

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

## CONTEMPORARY THERAPY OF MENTAL DISORDERS

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
№ 2/2014

Главный редактор **Мосолов С.Н.**,

*Заслуженный деятель науки РФ, профессор*

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### EDITORIAL BOARD

**Аведисова А.С.** (Москва)  
**Александровский Ю.А.** (Москва)  
**Барденштейн Л.М.** (Москва)  
**Гаврилова С.И.** (Москва)  
**Гамкредидзе Ш.А.** (Тбилиси)  
**Гофман А.Г.** (Москва)  
**Звартау Э.Э.** (Санкт-Петербург)  
**Иванец Н.Н.** (Москва)  
**Иванов М.В.** (Санкт-Петербург)  
**Казаковцев Б.А.** (Москва)  
**Карпов А.С.** (Москва)  
**Кекелидзе З.И.** (Москва)  
**Краснов В.Н.** (Москва)  
**Малин Д.И.** (Москва)  
**Незнамов Г.Г.** (Москва)  
**Незнамов Н.Г.** (Санкт-Петербург)  
**Ретюнский К.Ю.** (Екатеринбург)  
**Сергеев И.И.** (Москва)  
**Смулевич А.Б.** (Москва)  
**Солдаткин В.А.** (Ростов-на-Дону)  
**Тиганов А.С.** (Москва)  
**Цукарзи Э.Э.** (Москва)

**Avedisova A.S.** (Moscow)  
**Alexandrovsky Y.A.** (Moscow)  
**Bardenstein L.M.** (Moscow)  
**Gavrilova S.I.** (Moscow)  
**Gamkrelidze Sh.A.** (Tbilisi)  
**Gofman A.G.** (Moscow)  
**Zvartau E.E.** (St. Petersburg)  
**Ivanets N.N.** (Moscow)  
**Ivanov M.V.** (St. Petersburg)  
**Kazakovtsev B.A.** (Moscow)  
**Karpov A.S.** (Moscow)  
**Kekelidze Z.I.** (Moscow)  
**Krasnov V.N.** (Moscow)  
**Malin D.I.** (Moscow)  
**Neznamov G.G.** (Moscow)  
**Neznamov N.G.** (St. Petersburg)  
**Retyunsky K.Y.** (Ekaterinburg)  
**Sergeev I.I.** (Moscow)  
**Smulevich A.B.** (Moscow)  
**Soldatkin V.A.** (Rostov-Don)  
**Tiganov A.S.** (Moscow)  
**Tsukarzi E.E.** (Moscow)

### РОО «Общество семейных консультантов и психотерапевтов»

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

Рег. номер: ПИ № ФС77-29837 от 5 октября 2007 г.  
ISSN 2306-4137

Адрес для корреспонденции:

107076, Москва, ул. Потешная, д. 3  
Московский НИИ Психиатрии  
проф. Мосолову С.Н.

Сайт: [www.psypharma.ru](http://www.psypharma.ru)

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования  
(<http://www.elibrary.ru>)  
и на сайте Российского общества психиатров  
(<http://www.psychiatr.ru>)

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов.

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

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

Дизайн/верстка **Королева С.И.**  
Корректор: **Серебрякова С.А.**

Тираж 10000 экз. Зак. №

Отпечатано в ООО «Типография на Тульской»  
г. Москва, ул. Амурдсена, дом 3, корп. 1.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Диагностика биполярного аффективного  
расстройства II типа среди пациентов  
с текущим диагнозом рекуррентного  
депрессивного расстройства

*Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г.,  
Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. ....* **2**

Хронобиологический подход к терапии  
аффективных расстройств

*Симуткин Г.Г. ....* **14**

## НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Бензодиазепиновые анксиолитики:  
востребованы ли они сегодня?

*Ладыженский М.Я., Городничев А.В.,  
Костюкова Е.Г. ....* **20**

## ПСИХОТЕРАПИЯ

Mindfulness-based cognitive therapy:  
когнитивная психотерапия, основанная  
на осознанности в лечении хронической  
депрессии

*Луговкина О.Д. ....* **26**

## ПРАКТИКА

Опыт применения амдоала (арипипразола)  
на этапе купирующей антипсихотической  
терапии

*Цукарзи Э.Э. ....* **33**

## ЮБИЛЕЙ

Творческий путь и научное наследие  
профессора Г.Я. Авруцкого

*Мосолов С.Н. ....* **37**

# Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства

Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б.

ФГБУ «Московский НИИ Психиатрии Минздрава РФ»

**РЕЗЮМЕ.** Целью данного исследования было выявление среди больных с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) пациентов, отвечающих диагнозу БАР II типа по критериям МКБ 10 и DSM-IV.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В неинтервенционное диагностическое исследование, проводившееся в период с 2008 по 2012 г., было включено 409 амбулаторных и стационарных пациентов Московского НИИ психиатрии и ГКПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина в возрасте от 18 до 65 лет с текущим диагнозом РДР, с длительностью заболевания 3 года и более, с наличием двух и более перенесенных аффективных эпизодов в анамнезе. Подтверждение или изменение диагноза проводилось опытным психиатром и дополнительно верифицировалось с использованием структурированного интервью MINI. Другