88,99%)
Мужчины	58 (11,01%)
Образование	
Высшее	305 (77,22%)
Среднее	90 (22,78%)
Нет данных	132
Занятость	
Работают/учатся	305 (77,22%)
Незанятые	90 (22,78%)
Нет данных	132
Семейное положение	
Замужем/женаты	247 (62,53%)
Не замужем/не женаты	148 (37,47%)
Нет данных	132

семейном положении, однако среди сообщивших (74,95%, $n=395$) большинство имело высшее образование (77,22%; $n=305$), постоянную работу или место учебы (77,22%; $n=305$), а также находилось в браке (62,53%; $n=247$).

Для оценки выраженности симптомов нарушений пищевого поведения применялись шкалы EAT-26 (Eating Attitudes Test-26)[15] и EDE-Q (Eating Disorders Examination Questionnaire)[12]. Для оценки психологического типа пищевого поведения использовался опросник DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire)[34]. В данном исследовании оценивался общий балл по шкале EAT-26, суммарный рейтинг по шкале EDE-Q (EDE_Σ), а также отдельно баллы по подшкалам, отражающим озабоченность пищевым поведением (EDE_ОПП), озабоченность весом тела (EDE_ОВТ), озабоченность фигурой тела (EDE_ОФТ) и ограничение приема пищи (EDE_О). При использовании

DEBQ преимущественный психологический тип пищевого поведения (эмоциогенный (DEBQ_Эм), экстернальный (DEBQ_Эк) или ограничительный (DEBQ_О)) определялся на основании выявления соответствующей подшкалы, балл по которой является наибольшим. Также дополнительно использовались методы для оценки выраженности аффективной (HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [43], HRDS (Hamilton Rating Scale for Depression) [19], HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) [20]) и обсессивно-компульсивной симптоматики (Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) [16]).

ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из образцов венозной крови (3 мл), взятых из кубитальной вены пациентов. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе CFX-96 (BioRad, USA) с использова-

нием наборов типа TaqMan (ООО «ДНК- синтез», Россия) для детекции полиморфизма rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T в гене ANKK1 (бывший Taq IA DRD2, DRD2_Taq I).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics v.23.0 for Windows. Для проверки распределения исследуемых переменных на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Было установлено, что распределение ни одной из количественных переменных не было нормальным, поэтому для дальнейшей статистической обработки использовались непараметрические критерии. Для проверки статистической значимости различий средних значений переменных между группами использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ качественных переменных проводился при помощи построения таблиц сопряженности с применением метода χ^2 (хи-квадрат Пирсона). Для выявления корреляционной связи между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение аллелей и генотипов по полиморфному локусу TaqIA (rs1800497) гена ANKK1/DRD2 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,1514$, $p=0,7$). На основании результатов генотипирования пациенты были разделены на 2 генотипические группы согласно доминантной модели генетического эффекта. В одну группу вошли гомозиготы по мажорному аллелю (группа «СС»; $n=319$), в другую — гетерозиготы и гомозиготы по минорному аллелю (группа

«СТ+ТТ»; $n=208$), то есть, носители хотя бы одного аллеля Т.

Группы значимо не различались по социодемографическим показателям (половое соотношение, уровень образования, занятость, семейное положение). Результаты сравнения генетических групп по социодемографическим показателям приведены в таблице 3 (Table 3).

Различия в средних значениях баллов по психометрическим шкалам и ИМТ не достигли уровня статистической значимости. Тем не менее, достоверность различий некоторых переменных была близка к уровню статистической значимости, благодаря чему можно выделить ряд трендов. В группе носителей хотя бы одного рецессивного аллеля по сравнению с группой гомозигот по доминантному аллелю выше медиана общего балла по шкале EDE (Me (min-max): 2,23 (0,64-4,39) vs 2,11 (0,39-4,43); $p=0,085$). Кроме того, в данной группе также выше медиана балла по подшкале эмоционального пищевого поведения шкалы DEBQ (2,9 (1-4,7) vs 2,7 (1-4,5); $p=0,063$). Было также отмечено, что медиана возраста пациентов в группе СТ+ТТ была ниже по сравнению с группой СС (45 (18-76) vs 48 (18-82); $p=0,075$), следовательно, пациенты с данным генотипом имеют тенденцию к обращению за помощью в снижении веса в более раннем возрасте.

Однако было обнаружено, что в группе СТ+ТТ по сравнению с группой СС значимо выше риск попадания в когорту пациентов с высокой вероятностью наличия РПП, согласно интерпретации результатов опросников EAT-26 (15,2% vs 9,0% ($\chi^2=4,715$, $p=0,03$, ОШ=1,82 ДИ95% (1,054-3,134)) и EDE-Q (46,6% vs 37,5% ($\chi^2=4,181$, $p=0,041$, ОШ=1,45, ДИ95% (1,015-2,072)). Иными словами, носительство одной или двух копий ал-

Таблица 3. Сравнение генетических групп по социодемографическим характеристикам
Table 3. Comparison of genetic groups by socio-demographic features

	CT+TT	CC	χ^2	p
N	208	319		
Пол				
Женщины	190 (91,35%)	279 (87,46%)	1,941	0,164
Мужчины	18 (8,65%)	40 (12,54%)		
Образование				
Высшее	127 (80,4%)	178 (75,1%)	1,499	0,221
Среднее	31 (19,6%)	59 (24,9%)		
Занятость				
Работают/учатся	119 (75,3%)	186 (78,5%)	0,540	0,463
Незанятые	39 (24,7%)	51 (21,5%)		
Семейное положение				
Замужем/женаты	102 (64,6%)	145 (61,2%)	0,461	0,525
Не замужем/холосты	56 (35,4%)	92 (38,8%)		

Таблица 4. Сравнение структуры генетических групп по степени риска РПП
Table 4. Comparison of eating disorders risk in genetic

Переменная	СТ+ТТ	СС	χ^2	Ст. сво- боды	Значимость	Точный критерий Фишера (2-ст.)	Точный критерий Фишера (1-ст.)
EAT-26							
Низкий риск РПП	84,8% (173)	91,0% (284)	4,715	1	0,030 (ОШ=1,82, ДИ95% (1,054-3,134))	0,034	0,022
Высокий риск РПП	15,2% (31)	9,0% (28)					
EDE_Σ							
Низкий риск РПП	53,4% (109)	62,5% (198)	4,181	1	0,041 (ОШ=1,45, ДИ95% (1,015-2,072))	0,045	0,026
Высокий риск РПП	46,6% (95)	37,5% (119)					

лея Т увеличивает риск развития РПП в 1,8 раз согласно опроснику EAT-26 и в 1,4 раза согласно опроснику EDE-Q. Пороговые значения для попадания в группу высокого риска РПП для EAT-26 (20 и более баллов) определены авторами методики [15], для EDE-Q (2,3 балла) – на основании исследования Mond et al.[27] Результаты представлены в таблице 4 (Table 4).

Для того чтобы понять, есть ли взаимосвязь между ИМТ и результатами психометрических шкал, а также взаимосвязи результатов шкал между собой, был проведен корреляционный анализ отдельно в двух генетических группах. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 4 (Table 4). Были обнаружены очень слабые положительные корреляционные связи между ИМТ и общим баллом по EDE-Q. При этом в группе СТ+ТТ коэффициент корреляции между ИМТ и EDE_Σ был несколько выше по сравнению с аналогичным значением в группе СС ($\rho_s=0,177$, $p=0,011$ vs $\rho_s=0,158$, $p=0,05$). В обеих группах была также обнаружена корреляционная связь между ИМТ и баллом по шкале HARS, причем коэффициент корреляции был несколько выше в группе СТ+ТТ ($\rho_s=0,179$, $p=0,015$ vs $\rho_s=0,15$, $p=0,014$). В обеих группах найдены слабые положительные корреляции между общим баллом по шкале EDE и баллом по EAT-26, а также баллами по все подшкалам DEBQ. Стоит отметить, что для группы СТ+ТТ значения коэффициента корреляции были несколько выше (см. табл. 5). Большие значения коэффициентов корреляции в группе носителей минорного аллеля могут быть проявлением более тесной связи изучаемых параметров в данной группе.

Многие значимые слабые корреляции были обнаружены только в одной из генетических групп. Так, только в группе СТ+ТТ была обнаружена положительная корреляционная связь между ИМТ и DEBQ_Эм. В группе СС была обнаружена положительная корреляция между ИМТ и значением EDE_ОФТ ($\rho_s=0,158$, $p=0,05$). Также в этой группе были выявлены слабые корреляционные связи между ИМТ и YBOCS ($\rho_s=0,122$, $p=0,044$) и между ИМТ и HDRS ($\rho_s=0,192$, $p=0,002$).

Стоит отметить, что, хотя положительная корреляционная связь для ИМТ и HDRS была выявлена только для группы СС, положительная корреляция между ИМТ и HADS-D (подшкалой HADS, оценивающей только депрессивную симптоматику), наоборот, была обнаружена только для группы СТ+ТТ ($\rho_s=0,150$, $p=0,042$). Кроме того, в данной выборке пациентов ни в одной из групп вообще не было обнаружено статистически значимой корреляции между баллом по подшкале HADS-D и баллом по шкале HDRS. Также важно, что только для группы СС была найдена статистически значимая отрицательная корреляция между DEBQ_Эм и DEBQ_Ог ($\rho_s=-0,193$, $p=0,01$). Для группы СТ+ТТ обнаружена слабая корреляция между баллом по подшкале экстерналистического пищевого поведения — DEBQ_Эк — и баллом по опроснику EAT-26 ($\rho_s=0,208$, $p=0,03$). Остальные корреляции, для которых имелась статистическая значимость хотя бы в одной из групп, приведены в таблице 5 (Table 5).

Обсуждение

Полученные результаты позволяют предположить, что носители минорного аллеля Т имеют тенденцию к более высокому риску развития расстройств пищевого поведения. Риск попадания носителей минорного аллеля в когорту пациентов с высоким риском развития РПП, в зависимости от используемого психометрического инструмента, от 1,45 до 1,82 раз выше по сравнению с остальными пациентами. Также у носителей минорного аллеля более выражен эмоциогенный мотиватор пищевого поведения, что позволяет предположить большую задействованность аффективной составляющей в формировании РПП у данных пациентов. Кроме того, было обнаружено, что носители минорного аллеля также имеют тенденцию к более раннему обращению за помощью в снижении веса, что может косвенно свидетельствовать о более быстром развитии ожирения у данной группы пациентов.

Результаты корреляционного анализа показали, что в обеих генетических группах имелись

Таблица 5. Обобщенные результаты корреляционного анализа Спирмена в генетических группах
Table 5. Summary of results based on Spearman correlation analysis in two genetic groups

	СТ+ТТ		СС	
	ρ_s	p	ρ_s	p
ИМТ/EDE_Σ	0,177	0,011	0,158	0,005
ИМТ/EDE_ОФТ	0,104	0,140	0,158	0,005
ИМТ/YBOCS	0,138	0,059	0,122	0,044
ИМТ/HADS-D	0,150	0,042	0,037	0,548
ИМТ/HARS	0,179	0,015	0,150	0,014
ИМТ/HDRS	0,115	0,121	0,192	0,002
ИМТ/DEBQ_Эм	0,143	0,041	-0,038	0,497
EDE_Σ/DEBQ_Эм	0,259	0,000	0,228	0,000
EDE_Σ/DEBQ_Эк	0,312	0,000	0,210	0,000
EDE_Σ/DEBQ_Ог	0,301	0,000	0,260	0,000
EDE_Σ/EAT-26	0,571	0,000	0,490	0,000
EDE_Σ/YBOCS	0,459	0,000	0,336	0,000
EDE_Σ/HADS-A	0,296	0,000	0,203	0,001
EDE_Σ/HADS-D	0,282	0,000	0,227	0,000
EDE_Σ/HARS	0,138	0,064	0,305	0,000
EDE_Σ/HDRS	0,116	0,122	0,210	0,001
DEBQ_Эм/DEBQ_Ог	-0,128	0,069	-0,193	0,001
DEBQ_Эм/EAT-26	0,536	0,000	0,442	0,000
DEBQ_Эм/YBOCS	0,092	0,215	0,122	0,044
DEBQ_Эк/DEBQ_Ог	0,433	0,000	0,366	0,000
DEBQ_Эк/EAT-26	0,208	0,003	0,098	0,084
DEBQ_Эк/YBOCS	0,173	0,019	0,049	0,419
DEBQ_Эк/HADS-A	0,397	0,000	0,344	0,000
DEBQ_Эк/HADS-D	0,095	0,206	0,177	0,000
DEBQ_Эк/HARS	0,260	0,000	0,090	0,140
DEBQ_Эк/HDRS	0,273	0,000	0,061	0,321
DEBQ_Ог/YBOCS	0,258	0,000	0,002	0,980
DEBQ_Ог/HADS-A	0,249	0,001	0,247	0,158
DEBQ_Ог/HADS-D	0,113	0,129	0,158	0,009
EAT-26/YBOCS	0,268	0,000	0,212	0,000
EAT-26/HADS-A	0,210	0,005	0,133	0,030
EAT-26/HARS	0,145	0,051	0,192	0,002
EAT-26/HDRS	0,093	0,215	0,170	0,005
YBOCS/HADS-A	0,357	0,000	0,313	0,000
YBOCS/HADS-D	0,224	0,002	0,291	0,000
YBOCS/HARS	0,089	0,242	0,203	0,001
HADS-A/HADS-D	0,360	0,000	0,432	0,000
HADS-A/HARS	0,259	0,001	0,329	0,000
HADS-A/HDRS	0,210	0,005	0,153	0,015
HADS-D/HARS	0,092	0,228	0,238	0,000
HARS/HDRS	0,731	0,000	0,688	0,000

корреляции между ИМТ и общим баллом по шкале EDE-Q, что свидетельствует о взаимосвязи массы тела и выраженности симптоматики РПП. Однако только в группе гомозигот по мажорному аллелю имелись корреляции между ИМТ и озабоченностью фигурой тела, оцененной по соответствующей подшкале EDE-Q. Отсутствие подобной корреляции у носителей минорного аллеля T дает возможность предположить, что данные пациенты, вероятно, имеют тенденцию к меньшему беспокойству об изменяющейся вследствие набора веса фигуре тела. Примечательно, что ни для одной из групп не было обнаружено корреляции между ИМТ и баллом по шкале EAT-26. Кроме того, между баллами по этому опроснику и общему баллу по EDE-Q в обеих группах имеется всего лишь средняя по своей силе корреляционная связь (СТ+ТТ: $\rho_s = 0,571$; СС: $\rho_s = 0,490$). Схожие значения силы корреляционной связи между результатами этих двух опросников приводятся в литературе, например, в исследовании Pliatskidou et al. (2015), проведенном на выборке, состоящей из здоровых подростков греческого происхождения [31]. Однако в других популяциях коэффициент корреляции может быть несколько выше, например, согласно данным Zohar et al. (2017) в выборке, состоящей из здоровых испытуемых еврейского происхождения, он составляет 0,71 [44].

Полученные результаты согласуются с известными литературными данными о влиянии TaqIA полиморфизма гена ANKK1/DRD2 на особенности пищевого поведения. Так, Yeh et al. (2016) сообщают о том, что носительство минорного аллеля по TaqIA полиморфизму ANKK1/DRD2 ассоциировано с большим влечением к пище, богатой калориями, жирами и углеводами у молодых американцев азиатского происхождения [40]. С этим результатом согласуются данные Rivera-Iníguez et al (2019), продемонстрировавших, что носители минорного аллеля мексиканского происхождения потребляют больше простых углеводов и жиров, мяса и жареных продуктов. Кроме того, у данной группы были повышены уровни глюкозы, триглицеридов и ЛПОНП [33]. *the intake frequency of food groups and biochemical profile in Mexican mestizo subjects. Methods: A cross-sectional/analytical study with 276 Mexican subjects was performed. Dietary intake was assessed with a 24-h recall and a food frequency questionnaire (FFQ).* Lek et al. (2018) показали, что студенты китайского и индийского происхождения, являющиеся носителями минорного аллеля TaqIA, набирают значимо больший балл по шкале неконтролируемого пищевого поведения шкалы Three Factor Eating Questionnaire-R18 [22]. Yokum et al. (2015) отдельно исследовали связь мажорного аллеля TaqIA полиморфизма с изменениями ИМТ на протяжении 2 лет. Исследователи не обнаружили значимой связи между мажорным аллелем и увеличением ИМТ [41]. На основании этого можно сделать предположение, что для предрасположенности к повышению ИМТ имеет значение не генетически обусловленное усиление дофаминергической передачи (наблюдаемое у го-

мозигот по мажорному аллелю), а, скорее всего, ее уменьшение (наблюдаемое у носителей минорного аллеля).

В научной литературе также встречаются работы, оценивающие вклад данного полиморфизма на пищевое поведение и вес у детей. Feistauer et al. (2018) в своем исследовании, проведенном при участии детей от 0 до 8 лет в качестве испытуемых, показали, что дети-носители минорного аллеля по TaqIA полиморфизму предпочитают более жирную пищу, чем их сверстники-гомозиготы по доминантному аллелю [13]. Тем не менее, значимых различий в ИМТ и других антропометрических показателях между данными группами обнаружено не было, что подтверждается и более ранними исследованиями [21]. Однако Cardel et al. (2019) в своем исследовании обнаружили, что американские дети, как европейского, так и латиноамериканского и африканского происхождения — гомозиготы по минорному аллелю — обладали значимо большим процентом жировой массы, а также потребляли значимо больше калорий и сахара, по сравнению с остальными детьми [8]. Вязова Л.с соавт. (2018) показали, что среди белорусских подростков в возрасте до 18 лет частота генотипа A1A1 была значимо выше в группе пациентов, страдающих алиментарным и морбидным ожирением, вне зависимости от пола [2].

Были обнаружены также корреляционные связи между ИМТ и шкалами, оценивающими депрессивную симптоматику, причем статистически значимая корреляционная связь между ИМТ и баллом по HDRS наблюдалась только в группе СС, а между ИМТ и HADS-D, наоборот, только в группе СТ+ТТ. Следует также отметить, что в данной выборке ни в одной из генетических групп не было обнаружено значимой корреляции между HADS-D и HDRS, что противоречит литературным данным, где в разных популяциях пациентов, не имеющих установленных психиатрических диагнозов, обнаруживается корреляционная связь с коэффициентом около 0,5 [37, 42]. Подобные результаты могут объясняться тем, что, предложенная авторами HADS двухфакторная структура и четкое разделение данного опросника на подшкалы, относящиеся к симптомам отдельно депрессии и тревоги соответственно, может быть неоправданно, так как из-за частой совместной представленности данных состояний может быть оправдано выделение смешанных или переходных форм. Cosco et al. (2012) в своем систематическом обзоре литературы по анализу HADS обнаружили, что хотя в 25-и из 50-и исследованиях подтверждается двухфакторная структура опросника, результаты 17-и из 50-и свидетельствуют о трехфакторной структуре, 5-и — однофакторной, 2 -х — четырехфакторной. Было показано, что одно исследование может подтверждать как двух-, так и трехфакторную структуру [10]. Подобная гетерогенность, по мнению авторов, свидетельствует о недостаточной эффективности HADS как дифференциального инструмента и, следовательно, препятству-

ет использованию субшкалы HADS-D для четкого выявления отдельно депрессивной симптоматики. Исходя из этого, выводы о взаимосвязи ИМТ и выраженности депрессивной симптоматики более оправдано делать на основании HDRS. Таким образом, исходя из обнаруженной статистически значимой корреляционной связи между ИМТ и HDRS только в группе СС, можно сделать вывод о том, что носительство аллеля Т, вероятно, уменьшает связь между депрессией и набором веса. Указанное выше противоречие можно трактовать и по-другому. В то время как клиническая шкала HDRS объективно оценивает выраженность актуальной депрессивной симптоматики, самоопросник HADS и, соответственно, его подшкалы, отражают скорее субъективную оценку депрессивной и тревожной симптоматики самим пациентом. Таким образом, хотя у носителей аллеля Т увеличение ИМТ и не связано с увеличением объективной оценки депрессивной симптоматики, оно все же может быть ассоциировано с увеличением ее субъективной оценки. Однако данный вывод представляется противоречивым, особенно учитывая отсутствие значимой корреляционной связи между субъективной и объективной оценкой выраженности симптомов депрессии в данной выборке. Вместе с тем, этот факт может свидетельствовать о неглубоких проявлениях снижения настроения, которые при объективной оценке не расценивались как клинически значимые. Также было обнаружено, что балл по HDRS коррелирует с общими баллами по EDE-Q и EAT-26 только в группе гомозигот по мажорному аллелю, следовательно, носительство минорного аллеля, по-видимому, уменьшает взаимосвязь РПП и депрессивной симптоматики.

Таковыми же неоднозначными являются результаты анализа корреляционных связей между подшкалами DEBQ и шкалами, оценивающими выраженность депрессивной симптоматики. Было обнаружено, что, хотя балл по шкале экстерального пищевого поведения коррелировал с баллом по HDRS только в группе носителей минорного аллеля, корреляция с баллом по HADS-D, наоборот, была обнаружена только в группе гомозигот по мажорному аллелю. Иными словами, выраженность экстерального компонента пищевого поведения взаимосвязана с выраженностью депрессивной симптоматики в группе СТ+ТТ, однако не взаимосвязана с субъективной ее оценкой. Кроме того, было обнаружено, что выраженность ограничительного компонента пищевого поведения коррелирует с баллом по подшкале HADS-D только в группе гомозигот по мажорному аллелю и не коррелирует с баллом по шкале HDRS ни в одной из групп. Следовательно, можно предположить, что ограничительный компонент пищевого поведения не взаимосвязан с выраженностью депрессивной симптоматики у носителей минорного аллеля Т.

Стоит отметить, что в данной выборке в обеих генетических группах обнаружена сильная корреляционная связь между HARS и HDRS,

причем в группе носителей минорного аллеля Т коэффициент корреляции выше ($r_s=0,731$; $p=0,00$). Таким образом, можно предположить, что в данной выборке пациентов усиление депрессивной симптоматики ассоциировано с усилением выраженности тревоги.

В обеих генетических группах была обнаружена положительная корреляционная связь между ИМТ и уровнем тревоги, оцененной при помощи HARS, при чем коэффициент корреляции был несколько выше в группе носителей минорного аллеля Т, что позволяет сделать предположение о чуть более выраженной взаимосвязи набора веса и тревожных расстройств у данных пациентов. Однако у носителей минорного аллеля отсутствовали значимые корреляционные связи между общими баллами по шкалам, оценивающим нарушения пищевого поведения (EDE-Q и EAT-26) и шкале HARS. Тем не менее, значимые положительные корреляционные связи между EDE-Q, EAT-26 и HARS не наблюдались в группе носителей минорного аллеля. Однако между баллами по EDE-Q, EAT-26 и HADS-A все же имелись положительные корреляции в обеих генетических группах. Следовательно, хотя выраженность нарушений пищевого поведения, по-видимому, не связана с объективной оценкой выраженности тревожных расстройств, она, тем не менее, связана с субъективной оценкой уровня тревоги. Кроме того, хотя значимые корреляционные связи между DEBQ_Эк и HADS-A были найдены для обеих генетических групп, корреляция между DEBQ_Эк и HARS была обнаружена только для носителей минорного аллеля, исходя из чего можно сделать вывод о взаимосвязи экстерального компонента пищевого поведения и уровня тревоги среди данной группы пациентов.

Неоднозначными являются также результаты анализа корреляций с баллом по шкале YBOCS, оценивающей выраженность обсессивно-компульсивных нарушений (ОКН). Значимая корреляционная связь между баллом по этой шкале и ИМТ была найдена только для группы СС. Следовательно повышение ИМТ, по-видимому, не взаимосвязано с тяжестью обсессивно-компульсивных нарушений у носителей аллеля Т. Однако с выраженностью ОКН в обеих генетических группах коррелируют как общий балл по шкале EDE-Q, так и балл по шкале EAT-26, причем коэффициенты корреляции были выше в группе носителей минорного аллеля Т. Таким образом, выраженность нарушений пищевого поведения в большей степени взаимосвязана с ОКН именно в данной группе пациентов. Кроме того, только в группе СТ+ТТ балл по YBOCS коррелировал с баллами по подшкалам ограничительного и экстерального пищевого поведения DEBQ, а балл по подшкале эмоционального пищевого поведения коррелировал с баллом по YBOCS, наоборот, только в группе СС. То есть, в группе носителей минорного аллеля Т выраженность ОКН взаимосвязана с ограничительным и экстеральным, но не с эмоциональным компонентом пищевого поведения.

Суммируя полученные выводы, можно предположить, что носительство минорного аллеля Т TaqIA полиморфизма гена ANKK1/DRD2 у пациентов:

- повышает риск развития нарушений пищевого поведения;
- усиливает взаимосвязь эмоциогенного компонента пищевого поведения и развития РПП, ассоциированных с набором веса;
- уменьшает озабоченность фигурой тела;
- уменьшает взаимосвязь между депрессивной симптоматикой и выраженностью РПП, ассоциированных с набором веса;
- усиливает взаимосвязь между тревогой и набором веса;
- уменьшает связь между выраженностью РПП и уровнем тревоги (или, по меньшей мере, объективной ее оценкой);
- усиливает взаимосвязь экстерналистского компонента пищевого поведения и тревоги;
- уменьшает взаимосвязь набором веса и ОКН, но увеличивает взаимосвязь между ОКН и выраженностью РПП;
- усиливает ассоциацию экстерналистского и ограничительного компонентов пищевого поведения с выраженностью ОКН.

Таким образом, влияние TaqIA полиморфизма гена ANKK1/DRD2 противоречиво. В то время как носительство минорного аллеля, вероятно, усиливает эмоциогенный компонент пищевого поведения, оно же, вместе с тем, уменьшает взаимосвязь выраженности РПП и депрессивной и тревожной симптоматики, однако с выраженностью последней все же ассоциировано увеличение ИМТ. Можно предположить, что носительство минорного аллеля Т, вероятно, несмотря на изначально большую «эмоциогенность» пищевого поведения, обуславливает патогенетически иное развитие нарушений пищевого поведения, ассоциированных с набором веса, в меньшей степени связанное с аффективными процессами. Однако сформированное в результате этих условно «независимых» процессов ожирение само по себе может вторично влиять на уровень тревоги, что позволяет объяснить положительную корреляцию между ИМТ и HARS, но не между EDE-Q и этой

шкалой. В литературе встречаются данные о влиянии ожирения на выраженность тревожных расстройств [26]. Кроме того, недавний мета-анализ показал значимое увеличение частоты тревожных расстройств у людей, страдающих ожирением [5].

Второе противоречие связано с тем, что, хотя в данной группе пациентов наблюдается тенденция к более раннему обращению за помощью, озабоченность изменяющейся вследствие набора веса фигурой тела, наоборот, снижена. Данное противоречие можно объяснить тем, что, несмотря на сниженную озабоченность фигурой тела, нарушения пищевого поведения у данной группы пациентов приводят к более быстрому набору веса и, соответственно, к более раннему развитию ожирения, коррекция которого требует специализированной помощи. Это косвенно подтверждает большее значение коэффициента корреляции между ИМТ и общим баллом по шкале EDE-Q в группе носителей минорного аллеля.

Тем не менее, можно сделать вывод о наличии ассоциации носительства минорного аллеля Т с увеличением риска развития нарушений пищевого поведения, ассоциированных с набором веса, а также большей вовлеченности обсессивно-компульсивных нарушений в формирование этих процессов, что соотносится с гипотезой о возможной связи нарушений пищевого поведения и ОКН [28, 32]. Кроме того, согласно литературным данным, TaqIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 связан с увеличением риска ожирения, а также с изменением пищевого поведения в сторону большей тяги к высококалорийной пище и снижению контроля за собственным пищевым поведением. Обращает на себя внимание, что данные особенности имеют тенденцию к развитию в более раннем возрасте, что дополнительно подчеркивает важность именно генетических факторов.

Таким образом, наличие минорного аллеля по ассоциированному с аддиктивными процессами TaqIA полиморфизму гена ANKK1/DRD2 достоверно приводит к изменению пищевого поведения, приводящим к повышению риска развития нарушений пищевого поведения, набора веса и развития ожирения, что может трактоваться как проявления особого психопатологического феномена пищевой зависимости.

Литература / References

1. Бобровский А.В., Мазо Г.Э., Колотильщикова Е.А., Чехлатый Е.И. Является ли приступообразное переедание самостоятельным заболеванием. Социальная и Клиническая психиатрия. 2015; 25(3);84-92. [Bobrovsky AV, Mazo GE, Kolotilshchikova EA, Chekhlaty EI. Is binge eating a separate disorder? Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiiatريا. 2015; 25(3);84-92. (In Russ.).]
2. Вязова Л.С., Солнцева А.В., Аксенова Е.А., Дашкевич Е.И. Гендерные и пубертатные особенности уровней дофамина и лептина в зависимости от генотипа по полиморфному локусу TaqIA гена дофамина рецептора 2-го типа при разных формах ожирения у детей. Медицинские Новости. 2018; 12 (291):52-57. [Viazova LS, Solntseva AV, Aksenova EA, Dashkevitch EI. Gender and puberty features of dopamine and leptin levels depending on the TaqIA polymorphism of dopamine receptor 2 gene in children with various forms of overweight. Meditsinskie novosti. 2018; 12 (291):52-57. (In Russ.).]
3. Казаковцев Б.А., Голланд В.Б. Психические расстройства и расстройства поведения /F00-F99/ Класс V МКБ-10, адаптированный для исполь-

- зования в Российской Федерации. М: Издательство Прометей, 2013. [Kazakovtsev B.A., Golland V.B. Psihicheskie rasstroistva i rasstroistva povedeniya /F00-F99/ Klass V MKB-10, adaptirovannyj dlya ispolzovania v Rossijskoj Federatsii. M. Izdatelstvo Prometei, 2013. (In Russ.).]
4. Albayrak Ö, Kliewer J, Föcke M. et al. Food addiction—substance use disorder or behavioral addiction? *Z. Kinder Jugendpsychiatr. Psychother.* 2015;43(3):173-181
 5. Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatrie.* 2019;33(2):72-89.
 6. Ayaz A, Nergiz-Unal R, Dedebyraktar D u др. How does food addiction influence dietary intake profile? *PLoS One.* 2018;13(4):e0195541.
 7. Body mass index. WHO. –<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
 8. Cardel MI, Lemas DJ. Taq1a polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multi-ethnic sample of children. *Pediatr Obes.* 2019;14(2):1-9
 9. Carter A, Hendrikse J, Lee N et al. The Neurobiology of “Food Addiction” and Its Implications for Obesity Treatment and Policy. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36(1):105-128.
 10. Cosco TD, Doyle F, Ward M, McGee H. Latent structure of the Hospital Anxiety And Depression Scale: A 10-year systematic review. *J Psychosom Res.* 2012;72(3):180-184.
 11. Davis C, Reid C, Levitan R et al. Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obes (Silver Spring).* 2009;17(6):1220-1225.
 12. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord.* 1994;16(4):363-370.
 13. Feistauer V, Vitolo MR, Campagnolo PDB, Mattevi VS. Evaluation of association of DRD2 Taq1A and -141C InsDel polymorphisms with food intake and anthropometric data in children at the first stages of development. *Gen Mol Biol.* 2018;41(3):562-569.
 14. Frey L, Riva M, Grosshans M, Mutschler J. «Ess-Sucht» als eine mögliche Ursache der Adipositas [«Food addiction» as a possible risk factor for obesity]. *Praxis (Bern. 1994).* 2016;105(7):397-404.
 15. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test : psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med.* 1982; 12:871-878.
 16. Goodman WK. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(11):1006.
 17. Gordon E, Ariel-Donges A, Bauman V, Merlo L. What Is the Evidence for “Food Addiction?” A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(4):477
 18. Grant J, Potenza M, Weinstein A. Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abus.* 2011; 36(5):233-241.
 19. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-296.
 20. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1958;32(1):50-55.
 21. Hardman CA., Rogers PJ., Timpson NJ. Lack of association between DRD2 and OPRM1 genotypes and adiposity. *Int J Obes.* 2014;38(5):730-736.
 22. Lek F, Ong H, Say Y. Association of dopamine receptor D2 gene (DRD2) Taq1 polymorphisms with eating behaviors and obesity among Chinese and Indian Malaysian university students. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(3):707-717.
 23. Lennerz B, Lennerz J. Food addiction, high glycemic index carbohydrates and obesity. *Clin Chem.* 2019;64(1):64-71.
 24. Lerma-Cabrera JM, Carvajal F, Lopez-Legarrea P. Food addiction as a new piece of the obesity framework. *Nutr J.* 2015;15(1):5.
 25. Luppino F, Wit L de, Bouvy P et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-229.
 26. Lykouras L, Michopoulos J. Anxiety disorders and obesity. *Psychiatriki.* 2011; 22(4):307-313.
 27. Mond JM, Hay PJ, Rodgers B et al. Validity of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) in screening for eating disorders in community samples. *Behav Res Ther.* 2006;42(2004):551-567.
 28. Neziroglu F. The Relationship Between Eating Disorders and OCD Part of the Spectrum. *OCD Newsl.* 2009;23(3).
 29. Obesity and overweight. Fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 30. Ouzir M, Errami M. Etiological theories of addiction: A comprehensive update on neurobiological, genetic and behavioural vulnerability. *Pharmacol Biochem Behav.* 2016;148:59-68.
 31. Pliatskidou S, Samakouri M., Kalamara E. et al. Validity of the Greek Eating Disorder Examination Questionnaire 6.0 (EDE-Q-6.0) among Greek adolescents. *Psychiatriki.* 2015; 26(3):204-216.
 32. Pollack L, Forbush K. Why do eating disorders and obsessive-compulsive disorder co-occur? *Eat Behav.* 2014;14(2):211-215.
 33. Rivera-Iníguez I, Panduro A, Ramos-Lopez O. et al. DRD2/ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population. *Eat Weight Disord.* 2019;24(5):835-844.
 34. Strien T Van, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord.* 1986;5(2):295-315.
 35. Sznabowicz M, Jasiewicz A, Iskra-Trifunović J, Małacka I. Case-control study analysis of DRD2 gene polymorphisms in drug addicted patients. *Psychiatr Pol.* 2018; 52(6):1013-1022.
 36. Ulrich-Lai Y, Fulton S, Wilson M et al. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress.* 2016;18(4):381-399.
 37. Watrowski R, Rohde A. Validation of the Polish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in three populations of gynecologic patients. *Arch Med Sci.* 2014;3:517-524.

38. Westwater ML, Fletcher PC, Ziauddeen H. Sugar addiction: the state of the science. *Eur J Nutr.* 2016;55(2):55-69.
39. Wurtman J, Wurtman R. The Trajectory from Mood to Obesity. *Curr Obes Rep.* 2018;7(1):1-5.
40. Yeh J, Trang A, Henning S, Wilhalme H. Food cravings, food addiction, and a dopamine-resistant (DRD2 A1) receptor polymorphism in Asian American college students. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):424-429.
41. Yokum S, Marti CN, Smolen A, Stice E. Relation of the multilocus genetic composite reflecting high dopamine signaling capacity to future increases in BMI. *Appetite.* 2015;87:38-45.
42. Yong N, Hu H, Fan X et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety among outpatient migraineurs in mainland China. *J Headache Pain.* 2012;13(4):303-310.
43. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370.
44. Zohar AH., Lev-Ari L, Bachner-Melman R. The EDE-Q in Hebrew: Structural and Convergent/Divergent Validity in a Population Sample. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2017;54(3):14-20.

Сведения об авторах

Кибитов Андрей Александрович — студент 6-го курса Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. E-mail: andreykibitov18@gmail.com

Касьянов Евгений Дмитриевич — аспирант ФГБУ «Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., н.с. отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Чупрова Наталья Александровна — научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Национального научного центра наркологии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва. E-mail: chuprova.natalya.2014@mail.ru

Бобровский Андрей Вениаминович — к.м.н., доцент кафедры психотерапии и клинической психологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: a2104141@gmail.com

Мазо Галина Элевна — д.м.н., ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Клинико-психопатологические аспекты патоморфоза кататонических расстройств

Незнанов Н.Г., Кузнецов А.В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. Патоморфоз — важный аспект психических расстройств, затрагивающий в том числе и кататонические состояния. Изменения в клинической картине психозов лежат в основе недостаточной выявляемости кататонической симптоматики, что ведет к некорректной диагностике и терапевтической тактике. Целью данного исследования являлось изучение клинико-психопатологических аспектов психозов, протекающих с кататоническими расстройствами, и актуальных различий в клинической картине в сравнении с традиционными описаниями и более ранними клиническими случаями. Для этого было проведено обследование двух групп пациентов. В первую группу вошли пациенты, госпитализированные в связи с психотическими состояниями с кататоническими симптомами. Во вторую группу вошли архивные клинические случаи пациентов, проходивших лечение с 1969 по 1972 годы, до введения в клиническую практику атипичных антипсихотиков.

Ключевые слова: кататония, психоз, шизофрения, аффективные расстройства

Clinical and psychopathological aspects of catatonia pathomorphosis

Neznanov NG, Kuznetsov AV

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Summary. Over the last century frequency of diagnosed catatonic states continuously decreased. This phenomenon can be explained through hypothesis of pathomorphosis of psychiatric diseases. Pathomorphosis is an important aspect of mental diseases, including catatonic states, especially therapeutic pathomorphosis. Changes in clinical presentation of psychosis led to under-recognition of catatonic signs, that cause incorrect diagnostic and treatment tactics. The aim of this study is to investigate clinical and psychopathological features of psychosis with catatonic features and actual differences in clinical presentation compared to traditional descriptions and earlier clinical cases. Two groups of patients was explored. First is patients, which admitted to psychiatric hospital due to psychosis with catatonic features. Second group contains archival clinical cases of patients, which were treated since 1969 to 1972, before introduction of atypical antipsychotics to clinical practice.

Keywords: catatonia, psychosis, schizophrenia, affective disorders

Сложность и многообразие причин, приводящих к изменению клинической картины, течению и исходов заболевания формируют устойчивый интерес исследователей к данным проблемам. Вопросы патоморфоза психических расстройств уже длительное время обсуждаются в психиатрическом сообществе.

В отечественной литературе понятию патоморфоза подробно освещалось Г.Я. Авруцким (Авруцкий Г.Я., 1975) и рядом других авторов (Пападопулос Т.Ф., 1970; Двирский А.Е., 1985 и др.). Выделяют несколько аспектов, лежащих в основе патоморфоза психических расстройств. Факторы внешней среды, по мнению Г.Я. Авруцкого, оказывали как положительное влияние на течение заболеваний (рост общего благосостояния, усовершенствование методов лечения, большая доступность медицинской помощи), так и отрицательное, связанное с возрастающим темпом жизни, прогрессирующей урбанизацией, загрязнением окружающей среды. Значительное место автор отводил явлениям терапевтического патоморфоза, в результате которого отмечаются как «сдвиг» синдромов на более доброкачественный «регистр», так и неравномерная редукция его отдельных составных частей [1].

Несмотря на значимость процессов терапевтического патоморфоза в изменении структуры психических расстройств, он не объясняет многих наиболее значимых изменений в течении заболеваний. Такие аспекты психических расстройств, как возраст начала болезни, характеристика манифестных проявлений, а также изменения соотношений форм психических расстройств, не могут быть следствием лекарственного патоморфоза, так как формируются до проведения терапевтических интервенций [2].

Многими авторами отмечены положительные стороны патоморфоза шизофрении, такие, как уменьшение удельного веса гебефрено-кататонической симптоматики, снижение яркости классических проявлений, улучшение социального функционирования пациентов, смещение симптоматики от параноидного спектра в аффективный, а также широкое распространение редуцированных форм заболевания [3, 4, 5]. В этом контексте патоморфозу психических расстройств, сопровождающихся кататонической симптоматикой, психиатры уделяют пристальное внимание. Прежде всего, речь идет об особенностях синдрома кинеза и синдрома таксиса кататонии в клинической картине различных психопатологических состояний.

У патоморфоза, в частности, кататонических расстройств имеются и отрицательные стороны. Так, в качестве одной из возможных причин гиподиагностики кататонической симптоматики являются сложившиеся стереотипы о проявлениях кататонического синдрома, не учитывающих его изменения. В частности, случаи, не соотносящиеся с традиционными представлениями о кататоническом ступоре либо возбуждении, зачастую остаются недиагностированными.

Существуют различные гипотезы, пытающиеся объяснить снижение встречаемости кататонической симптоматики. В качестве основных причин рассматриваются: недооценка вариабельности кататонических расстройств и большое количество случаев, отличающихся от классических представлений о кататоническом синдроме, сужение диагностических рамок кататонических расстройств, положительный эффект от фармакотерапии [6]. По данным некоторых исследователей, число больных с кататонической симптоматикой, определяющей картину заболевания, значительно не изменилось с момента введения в широкую практику нейролептиков, на что указывают масштабные когортные исследования больных с шизофренией. По мнению ряда авторов, низкая частота постановки диагноза «кататонической шизофрении» также связана с расхожим представлением о том, что кататония является редким состоянием. Было проведено исследование, в ходе которого пациенты, проходящие лечение с диагнозом «шизофрения», были оценены при помощи стандартизированных методик. В то время как при рутинном обследовании только 5% пациентов имели диагноз кататонической шизофрении, в ходе инструментальной оценки соответствие критериям данного состояния было выявлено у 43% обследованных [7].

Таким образом, в настоящее время многие аспекты видоизменения клинической картины и диагностики психических расстройств остаются неясными. Такие факторы, как естественный и терапевтический патоморфоз, оказывают значимое влияние на структуру психических расстройств, а также их выявляемость.

Целью данной работы являлось изучение патоморфоза психических расстройств, сопровождающихся кататонической симптоматикой.

В рамках исследования были выдвинуты следующие задачи:

- рассмотрение клинко-психопатологических особенностей кататонических расстройств в рамках острых психотических состояний
- изучение архивной документации с целью определения клинических особенностей кататонической симптоматики
- сравнение полученных данных для выявления основных тенденций в патоморфозе кататонических расстройств.

Основным аспектом, затронутым в исследовании, является клинко-психопатологическая характеристика психотических состояний, сопровождающихся кататоническими расстройствами, оценка особенностей синдромальных образова-

ний, их динамики и взаимодействия с другими психопатологическими феноменами.

Материалы и методы

Было обследовано 150 пациентов, в возрасте от 19 до 80 (средний возраст $42,83 \pm 14,65$ лет). В выборке равномерно были распределены пациенты, страдающие шизофренией, биполярным аффективным расстройством и шизоаффективным расстройством (в каждой группе количество наблюдений составило 50 пациентов). Для исследования отбирались пациенты, поступающие в порядке экстренной госпитализации в психиатрический стационар. Отбор осуществлялся при помощи скринингового блока верифицированной шкалы Bush Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), разработанной в 1996 году. Данная шкала широко применяется для оценки выраженности и скрининга кататонических расстройств. Она состоит из двух блоков и включает в себя помимо пунктов, направленных на оценку степени тяжести кататонии, инструмент для скрининга кататонических расстройств — Bush Francis Catatonia Screening Instrument (BFCSI). Несмотря на то, что наличие кататонических расстройств может констатироваться всего двумя симптомами из скринингового блока, в качестве порога включения использовался результат в 4 балла с целью исключить наблюдения, обладающие неоднозначной выраженностью кататонических расстройств.

Критериями включения являлись: диагноз из группы эндогенных психических расстройств (шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство); наличие 4 и более баллов по результатам скринингового блока BFCRS; наличие добровольного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: наличие выраженной коморбидной органической и наркологической патологии.

Для сравнения особенностей клинической картины и течения кататонии были проанализированы 150 архивных историй болезни за период с 1969 по 1972 г. Данный временной диапазон выбран в связи с отсутствием в тот период во врачебной практике атипичных антипсихотических препаратов, которые оказали значительное влияние на терапию и течение психических расстройств, являясь возможным фактором их патоморфоза. Критериями включения являлись: наличие диагностированной кататонической шизофрении, либо кататонического синдрома в рамках любой другой нозологии. При рассмотрении данных случаев также проводилась их клинко-психопатологическая оценка, с последующим сравнением с активной группой пациентов. Для описания качественных данных использовались абсолютные значения и доли (в процентах).

Результаты

В группу активного наблюдения вошли 150 пациентов, среди которых 20,7% (31 человек) обсле-

дованных перенесли первый психотический эпизод, 8% (4 человека) — больных шизофренией, 36% (18 человек) — пациентов с биполярным аффективным расстройством и 18% (9 человек) — больных шизоаффективным расстройством.

Шизофрения. У пациентов, страдающих шизофренией, наряду с изолированными кататоническими состояниями отмечались кататонопараноидные приступы, кроме того, у части из них доминировала параноидная симптоматика, на фоне которой имели место кататонические включения той или иной степени выраженности. Средний возраст на момент обследования составил $43,36 \pm 13,51$ лет, средний возраст дебюта заболевания — $27,90 \pm 11,57$ лет, длительность болезни — $17,59 \pm 10,97$ лет, средняя длительность госпитализации — $76,61 \pm 19,14$ дней.

Развитию очерченного кататонического состояния предшествовало проявление отдельных кататонических симптомов, возникавших задолго до острого психотического приступа. На протяжении нескольких дней, а в ряде случаев и недель, отмечались кратковременные эпизоды двигательного возбуждения, порой сопровождавшегося разрушительными действиями. Иной психопродуктивной симптоматики на этом этапе не обнаруживалось. В части случаев, напротив, имели место кратковременные эпизоды застываний с мутизмом. Пациенты внезапно прекращали общение с близкими, не вступали в речевой контакт, отказывались от приема пищи, воды. Данная симптоматика носила нестойкий, ундулирующий характер. В ряде ситуаций дальнейшее развитие приступов происходило постепенно, на фоне углубляющихся кататонических расстройств, постепенно доходящих до степени очерченного кататонического синдрома. На фоне нарастающей кататонической симптоматики появлялись диффузная тревога, подозрительность, бредовые идеи персекуторного круга в адрес близких, псевдогаллюцинаторные расстройства. В других наблюдениях после периода синдромально незавершенных кататонических расстройств отмечалось стремительное формирование кататонопараноидных, либо кататонических состояний.

При оценке обратного развития кататонических расстройств на фоне терапии отчетливых закономерностей выявлено не было. В случае ступорозных состояний на фоне исчезновения идеомоторной заторможенности, мутизма, появления спонтанной двигательной, речевой активности зачастую сохранялись прочие кататонические симптомы, такие как эхалалии, эхопраксии, двигательные и речевые стереотипии, в то время как в других нозологических группах данные симптомы редуцировались в первую очередь. У больных в состоянии кататонического возбуждения они нередко сохранялись после купирования идеомоторного возбуждения. Это иллюстрирует присущую кататонической симптоматике в рамках шизофрении негармоничность, отсутствие единого стереотипа развития.

Выявлены значительные различия в характере критической оценки больными кататонических расстройств. Критическое отношение к имеющимся кататоническим расстройствам у больных шизофренией, как правило, отсутствовало как в остром периоде заболевания, так и на постпсихотическом этапе. Ряд больных, переносящих тяжелые ступорозные состояния с негативизмом, мутизмом, отказом от еды, в дальнейшем не обнаруживали критического отношения к имевшимся кататоническим расстройствам, не понимали причин госпитализации. При расспросах относительно имевшегося состояния они давали формальные ответы («не хотелось ни с кем говорить», «хотел полежать», «захотелось замкнуться» и т.д.). Сохраняющаяся на определенном этапе выздоровления у больных микрокататоническая симптоматика (преимущественно, представленная стереотипиями, манерностью, эхо-симптомами) не получала какой-либо критической оценки со стороны пациентов. Данные особенности моторики оставались незамеченными для пациента и носили, как бы, «автоматический» характер.

В ряде случаев больные после снижения интенсивности кататонической симптоматики осуществляли активную идеаторную проработку имевшихся двигательных расстройств. В высказываниях звучали бредовые идеи отравления, внешнего воздействия, при помощи которых они объясняли предшествовавшее изменение состояния. У части пациентов параноидная симптоматика имела тенденцию к прогрессированию и начинала преобладать в клинической картине. По мере купирования бредовых расстройств у больных формировалось правильное отношение к перенесенному состоянию, кататоническая симптоматика в таких случаях расценивалась как проявление болезненного состояния.

Наиболее высокий уровень критики к имевшимся нарушениям отмечался у больных с кататоническими нарушениями, вторичными по отношению к галлюцинаторным расстройствам. После выхода из острого состояния больные расценивали предшествовавшее состояние как болезненное, связывали его с имевшимися галлюцинаторными расстройствами, отмечали улучшение состояния, проявляли заинтересованность в лечении.

Таким образом, повсеместно отмечалась синдромальная незавершенность клинической картины, отсутствие четкого динамического стереотипа развития кататонической симптоматики. Появление и исчезновение отдельных симптомов носило хаотичный характер, мало коррелировало с общим психическим состоянием. На этапе стабилизации состояния имела место резидуальная симптоматика.

Биполярное аффективное расстройство. Преобладающей являлась аффективно-бредовая симптоматика. Наиболее часто встречались депрессивно-бредовые, маниакально-бредовые приступы, смешанные аффективные состояния, а также приступы, носящие крайне атипичный характер, приближающиеся к шизоаффектив-

ным. Средний возраст на момент обследования составил $39,90 \pm 13,14$ лет, средний возраст дебюта — $31,56 \pm 11,09$ лет, средняя длительность болезни — $9,54 \pm 11,30$ лет, средняя длительность госпитализации — $48,27 \pm 16,85$ дней.

Динамический стереотип формирования и развития кататонических расстройств в структуре приступа отличался от характерного для шизофрении. Психомоторные нарушения на ранних этапах развития приступов обладали чертами, позволяющими связать их с имеющимися аффективными нарушениями (скорбное лицо при депрессивном ступоре, повышенный фон настроения, радостная мимика при маниакальном возбуждении). Имевшаяся «полярность» кататонических расстройств, а также такие особенности симптоматики, как мимические, пантомимические особенности, гармонично сочетались с текущим аффективным состоянием. В то же время постепенно, с течением развития приступа кататоническая симптоматика, приобретая все большую выраженность, утрачивала прежнюю специфичность и приобретала стереотипный, неспецифический характер.

У больных, переносящих классические депрессивные состояния, первоначально имело место снижение настроения, с дальнейшим присоединением диссоматических нарушений, снижения аппетита, витальных проявлений депрессии. Постепенно присоединялись сверхценные и бредовые идеи депрессивного содержания, одновременно с чем отмечалось углубление идеомоторной заторможенности. На этом этапе впервые появлялись кататонические расстройства, первоначально являвшиеся следствием депрессивной симптоматики. На основании двигательной заторможенности постепенно формировались субступорозные, а позднее ступорозные состояния, сопровождавшиеся всеми облигатными признаками кататонического ступора. Наряду с этим формирование кататонического симптомокомплекса происходило за счет присоединения таких симптомов как стереотипии, эхо-симптомы, каталепсия. Развитие двигательных нарушений происходило непрерывно, в отличие от больных шизофренией, у которых формирующееся кататоническое состояние носило нестойкий, ундулирующий характер.

При маниакальных состояниях кататоническая симптоматика также являлась «продолжением» имевшихся аффективных расстройств. На фоне нарастающих явлений идеомоторного возбуждения, ускорения темпа двигательных и мыслительных процессов отмечалось развитие очерченного кататонического возбуждения, в ходе которого постепенно в структуре состояния появлялись симптомы, не вытекающие из аффективных нарушений, такие как стереотипии, эхо-симптомы и т.д. Сходный стереотип развития кататонических нарушений наблюдался у больных с тревожно-депрессивными (с формированием психомоторного возбуждения на пике тревоги, т.н. *gartus melancholicus*) и смешанными состояниями.

В данной группе наблюдались четкие закономерности, в соответствии к которым проис-

ходил регресс кататонического образования под действием терапии. Первоначально отмечалось исчезновение таких симптомов как стереотипии, эхо-симптомы, негативизм. Состояние приобретало характер ступора или возбуждения, не сопровождающегося кататоническими симптомами. Снижалась выраженность возбуждения либо ступора, приобретая характер идеомоторной заторможенности или оживления. Двигательные нарушения полностью купировались, на первый план в клинической картине выходили аффективные либо аффективно-бредовые расстройства.

У больных, страдающих аффективной патологией, формирование критического отношения к перенесенному кататоническому состоянию имело закономерности, отличные от характерных для больных шизофренией. Часть больных, переносивших маниакальные и смешанные приступы, сопровождавшиеся выраженным кататоническим возбуждением, по мере редукции психотической симптоматики, находясь в маниакальном состоянии, бравировали своим состоянием. В дальнейшем формирование критики происходило несколькими путями. В случае относительно кратковременных и неглубоких кататонических расстройств, больные могли расценивать их как следствие имевшихся расстройств настроения, таким образом, включая в восприятие болезни перенесенное состояние. В случае же, когда кататонические расстройства носили массивный, длительный характер, обладали широким спектром представленных симптомов, пациенты разграничивали их от непосредственно аффективного психоза. Так, они отчетливо описывали свое восприятие кататонической симптоматики, как чего-то «чуждого», обнаруживали некоторую тревогу в связи с возникновением подобного состояния. Несмотря на высокий уровень критики к непосредственно маниакально-бредовому состоянию, оно вызывало меньшее беспокойство у больных, чем этап кататонических нарушений.

Переносящие депрессивные состояния пациенты после выхода из острого состояния обнаруживали критику к перенесенным психомоторным расстройствам. У части пациентов кататоническая симптоматика расценивалась как отдельный феномен, развившийся в дополнение к уже имеющимся аффективным расстройствам. Пациенты ретроспективно описывали крайне тяжелые депрессивные состояния в период нахождения в кататоническом ступоре. Часть больных при описании многочасовых эпизодов кататонического ступора отмечали переживания, характерные для идеомоторной заторможенности, проявлений витальной депрессии («тяжело было встать и куда-то пойти», «не мог собраться с мыслями», «не было сил», «собирался немного отдохнуть, а потом взяться за дело» и т.д.). Эта ситуация отличалась от психологизации кататонических расстройств депрессивными больными, кататонические феномены воспринимались больными не в качестве следствия расстройств настроения, а как видоизмененное проявление одного из симптомов

депрессии. С учетом подобного переплетения симптоматики депрессивных и кататонических расстройств, можно предположить, что взаимосвязь между данными симптомокомплексами носит, вероятно, более нелинейный характер, нежели параллельное и последовательное сосуществование. Косвенно об этом говорит характерная для фазных психозов возможность взаимного «замещения» аффективных и кататонических приступов.

Таким образом, динамические характеристики приступа были наиболее приближены к традиционным представлениям о течении острых эндогенных психозов, однако, зачастую отдельные кататонические симптомы проявлялись уже на ранних стадиях приступа. Кататонические расстройства отмечались на высоте приступа, быстро редуцировались под влиянием терапии, некоторое время сохраняясь в рудиментарной форме в виде транзиторных кататонических включений. Резидуальной кататонической симптоматики не отмечалось.

Шизоаффективное расстройство. В этой группе средний возраст на момент обследования — $38,92 \pm 13,76$ лет, средний возраст дебюта составил $28,48 \pm 8,39$ лет, средняя длительность заболевания — $11,24 \pm 11,28$ лет, средняя длительность госпитализации — $54,35 \pm 16,45$ дней.

Большая часть проявлений кататонических состояний у больных шизоаффективным расстройством соответствовала таковым у лиц с аффективной патологией, однако, имела свои особенности. Состояние у большинства пациентов также определялось аффективно-бредовой симптоматикой, однако, имелись единичные случаи преобладания в острейшем периоде состояния параноидной и кататано-параноидной симптоматики. Подобные случаи отмечались у пациентов, имеющих значительные различия между преобладающей в ходе психотических приступов симптоматикой: отчетливо аффективные, либо шизоаффективные приступы чередовались с состояниями, близкими к параноидным. На фоне лечения у пациентов на первый план в клинической картине, так или иначе, выходила аффективно-бредовая симптоматика.

Несмотря на то, что у большинства пациентов стереотип развития двигательных нарушений имел характер, сходный с наблюдавшимся в группе больных аффективной патологией, у ряда пациентов данный этап также обладал своеобразием, не характерным для иных групп: развитие приступа носило своего рода «комбинированный» характер. На фоне постепенно развивающегося аффективного приступа уже на начальных этапах прослеживались кратковременные кататонические симптомы (эпизоды застываний, стереотипии, персеверации и т.д.). Таким образом, формирование кататонического симптомокомплекса и, непосредственно, аффективно-бредового состояния у больных шло параллельно. Нередко очерченное кататоническое состояние формировалось на более ранних этапах приступа, чем в аналогичной ситуации у пациентов, переносящих чисто аффективные психозы.

Характер формирования критического отношения к перенесенным кататоническим расстройствам варьировал в зависимости от особенностей перенесенного психотического состояния. Так, если в клинической картине преобладала аффективно-бредовая симптоматика, формирование критики приближалось к подобному у больных с аффективной патологией. В случае более полиморфных психотических состояний пациенты, как и в случае шизофрении, были склонны давать формальные, малосодержательные объяснения перенесенным кататоническим состояниям, либо интерпретировать двигательные расстройства в рамках персекуторной фабулы бреда с ретроспективной оценкой своего состояния, как вызванного при помощи внешних влияний.

Таким образом, в данной группе в зависимости от преобладания аффективной либо шизофренической симптоматики отмечалось различное течение приступов. В случае аффектдоминантных форм динамика приступов приближалась к таковой при аффективной патологии с чертами атипичности, в случае же шизодоминантных форм кататоническая симптоматика носила более синдромально незавершенный характер, прослеживалась не только в наиболее остром периоде, но и на большей части приступа. Прогноз носил благоприятный характер, без формирования выраженных резидуальных кататонических расстройств.

В ходе анализа архивных клинических случаев были выделены три группы. В первую группу вошли пациенты, страдающие непрерывной формой кататонической шизофрении (73 пациента), во вторую — больные, переносящие приступы онейроидно-кататонической структуры (37 пациентов), диагностированные в рамках периодической кататонии, третью группу составили пациенты, переносящие кататонические состояния в рамках экзогенных психозов (40 пациентов).

В группе больных с непрерывно протекавшей кататонической шизофренией преобладающими на всех этапах приступа являлись кататонические расстройства. Средний возраст составил $38,36 \pm 5,78$ лет, средний возраст дебюта заболевания — $26,06 \pm 5,35$ лет, средняя длительность заболевания — $10,52 \pm 4,76$ лет, средняя длительность лечения — $122,78 \pm 35,68$ дней.

Пациенты, отнесенные к первой группе, обнаруживали сходство в клинической картине и течении заболевания. Госпитализации были связаны с углублением кататонической симптоматики, при этом преобладали гипокINETические формы расстройств. В большинстве ситуаций клиническая картина на момент поступления в стационар определялась очерченным кататоническим ступором. Состояние носило традиционный характер, без выраженных признаков атипичности, структурной сложности. Ухудшения были представлены однотипной, клишированной картиной. При обострении психического состояния либо не было предикторов в отношении изменения психического состояния, либо ему предшествовало быстро развивающееся чувство диффузной тревоги, вну-

тренного напряжения. На фоне терапии кататоническая симптоматика подвергалась редукции, на первый план в клинической картине выходили изменения в эмоционально-волевой сфере, представленные, преимущественно, аутизмом, социальной отгороженностью, абулическими расстройствами. В качестве сопутствующей симптоматики отмечались эпизодически возникающие псевдогаллюцинаторные расстройства, нестойкие идеи отношения. Наряду со случаями, характеризующимися сформированным апато-абулическим дефектом, отмечались ситуации, в которых негативная симптоматика ограничивалась явлениями аутизации и социальной отгороженности. Такие больные были активны в пределах отделения, а в период нахождения за пределами стационара успешно занимались домашним хозяйством, поддерживали доброжелательные отношения с близкими. Эти наблюдения не соответствуют традиционному представлению о дефектных состояниях в рамках непрерывно текущей кататонической шизофрении. У пациентов широко была представлена резидуальная кататоническая симптоматика. Часто наблюдались такие симптомы как стереотипии, манерность, персеверации, эпизоды негативизма, а также кратковременные застывания, сопровождающиеся изменением мышечного тонуса. Проявления данной симптоматики не были связаны с общей выраженностью негативной симптоматики, исходя из чего можно предположить, что речь идет о резидуальной кататонической симптоматике как о проявлении неполной ремиссии с остаточной продуктивной симптоматикой.

В эту же группу включены пациенты, переносящие так называемые «субкататонические» приступы. У данной категории больных характеристики течения заболевания и его динамические характеристики соответствовали описанным выше стереотипам, но формирования кататонического синдрома в классическом представлении не отмечалось. Преобладали гипокINETические формы кататонических расстройств, представленные крайней степенью идеомоторной заторможенности с эпизодами застываний, а также преходящими явлениями каталепсии. В значительной степени были выражены немоторные кататонические симптомы, такие как эпизоды мутизма, явления активного и пассивного негативизма. По минованию острого состояния на первый план выходили дефицитарные расстройства. В период ремиссии зачастую отмечались поведенческие нарушения, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, чего не отмечалось в предшествующей подгруппе.

При периодической кататонии доминирующей в клинической картине была онейроидно-кататоническая симптоматика. Диагностически данная рубрика соответствовала кататонической шизофрении с приступообразным типом течения. Средний возраст на момент обследования составил $27,40 \pm 4,43$ лет, средний возраст дебюта психического заболевания — $24,76 \pm 4,74$ года, средняя

длительность заболевания — $6,88 \pm 3,76$ лет, средняя длительность госпитализации — $162,12 \pm 58,96$ дней.

Заболевание носило приступообразный характер с ремиссиями высокого качества. При оценке постпроцессуальных изменений были зафиксированы либо явления незначительной общей астенизации, либо констатировалось наличие интермиссий. Было зафиксировано значительное число нелекарственных ремиссий. Обострения развивались остро, в течение часов либо нескольких дней. В период развития приступа фиксировались аффективные расстройства, преимущественно в виде смешанных аффективных состояний. В дальнейшем отмечалось быстрое нарастание кататонической симптоматики с развитием онейроидного помрачения сознания. Кататонические расстройства носили «гармоничный» характер: преобладающими были явления кататонического ступора с мутизмом, активным и пассивным негативизмом, восковой гибкостью, соматоневрологическими проявлениями кататонического синдрома. Течение кататонии приближалось к традиционным литературным описаниям. На фоне терапии кататоническая симптоматика подвергалась быстрой редукции, после чего на первый план в клинической картине выходили аффективно-бредовые расстройства. У значительного числа пациентов каких-либо характерных для шизофрении симптомов не отмечалось, после купирования онейроидно-кататонического состояния симптоматика была представлена классическими маниакально-бредовыми, либо депрессивно-бредовыми расстройствами. Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день диагностически они могли бы быть расценены в рамках шизоаффективной либо чисто аффективной патологии. Резидуальных кататонических расстройств не отмечалось, присутствие кататонической симптоматики ограничивалось острым периодом заболевания. Таким образом, динамика состояния соответствовала традиционным представлениям о течении острых аффективно-бредовых психозов с характерной этапностью состояния.

Кататония на фоне экзогенных вредностей. Этиологическими факторами являлись инфекционные заболевания, тяжелые черепно-мозговые травмы, общесоматические заболевания в период декомпенсации. Средний возраст на момент госпитализации составил $32,92 \pm 5,86$ лет, средний возраст дебюта заболевания — $28,20 \pm 7,75$ лет, средняя длительность заболевания — $7,04 \pm 2,18$ лет, средняя длительность нахождения в стационаре — $81,65 \pm 25,37$ дней.

Структура кататонических расстройств носила неоднородный характер. Наблюдались как явления кататонического ступора, так и кататонического возбуждения. Кататонические проявления носили синдромально незавершенный, атипичный характер. Помимо отрывочности симптоматики, отсутствия в большинстве случаев завершенного кататонического синдрома, данные состояния характеризовались ундулирующим течением ка-

татонических расстройств. В ряде ситуаций их выраженность была напрямую связана со степенью компенсации соматической патологии. Не встречались случаи онейроидно-кататонических состояний, психомоторные расстройства не сопровождались признаками нарушения сознания.

Длительность кататонической симптоматики варьировала в зависимости от общесоматического состояния. Наряду с затяжными кататоническими психозами отмечались многочисленные случаи одномоментной редукции кататонической симптоматики на фоне терапии. Резидуальная кататоническая симптоматика имела место при затяжном течении психозов и возникала на фоне психоорганического синдрома различной степени выраженности. Она была представлена стереотипиями, вербигерациями, персеверациями, стертыми явлениями негативизма. В случае же одномоментного «выхода» из психоза какой-либо остаточной кататонической симптоматики выявлено не было.

Проводя сравнительный анализ имеющихся расстройств в различные временные промежутки, можно сделать следующее заключение: внешние аспекты, связанные с развитием заболевания, а также условиями его протекания, основные социодемографические характеристики пациентов, по результатам сравнения, существенного влияния на представленность кататонической симптоматики и течение заболевания не оказывали. Аспекты, касающиеся лекарственного патоморфоза психических расстройств, обсуждаются ниже, однако они не объясняют изменения встречаемости различных форм заболевания, а также характеристики манифестных психотических приступов, предшествовавших терапевтическим интервенциям.

Главным отличием в течение острых онейроидно-кататонических приступов в текущей группе пациентов являлся распад целостной срезовой и динамической структуры приступа. Как и в случае с архивными данными, течение заболевания у больных носило приступообразный характер, не сопровождалось наличием выраженных постпроцессуальных изменений. Развитие психотического приступа также носило последовательный характер, однако уже на начальных этапах проявлялись черты атипичности психотического состояния. На высоте приступа феноменологическая целостность кататонического ступора также прослеживалась далеко не во всех случаях. При оценке характера редукции кататонических расстройств также была выявлена значительная гетерогенность динамической составляющей приступа. Последовательность исчезновения симптомов носила хаотичный, не подчиняющийся каким-либо закономерностям характер.

Онейроидный компонент приступа имел выраженную вариацию. В большинстве случаев, несмотря на общую тяжесть приступа и выраженность кататонических нарушений, не было оснований говорить об очерченном онейроидном помрачении сознания. В отличие от характерной для онейроидного помрачения сознания аутопси-

хической деперсонализации, зачастую изменений самосознания у пациентов в такой период не наблюдалось. Психотические переживания ограничивались фиксацией измененности окружающей обстановки, зачастую даже не сопровождались какой-либо бредовой интерпретацией. Таким образом, можно было наблюдать выраженную диссоциацию между развитием аффективно-бредовой и кататонической части приступов.

При оценке кататонической симптоматики в рамках непрерывно текущих форм заболевания также были выявлены изменения. Преобладающими у данной категории пациентов в обеих группах являлись гипокINETические расстройства, однако, профиль симптомов значительно отличался. Кататонический ступор носил синдромально незавершенный характер, периоды снижения двигательной активности носили кратковременный характер, в остальное время состояние определялось отсутствием речевого контакта. Характерные для кататонического ступора явления негативизма, каталепсии и т.п. также не прослеживались. В других случаях монотонная стереотипная непродуктивная активность сопровождалась мутизмом с транзиторными периодами каталепсии. Одновременно был представлен широкий спектр кататонических симптомов, не имеющих внутри себя единого, цельного вектора, определяющего состояние больного. Такой же характер носили и динамические свойства приступов. Вместо последовательной смены либо редукции симптомов отмечалось хаотичное чередование различных кататонических образований, за которым также не прослеживалось структурной цельности. В обеих группах отмечалась значительная выраженность резидуальной кататонической симптоматики.

В группе архивных наблюдений отмечалась значительно большая длительность госпитализаций. В основе этого, вероятно, лежат как общий патоморфоз психических расстройств, сопровождающийся все большим смещением психотических состояний в сторону аффективного регистра, так и видоизменяющиеся подходы к терапии. Значимым фактором может являться широкое использование антипсихотических препаратов атипичного ряда, в силу своих фармакологических свойств не вызывающих самостоятельно индукции и утяжеления кататонической симптоматики в той же мере, что и антипсихотические препараты первого поколения, а также обладающих собственным нормотимическим действием.

При оценке терапии в рамках ретроспективно проанализированных случаев можно отметить повсеместное использование антипсихотической терапии в качестве единственного метода лечения. В зависимости от структуры состояния использовались низкопотентные антипсихотические препараты, либо их комбинация с высокопотентными. Предположительно, именно проведение антипсихотической монотерапии являлось одним из важных факторов, обуславливающих низкий ответ на лечение и высокую длительность госпитализаций.

Обращает на себя внимание значительно большая длительность лечения у пациентов, переносящих приступообразные кататонические состояния, что противоречит традиционным представлениям об их благоприятном течении. Исходя из имеющихся данных медицинской документации, складывается впечатление о значительном весе аффективных расстройств в рамках рассматриваемых приступообразных состояний, большая часть случаев являлась, по сути, психотическими состояниями шизоаффективной либо аффективно-бредовой структуры. Вероятной причиной этого являлись как недостаточная эффективность купирующего и профилактического действия терапии, так и, возможно, непосредственное влияние антипсихотических препаратов на углубление кататонических расстройств. Таким образом, потенциально благоприятные состояния, в силу ограниченности фармакологического арсенала, протекали значительно тяжелее, чем это можно видеть в настоящее время.

Выводы

Сравнение с архивными данными показывает, что кататоническая симптоматика претерпела значительные изменения — в большинстве текущих наблюдений она была представлена атипичными, структурно неформленными симптомокомплексами, не имеющими единого динамического стереотипа развития. Данные явления также иллюстрируют нарастающую атипичность психических расстройств. Часто наблюдаемая кататоническая симптоматика в рамках аффективной патологии связана, в том числе, и с существенным пересмотром диагностических рамок как кататонических, так и аффективных расстройств. При оценке длительности перенесенных психотических состояний выявлено снижение длительности нахождения пациентов, переносящих кататонические состояния, в стационаре, в основе чего, как можно предположить, лежит терапевтический патоморфоз, связанный с постепенным расширением использования для лечения кататонической симптоматики бензодиазепинов.

Литература / References

1. Авруцкий Г.Я., Вовин Р.Я., Личко А.Е., Смулевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. — Л.: Медицина. — 1975. — 311 с. [Avrutskiy G.Ya., Vovin R.Ya., Lichko A.E., Smulevich A.B. Biologicheskaya terapiya psichicheskikh zabolevanij. L.: Medicina. — 1975. — 311 p. (In Russ)]
2. Двирский, А.Е. Роль генотипических факторов в клинических проявлениях, патоморфозе и социально-трудовой реадaptации при шизофрении: автореф. дис. д-ра. мед. наук. — М. — 1985. — 49 с. [Dvirskij A.E. Rol' genotipicheskikh faktorov v klinicheskikh proyavleniyah, patomorfoze i social'no-trudovoj readaptacii pri shizofrenii: avtoref. dis. d-ra. med. nauk. — M. — 1985. — 49p. (In Russ)]
3. Пападопулос Т.Ф. Психопатология депрессий при маниакально-депрессивном психозе и шизоаффективных психозах. — Вопросы клиники, психопатологии, терапии. — М.: Базель. — 1970. — С.81–89. [Papadopoulos T.F. Psihopatologiya depressij pri maniakal'no-depressivnom psichoze i shizoaffectivnyh psichozah. — Voprosy kliniki, psihopatologii, terapii. — M.: Bazel. — 1970. — P. 81–89. (In Russ)]
4. Смулевич А.Б. Депрессии и шизофрения. — Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — №4. — С.4–13. [Smulevich A.B. Depressii i shizofreniya. — Zhurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2003; 4:4–13. (In Russ)]
5. Geddes J., Mercer G., Frith C., MacMillan F., Owens D. & Johnstone E. Prediction of Outcome Following a First Episode of Schizophrenia: A Follow-up Study of Northwick Park First Episode Study Subjects. *British Journal of Psychiatry*. 1994; 165(5):664–668. doi:10.1192/bjp.165.5.664
6. van der Heijden FM, Tuinier S, Arts NJ, Hoogendoorn ML, Kahn RS, Verhoeven WM. Catatonia: disappeared or underdiagnosed? *Psychopathology*. 2005; 38(1):3–8. doi: 10.1159/000083964
7. Oulis P, Lykouras L. Prevalence and diagnostic correlates of DSM-IV catatonic features among psychiatric inpatients. *Journal of Nervous & Mental Diseases*. 1996; 184(6):378–379. doi: 10.1097/00005053-199606000-00010

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». E-mail: nezn@bekteterev.ru

Кузнецов Арсений Васильевич — очный аспирант кафедры психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». E-mail: arseny.mailbox@gmail.com

Предикторы развития интернет-аддикции: анализ психологических факторов*

Трусова А.В.^{2,4}, Гречаный С.В.³, Солдаткин В.А.⁸, Яковлев А.Н.⁹, Илюк Р.Д.², Чупрова Н.А.¹, Николишин А.Е.¹, Понизовский П.А.¹, Кибитов А.А.¹⁰, Вантей В.Б.⁹, Громыко Д.И.², Долгих Н.Н.⁹, Ерофеева Н.А.², Ильичев А.Б.³, Магомедова Е.А.⁸, Нечаева А.И.², Пашкевич Н.В.⁹, Поздняк В.В.³, Семенова Ю.С.², Сидоров А.А.⁸, Ханыков В.В.¹, Хуторянская Ю.В.³, Крупицкий Е.М.^{2,7}, Шмуклер А.Б.¹, Егоров А.Ю.^{4,5,6}, Кибитов А.О.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского,

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет,

⁵ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук,

⁶ Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,

⁸ Ростовский государственный медицинский университет,

⁹ Липецкий областной наркологический диспансер,

¹⁰ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Резюме. В статье представлены результаты изучения индивидуально-психологических факторов, потенциально значимых для развития Интернет-зависимости (ИЗ), проведенного в рамках реализации российского междисциплинарного исследовательского проекта по выявлению системы маркеров высокого риска развития ИЗ. На основании полученных данных определена модель психологических предикторов ИЗ, включающая в себя личностные характеристики — высокую импульсивность планирования (как отсутствие предусмотрительности и способности следовать планам на будущее) и низкую самонаправленность (согласно психобиологической модели личности Клонинджера, отражающую недостаток осознания собственных возможностей и ограничений, отсутствие целеустремленности и ответственности). Дополнительно в число психологических предикторов вошел показатель психотравмирующего опыта детства, связанного с проживанием в сообществе с высоким уровнем насилия. Мужской пол также включен в одну из окончательных моделей как фактор риска развития ИЗ. Полученные результаты могут быть положены в основу разработки целенаправленных программ психологической помощи и профилактики ИЗ, направленных на улучшение конкретных характеристик тормозящего контроля и развитие самосознания.

Ключевые слова: интернет-зависимость, нехимические аддикции, предикторы интернет-зависимости, импульсивность, личностные черты, детский психотравмирующий опыт.

Internet addiction predictors: analysis of psychological factors

Trusova A.V.^{2,4}, Grechany S.V.³, Soldatkin V.A.⁸, Yakovlev A.N.⁹, Ilyuk R.D.², Chuprova N.A.¹, Nikolishin A.E.¹, Ponizovskiy P.A.¹, Kibitov A.A.¹⁰, Vantej V.B.⁹, Gromyko D.I.², Dolgih N.N.⁹, Erofeeva N.A.², Ilichev A.B.³, Magomedova E.A.⁸, Nechaeva A.I.², Pashkevich N.V.⁹, Pozdnyak V.V.³, Semenova Y.S.², Sidorov A.A.⁸, Khanykov V.V.¹, Khutoryanskaya J. V.³, Krupitsky E.M.^{2,7}, Shmukler A.B.¹, Egorov A.Yu.^{4,5,6}, Kibitov A.O.^{1,2}

¹ Serbsky National Medical Research Centre on Psychiatry and Addictions,

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,

⁴ Saint Petersburg University,

⁵ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences,

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

⁷ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

⁸ Rostov State Medical University,

⁹ Lipetsk Regional Addiction Hospital,

¹⁰ Lomonosov Moscow State University,

Summary. The article presents the results of a study of individual psychological factors that are potentially significant for the development of Internet addiction (IA), carried out as part of the Russian interdisciplinary research project to identify a system of high-risk markers for developing IA. As a result of the analysis, a model of psychological predictors of IA was obtained, which includes personality characteristics — high nonplanning impulsiveness (as a lack of forethought and ability to follow future plans), and low self-direction (concerning to Cloninger's psychobiological model of personality). Additionally, childhood experiences of living in a community with a high level of violence were included in the model as one of the psychological

*Исследование проводится при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-22079.

predictors. The male gender also entered one of the final models as a risk factor for the development of IA. The results can be used as the basis for the development of targeted psychological assistance programs and preventive measures aimed at improving the specific characteristics of inhibitory control and the development of self-awareness. This research study was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant, project № 18-29-22079.

Keywords: Internet addiction, non-chemical addiction, predictors, impulsiveness, personality traits, adverse childhood experiences.

Несмотря на то, что развитие Интернета и использующих его технологий является безусловно позитивным, в сфере мирового общественного здравоохранения растет обеспокоенность его проблемным использованием (Problem Usage of Internet) и ростом Интернет-зависимости (ИЗ). Эти состояния в целом характеризуются ухудшением социального и личностного функционирования, а также ассоциированы с рядом нарушений физического и психического здоровья.

На данный момент очевидно, что необходимы дополнительные исследования в отношении определений проблемного использования Интернета и Интернет-зависимости. Наблюдаются существенные дефициты в отношении валидизированных диагностических инструментов, оценки распространенности, исследовании клинических и нейробиологических характеристик, социально-экономических последствий и эмпирически подтвержденных эффективных вмешательств и профилактических подходов. Также необходимо изучить потенциальные культурные различия в масштабах и характеристиках этих расстройств. В рамках проекта «Горизонт 2020» (Horizon 2020) в Евросоюзе была разработана программа Европейского сотрудничества в науке и технологиях (European Cooperation in Science and Technology/COST), в которой участвуют исследователи и практики, работающие с различными поведенческими нарушениями — импульсивными, компульсивными и аддиктивными. Задачами этого проекта является продвижение кросскультурных и междисциплинарных исследований в области проблемного использования Интернета и ИЗ по всей Европе и за ее пределами. В опубликованном Манифесте для европейской исследовательской сети проблемного использования Интернета (Manifesto for a European research network into Problematic Usage of the Internet) описываются девять важнейших и достижимых исследовательских приоритетов, определенных научным сообществом, которые необходимы для углубления понимания проблемного использования Интернета и ИЗ с целью выявления уязвимых лиц для раннего вмешательства. Одним из таких приоритетов является уточнение возможной роли генетических факторов и особенностей личности в различных формах проблемного использования Интернета и ИЗ [11].

По данным эпидемиологической оценки, распространенность ИЗ в среднем составляет от 1% до 18% [8, 14], при этом в США и в Европе ее рас-

пространенность меньше, чем в странах Восточной Азии (Китай, Южная Корея и др.) [14, 15, 17].

Отдельные работы, посвященные эпидемиологии ИЗ в России, показывают схожую картину. Анализ распространенности ИЗ среди московских подростков показал, что она присутствует у 4,3% обследованных, а 29,3% находятся в группе риска [5]. ИЗ выявлена у 12% из 527 обследованных студентов университетов в г. Уфе, Республика Башкирия [1]. Мониторинг 16 574 учащихся средней школы показал, что 89% мальчиков и 64% девочек играют в компьютерные игры, в то время как каждый третий мальчик и каждая пятая девочка входят в группу риска ИЗ [6].

В отсутствии систематизации различных вариантов ИЗ и ясного описания структуры отдельных аддиктивных феноменов и диагностических критериев, в настоящее время нет возможности формальной диагностики ИЗ на уровне определения клинического диагноза, что создает значительные проблемы при проведении исследований популяционного уровня, в том числе клинко-психологических и генетических.

В настоящее время изучение феномена ИЗ проводится с использованием психометрических шкал, которые позволяют оценить наличие или высокий риск наличия ИЗ без постановки клинического диагноза. Наиболее адекватной и применимой в РФ является Шкала Интернет-зависимости Чена» (Chinese Internet Addiction Scale, CIAS) [4, 9].

ИЗ выявляется преимущественно среди молодой части населения — у старших подростков и молодых взрослых. Принято считать, что фактором риска развития ИЗ являются специфические особенности функционирования центральной нервной системы, имеющие высокий уровень генетического контроля и проявляющиеся как своеобразный психологический паттерн [3]. При возможности нелимитированного использования Интернета лица с такими особенностями быстро переходят к болезненному и патологическому его использованию — формируется болезнь зависимости от Интернета. Отсутствие медицинской помощи и адекватной персонализированной терапии, в особенности у лиц молодого возраста, может приводить к существенным и очень тяжелым последствиям для индивидуума в психической, соматической и социальных сферах. Персонализированные варианты профилактики в этой возрастной группе наиболее эффективны и могут значительно снизить заболеваемость и сдерживать проявления генетического риска.

Поиск достоверных предикторов формирования заболевания — важнейшая задача предиктивной медицины, решение которой позволяет осуществлять персонализированный подход к профилактике. В случае, когда определены валидные комплексные генетические и психологические маркеры ИЗ, появляется возможность активной личностно-ориентированной медицинской профилактики на индивидуальной основе. Очевидно, что наиболее значимые результаты в этом направлении могут быть получены в результате междисциплинарных исследований для поиска, выявления и валидации системы комплексных молекулярно-генетических и психологических маркеров высокого риска развития Интернет-зависимости.

В статье представлены данные российского междисциплинарного исследовательского проекта по выявлению системы маркеров высокого риска развития ИЗ, характеризующие индивидуально-психологические факторы, потенциально значимые для развития ИЗ.

Материал и методы

Был проведен набор участников исследования в две основные изучаемые группы: индивидуумы с наличием интернет-зависимости (группа ИЗ, 44 человека) и здоровые индивидуумы без признаков ИЗ (контрольная группа, 120 человек).

Рекрутмент. В связи с трудностями адекватного набора лиц с ИЗ (низкая обращаемость, отсутствие специализированных медицинских учреждений, низкая выявляемость) набор участников в рамках национального мультицентрового исследования проводили в пяти Центрах исследования: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского (Москва); ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург); ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург); ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону); ГОБУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер» (Липецк).

Набор контрольной группы здоровых индивидуумов проводили с участием добровольцев (студенты ВУЗов, ординаторы, медицинские работники) в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского (Москва), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург), ГОБУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер» (Липецк).

Набор группы с ИЗ проводили во всех Центрах исследования. Основная часть участников с ИЗ набиралась в Центрах с использованием различных вариантов консультативной и профилактической работы.

В ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург) часть группы ИЗ была сформирована при скрининге здоровых лиц: если участник набирал более 65 баллов по шкале CIAS,

его относили к группе с ИЗ вне зависимости от наличия жалоб и обращений за помощью.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону): при обращении к сотрудникам кафедры за помощью (чаще — по инициативе родных), в связи с проблемами, ассоциированными с использованием интернета, а также обращение по рекомендации педагогов школы. Кафедрой проведен цикл повышения квалификации для педагогов и психологов СУЗов и ВУЗов Ростова-на-Дону на тему «Профилактика аддикции в молодежной среде», после чего возникли обращения по инициативе сотрудников образовательных учреждений, как правило, обеспокоенных снижением академической успеваемости учащегося из-за невозможности прекращения использования гаджетов.

ГОБУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер» (Липецк). Информация об исследовании была размещена в поликлинике наркологического диспансера, среди студентов политехнического университета, а также в частных медицинских организациях и психологическом центре. Группа формировалась за счет самостоятельно обратившихся лиц (в наркологический диспансер, к психологу по месту учебы, лица, проявившие интерес к исследованию без запроса на получение помощи).

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва). Все лица, вошедшие в группу ИЗ, изначально обращались в Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» за консультативной амбулаторной помощью в связи с проблемами, вызванными чрезмерным времяпрепровождением за компьютерными играми, что, как правило, сопровождалось эмоциональными и поведенческими расстройствами. Все обращения были инициированы родителями пациентов, в то время, как у самих пациентов критическое отношение к злоупотреблению компьютерными играми отсутствовало, несмотря на выраженные признаки дезадаптации (отчисление из ВУЗа, отсутствие постоянного места работы, пребывание на иждивении у родителей).

ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург). Набор в группу ИЗ осуществлялся через колл-центр консультативного отделения, где была представлена информация о том, что сотрудники отделения терапии больных с аддиктивной патологией осуществляют консультативную помощь проблемным Интернет-пользователям. Все пациенты обратились за помощью по настоянию родственников.

Процедуры и мероприятия исследования для всех участников были идентичны. Проведение исследования было одобрено Независимым этическим комитетом на базе НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, участники исследования давали свое информированное добровольное согласие на включение в исследование. При включении в исследование все участники проходили очное скрининговое обследование с помощью краткого международного нейропсихиатрического опросника MINI

на соответствие критериям включения\невключения в выборку здоровых респондентов.

Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола европейского происхождения в возрасте от 16 до 30 лет включительно.

2. Для здорового контроля: а) отсутствие диагнозов психического заболевания и болезни зависимости на основании полуструктурированного интервью MINI; б) количество баллов по шкале CIAS не более 64, что соответствует минимальному и среднему риску развития интернет-зависимости.

3. Для индивидуумов с интернет-зависимостью: а) отсутствие диагнозов психического заболевания на основании полуструктурированного интервью MINI; б) количество баллов по шкале CIAS 65 и более, что соответствует наличию интернет-зависимости.

4. Участник исследования должен понимать суть исследования и подписать информированное добровольное согласие на включение в исследование, являться благонадежным и готовым выполнять все процедуры исследования.

Критерии не включения:

1. Сопутствующий диагноз психического расстройства, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00-09 и F20-29.

2. Эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (единичные простые фебрильные судороги — судороги без признаков фокальности, продолжительностью не более 15 минут, не связанные с инфекционным заболеванием ЦНС или тяжелым метаболическим нарушением).

3. Анамнез участника содержит информацию об органическом заболевании головного мозга — тяжелая травма, острое нарушение кровообращения головного мозга или инфекционном заболевании ЦНС с устойчивым неврологическим расстройством (фокальным или диффузным), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации.

4. Участник с положительным установленным ВИЧ-статусом.

Процедуры и мероприятия исследования выполняли: врач-психиатр, врач психиатр-нарколог, медицинский психолог.

Психометрические инструменты. Для оценки проявлений интернет-зависимости использовалась шкала интернет-зависимости Чена (Chen Internet Addiction Scale, CIAS) в адаптации В.Л. Малыгина с соавт. Шкала CIAS включает в себя 5 субшкал: 1) шкала компульсивных симптомов; 2) шкала симптомов отмены; 3) шкала толерантности; 4) шкала внутриличностных проблем и проблем, связанных со здоровьем; 5) шкала управления временем. Помимо общего показателя шкалы CIAS и пока-

зателей этих субшкал, подсчитываются вспомогательные интегральные показатели, отражающие ключевые симптомы интернет-зависимости и ее негативные последствия.

Для оценки влияния психотравмирующих событий детства использовались 2 инструмента — международный опросник неблагоприятного детского опыта (Adverse Childhood Experiences International Questionnaire, ACE-IQ) в переводе Е.А. Катан с соавт., а также опросник детской травмы (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ). Оба опросника (ACE-IQ и CTQ) измеряют 5 видов плохого обращения в детстве: эмоциональное, физическое и сексуальное насилие, а также эмоциональное и физическое пренебрежение.

Для оценки личностных характеристик были использованы опросник темперамента и характера Клонинджера (Temperament And Character Inventory, TCI), вариант со 125 вопросами (TCI-125) в адаптации С.Н. Ениколопова, а также краткая версия пятифакторного опросника личности TIPI Гослинга с соавт., в адаптации А.С. Сергевой (TIPI-RU).

Оценка импульсивности проводилась с помощью шкалы Баррата (Barratt Impulsiveness Scale; BIS-11) в русскоязычной адаптации С.Н. Ениколопова, при анализе отдельных факторов использовалась факторная структура в версии Patton с соавт. (1995).

Дополнительно проводилась оценка факторов мотивации социального взаимодействия с помощью шкалы социальной тревожности Либовица (Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS) и краткая версия шкалы страха негативной оценки (Brief Fear of Negative Evaluation Scale-Revised, BFNES-R) в адаптации И.В. Григорьевой и С.Н. Ениколопова, оценка факторов эмоциональной саморегуляции с помощью опросника эмоциональной регуляции Gross и John (Emotion Regulation Questionnaire, ERQ) в переводе и адаптации А.А. Панкратовой и Д.С. Корниенко, оценка агрессивности с помощью опросника Басса — Перри (The Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ) в адаптации С.Н. Ениколопова и Н.П. Цибульского. Также при помощи методики PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) в русскоязычной адаптации Е.Н. Осина изучалась общая позитивная и негативная эмоциональность как фактор поведенческой активации.

Методы математико-статистического анализа. Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения описывались средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), дискретные переменные и упорядоченные данные — медианой, 1-3 квартилями ($Md[Q1;Q3]$). Межгрупповое сравнение шкальных оценок с осуществлялось при помощи двустороннего двухвыборочно-го критерия Манна-Уитни (U-статистика). Интенсивность ассоциации между переменными оценивалась коэффициентом корреляции Спирмена. Связь между категориальными переменными изучалась критерием хи-квадрат.

Поиск переменных-кандидатов для прогнозирования значения зависимой переменной осуществлялся при помощи «Случайного леса» (1000 переывборок, вероятность ошибки первого рода (p) 0,005). После отбора наиболее важных показателей, строились логистические регрессии с упорядоченным выбором, которые различались связующей функцией (link) и способом разбиения зависимой переменной (threshold). В последующем производился отбор наиболее информативных переменных на основе информационного критерия Акаике (AIC) и критерия Шварца (BIC). Качество бинарной классификации оценивалось с помощью кривой ошибок (она же рабочая характеристика приемника, ROC-curve). Оптимальные значения высчитывались бутстрепом (2000 переывборок, 95% доверительный интервал). Также использовалась логистическая регрессия с оценкой чувствительности и специфичности и расчетом AUC. Нулевые гипотезы отклонялись при $p < 0,05$. Расчёты проводились на языке программирования R v3.6.1.

Результаты. Общая характеристика выборки. Всего было обследовано 164 чел., из них 44 чел. имели ИЗ (балл по шкале Чена ≥ 65 и/или клинические признаки зависимости, верифицированные врачом-психиатром), 120 чел. составили группу здорового контроля.

В исследование включались люди молодого возраста, средний возраст в обследованных группах различался. В контрольной группе он составил 23,0[22,0;24,0] (Md[Q1;Q3]) года, в группе ИЗ он составил 22,0[18,0;25,0] года ($U=3285,5$, $p=0,015$), однако разница медиан составила всего 1,14 года, что не существенно в контексте нашего исследования.

Соотношение по признаку пола внутри групп не имело значимых различий — 32 женщины (26,7%) в группе здорового контроля и 11 женщин (25,0%), 88 мужчин (73,3%) в группе здорового контроля и 33 мужчины (75,0%) в группе ИЗ соответственно.

Выраженность признаков Интернет-зависимости (итоговый балл по шкале Чена) в группе ИЗ была распределена следующим образом — выраженный уровень у 39 участников (88,6%), умеренный у 5 (11,4%).

В группе здорового контроля не было участников с выраженными признаками ИЗ, 65 участников (54,2%) имели минимальный уровень риска ИЗ по шкале Чена, 55 участников (45,8%) — умеренный.

Анализ половых различий. Для анализа влияния фактора пола был использован регрессионный анализ с комплексными моделями межгруппового сравнения, где пол был указан в качестве ковариаты, т.к. в данном случае одномерный анализ с использованием U-критерия не дает возможности проверки эффекта взаимодействия и аддитивного эффектов.

Модели с независимыми эффектами (без учета фактора принадлежности к группе ИЗ или здорового контроля) показали, что мужчины в це-

лом были менее подвержены страху негативной оценки (BFNES, -0,76(0,31), $p=0,015$), более склонны к физическому выражению агрессии (1,89(0,38), $p<0,001$), но при этом менее гневливы (BPAQ) (-0,61(0,31), $p=0,047$), менее дружелюбны (-2,06(0,40), $p<0,001$), ответственны и добросовестны (-0,93(0,31), $p=0,003$), но более эмоционально стабильны (TIPI) (0,69(0,31), $p=0,027$), чаще сталкивались с физическим насилием в детстве (0,78(0,30), $p=0,010$) и (1,23(0,32), $p<0,001$) (ACE IQ), но реже — с сексуальным насилием (CTQ) (-2,61(1,13), $p=0,021$).

Модели с учетом взаимодействия фактора пола и фактора группы показали, что мужчины с ИЗ менее склонны к физическому выражению агрессии (BPAQ) (-3,18(0,73), $p<0,001$), чем женщины, при том, что по выборке в целом у мужчин уровень склонности к физической агрессии был выше, чем у женщин. В группе лиц с ИЗ мужчины имели ниже уровень общей агрессивности (BPAQ) (-1,52(0,70), $p=0,031$), чем женщины с ИЗ. Мужчины с ИЗ были гораздо более дружелюбны, чем женщины (TIPI) (2,49(0,71), $p<0,001$), при этом по выборке в целом у мужчин уровень дружелюбия был ниже, чем у женщин. Мужчины с ИЗ были более, чем все остальные участники, склонны к избеганию социального взаимодействия (LSAS) (1,33(0,68), $p=0,053$). Также мужчины с ИЗ чаще, чем все остальные участники, сталкивались с физическим насилием в детстве (2,61(0,83), $p=0,002$), хотя общий показатель травматичного детского опыта у них был ниже (CTQ) (-2,07(0,75), $p=0,006$).

Анализ дополнительных интегральных показателей шкалы Чена с учетом пола как ковариаты показал, что у мужчин с ИЗ по сравнению с женщинами менее выражены ключевые симптомы ИЗ (-1,79(0,77), $p=0,020$) и общая выраженность симптомов ИЗ (CIAS) (-1,55(0,76), $p=0,043$).

Анализ значения индивидуально-психологических показателей как предикторов ИЗ. При сравнении данных лиц с ИЗ и здорового контроля был получен ряд различий в выраженности индивидуально-психологических характеристик, в том числе показателей социальной тревожности, агрессивности, импульсивности, ряда личностных черт, опыта переживания психотравмирующих событий в детском возрасте и др.

Оценка важности предсказания принадлежности к группе (ИЗ или здоровый контроль) проводилась по всем недублирующимся переменным. Отобранные значения представлены в таблице 1.

Представленные в таблице 1 показатели были отобраны как предикторы в изначальную модель логистической регрессии, но не вошли в последующие линейные модели, что может свидетельствовать о наличии неоднозначных/нелинейных связей между этим параметрами и ИЗ, а также частично быть связано с погрешностями измерения (например, для оценки личностных свойств в пятифакторной модели может быть недостаточно краткого опросника TIPI).

Таблица 1. Изначальная модель логистической регрессии, отобранные предикторы
Table 1. Initial logistic regression model, selected predictors

Показатель	Decision	mean	med
Методика ШПАНА/PANAS — общая эмоциональная позитивность	Confirmed	3,0 (1,1)	3,0 [2,2;3,7]
Шкала Баррата BIS — импульсивность планирования	Confirmed	11,5 (1,0)	11,4 [10,8;12,1]
Шкала Баррата BIS — двигательная импульсивность	Confirmed	8,1 (1,0)	8,1 [7,4;8,8]
Шкала BFNES — страх негативной оценки	Confirmed	3,2 (1,1)	3,2 [2,4;3,9]
Краткий опросник личностных черт TIPI — добросовестность	Confirmed	10,2 (1,0)	10,2 [9,6;10,9]
Краткий опросник личностных черт TIPI — открытость опыту	Confirmed	3,6 (1,0)	3,6 [3,0;4,3]
Опросник личностных черт Клонинджера TCI — самонаправленность	Confirmed	5,1 (1,1)	5,1 [4,4;5,8]
Опросник личностных черт Клонинджера TCI — Трансцендентность Я	Confirmed	5,2 (1,0)	5,2 [4,5;5,9]
Опросник детского психотравмирующего опыта ACE IQ — общественное насилие	Confirmed	3,1 (1,1)	3,1 [2,4;3,9]
Возраст	Confirmed	18,0 (1,0)	18,0 [17,4;18,7]

Таблица 2. Сравнение линейных моделей по отобранным предикторам
(Table 2. Comparison of linear models by selected predictors)

Показатель	full	one	two
Здоровый контроль ИЗ	5,19(3,51)[p=0,140]	6,74(2,34) [p=0,004]	2,43(1,70)[p=0,153]
Возраст	-0,07(0,08)[p=0,404]	NA	NA
Шкала BFNES — страх негативной оценки	0,02(0,02)[p=0,454]	NA	NA
Шкала Баррата BIS — двигательная импульсивность	0,17(0,07)[p=0,025]	0,19(0,07) [p=0,007]	NA
Шкала Баррата BIS — импульсивность планирования	0,19(0,06)[p=0,002]	0,20(0,06) [p<0,001]	0,22(0,05)[p<0,001]
Краткий опросник личностных черт TIPI — добросовестность	-0,09(0,19)[p=0,648]	NA	NA
Краткий опросник личностных черт TIPI — открытость опыту	-0,05(0,21)[p=0,817]	NA	NA
Методика ШПАНА/PANAS — общая эмоциональная позитивность	-0,00(0,03)[p=0,921]	NA	NA
Опросник детского психотравмирующего опыта ACE IQ — общественное насилие	0,72(0,19)[p<0,001]	0,74(0,19) [p<0,001]	0,52(0,16)[p=0,001]
Опросник личностных черт Клонинджера TCI — самонаправленность	-0,09(0,07)[p=0,182]	-0,12(0,05) [p=0,018]	-0,15(0,05)[p=0,002]
Опросник личностных черт Клонинджера TCI — Трансцендентность Я	0,04(0,08)[p=0,593]	NA	NA
Мужской пол	1,29(0,63)[p=0,039]	1,23(0,59) [p=0,036]	NA
edf	12,0	6,0	4,0
logLik	-61,9	-62,7	-68,5
AIC	147,7	137,4	145,1
BIC	184,9	156,0	157,5
df.residual	152,0	158,0	160,0

Все отобранные показатели и пол входили в полную модель (full) и сравнивались с моделью без предикторов (null). В ходе перебора всех возможных связующих функций и подходов к метрике зависимой переменной наиболее оптимальной (BIC и AIC минимальны) была признана модель loglog (модель дискретных пропорциональных рисков). Однако дальнейшее моделирование происходило с использованием логит-преобразования, т.к. преимущества использования loglog минимальны, а интерпретация данных в терминах log (отношения шансов) воспринимается проще при задаче отнесения к какой-либо группе.

Референтное значение — группа контроль. Трактовка коэффициентов регрессии обычная. Среди полученных моделей самая информационно насыщенная (по BIC, AIC) модель one, самая экономная — модель two. В таблице 3 приведено сравнение AUC под площадью классификации

и оптимальные значения по чувствительности и специфичности (в скобках CI). Проверка гипотезы о разности между площадями не проводилась т.к. из CI видно, что они все друг друга перекрывают (p-value заведомо больше 0,05).

Полученные модели графически представлены на рис. 1, оптимальные значения выделены share метками.

Обсуждение результатов. На данный момент принято считать, что аддитивные расстройства имеют многофакторную этиологию, в которой представлены как генетические, так и средовые факторы. Эта точка зрения в научном сообществе распространяется и на ИЗ. Учитывая, что предыдущие исследования других зависимостей показали значительную роль факторов наследственности, можно ожидать, что уязвимость к ИЗ также может быть связана с генетической предрасположенностью.

Таблица 3. Характеристики полученных моделей (Table 3. Characteristics of the resulting models)

model	AUC(95% CI), %	cutpoint	sensitivity	specificity
full	78,6(70,4-86,9)	64.71038	61,4(45,5-75,0)	88,3(82,5-94,2)
one	79,7(72,0-87,5)	72.57405	68,2(54,5-81,8)	79,2(71,7-86,7)
two	82,8(75,4-90,3)	69.34510	75,0(61,4-86,4)	79,2(71,7-85,8)

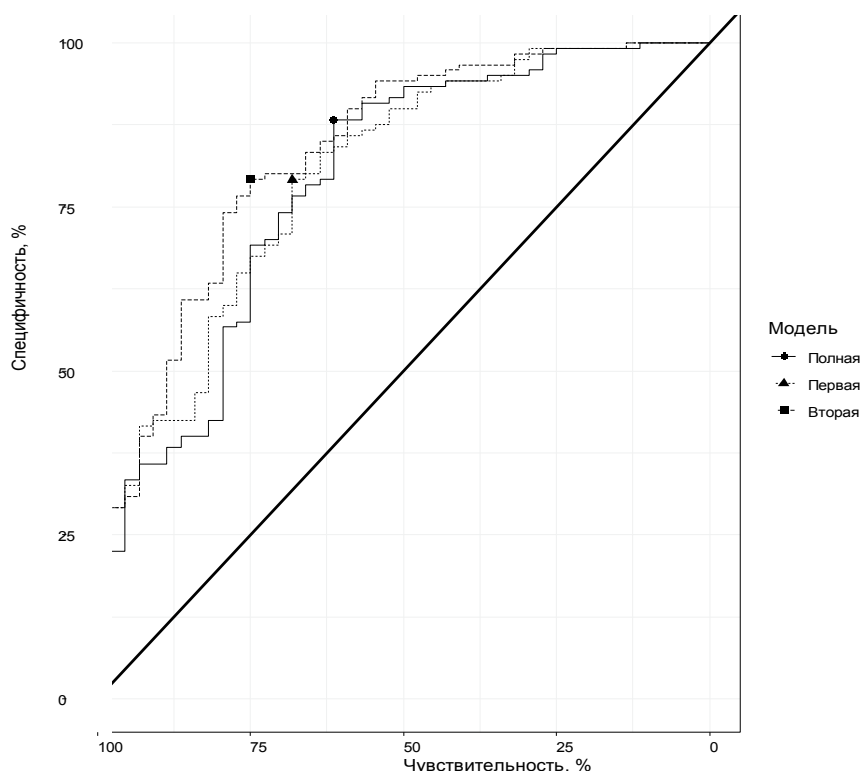


Рис. 1. Характеристики полученных моделей (Fig. 1 Characteristics of the resulting models)
Две полученные модели предикторов — one и two — включают в себя показатели «Импульсивность планирования» шкалы Баррата (BIS), «Общественное насилие» опросника детского психотравмирующего опыта (ACE IQ), «Самонаправленность» опросника личностных черт Клонинджера (TCI) и отличаются только включением фактора мужского пола (модель one).

Проведенный нами сравнительный анализ психологических характеристик выявил множество различий между респондентами с ИЗ и здоровым контролем. Но, помимо фактора принадлежности к мужскому полу и опыта жизни в сообществе, рутинно практикующем насилие (community violence), в окончательные модели психологических предикторов ИЗ вошли две психологические характеристики (импульсивность планирования и самонаправленность) и обе они имеют высокий генетический контроль.

Полученные в данном исследовании результаты относительно роли самонаправленности в формировании ИЗ соответствуют данным некоторых других исследований. Так, в исследовании Hahn et al. (2017) по изучению генетических и средовых факторов риска развития ИЗ было показано, что самонаправленность является одновременно и психологическим фактором риска ИЗ, и имеет высокий генетический контроль (59%) [12].

Импульсивность является многомерным конструктом, отражающим то, насколько люди стремятся и могут реализовать целенаправленное поведение. Различные спектры импульсивности могут включать отсутствие торможения, рискованное принятие решений и отложенное вознаграждение. В целом, импульсивность считается важным фактором в этиологии зависимостей и имеет высокий уровень генетической детерминации [13].

В данном исследовании для оценки импульсивности была использована шкала Баррата, имеющая кроме общего показателя еще три субшкалы: импульсивность внимания, двигательная импульсивность и импульсивность планирования (Patton, 1995). По нашим данным в окончательную модель предикторов ИЗ вошла только импульсивность планирования, что отчасти совпадает с данными одних исследований и противоречит другим.

Например, в исследовании Su-Jiao с соавт. (2019) с использованием аналогичных математических методов на выборке китайских студентов такого же возраста была показана преобладающая роль импульсивности внимания, что не подтвердилось в нашем исследовании [16].

А в исследовании Zonglin с соавт. (2019) также на выборке китайских студентов, но с использованием для анализа данных метода опорных векторов (Support Vector Machine), было показано, что импульсивность планирования является одним из 6 факторов, дающих наилучшую эффективность обнаружения ИЗ (96,32%), наряду с общим показателем импульсивности, показателем самоконтроля, двигательной импульсивности, нейротизма и добросовестности (Conscientiousness) как личностной черты в пятифакторной структуре [18].

Таким образом, вопрос специфичности спектральных характеристик импульсивности в оценке ее роли при формировании проблемного использования Интернета и развитии ИЗ остается открытым.

В обе итоговые модели предикторов с достаточно высоким уровнем значимости вошел пока-

затель опросника детских травм «Общественное насилие» (ACE IQ Community Violence). В недавнем опубликованном обзоре Ewald с соавт. «Переосмысляя аддикции» (2019) подчеркивается важность воздействия хронических психосоциальных стрессоров и физиологических реакций людей на угрожающие стимулы внешней среды, которые активируют нейроэндокринную гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось мозга, что оказывает глубокое воздействие на формирование паттернов аддиктивного поведения, особенно в подростковом возрасте [10].

Опыт проживания в сообществе, в котором распространено насилие, не затрагивающее непосредственно респондента (например, издевательство, драки и стрельба в общественных местах и т.п.), формирует отношение к миру как небезопасному и угрожающему, нестабильному, где насилие может быть случайным и произойти в любой момент с кем угодно. В этом случае очевидно применима трактовка ИЗ как результата бегства от реальности, ухода от агрессивной действительности в более безопасный и позитивный иллюзорный мир.

Различия в двух полученных итоговых моделях определяются значимостью фактора пола — согласно модели опе для мужчин риск развития ИЗ несколько выше (1,23(0,59)[$p=0,036$]). Это сочетается с данными научного обзора, приведенного в Манифесте для европейской исследовательской сети проблемного использования Интернета — в некоторых исследованиях было показано, что риск ИЗ является умеренно наследуемым и, возможно, более сильным у мужчин [11].

Одной из системных теоретических моделей ИЗ является модель I-PACE (Interaction of Person-Affect-Cognition-Execution), предложенная в 2016 г. Brand с соавт. [7]. Эта модель объединяет психологические и нейробиологические находки исследователей в области ИЗ, при этом разделяя собственно предикторы, делающие людей уязвимыми для развития ИЗ, и факторы, выступающие в качестве модераторов и медиаторов в возникновении и поддержании ИЗ. Полученные нами при анализе психологических переменных предикторы ИЗ наряду с генетическими факторами соответствуют основным predisposing характеристикам этой модели. При этом в итоговую модель предикторов, полученную в нашем исследовании, не вошли те психологические характеристики, которые согласно модели I-PACE являются вторичными факторами (например, особенности эмоциональной регуляции, проявления социальной тревожности и др.).

В целом, на современном этапе изучения ИЗ очевидна важность изучения как психологических, так и генетических факторов, которые являются фенотипически связанными, что и планируется реализовать в нашем исследовании в дальнейшем.

Ограничения исследования. Существенным ограничением исследования являются ограниченные размеры групп сравнения. Полученные дан-

ные нуждаются в репликации на когортах большего размера и дальнейшей валидации с использованием независимых выборок. Некоторым ограничением являются также профессиональные характеристики добровольцев группы сравнения: студенты ВУЗов, врачи-ординаторы, медицинские работники.

Заключение. В результате изучения индивидуально-психологических факторов, потенциально значимых для развития Интернет-зависимости (ИЗ), проведенного в рамках реализации российского междисциплинарного исследовательского проекта по выявлению системы маркеров высокого риска развития ИЗ, определена модель психологических предикторов ИЗ, включающая в себя личностные характеристики — высокую импульсивность планирования (как отсутствие предусмотрительности и способности следовать планам на будущее) и низкую самонаправ-

ленность (согласно психобиологической модели личности Клонинджера отражающую недостаток осознания собственных возможностей и ограничений, отсутствие целеустремленности и ответственности). Дополнительно в число психологических предикторов вошел показатель психотравмирующего опыта детства, связанного с проживанием в сообществе с высоким уровнем насилия. Мужской пол также включен в одну из окончательных моделей как фактор риска развития ИЗ. Полученные результаты могут быть положены в основу разработки целенаправленных программ психологической помощи и профилактики ИЗ, направленных на улучшение конкретных характеристик тормозящего контроля и развитие самосознания.

Благодарности. Исследование проводится при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-22079.

Литература/References

1. Бакиров Л.Р. Психометрические показатели Интернет-аддикции у студентов-пользователей компьютером. *Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева*. 2015; 2:94-96. [Bakirov LR. Psychometric indicators of Internet addiction in student computer users. *Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal imeni V.M. Bekhtereva*. 2015; 2:94-96. (In Russ.)]
2. Егоров А.Ю., Чарная Д.И., Хуторянская Ю.В., Павлов А.В., Гречаный С.В. Интернет-зависимое поведение у подростков с психическими расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2018; 4:35-45. [Egorov AY, Charnaya DI, Khutorianskaya YV, Pavlov AV, Grechanyi SV. Internet-dependent behavior in adolescents with mental disorders. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M.Bekhtereva*. 2018; 4:35-45. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-4-35-45>
3. Кибитов А.О., Трусова А.В., Егоров А.Ю. Интернет-зависимость: клинические, биологические, генетические и психологические аспекты. *Вопросы наркологии*. 2019; 3:22-47. [Kibitov AO, Trusova AV, Egorov AY. Internet addiction: clinical, biological, genetic and psychological aspects. *Voprosy narkologii*. 2019; 3:22-47. (In Russ.)]
4. Малыгин В.Л., Феклисов К.А., Искандирова А.С., Антоненко А.А., Смирнова Е.А., Хомерики Н.С. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики. Учебное пособие для студентов факультета клинической психологии по дисциплине специализации «Психологическая коррекция аддиктивного поведения». М.: МГМСУ, 2011. [Malygin VL, Feklisov KA, Iskandirova AS, Antonenko AA, Smirnova EA, Khomeriki NS. Internet-zavisimoe povedenie. Kriterii i metody diagnostiki. Uchebnoe posobie dlya studentov fakul'teta klinicheskoi psikhologii po distsipline spetsializatsii «Psikhologicheskaya
5. Малыгин В.Л., Хомерики Н.С., Антоненко А.А. Индивидуально-психологические свойства подростков как факторы риска формирования Интернет-зависимого поведения. *Медицинская психология в России*. 2015; 1:7. [Malygin VL, Khomeriki NS, Antonenko AA. Individually-psychological qualities of adolescents as risk-factors for development of internet-addictive behaviour. *Med. psihol. Ross*. 2015; 1(30):7].
6. Скворцова Е.С., Постникова Л.К. Распространенность и структура занятий Интернетом среди учащих подростков. *Вопросы наркологии*. 2015; 4:29-40. [Skvortsova ES, Postnikova LK. The prevalence and structure of internet use among adolescent students. *Voprosy narkologii*. 2015; 4:29-40]
7. Brand M, Young KS, Laier C, Wolfing K, Potenza MN. Integrating psychological and neurobiological considerations regarding the development and maintenance of specific Internet-use disorders: an Interaction of Person-Affect-Cognition-Execution (I-PACE) model. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2016; 71:252-266.
8. Cerniglia L, Zoratto F, Cimino S, Laviola G, Amaniti M, Adriani W. Internet Addiction in adolescence: Neurobiological, psychosocial and clinical issues. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017; 76:174-184.
9. Chen SH, Weng LJ, Su YJ, Wu HM, Yang PF. Development of Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study. *Chin. J. Psychol*. 2003; 45(3):279-294. doi: 10.1037/t44491-000
10. Ewald D. R., Strack R.W., Orsini M. M. Rethinking Addiction. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6:2333794X18821943. doi: 10.1177/2333794X18821943.
11. Fineberg NA, Demetrovics Z, Stein DJ, Ioannidis K, Potenza MN, Grünblatt E, Brand M, Billieux J, Carmi L, King DL, Grant JE, Yücel M, Dell'Osso B, Rumpf HJ, Hall N, Hollander E, Goudriaan A,

- Menchon J, Zohar J, Burkauskas J, Martinotti G, Van Ameringen M, Corazza O, Pallanti S; COST Action Network, Chamberlain SR, Manifesto for a European research network into Problematic Usage of the Internet. *European Neuropsychopharmacology*. 2018; 28:1232–1246.
12. Hahn E, Reuter M, Spinath FM, Montag C. Internet addiction and its facets: the role of genetics and the relation to self-directedness. *Addict. Behav.* 2017; 65:137–146.
 13. Jentsch JD, Ashenhurst JR, Cervantes MC, Groman SM, James AS, Pennington ZT. Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1327:1–26.
 14. Kuss DJ, Griffiths MD, Karila L, Billieux J. Internet addiction: a systematic review of epidemiological research for the last decade. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(25):4026–4052.
 15. Shek DT, Yu L. Adolescent Internet Addiction in Hong Kong: Prevalence, Change, and Correlates. *J. Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29:22–30.
 16. Su-Jiao L., Yan L., Lin W., Wan-Sen Y. Profiles of Impulsivity in Problematic Internet Users and Cigarette Smokers. *Front Psychol.* 2019; 10:772. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00772.
 17. Xin M, Xing J, Pengfei W, Houru L, Mengcheng W, Hong Z. Online activities, prevalence of Internet addiction and risk factors related to family and school among adolescents in China. *Addict. Behav. Rep.* 2018; 7:14–18.
 18. Zonglin D., Xiaoliang G., Jingyu S., Hosameldin O.A., Asoke K. N. Internet addiction disorder detection of Chinese college students using several personality questionnaire data and support vector machine. *Addict Behav Rep.* 2019; 10:100–200. doi: 10.1016/j.abrep.2019.100200

Сведения об авторах

Трусова Анна Владимировна — к.пс.н., доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: anna.v.trusova@gmail.com

Гречаный Северин Вячеславович — д-р мед. наук, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: svgrechany@mail.ru

Солдаткин Виктор Александрович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: sva-rostov@mail.ru

Яковлев Алексей Николаевич — к.м.н., заместитель главного врача Государственного учреждения здравоохранения «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: yakovlev_an75@mail.ru

Илюк Руслан Дмитриевич — канд. мед. наук, вед. науч. сотр., руководитель отделения аддиктивных расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: ruslan.iluk@mail.ru

Чупрова Наталья Александровна — н.с. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: chuprova.natalya.2014@mail.ru

Николишин Антон Евгеньевич — н.с. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: aenikolishin@gmail.com

Понизовский Павел Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения психических расстройств, осложненных болезнями зависимости, Московского НИИ психиатрии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: rapon78@mail.ru

Кибитов Андрей Александрович — студент 6 курса Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова E-mail: andreykibitov18@gmail.com

Вантей Валерий Борисович — врач психиатр-нарколог ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: valeriyvantey-2012@yandex.ru

Громыко Дмитрий Иванович — к.м.н., с.н.с. отделения аддиктивных расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: dmngrom@list.ru

Долгих Наталья Николаевна — психолог ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: dnn712@yandex.ru

Ерофеева Наталья Анатольевна — к.пс.н., н.с. отделения аддиктивных расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: nkazmenkova@mail.ru

Ильичев Алексей Борисович — к. м. н., доцент каф. психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: alexbori@rambler.ru

Магомедова Евгения Александровна — ординатор кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: kveros@mail.ru

Нечаева Анастасия Игоревна — лаборант-исследователь отделения аддитивных расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: netchaeva.nastya@yandex.ru

Пашкевич Наталья Владимировна — врач психиатр-нарколог высшей категории, заведующая отделением профилактики ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: pnata.marti@gmail.com

Поздняк Вера Владимировна — к. м. н., доцент каф. психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: egodoe@yandex.ru

Семенова Юлия Сергеевна — м.н.с. отделения аддитивных расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: semeonowajulia@mail.ru

Сидоров Алексей Алексеевич — ординатор кафедры психиатрии и наркологии ФПК ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: garmalexey@gmail.com

Ханыков Виктор Владимирович — специалист отделения психических расстройств, осложненных болезнями зависимости, Московского НИИ психиатрии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: vivix55@yandex.ru

Хуторянская Юлия Валерьевна — асс. каф. психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: julia.khutoryanskaya@gmail.com

Крупницкий Евгений Михайлович — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний института фармакологии им. А.В. Вальдмана 1-го СПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: krueator@gmail.com

Шмуклер Александр Борисович — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского НИИ психиатрии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ. E-mail: ashmukler@yandex.ru

Егоров Алексей Юрьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; профессор кафедры психиатрии и наркологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; профессор кафедры психиатрии и наркологии Северозападного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. E-mail: draegorov@mail.ru

Кибитов Александр Олегович — д-р мед. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: druggen@mail.ru

Психометрические характеристики и диагностические критерии 5-пунктовой шкалы оценки выраженности негативных симптомов (NSA-5 — Negative Symptoms Assessment-5) при шизофрении

Ассанович М.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Резюме. Методика 5-пунктовой оценки негативных симптомов (NSA-5) представляет собой инструмент клинической оценки негативной симптоматики, отражающий современную концепцию негативного синдрома. Целью настоящего исследования являлось проведение комплексного психометрического анализа русскоязычной версии NSA-5 с определением диагностических критериев оценки выраженности негативных симптомов в динамике терапии пациентов с шизофренией. Психометрический анализ проводился на основе метрической системы Раша. Минимально значимые клинические изменения определялись с помощью индекса MDC95% для каждой оценки шкалы. NSA-5 продемонстрировала адекватную конструктивную валидность диагностических пунктов, однородность структуры, высокую надежность и чувствительность к изменениям. Методика способна дифференцировать 7 метрических уровней выраженности негативной симптоматики, диагностические критерии пригодны для использования в клинической практике и научном исследовании.

Ключевые слова: негативные симптомы, шизофрения, психометрические характеристики, метрическая система Раша, индекс минимальных определяемых изменений.

Psychometric properties and diagnostic criteria of Negative Symptoms Assessment-5 (NSA-5) in schizophrenia

Assanovich M.V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary. The Negative Symptoms Assessment-5 (NSA-5) is clinical assessment tool for measuring the severity of negative symptoms that reflects the modern concept of negative syndrome. The purpose of this study was to conduct a comprehensive psychometric analysis of the Russian-language version of the NSA-5 with the determination of diagnostic criteria for assessing the severity of negative symptoms in the dynamics of treatment in patients with schizophrenia. Psychometric analysis was done on the base of the Rasch measurement. Minimum clinically important differences were found using the MDC95% index for each score of the scale. The NSA-5 showed the adequate construct validity of its diagnostic points, the unidimensionality of the structure, high reliability and sensitivity to changes. The scale is able to differentiate 7 metric levels of severity of negative symptoms, diagnostic criteria are suitable for use in clinical practice and scientific research.

Keywords: negative symptoms, schizophrenia, psychometric properties, Rasch measurement, index of minimal detectable changes.

Негативные симптомы (НС) при шизофрении является актуальной проблемой современной психиатрии ввиду высокой распространенности, стойкости, определяющего влияния на функционирование пациента и неблагоприятный прогноз исхода заболевания [4, 9, 15]. Современная концепция негативной симптоматики включает 5 негативных симптомов: аффективное уплощение, алогию, асоциальность, амотивацию, ангедонию [12, 15]. Оценка выраженности негативных симптомов осуществляется при помощи клинических психометрических шкал [3]. До принятия Консенсуса по негативным симптомам (Роквилл, 2005) с этой целью применялись шкалы первого поколения, к которым относят BPRS, SANS, PANSS-NS, NSA-16, NSA-4, SENS. Данные методики имеют концептуальное несоответствие с современным представлением о негативном синдроме (не включают все 5 негативных симптомов

либо включают симптомы, не относящиеся к негативной симптоматике) [3, 10]. На основе рекомендаций Консенсуса по негативной симптоматике были созданы новые методики, называемые шкалами второго поколения. К ним относят BNSS, CAINS, MAP-SR и SNS [6, 11, 13]. В русскоязычной литературе из методик, нашедших применение для оценки негативных симптомов, можно отметить SANS и PANSS-NS. Адаптация шкал второго поколения в русскоязычной популяции и в Республике Беларусь не проводилась. Перспективное использование данных инструментов может представлять определенные сложности вследствие их объемности и необходимости значительных временных затрат при проведении исследования. Предлагаемая методика NSA-5 (Методика 5-пунктовой оценки негативных симптомов) была разработана в 2014 году на основе трех валидизированных инструментов оценки негативной симпто-

матики: NSA-4 (Методике 4-пунктовой оценки негативных симптомов), BNSS (Краткой шкале негативных симптомов) и CAINS (Интервью для клинической оценки негативных симптомов) [5, 13, 14]. Диагностические пункты инструмента полностью соответствуют современной концепции негативной симптоматики и обеспечивают быструю клиническую оценку 5 основных негативных симптомов. Заключительный 6 пункт отражает общее клиническое впечатление специалиста о выраженности у пациента негативной симптоматики. Методика проведения обследования включает полуструктурированное интервью, содержащие диагностические вопросы и указания для оценки ответов по каждому пункту. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов (от минимальной до самой тяжелой степени выраженности). Общий балл может варьировать от 0 (отсутствие негативных симптомов) до 24 (максимальная выраженность негативной симптоматики). Временные затраты на проведение обследования занимают около 15-20 минут. Однако, анализ психометрических характеристик данной методики не проводился. Измерительные функции любой шкалы будут эффективными при условии соответствия ряду психометрических параметров. Каждый пункт методики должен иметь адекватную конструктивную валидность (быть направленным на оценку измеряемого конструкта). Сама шкала должна иметь однородную структуру, т. е. оценивать только один конструкт. Последнее условие является обязательным для использования суммарной оценки по шкале в качестве обоснованного измерительного показателя [2]. Методика должна обладать минимально приемлемой надежностью и достаточной дискриминативностью. Для выделения уровней выраженности оцениваемого конструкта необходимо определить пороговые критерии оценок, соответствующих реальным изменениям в состоянии пациента. Констатация данных изменений базируется на установлении статистической значимости между оценками при первом и последующем обследованиях, определяемой с помощью величины индекса минимальных определяемых изменений для 95% вероятности различий (MDC95 % — Minimum detectable change) [8, 16].

Цель исследования

Проведение комплексного психометрического анализа методики NSA-5 с определением критериев оценки выраженности негативных симптомов в динамике проводимой терапии.

Материал и методы исследования

Процесс подготовки русскоязычной версии методики NSA-5 включал несколько этапов. Была получена англоязычная версия шкалы и проведен концептуальный анализ пунктов методики специалистами в области психиатрии и клинической психометрики. Выполнены два независимых перевода диагностических пунктов методики и содержания инструкции на русский язык двумя независимыми специалистами. После состав-

ления адаптированного русскоязычного варианта выполнен обратный перевод на английский язык и произведено сравнение полученного англоязычного варианта с оригиналом. Проведена необходимая корректировка и подготовлен окончательный русскоязычный вариант методики. Произведено пилотажное использование шкалы при обследовании 7 пациентов с шизофренией, не выявившее ограничений и недостатков при ее использовании.

Научное обоснование и психометрическая адаптация методики выполнены на основе метрической системы Раша (MCP) с определением критериев оценки выраженности негативных симптомов на основе индекса минимальных определяемых изменений для 95 %-ой вероятности (MDC95%) [7]. MCP представляет собой современную эффективную технологию разработки и анализа метрических методик в психиатрии. Данная метрическая система является единственной системой, позволяющей разрабатывать объективные, не зависящие от особенностей популяции, равноинтервальные психометрические шкалы, имеющие научно обоснованные метрические критерии интерпретации. Концептуальная суть MCP состоит в вероятностном построении связей между паттернами ответов пациентов на диагностические пункты, трудностями пунктов методики, суммарной оценкой по шкале и истинными мерами выраженности психопатологического синдрома [2, 7].

Настоящее исследование включало следующие этапы: оценка конструктивной валидности каждого диагностического пункта NSA-5, оценку одномерности шкалы на основе анализа факторной матрицы остатков, оценку надежности и дискриминативности методики, калибровочный анализ с разделением шкалы на метрические уровни выраженности конструкта. Оценка конструктивной валидности пунктов производилась по значениям индексов остатков WMS и UMS, представляющих собой взвешенный и невзвешенный среднеквадратичные величины остатков между наблюдаемыми и моделированными с помощью MCP вероятностями ключевых ответов. Оценка одномерности диагностической методики выполнялась с помощью факторного анализа нормализованных остатков от построенной модели шкалы методом главных компонент (МГК) на основе разности рассчитанных вероятностей и фактических ответов респондентов. В случае одномерной структуры методики остатки не должны иметь значимые связи друг с другом. В противном случае остатки от модели образуют группировки, отражающие наличие в структуре методики других факторов. Для оценки надежности шкалы использовался коэффициент надежности Кудера-Ричардсона. Дискриминативность методики показывает число статистически значимых уровней, которые способны дифференцировать методику в целевой выборке респондентов. С целью разбиения шкалы на метрические уровни определялись пороговые критерии на основании величин минимальных значи-

мых клинических различий для 95% вероятности (MDC95%) для каждой оценки шкалы с учетом стандартной ошибки измерения SEM [1].

В исследовании приняли участие 126 пациентов с диагнозом шизофрении. Среди них: мужчин — 74 (59%), женщин — 52 (41%). Возрастной диапазон составил от 18 до 59 лет. В соответствии с действующей классификацией МКБ-10 диагноз «параноидная шизофрения» был выставлен 92 (73%) пациентам, «простая шизофрения» — 20 (16%) пациентам, «кататоническая шизофрения» — 12 (9,4%), «гебефренная шизофрения» — 2 (1,6%) пациентам. У 85 (67,5%) пациентов отмечался непрерывный тип течения шизофрении, у 32 (25,4%) — эпизодический, у 9 (7,1%) пациентов — период наблюдения расстройства составил менее года. Критерии включения: информированное согласие пациента на прохождение обследования (одобрено Комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»); наличие клинического диагноза шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10; возраст 18 — 60 лет. Критерии невключения: наличие коморбидных психических и поведенческих расстройств; наличие хронических соматических заболеваний в стадии обострения; возраст младше 18 и старше 60 лет. Клинико-метрическое обследование проводилось дважды. Первое — в течение первых 4 дней госпитализации, второе — через 25-30 дней после поступления в стационар. Все пациенты получали стандартную психофармакотерапию в соответствии с клиническим протоколом оказания помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами.

Результаты исследования

Психометрический анализ методики NSA-5 на основе метрической системы Раша

В табл.1 приведены значения трудности, индексов остатков и параметров дискриминативности диагностических пунктов методики.

Индексы WMS и UMS представляют собой взвешенный и невзвешенный среднеквадратичные величины остатков между наблюдаемыми и моделированными с помощью МСР вероятностями ключевых ответов. Приемлемый диапазон зна-

чений данных индексов составляет для клинических рейтинговых шкал 0,6-1,4. Значения индексов остатков, выходящие за рамки данного диапазона, свидетельствуют о низкой конструктивной валидности пункта, т.е. неспособности выполнять свои диагностические функции. Индексы качества чувствительны к чрезмерно повышенной трудности пунктов. В ряде случаев адекватные пункты могут иметь низкую валидность только из-за их высокой трудности. Для контроля этого феномена наряду с оценкой конструктивной валидности оценивалась дискриминативность пунктов с помощью полисерийной корреляции пунктов с общей оценкой шкалы. Пункт имел достаточную дискриминативность, если значение коэффициента полисерийной корреляции (КПК) было не ниже 0,6. В случае, если диагностический пункт обнаруживал высокие значения индексов остатков в связи с аномально высокой трудностью, но имел приемлемую дискриминативность, он не удалялся из методики, чтобы не ослаблять ее психометрические свойства и размерную структуру. Анализ данных, представленных в таблице 1, показывает, что пункт «Речевая активность» имеет высокую трудность (2,30), которая обуславливает аномально высокие значения индексов остатков. Вместе с тем, значение КПК свидетельствует о том, что данный пункт в достаточной степени способен дифференцировать пациентов с разными уровнями выраженности негативных симптомов. В связи с этим, пункт «Речевая активность» был оставлен в структуре методики. Целесообразность этого решения обусловлена также тем, что другие пункты имеют умеренно сниженную и низкую трудность. Остальные 5 пунктов обнаружили приемлемые значения индексов остатков и высокие значения дискриминативности.

На гистограмме (Рис.1) представлена диаграмма собственных чисел факторов, полученных в результате факторизации нормализованных остатков от модели шкалы NSA-5. Первый фактор (Ф1) имеет значение собственного числа, равное 1,78. Данный показатель свидетельствует об одномерной структуре методики NSA-5.

В табл. 2 представлены значения надежности и дискриминативности методики NSA-5, установленные в ходе анализа на основе МСР. Значение индекса надежности не должно быть ниже 0,7,

Таблица 1. Значения индексов валидности и дискриминативности диагностических пунктов методики NSA-5
Table 1. Values of the validity's and discriminativity's indices of the diagnostic points of the NSA-5

Название пункта	Трудность	UMS	WMS	КПК
Речевая активность	1,53	2,30	1,93	0,79
Переживание удовольствия	-0,66	0,88	0,92	0,94
Эмоциональная экспрессия	-0,77	0,98	0,98	0,91
Мотивация	-0,85	0,81	0,88	0,92
Социальная активность	-0,92	0,93	0,76	0,94
Общая оценка	-1,03	0,42	0,45	0,99

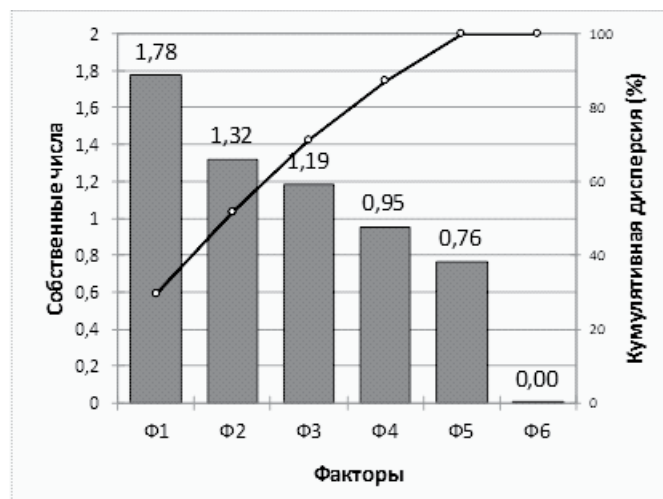


Рис. 1. – Гистограмма собственных чисел факторов матрицы остатков шкалы NSA-5
Fig. 1. - Histogram of the eigenvalues of the factors of residual matrix of the NSA-5 scale

идеальное значение составляет 0,95. Индекс числа слоев показывает число статистически значимых слоев, которые способна дифференцировать методика в целевой выборке респондентов. Минимальное количество слоев соответствует 3.

Таблица 2. Значения показателей надежности и дискриминативности NSA-5
Table 2. Values of indices of reliability and discriminativity of the NSA-5

Название показателя	Значение
Индекс надежности	0,96
Индекс числа слоев	6,58

Как следует из значений показателей, методика имеет высокую надежность (0,96) и дискриминативность (индекс числа слоев равен 6,58). В группе обследованных пациентов NSA-5 дифференцирует не менее 6 уровней выраженности негативных симптомов, что в два раза превышает минимально приемлемые значения дискриминативности.

Разработка динамических критериев оценки выраженности негативных симптомов и разделение методики на метрические уровни

В табл.3 представлены суммарные оценки в баллах, эквивалентные им меры выраженности негативных симптомов (логиты), стандартные ошибки для каждой логитной меры (SE), составляющие исходную шкальную структуру NSA-5. В правой части таблицы для каждой исходной меры и суммарной оценки представлены статистически отличающиеся меры и суммарные оценки, рассчитанные на основе индекса MDC95 %. Значения MDC95% рассчитывались в порядке возрастания оценок. Интерпретация уровней основана на логических правилах интерпретации шкал, созданных с помощью MСР. Первый уровень отражает

минимальную степень выраженности конструкта, поскольку все оценки данного уровня статистически не отличаются от нулевой. Последний уровень характеризует максимальную степень выраженности негативных симптомов. Уровень, содержащий нулевой логит, соответствует средней степени нарушений. Остальные уровни занимают промежуточное положение и интерпретируются соответственно. Анализ данных в таблице 3 показывает, что методика имеет диапазон оценок от 0 до 24 баллов, что соответствует диапазону мер от -8,62 до 8,12 логита. Для первых двух мер (-8,62 и -7,26), эквивалентных суммарным оценкам 0 баллов и 1 балл, алгоритм на основе MСР с помощью MDC_{95%} позволил установить статистически отличающийся шаг, равный -4,97 логита (суммарная оценка 4 балла). Следовательно, значение индекса MDC_{95%} для суммарной оценки 0 баллов составило 4 балла, а для оценки 1 балл — 3 балла. Это означает, что если при первом обследовании полученный результат составил 1 балл, а при втором обследовании — 3 балла, то разница в 2 балла не свидетельствует о значимом увеличении выраженности негативных симптомов, так как для оценки 1 балл метрическая разница с другими оценками должна составлять не менее 3 баллов. Для меры конструкта, равной 5,12 логита более высокая статистически отличающаяся мера равна 8,49 логита. Данная мера отсутствует в шкальной структуре. Поэтому все последующие меры, заканчивая последней (8,12 логита) метрически не отличаются от меры 5,12 логита. Для них более высокие статистически значимые меры в пределах шкалы не установлены. Отсюда следует, что эквивалентные им суммарные оценки (21-24 балла) также метрически на различаются.

На основании данных, приведенных в таблице 3, для каждой суммарной оценки методики рассчитаны динамические критерии оценки минимальных клинически значимых изменений в выраженности негативных симптомов при повторных обследованиях (Табл. 4).

Таблица 3. Суммарные оценки, меры выраженности негативных симптомов, критерии минимальных значимых изменений в выраженности негативных симптомов методики NSA-5**Table 3. Total scores, measures of severity of negative symptoms, criteria of minimal detectable changes in the severity of negative symptoms of the NSA-5**

Исходная шкальная структура			Статистически отличающиеся меры и эквивалентные им суммарные оценки	
суммарная оценка, баллы	мера, логиты	SE	меры, логиты	суммарные оценки, баллы
0	-8,62	1,88	-4,97	4
1	-7,26	1,11	-4,97	4
2	-6,31	0,88	-4,36	5
3	-5,61	0,81	-3,77	6
4	-4,97	0,79	-2,70	8
5	-4,36	0,78	-2,19	9
6	-3,77	0,76	-1,69	10
7	-3,22	0,73	-1,18	11
8	-2,70	0,71	-0,67	12
9	-2,19	0,71	-0,16	13
10	-1,69	0,71	0,35	14
11	-1,18	0,72	0,88	15
12	-0,67	0,72	1,44	16
13	-0,16	0,71	2,09	17
14	0,35	0,72	2,88	18
15	0,88	0,73	2,88	18
16	1,44	0,77	3,72	19
17	2,09	0,85	4,45	20
18	2,88	0,92	5,12	21
19	3,72	0,89	5,82	22
20	4,45	0,83	6,76	23
21	5,12	0,82	-	-
22	5,82	0,88	-	-
23	6,76	1,11	-	-
24	8,12	1,88	-	-

В таблице 4 представлены критерии для двух диагностических случаев: снижение суммарной оценки при повторном обследовании и повышение суммарной оценки при повторном обследовании. Динамические критерии в указанных случаях для некоторых оценок могут иметь неодинаковые значения. В частности, для суммарных оценок от 1 до 3 баллов в случае снижения оценки при повторном обследовании динамические критерии отсутствуют, поскольку диапазон оценок 0-3 балла не содержит метрических различий. Аналогичная ситуация обнаруживается и с диапазоном

21-24 балла для случая с повышением суммарной оценки при повторном обследовании. После определения статистических значимых различий между мерами выраженности негативных симптомов весь диапазон мер шкалы и эквивалентных им суммарных оценок был разделен на метрические уровни. Для каждого уровня установлены пороговые суммарные оценки (в баллах) и критерии интерпретации. Алгоритм разделения шкалы на метрические уровни с помощью установленных статистических значимых различий между мерами негативных симптомов (Табл.3) заключался в по-

Таблица 4. Динамические критерии оценки минимальных клинически значимых изменений в выраженности негативных симптомов при повторных обследованиях с помощью методики NSA-5
Table 4. Dynamic criteria for assessing the minimum clinically significant changes in the severity of negative symptoms in repeated examinations using the NSA-5

Исходная суммарная оценка	Критерии минимальных значимых различий в случае повышения оценки при повторном обследовании		Критерии минимальных значимых различий в случае понижения оценки при повторном обследовании	
	Различия в баллах	Суммарная оценка	Различия в баллах	Суммарная оценка
0	4	4	-	-
1	3	4	-	-
2	3	5	-	-
3	3	6	-	-
4	4	8	1	3
5	4	9	2	3
6	4	10	3	3
7	4	11	3	4
8	4	12	4	4
9	4	13	5	4
10	4	14	6	4
11	4	15	7	4
12	4	16	8	4
13	4	17	9	4
14	4	18	10	4
15	3	18	11	4
16	3	19	12	4
17	3	20	13	4
18	3	21	15	3
19	3	22	16	3
20	3	23	17	3
21	-	-	18	3
22	-	-	19	3
23	-	-	20	3
24	-	-	20	4

следовательном определении нижней пороговой меры следующего метрического уровня и верхней пороговой меры предыдущего уровня.

Анализ схемы на рисунке 2 показывает, что шкала методики NSA-5 при использовании алгоритма на основе MCP и MDC95% разделилась на 7 метрических уровней. Разработка критериев клинко-метрической интерпретации уровней осуществлялась по значениям пороговых логитов в соответствии с методологией исследования.

На рисунке 3 представлена диагностическая карта методики NSA-5, интегрирующая выделен-

ные в шкале метрические уровни с интерпретацией и динамические критерии оценки минимальных значимых изменений в выраженности негативных симптомов при повторных обследованиях.

Диагностическая карта наглядно отображает все 7 метрических уровней с критериями их интерпретации. Числа в кружках соответствуют значениям суммарной оценки в баллах. Суммарные оценки, находящиеся на одном уровне, не содержат метрических различий и интерпретируются одинаково. Стрелками обозначены крите-

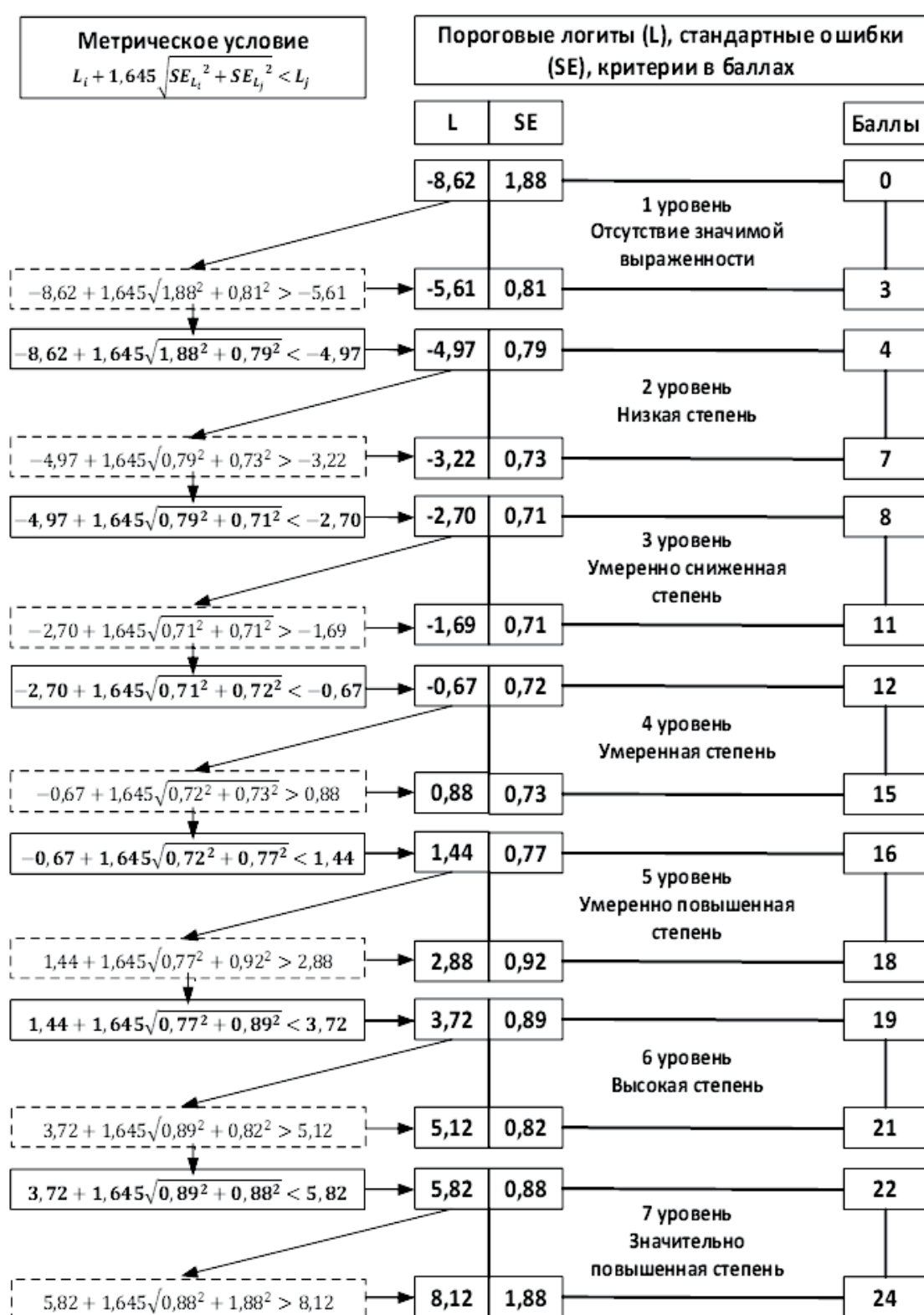


Рис. 2. – Схема определения метрических уровней и критериев оценки выраженности негативных симптомов методики NSA-5

Fig. 2. - Scheme for determining metric levels and criteria for assessing the severity of negative symptoms of the NSA-5

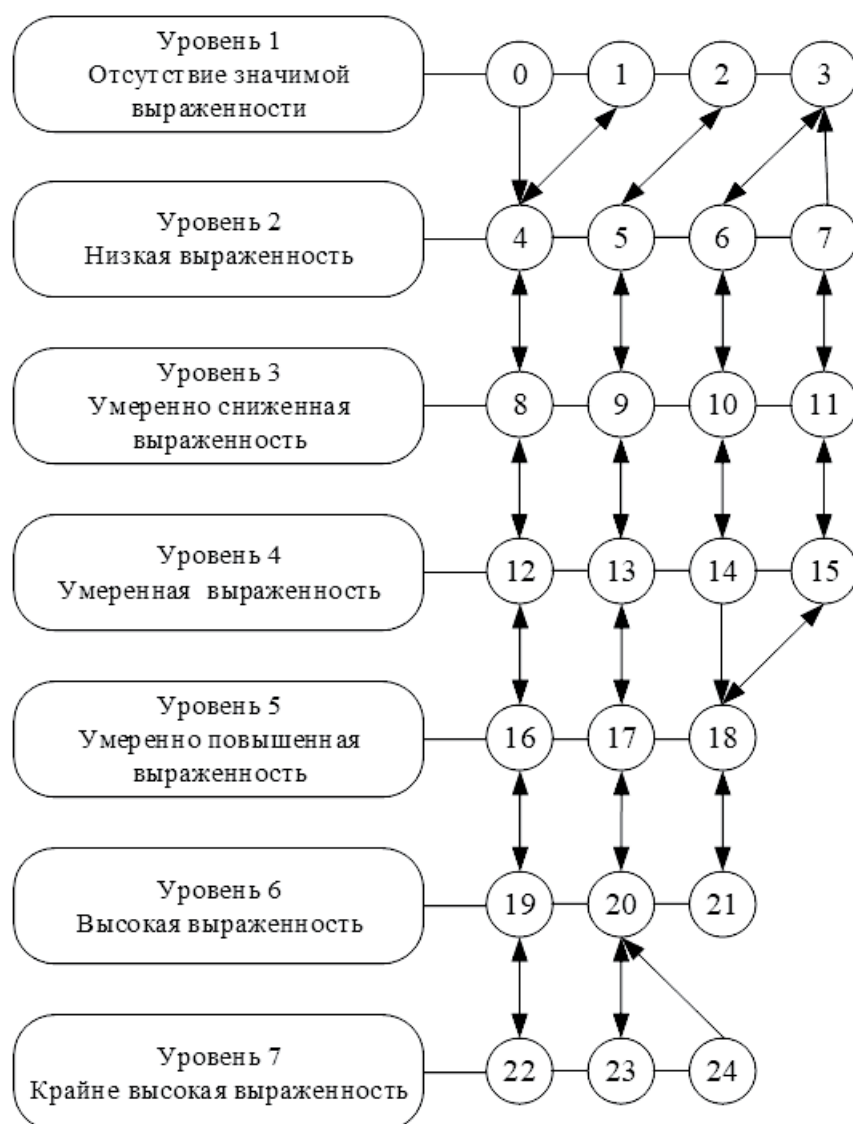


Рис. 3. – Диагностическая карта методики NSA-5 с динамическими критериями оценки минимальных значимых изменений выраженности негативных симптомов
 Fig. 3. - Diagnostic map of the NSA-5 with dynamic criteria for assessing the minimum significant changes in the severity of negative symptoms

рии минимальных значимых изменений выраженности негативных симптомов при повторных обследованиях. Каждая стрелка связывает две суммарные оценки на различных метрических уровнях, между которыми имеются минимальные значимые метрические различия. Клинически значимые изменения при нарастании тяжести негативной симптоматики определяются, когда суммарная оценка при повторном обследовании равна значению минимально значимого критерия или его превышает. Клинически значимые изменения при снижении выраженности симптомов отмечаются, если при повторном обследовании суммарная оценка соответствует значению минимального критерия или ниже его. Односторонние стрелки соответствуют односторонним критериям, двусторонние стрелки — двусторонним критериям.

Односторонний критерий оценивает минимальные значимые изменения только в одном направлении, указанном стрелкой. Например, если при первом обследовании получена оценка, равная 14 баллов, а при втором — 18 баллов, то обнаруживаются минимальное значимое увеличение тяжести симптомов. В случае, если при первом обследовании оценка составила 18 баллов, то для констатации минимального значимого снижения выраженности негативных симптомов при повторном обследовании достаточно оценка, равная 15 баллам. Двусторонний критерий означает, что разность между двумя связанными оценками отражает минимальные значимые различия независимо от того, какая оценка из двух была получена при первом обследовании. Например, если при первом обследовании суммарная оценка состави-

ла 9 баллов, а при втором — 5 баллов, то это свидетельствует о значимом снижении выраженности негативных симптомов на один уровень. Аналогично, если при первом обследовании получена оценка 5 баллов, а при втором — 9 баллов, то разница между двумя оценками отражает значимое возрастание выраженности негативных симптомов на один уровень. По схеме оценки изменений можно определить, на сколько уровней изменилась выраженность негативных симптомов у пациента. Кратность клинически значимого изменения тяжести симптомов равна числу критериев, которые полностью «сработали» при повторном обследовании. Например, при первом обследовании получена оценка 20 баллов, свидетельствующая о значительной тяжести состояния пациента (6 уровень), при повторном обследовании оценка составила 11 баллов. Взятая изолированно, данная оценка соответствует умеренно сниженной выраженности симптомов (3 уровень). Однако в соответствии с маршрутом схемы оценки изменений в выраженности негативных симптомов (движение по стрелкам от оценки первого измерения 20 баллов к оценке повторного обследования 11 баллов) изменение в состоянии пациента в данном случае соответствует только уровню умеренной выраженности (4 уровень). Это происходит, поскольку в разницу между полученными оценками входят только два динамических критерия: первый критерий включает диапазон 20-17 бал-

лов, второй — 17-13 баллов. Согласно схемы оценки изменений при движении по стрелкам для перехода на следующий после 13 баллов уровень, необходимо, чтобы выраженность симптомов при повторном измерении составила 9 баллов и ниже (поскольку третий динамический критерий для оценки 20 баллов составляет 13-9 баллов). Таким образом, в приведенном примере выраженность негативной симптоматики изменилось с высокой выраженности (уровень 6) до умеренной выраженности (уровень 4). По аналогии с приведенным случаем оцениваются изменения в состоянии пациента при получении других данных.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного анализа русскоязычной методики NSA-5 с помощью метрической системы Раша выявили приемлемые характеристики диагностических пунктов, однородную структуру методики, высокие показатели надежности и дискриминативности. Шкала способна дифференцировать 7 метрических уровней выраженности негативной симптоматики. В ходе метрического анализа шкалы определены показатели минимальных значимых различий для каждой суммарной оценки. Данные пороговые критерии полностью пригодны для использования в клинической практике и научном исследовании.

Литература/ references

1. Ассанович М.А. Метод определения пороговых критериев в клинических рейтинговых шкалах, разработанных на основе модели Раша. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 18(3):19–24. [Assanovich MA. The method of defining cut-off criteria in clinical rating scales developed using Rasch model. Zhurnal psikiatrii i psikhofarmakoterapii im. P. B. Gannushkina. 2017; 18(3):19–24. (In Russ.).]
2. Ассанович М.А. Проблема научного измерения в психодиагностике. Журнал ГрГМУ. 2014; 45:9–14. [Assanovich MA. The problem of scientific measurement in psychodiagnostics. Zhurnal GrGMU. 2014; 45: 9–14. (In Russ.).]
3. Ассанович М.В. Клинические шкалы оценки негативного синдрома при шизофрении. Журнал ГрГМУ. 2017; 1(57):27–31. [Assanovich MV. Clinical evaluation scales of the negative syndrome of schizophrenia. Zhurnal GrGMU. 2017; 1(57):27–31. (In Russ.).]
4. Смирнова Д.А. Негативные симптомы шизофрении в фокусе исследователя, клинициста и пациента (по материалам 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014; 2:7–18. [Smirnova DA. Negative symptoms in schizophrenia in a focus of researcher, clinician and patient. Zhurnal psikiatrii i psikhofarmakoterapii im. P.B. Gannushkina. 2014; 2:7–18. (In Russ.).]
5. Alphas L., Szegedi A., Cazorla P., Morlock R., Coon C., Van Willigenburg A., Panagides J. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument: A Simple Tool for Evaluating Negative Symptoms in Schizophrenia Following Brief Training. Psychiatry. 2010; 7(7):26–32.
6. Blanchard J.J., Kring A.M., Horan W.P. Gur R. Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2011; 37:291–299. doi:10.1093/schbul/sbq104
7. Boone W.J. Rasch Analysis for Instrument Development: Why, When, and How? CBE life sciences education. 2016; 15(4):41–47. doi: 10.1187/cbe.16-04-0148
8. Eisen S.V., Ranganathan G., Seal P., Spiro A. Measuring clinically meaningful change following mental health treatment. The J. of Behav. Health Services & Research. 2007; 34(3):272–289. doi: 10.1007/s11414-007-9066-2
9. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R. W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. The Lancet Psychiatry. 2018; 5(8):1–14. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6
10. Garcia-Portilla M.P., Garcia-Alvarez L., Saiz P.A., Al-Halabi S., Bobes-Bascaran M.T., Bascaran M.T. Psychometric evaluation of the negative syndrome of schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neu-

- roschi. 2015; 265(7):559–566. doi:10.1007/s00406-015-0595-z
11. Horan W.P., Kring A. M., Gur R.E., Reise S.P., Blanchard J. J. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophrenia Research*. 2011; 132:140–145. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.030
 12. Kirkpatrick B., Fenton W. S., Carpenter W.T., Marder S. R. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. — 2006; 32:296–303. doi: 10.1093/schbul/sbj053
 13. Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L., Fischer B.A., Daniel D.G., Cienfuegos A., Marder S. R. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties *Schizophrenia Bulletin*. 2011; 37(2):300–305. doi: 10.1093/schbul/sbq059
 14. Kring A.M., Gur R.E., Blanchard J.J., Horan W.P., Reise S.P. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(2):165–172. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010109
 15. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017; 16:14–24. doi: 10.1002/wps.20385
 16. Rai S.K., Yazdany J., Fortin P.R., Aviña-Zubieta J. A. Approaches for estimating minimal clinically important differences in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2015; 17(1):143–151. doi: 10.1186/s13075-015-0658-6

Сведения об авторе

Ассанович Марина Викторовна — старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: marina.viass@gmail.com

Психометрический анализ шкал валидности, ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности опросника невротических расстройств

Цидик Л.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Резюме. Классическая теория тестов, на основе которой было создано большинство диагностических инструментов, имеет множество дефектов, связанных с отсутствием в ней измерительных принципов. Сегодня актуальны передовые психометрические технологии, созданные на основе современной теории тестов. К ним относится модель Раша. Данные технологии превосходят классическую теорию тестов в научной обоснованности и прикладной эффективности, созданных на их базе психометрических шкал. Цель исследования: провести психометрический анализ шкал валидности, ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности, созданных на основе утверждений опросника невротических расстройств. Обследовано 296 человек. Основной статистический метод работы — метрическая система Раша. Результаты: разработаны новые шкалы: валидности, ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности на основе опросника невротических расстройств; утверждения представленных шкал обладают адекватной конструктивной валидностью; меры трудностей пунктов — преимущественно в пределах нормативного интервала от -2 до +2 логитов; шкалы являются одномерными, имеют относительно сбалансированную метрическую структуру; индекс надёжности шкалы валидности равен — 0,88, шкалы ананкастности — 0,87, шкалы импульсивности — 0,82, шкалы гиперсензитивности — 0,93; шкалы ананкастности и импульсивности способны дифференцировать 3 уровня выраженности свойств, а шкалы валидности и гиперсензитивности — 2.

Ключевые слова: психометрический анализ, шкала валидности, шкала ананкастности, шкала импульсивности, шкала гиперсензитивности, опросник невротических расстройств, конструктивная валидность, трудность пунктов, индекс надёжности, метрическая система Раша.

Psychometric analysis of the scales of validity, anancastiness, impulsivity and hypersensitivity of the questionnaire of neurotic disorders

Tsidik L.I.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Resume. The classical test theory, on the basis of which the majority of diagnostic tools was created, has many defects associated with the lack of measuring principles in it. Today, advanced psychometric technologies based on modern test theory are relevant. These include the Rush model. These technologies surpass the classical theory of tests in scientific validity and applied efficiency, created on the basis of their psychometric scales. The purpose of the study: conduct a psychometric analysis of the scales of validity, anancastiness, impulsivity and hypersensitivity, created on the basis of the statements of the questionnaire of neurotic disorders. Surveyed 296 people. The main statistical method of work is the Rush metric system. Results: new scales have been developed: the scales of validity, anancastiness, impulsivity and hypersensitivity based on the questionnaire of neurotic disorders; statements of the presented scales have adequate constructive validity; measures of difficulty points — mainly within the regulatory range from -2 to +2 logits; the scales are one-dimensional, have a relatively balanced metric structure; reliability index validity scale is 0.88, the anancastiness scale — 0.87, the impulsivity scale — 0.82, the hypersensitivity scale — 0.93; scales of anancastiness and impulsivity are able to differentiate 3 levels of severity of properties, and scales of validity and hypersensitivity — 2.

Keywords: psychometric analysis, validity scale, scale of anancastiness, scale of impulsivity, hypersensitivity scale, questionnaire of neurotic disorders, construct validity, difficulty of items, reliability index, the metric Rush system.

Измерение в психологии имеет дело с психологическими конструктами, которые не могут быть измерены напрямую. Теоретическая разработка конструкта ещё не означает возможности его измерения. Необходимо определить индикаторы латентного психологического конструкта, изменения которых эквивалентны изменению самого конструкта. Латентные переменные измеряются посредством оценки наблюдаемого поведения в виде ответов на определённые

задания или пункты. Измерение психологических конструктов лишено всех очевидных и наглядных атрибутов физического измерения [1, 2]. Нулевая оценка по тесту, в отличие от нулевой отметки на шкале измерения физической величины, совсем не означает отсутствия у испытуемого измеряемого конструкта. Числовое значение оценки по тесту, будь то нулевая или какая-либо другая оценка, представляет собой составную функцию от выраженности измеряемого конструкта и

особенностей пунктов, из которых состоит тестовая методика [3].

Л. Тёрстоун в 1931 г. сформулировал 3 фундаментальных принципа научного измерения психологических конструкторов, которые актуальны и сегодня. Первое, измерение должно быть всегда одномерным. Это означает, что измерительная шкала относится к измерению только одного конструктора и не может быть применена к другому конструктору. Второе, измерение всегда носит линейный характер, т. е. величина измеряемого конструктора должна фиксироваться линейно. Испытуемые по выраженности признака распределяются на шкале так, что на одном полюсе локализуются лица с минимальной выраженностью конструктора, а на противоположном — с максимальной. Третье, измерение носит всегда абстрактный характер. Измерительная шкала не является реальным объектом, единицы измерения не существуют в природе. Именно условие абстрактности обеспечивает равнозначность всех меток шкалы на всём её протяжении [7, 9].

Основная цель шкалирования заключается в упорядочивании тестовых оценок таким образом, чтобы каждая оценка могла отражать определённую степень выраженности психологического конструктора. Несмотря на то, что к настоящему времени существует несколько подходов к шкалированию, большинство из них в различной степени не соответствует требованиям научного измерения латентных конструкторов [2, 6]. На базе шкальной структуры должны быть разработаны измерительные правила, которые позволяют интерпретировать полученные шкальные оценки с точки зрения их выраженности по отношению к какому-либо значимому критерию [4, 5].

Цель исследования

Осуществить психометрический анализ шкал валидности, ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности опросника невротических расстройств на основе модели Раша. В ходе исследования был произведён расчёт трудности пунктов данных шкал, оценена конструктивная валидность, проведён содержательный анализ пунктов, надёжность шкал оценивалась с помощью показателей надёжности и сепарационной статистики.

Материалы и методы

Исследование осуществлялось на базе психоневрологического отделения учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №3 г. Гродно». Была отобрана группа пациентов с верифицированными диагнозами ($n=220$) из рубрик невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40, F41, F43, F45), рекуррентное депрессивное расстройство и депрессивный эпизод умеренной степени тяжести (F32, F33), а также здоровые испытуемые ($n=76$). Группа исследования включала 296 человек, каждый из которых подписал информированное согласие, одо-

бренное на этической комиссии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Состав группы по полу: мужчины — 129, женщины — 167. Средний возраст испытуемых 36,4±9,6.

В 1953 г. датский математик Г. Раш предложил математическую модель, которая подходит в качестве основы для построения действительно научного измерения в клинической психодиагностике и психометрике. Центральное место в модели Раша занимает оценка взаимодействия испытуемого с диагностическим пунктом. Результат такого взаимодействия воплощается в выборе определённого ответа на пункт [8, 11]. Данный результат заранее линейно не детерминирован, однако он подчиняется определённым стохастическим закономерностям. Модель Раша представляется наиболее перспективной вероятностной моделью шкалирования в плане построения измерительных шкал в клинической психодиагностике [10]. В отличие от других IRT-моделей (Item Response Theory-IRT, теория анализа заданий) в модели Раша используется общая оценка по шкале как достаточная статистика для оценки выраженности конструктора. С помощью метода максимального правдоподобия паттерны ответов связываются с суммарными оценками. Это имеет большое практическое значение, поскольку позволяет конструировать научно обоснованные измерительные равноинтервальные шкалы. В отличие от остальных IRT-моделей модель Раша представляет собой психометрическую модель полного цикла, которая содержит всё необходимое для всестороннего психометрического анализа и разработки психодиагностической методики [3, 6].

Модель Раша построена на математическом итерационном анализе правдоподобия соответствия паттернов ответов на пункты шкалы определённому уровню выраженности психологического конструктора. Измерительная парадигма, которой соответствует модель Раша, состоит в достижении определённых критериев измерения, которым должны соответствовать данные. Если оценки пункта в шкале или конструктора у испытуемого не обладают должным качеством, то они удаляются из анализа. Оценка качества проводится на основе анализа остатков. При условии адекватного качества модель Раша предоставляет простую интерпретацию оценок пункта и измеряемого конструктора [2, 4].

В модели Раша точность оценки связана с информативностью каждого пункта. На разных уровнях выраженности конструктора наблюдается разная информативность и различные стандартные ошибки измерения. Оценка конструктора в модели Раша не привязана к нормативной выборке. Интерпретация отражает истинный уровень его выраженности у испытуемого, а не положение испытуемого в ряду других испытуемых, что свойственно классической теории тестов [1]. В модели Раша линейная трансформация тестовых оценок в шкалу интервалов возможна без учёта исходного нормального распределения. Построение интервальной шкалы проводится путём измерительно-

го моделирования шкалы, а если тестовые данные соответствуют по качеству построенной модели, то в результате получается истинная интервальная шкала. В модели Раша интерпретация преломляется через параметр трудности пунктов [8, 11].

В IRT-моделях, в том числе и в модели Раша, конструктивность шкалы изначально выводится из свойств каждого пункта. Неконструктивные, дублирующие пункты могут быть удалены на этапе конструирования или оценки шкалы. Шкала может состоять из небольшого количества качественных пунктов и иметь высокую надёжность [3]. Разработанная на основе модели Раша психодиагностическая шкала состоит из проверенных и психометрически обоснованных пунктов, которые конструктивно соответствуют целевому назначению шкалы и позволяют получить максимальное количество диагностической информации.

Психометрический анализ шкал, представленный в данной статье, является одним из этапов создания нового метода оценки личности в клинике на основе утверждений опросника невротических расстройств. Все этапы процедуры конструирования диагностической шкалы в рамках Раша—анализа подробно описаны в предыдущих статьях.

Результаты

В данном исследовании была вычислена конструктивная валидность и трудность каждого пункта четырёх шкал, осуществлён содержательный анализ пунктов, рассчитаны показатели надёжности и сепарационной статистики.

Шкалы валидности, ананкастности и импульсивности были сформированы в результате одного итерационного цикла и являются монолитными шкалами, включающими 20, 15 и 16 диагностических пунктов соответственно. Процесс конструирования шкалы гиперсенситивности включал 6 итерационных циклов, в результате чего была сформирована шкала, включающая 15 утверждений. На каждой итерации обнаруживались пункты, имеющие чрезмерно высокие либо чрезмерно низкие значения индексов валидности, выходящие за пределы требуемого интервала. Значения индексов качества UMS и WMS каждого пункта, представленные в таблице 1, находятся в рамках приемлемого диапазона для дихотомических шкал (0,7–1,3), что характеризует их как принадлежащие исследуемому конструкту и эффективно работающие в рамках соответствующей шкалы. Показатели среднеквадратичных индексов остатков UMS и WMS позволяют сделать вывод о высокой степени репрезентации исследуемых психологических конструктов в их результатах, а шкалы оценены как достаточно конструктивно валидные.

Далее была осуществлена оценка параметров трудностей каждого утверждения сформированных шкал путём сопоставления с оптимальным для психодиагностических методик интервалом от -2 до +2 логитов. Анализируя данные, представленные в таблице 2, видим, что меры трудно-

стей исследуемых пунктов преимущественно соответствуют заданному диапазону распределения (на 87%). Трудность пункта соответствует определённому уровню выраженности. Средние значения трудности пункта и выраженности психологического конструкта равны 0, а стандартное отклонение — 1. Испытуемые с низкой выраженностью конструкта предоставят ключевой ответ на пункт с меньшей степенью вероятности по сравнению с испытуемыми со значительной выраженностью, т. е. в первом случае трудность пунктов будет более высокой, а во втором — более низкой. Проводя анализ показателей трудности пунктов шкалы валидности (см. таблицу 2) видим, что все они имеют положительные значения и располагаются в диапазоне от 0,74 до 3,00 логитов, что определяет возможность ключевых ответов только при значительной выраженности данного конструкта.

Пункт шкалы ананкастности (№ 300 «Я склонен к повторному обдумыванию своих решений») со значением трудности -2,78 логита является «чрезмерно лёгким», что повышает вероятность гипердиагностики, так как положительные ответы на них возможны для респондентов с незначительной выраженностью исследуемого свойства. Наиболее «трудный» пункт (№282 «Я стараюсь придерживаться диеты в соответствии с научными рекомендациями») со значением трудности 1,65 логита, на него, наоборот, ключевой ответ возможен только при значительной выраженности исследуемого свойства.

Трудность большей части утверждений шкалы импульсивности (87,5%) находится в пределах указанного интервала (от -2 до +2 логитов). Анализируя далее таблицу 2, видим, что наиболее «лёгким» является пункт шкалы № 135 «Я не могу долго усидеть на одном месте» со значением трудности -0,26 логита, а наиболее «трудный» пункт №200 «Бывают периоды, когда я почти ежедневно употребляю алкоголь» со значением трудности 2,50 логита. Из полученных результатов делаем вывод, что шкала будет преимущественно направлена на распознавание исследуемых симптомов средней и высокой степени выраженности.

Шкала гиперсенситивности характеризуется более широким интервалом распределения мер трудности пунктов (от -1,64 до 1,04 логита), что позволит с большей точностью диагностировать умеренный и низкий уровень выраженности исследуемого конструкта.

В процессе содержательного анализа утверждений, сформировавших первую шкалу было выявлено, что все они описывают социальную ригидность, антисоциальные установки в поведении, враждебность, отклоняющиеся или нетипичные способы ответа на вопросы, отчуждение от социального окружения, неестественность в поведении, неудовлетворённость, беспочвенность, напряжённость, чрезмерную загруженность сознания внутренними проблемами, неуверенность в себе, а также шкала способна распознать тенденцию испытуемого представить себя в более вы-

Таблица 1. Значения индексов качества UMS и WMS пунктов шкал валидности, ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности**Table 1. The values of quality indexes UMS and WMS points scales validity, anancastiness, impulsivity and hypersensitivity**

№ пункта шкалы валидности	Итерационный цикл шкалы валидности		№ пункта шкалы ананкастности WMS	Итерационный цикл шкалы ананкастности		№ пункта шкалы импульсивности	Итерационный цикл шкалы импульсивности		№ пункта шкалы гиперсензитивности	6-ой итерационный цикл шкалы гиперсензитивности	
	WMS	UMS		WMS	UMS		WMS	UMS		WMS	UMS
18	1,10	1,12	4	1,07	1,04	58	0,94	0,87	25	0,97	0,89
24	0,93	0,78	15	1,02	1,04	95	0,97	0,95	32	0,99	1,00
35	1,04	0,99	51	0,92	1,13	135	0,94	0,91	34	1,11	1,08
78	0,91	1,23	92	1,03	1,06	140	0,98	1,02	45	1,00	1,02
83	0,92	0,83	93	1,03	1,09	148	0,94	0,92	47	0,95	1,09
94	1,02	1,01	99	0,93	1,08	178	1,04	1,07	127	0,90	0,85
122	0,91	0,75	107	1,03	1,08	188	0,96	1,05	155	1,11	1,10
170	0,96	0,90	185	0,99	1,01	193	0,90	0,73	157	0,90	0,86
179	0,94	1,02	203	0,91	0,87	200	0,81	0,71	189	1,00	0,95
183	0,93	0,83	247	0,92	0,94	218	1,06	1,11	195	0,96	0,95
186	0,99	0,94	272	0,96	0,90	235	0,99	0,88	216	1,07	1,06
194	0,82	0,52	273	0,94	0,92	245	0,92	0,79	228	0,95	0,93
202	0,84	0,61	281	0,94	0,85	246	0,98	0,96	252	0,83	0,74
214	1,12	1,29	282	0,93	0,93	248	1,10	1,13	286	0,98	0,93
221	0,92	0,75	300	0,91	0,86	250	0,93	0,88	298	1,14	1,09
233	0,98	1,03				251	1,04	0,99			
238	0,98	1,02									
240	0,95	1,00									
241	0,82	0,65									
279	1,01	1,02									

годном свете. Данная шкала демонстрирует отношение к тестированию и полезна в выявлении девиантных ответов, также она может являться показателем степени психопатологии, при этом более высокие оценки предполагают более выраженную симптоматику. Приведём примеры утверждений, сформировавших шкалу валидности: «Я могу заниматься самостоятельно лишь с трудом» (№18), «На меня все нападают» (№24), «Более всего я чувствую себя счастливым, когда я один» (№35), «На мои мысли пытаются влиять» (№170), «Я совершенно не могу включиться в коллектив» (№183), «На мои поступки влияет внутренний голос, который я хорошо слышу» (№186), «Я думаю, что люди говорят неправду, стоит им только открыть рот» (№279).

Анализ пунктов последующей шкалы выявил содержательные направления, включающие такие характеристики как выраженный педантизм, оза-

боченность деталями, перфекционизм с неукоснительным выполнением всех правил и инструкций, равно как упрямство и ригидность, стремление к безукоризненному выполнению поставленных задач, подозрительность, осторожность, враждебность к окружающим, обидчивость, моралистичность, черты навязчивости, компульсивное поведение, ощущение собственной неполноценности, отсутствие уверенности в себе, предъявление высоких требований к себе, стремление к самосовершенствованию, аккуратность, организованность, настойчивость, склонность к преувеличению проблем, зависимость. В качестве примеров можно привести следующие утверждения: «Над сложными задачами, я могу работать только в одиночку» (№ 4), «Я бываю удовлетворен только при окончательном и доскональном решении проблемы» (№ 51), «Я должен постоянно контролировать определенные вещи, даже если я знаю,

Таблица 2. Параметры трудностей пунктов шкал валидности, ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности (в логитах)
Table 2. Parameters of the difficulties of points scales validity, anancastiness, impulsivity and hypersensitivity (in logites)

Шкала валидности		Шкала ананкастности		Шкала импульсивности		Шкала гиперсензитивности	
№ пункта	Трудность	№ пункта	Трудность	№ пункта	Трудность	№ пункта	Трудность
18	1,06	4	0,13	58	1,98	25	-1,20
24	1,52	15	-0,07	95	1,47	32	-0,29
35	1,27	51	-1,58	135	-0,26	34	0,09
78	2,49	92	0,87	140	0,42	45	0,04
83	3,00	93	0,49	148	1,55	47	-1,14
94	1,00	99	-1,79	178	0,42	127	-0,29
122	2,58	107	-0,29	188	1,67	155	0,33
170	0,74	185	-1,67	193	2,09	157	0,12
179	1,16	203	0,11	200	2,50	189	0,69
183	1,99	247	-0,70	218	1,16	195	1,04
186	0,94	272	-1,36	235	1,72	216	-0,40
194	2,88	273	-0,07	245	1,11	228	0,75
202	2,37	281	0,86	246	1,34	252	1,02
214	1,22	282	1,65	248	0,40	286	0,62
221	1,76	300	-2,78	250	0,04	298	-1,64
233	1,52			251	-0,12		
238	1,31						
240	1,48						
241	2,37						
279	0,96						

что для этого нет никаких оснований» (№ 203), «Я стараюсь всегда быть точным и корректным, при этом я иногда могу переусердствовать» (№ 247), «У меня потребность всегда контролировать свое поведение» (№ 273), «Я склонен к повторному обдумыванию своих решений» (№ 300). Исходя из этого, данная шкала названа «шкалой ананкастности».

Анализ содержания пунктов третьей из рассматриваемых шкал продемонстрировал, что все они характеризуют эмоциональную неуравновешенность, импульсивность, низкий самоконтроль, повышенную склонность к агрессивным вспышкам, склонность обвинять других в своих проблемах, стремление к немедленной реализации своих импульсов, действия без учёта последствий своих поступков, незрелость, неустойчивость к фрустрации, склонность к рискованному поведению, эгоистичность, демонстративность, неспособность устанавливать тёплые взаимоотношения, экстравертированность, проявление инте-

реса к окружающим только когда они могут быть полезны, неспособность видеть собственные недостатки, ажитированность, склонность к поверхностным взаимоотношениям, что позволило нам назвать её «шкалой импульсивности». В качестве примера можно привести следующие утверждения: «Я не могу долго усидеть на одном месте» (№ 135), «Окружающие считают меня очень нервным» (№ 140), «Я нуждаюсь в небольшом количестве алкоголя, чтобы хорошо себя чувствовать» (№ 193), «Я всегда на виду, все говорят обо мне» (№ 218), «Я быстро теряю терпение и все бросаю, если нет немедленного успеха» (№ 245), «Я редко планирую что-то заранее, скорее я действую не раздумывая» (№ 248).

В результате содержательного анализа последней из рассматриваемых в данной статье шкал, она была названа «шкалой гиперсензитивности». Данная шкала выявляет слабость защитных реакций и невысокую адаптивность, уязвимость, чувствительность к критике и оценкам окружения,

склонность несколько преувеличивать затруднения и конфликты, критичность к себе и другим, неудовлетворённость собой, социальную конформность, чрезмерную подчиняемость, упрямство, ригидность в поведении, категоричность, трудности в принятии самостоятельного решения, осторожность в проявлении эмоций, исполнительность, склонность к нерешительности и неуверенности в себе, тревожность, раздражительность, компульсивное поведение, черты навязчивости в мышлении. Примеры утверждений, сформировавших данную шкалу: «Часто я упрекаю себя в том, что не использую многие свои способности» (№25), «Я думаю, что часто скрываю свои ошибки от самого себя» (№32), «Я не могу ни к кому обратиться со своими проблемами, не испытывая страха, что в конце концов это как-либо будет использовано» (№45), «Мне кажется, что мне не хватает чувства такта» (№195), «Я боюсь потерять признание других людей» (№216).

Факторный анализ нормализованных остатков от разницы между наблюдаемыми и ожидаемыми оценками ответов на утверждения показал одномерную структуру всех четырёх шкал, что соответствует принципам научного измерения. Сформированные шкалы оценивают только по одному конструкту, в данном случае валидность шкалы, выраженность ананкастных черт, уровень импульсивности личности, гиперсензитивность как личностную характеристику. Полученные значения факторных остатков во всех случаях ниже 2-х. Это свидетельствует о том, что не осталось факторов, оказывающих существенное влияние на результат, кроме основных. В метрической системе Раша критерием одномерности шкалы является значение собственного числа первого фактора матрицы остатков, не превышающее 2. На рисунке 1 представлена гистограмма собственных чисел и график кумулятивной дисперсии 15

факторов, полученных в результате факторизации нормализованных остатков шкалы ананкастности. Как следует из оценки собственных чисел на гистограмме, первый фактор (F1) имеет максимальное значение собственного числа, равное 1,48. Отсюда вывод, что данная шкала характеризуется одномерной структурой.

Надёжность и дискриминативность шкал оценивалась с помощью показателей надёжности и сепарационной статистики метрической системы Раша, которые также рассчитывались отдельно для каждой итерации. Значение индексов надёжности шкал валидности, ананкастности и импульсивности, полученных при осуществлении единственного итерационного цикла, составило 0,88; 0,87 и 0,82 соответственно, что является показателями высокой надёжности и характеризует шкалы как популяционно-независимые. Индекс надёжности шкалы гиперсензитивности, в процессе формирования которой было осуществлено 6 итераций, по мере выбывания «некачественных» пунктов на каждой итерации практически линейно увеличивался. На первой итерации шкала имела в своём составе 21 диагностический пункт, а индекс надёжности был равен 0,85. Что касается надёжности на последней 6-ой итерации, когда в шкале остались только 15 качественных пунктов, то значение показателя надёжности достигло практически «идеальных» значений надёжности в системе Раша (0,93).

Далее был осуществлён анализ показателя «Индекс числа слоёв» для оценки дискриминативной способности каждой шкалы. В результате нашего исследования было выявлено, что шкалы ананкастности и импульсивности способны дифференцировать 3 статистически значимых диагностических уровня, а шкалы валидности и гиперсензитивности только 2 уровня, что является

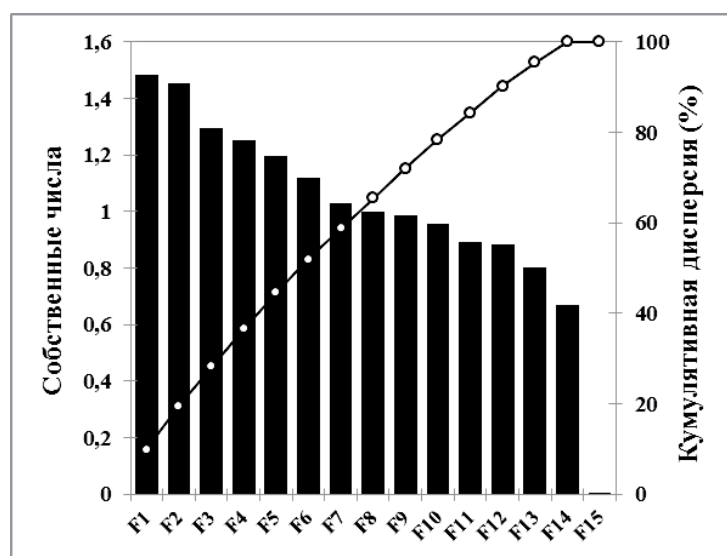


Рис. 1. Диаграмма собственных чисел и график россыпи факторов матрицы остатков шкалы ананкастности
Fig. 1. The diagram of eigenvalues and the plot of placers of factors of the matrix of residues of the anancastness scale

ся показателем приемлемых дискриминативных свойств полученных шкал.

На рисунке 2 представлена карта соотношения мер выраженности конструкта в группе испытуемых и мер трудностей ответных категорий пунктов шкалы валидности. Как следует из анализа карты, распределение мер выраженности валидности находится в диапазоне от -2,7 логитов до 2,7 логитов. Величина диапазона разброса мер выраженности валидности составляет 5,4 логитов. Визуальный анализ распределения оценок испытуемых (левая часть карты) показывает смещение распределения в сторону умеренных и невысоких мер выраженности конструкта.

Из анализа правой части рисунка следует, что меры трудностей ответных категорий находятся в диапазоне от 0,7 логитов до 3,0 логитов. Величина диапазона составляет 3,7 логитов, что значительно меньше диапазона мер выраженности валидности (5,4 логитов). Визуальный анализ распределения мер трудности обнаруживает, что большинство ответных категорий пунктов шкалы локализуется в повышенной трудности.

Таким образом, обнаруживается дисбаланс отношений между мерами валидности и мерами трудностей ответных категорий пунктов шкалы.

На рисунке 3 представлена карта соотношения мер выраженности черт ананкастности в группе пациентов и мер трудностей ответных категорий пунктов шкалы. Как следует из анализа представленных на рисунке 3 данных, распределение мер выраженности ананкастности в клинических группах пациентов находится в диапазоне от -3,7 логитов до 2,7 логитов. Величина диапазона разброса мер выраженности ананкастности составляет 6,4 логитов. Анализ правой части рисунка показывает, что меры трудностей ответных категорий находятся в диапазоне от -2,8 логитов до 1,6 логита. Величина диапазона составляет 4,4 логита. Визуальный анализ распределения мер трудности обнаруживает, что ответные категории пунктов шкалы преимущественно локализируются в зоне умеренных и низких уровней ананкастности. В области шкалы выше 1,0 логита и ниже 1,8 логитов определяется лишь по одной ответной категории пунктов шкалы, что может предопределить ошибки в диагностике чрезмерно и слабо-выраженных черт ананкастности.

На рисунке 4 представлена карта соотношения мер выраженности импульсивности в группе респондентов и мер трудностей ответных категорий пунктов шкалы. Визуальная оценка распределений на рисунке 4 показывает, что большинство ответных категорий пунктов шкалы импульсивности локализируются в умеренной и повышенной трудности. Диапазон мер выраженности конструкта у испытуемых в клинических группах значительно шире диапазона мер трудностей ответных категорий пунктов шкалы. Таким образом, шкала импульсивности обнаруживает некоторое рассогласование между распределениями измеряемого конструкта и ответных категорий диагностических пунктов.

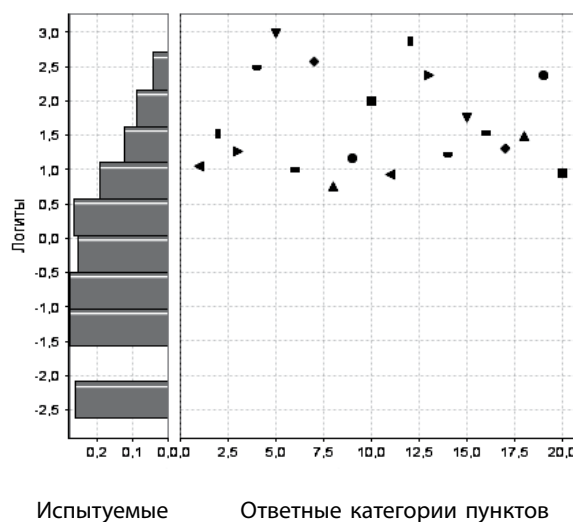


Рис. 2. Карта распределения мер выраженности исследуемого конструкта у испытуемых и трудностей ответных категорий пунктов шкалы валидности
Fig. 2. Distribution map of measures of expressiveness of the studied construct in subjects and difficulties of response categories of the validity scale points

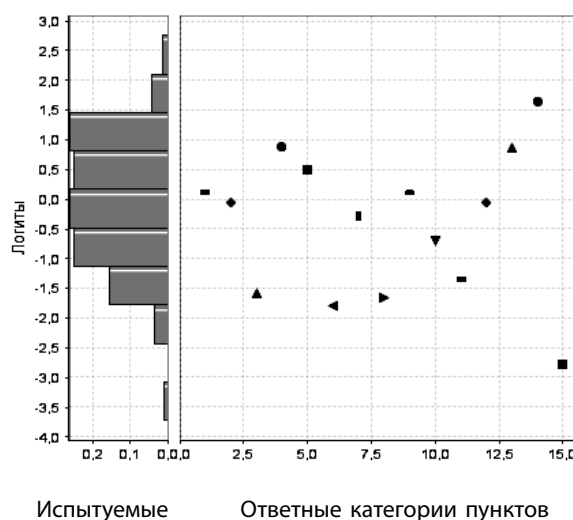


Рис. 3. Карта распределения мер выраженности исследуемого конструкта у испытуемых и трудностей ответных категорий пунктов шкалы ананкастности
Fig. 3. Distribution map of measures of expressiveness of the studied construct in subjects and difficulties of response categories of the anancastness scale points

На рисунке 5 представлена карта распределения уровней гиперсензитивности в выборке респондентов и трудностей ответных категорий пунктов шкалы. Визуальная оценка распределений на рисунке 5 показывает, что большинство ответных категорий пунктов шкалы ориентированы на оценку умеренно выраженного уровня гиперсензитивности.

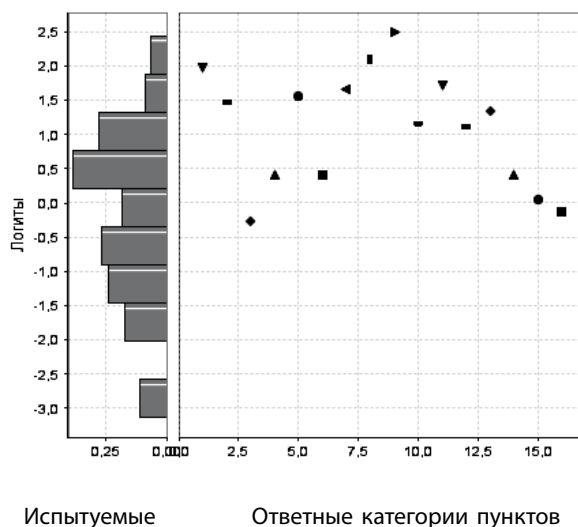


Рис. 4. Карта распределения мер выраженности исследуемого конструкта у испытуемых и трудностей ответных категорий пунктов шкалы импульсивности
Fig. 4. Distribution map of measures of expressiveness of the studied construct in subjects and difficulties of response categories of the impulsivity scale points

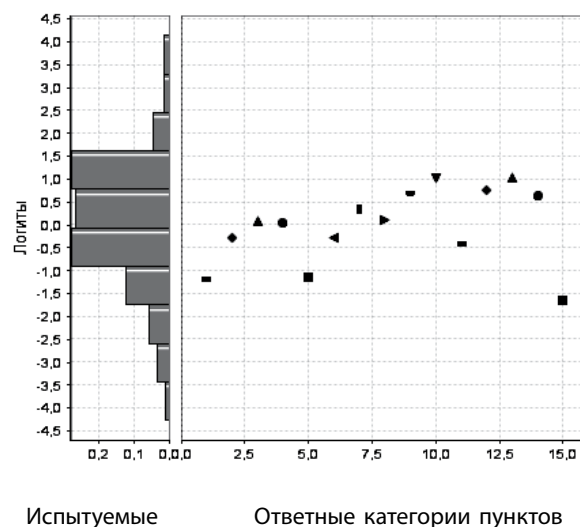


Рис. 5. Карта распределения мер выраженности исследуемого конструкта у испытуемых и трудностей ответных категорий пунктов шкалы гиперсензитивности
Fig. 5. Distribution map of measures of expressiveness of the studied construct in subjects and difficulties of response categories of the hypersensitivity scale points

Выводы

1. На основе опросника невротических расстройств в рамках метрической системы Раша разработаны шкалы нового диагностического инструмента для исследования личности: шкала валидности, ананкастности, импульсивности и гиперсензитивности.
2. Сформированные шкалы обладают удовлетворительными психометрическими свойствами: для утверждений характерна адекватная конструктная валидность (значения индексов качества UMS и WMS находятся в диапазоне 0,7-1,3); меры трудностей пунктов — преимущественно в

пределах нормативного интервала (от -2 до +2 логитов).

3. Все шкалы являются одномерными, имеют относительно сбалансированную метрическую структуру.

4. Индекс надёжности шкалы валидности равен 0,88, шкалы ананкастности — 0,87, шкалы импульсивности — 0,82, шкалы гиперсензитивности — 0,93, что соответствует высокому уровню надёжности. Шкалы ананкастности и импульсивности способны дифференцировать 3 уровня выраженности свойств, а шкалы валидности и гиперсензитивности — 2, что является показателем высоких дифференциально-диагностических свойств.

Литература / References

1. Ассанович М.А. Клиническая психодиагностика. Учебное пособие. Под общей ред. М.А. Ассановича. СПб.: Новое знание; 2012. [Assanovich M.A. Klinicheskaya psikhodiagnostika. Uchebnoye posobie. Pod obshchey red. M.A. Assanovicha. SPb.: Novoe znanie; 2012. (In Russ.).]
2. Ассанович М.А. Методология и прикладные аспекты метрической системы Раша в клинической психодиагностике. Под общей ред. М.А. Ассановича. Гродно : ГрГМУ; 2017. [Assanovich M.A. Metodologiya i prikladnye aspekty metricheskoy sistemy Rasha v klinicheskoy psikhodiagnostike. Pod obshchey red. M.A. Assanovicha. Grodno : GrGMU; 2017. (In Russ.).]
3. Ассанович М.А. Методологические подходы к научному измерению в клинической психодиагностике. Под общей ред. М.А. Ассановича. СПб.: Новое знание; 2017. [Assanovich M.A. Metodologicheskie podhody k nauchnomu izmereniyu v klinicheskoy psikhodiagnostike. Pod obshchey red. M.A. Assanovicha. SPb.: Novoe znanie; 2017. (In Russ.).]
4. Ассанович М.А., Цидик Л.И. Оценка диагностических характеристик шкалы тревожных переживаний опросника невротических расстройств на основе метрической системы Раша. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2018;2:142-151. [Assanovich MA, Tsydzik LI. Evaluation of the diagnostic characteristics of the scale of anxiety experiences questionnaire neurotic disorders based on the metric system of Rush. Psikhatriya. psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya. 2018; 2:142-151. (In Russ.).]
5. Цидик Л.И. Анализ психометрических свойств шкалы социальной тревожности опросника

- невротических расстройств. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2019; 1:70-76. [Tsydzik LI. Analysis of the psychometric properties of the social anxiety scale of the questionnaire of neurotic disorders. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2019;1:70-76. (In Russ.).]
6. Baghaei, P. The Rasch Model as a Construct Validation Tool / P. Baghaei // *Rasch Measurement Transactions*. 2008; 22:1145-1146.
 7. Bech, P. *Clinical psychometrics* / P. Bech. — Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell. 2012; 202.
 8. Boone, W. J. *Rasch Analysis in the Human Sciences* / W. J. Boone, J. R. Staver, M. S. Yale — New York, London: Springer. 2014; 482.
 9. Feinstein, A. R. *Clinimetrics* / A. R. Feinstein. Yale University Press. 1987; 272.
 10. Olsen, L.W. *Essays on Georg Rasch and his contribution to statistics* / L. W. Olsen. — Copenhagen: University of Copenhagen. 2003; 222.
 11. Wright, B. D. *Reliability and separation* / B. D. Wright // *Rasch Measurement Transactions*. 1996; 9:472.

Сведения об авторе

Цидик Людвиг Ивановна — ассистент кафедры медицинской психологии и психотерапии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: ltsidik@mail.ru

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)

Требования к содержанию и оформлению статей, направляемых в журнал «Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

К рассмотрению принимаются рукописи, ориентированные на тематические рубрики журнала и соответствующие профилю журнала и настоящим требованиям. Журнал публикует результаты оригинальных исследований, обзорные статьи, статьи проблемного характера, краткие сообщения, дискуссионные работы, информацию в раздел «Психиатрическая газета» и некоторые другие.

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа (хотя бы одним направлением в случае, когда статья представлена несколькими учреждениями); к работам, выполненным по личной инициативе автора (идущим не от учреждения), должно прилагаться подписанное автором письмо с просьбой о публикации. Как в официальном направлении от учреждения, так и в письме с просьбой о публикации **должно быть указано, что статья ранее не была опубликована в других изданиях**. Ответственность за достоверность этих сведений несут авторы статьи.

В конце статьи представляется следующая информация **о каждом авторе**: ФИО полностью, ученая степень и звание, иные официальные регалии, должность и полное название учреждения (учреждений), в котором работает автор, адрес действующей электронной почты. Иную информацию указывать не нужно.

Присылаемые статьи должны быть написаны на русском языке, шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, междустрочный интервал — 1,5, примерный объем одной страницы — стандартные 1800 знаков (считая с пробелами).

Правила оформления статей:

- после названия статьи указываются фамилии и затем инициалы всех авторов, далее названия учреждений, которые представляют авторы. В случае, когда соавторы представляют более одного учреждения, рядом с фамилией каждого автора должна стоять цифровая сноска (сноски), указывающая на его принадлежность к конкретному учреждению (учреждениям); такие же сноски приводятся в аннотациях к статье на русском и на английском языках;
- объем проблемной статьи не должен превышать 50 тыс. знаков (считая с пробелами) вместе со списком литературы, аннотациями и информацией об авторах (до 23 страниц без списка литературы); желательно не превышать 40 источников цитирования;
- объем обзорных статей не должен превышать 60 тыс. знаков (считая с пробелами) вместе со списком литературы, аннотациями и информацией об авторах (до 25 страниц без списка литературы); желательно не превышать 70 источников цитирования;
- исследовательские статьи должны быть не более 40 тыс. знаков (до 18 страниц без списка литературы); желательно не превышать 20 источников цитирования;
- все аббревиатуры (кроме общепринятых сокращений) при первом упоминании должны быть раскрыты;
- таблицы должны иметь название и нумерацию, их заголовки точно отображать содержание графа, а все цифровые данные должны соответствовать цифрам в тексте статьи. Таблицы не должны полностью дублировать цифровые показатели, уже приведенные в тексте. Каждый рисунок, диаграмма, график, иллюстрация также должны быть черно-белого цвета, пронумерованы и иметь название, помещающиеся в тексте статьи. **Названия таблиц, рисунков, диаграмм, а также сноски к ним приводятся на русском и на английском языках;**
- статья, а также таблицы, рисунки (графики), информация об авторах и аннотации подаются единым документом (файлом). **Название файла состоит из фамилии первого автора на русском языке.** Количество таблиц, рисунков, графиков в статье **не должно превышать семи**;
- статьи, содержащие результаты оригинальных исследований, должны включать следующие разделы: введение, материалы и методы, результаты, заключение или выводы.
- в разделе «материалы и методы» описываются: общая схема проведения исследования, критерии включения и невключения в исследование, терапевтические интервенции (если таковые имели место), методы оценки результатов исследования, методы статистического анализа должны быть также подробно описаны.

В статьях, содержащих результаты клинических исследований на пациентах или здоровых испытуемых, обязательно указывается наличие подписанного информированного согласия и наличие одобрения локального этического комитета (указать точное название).

Перед текстом самой статьи обязательно должны быть представлены **на русском и английском языках аннотации работы**, включающие название статьи, фамилии и инициалы авторов, официальное название учреждения (**в английской версии — именно официальное название, а не вольный перевод автора**), кратко изложенные результаты работы и ключевые слова.

После текста статьи приводится список литературы (References). Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. Номер ссылки в тексте статьи заключается в квадратные скобки и должен соответствовать нумерации в списке литературы. **В списке литературы перечисляются авторы в алфавитном порядке** (сначала приводятся источники, опубликованные на русском языке, а далее — иностранные работы). Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и должны приводиться не только на языке оригинала, но и на латинице.

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках [...]. **Обращаем внимание на то, что в англоязычном варианте названия статьи точки после инициалов автора (авторов) не ставятся, при транслитерации точки после инициалов остаются** (см. примеры ниже). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации. Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Журнальные статьи. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI, далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется. Если авторов много, то допустимо указание первых шести и далее обозначение «и др.» (возможно указание всех авторов, но не более десяти).

Например:

Литература / References

1. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В. Роль моноаминов у детей с гиперкинетическим расстройством. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(11-2):88-91. [Gasanov RF, Makarov IV. Monoamine metabolism in children with hyperkinetic disorder. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2017;117(11-2):88-91. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro201711711288-91

2. Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залудская Н.М., Андреев Е.В., Ахмерова Л.Р., Ежова Р.В., Саломатина Т.А., Стулов И.К. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018;4:3-11. [Neznanov NG, Ananyeva NI, Zalutskaya NN, Andreev EV, Akhmerova LR, Ezhova RV, Salomatina TA, Stulov IK. Neurovisualisation of the hippocampus: role in diadnostic of the early Alzheimer disease. Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2018;4:3-11. (In Russ.).] doi: 10.31363/2313-7053-2018-4-3-11

Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации на латиницу (без перевода на английский язык) в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.).

Например:

Литература / References

1. Макаров И.В. Психиатрия детского возраста. Руководство для врачей. Под общей ред. И.В. Макарова. СПб.: Наука и Техника; 2019. [Makarov I.V. Psihiatriya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachej / Pod obshchej red. I.V. Makarova. SPb.: Nauka i Tekhnika; 2019. (In Russ.)]

2. Фесенко Ю.А. Глава 19. Заикание у детей. В кн.: И.В. Макаров. Психиатрия детского возраста. Руководство для врачей. Под общей ред. И.В. Макарова. СПб.: Наука и Техника; 2019:769-796. [Fesenko YU.A. Glava 19. Zaikanie u detej. V kn.: I.V. Makarov. Psihiatriya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod obshchej red. I.V. Makarova. SPb.: Nauka i Tekhnika; 2019:769-796. (In Russ.)]

Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA: <http://www.amamanualofstyle.com>

Статья, не соответствующая требованиям, к публикации не принимается. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов либо возвращать статью автору для исправления или сокращения, в том числе при наличии значительного количества грамматических ошибок. Все рукописи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование. Рецензия направляется авторам для внесения исправлений и доработки текста согласно замечаниям рецензента. Автор обязан предоставить исправленный вариант рукописи в срок не более 15 дней с даты отправки ему рецензии.

Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Плата за публикацию рукописей не взимается. С материалами выпусков помимо сайта журнала можно ознакомиться также на сайте ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ www.bekhterev.ru, Российского общества психиатров www.psychiatr.ru

Статьи и официальные направления следует отправлять исключительно через сайт журнала www.bekhterevreview.com

Адрес для переписки: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, ответственному секретарю журнала, д.м.н., профессору Игорю Владимировичу Макарову, E-mail: ppsy@list.ru

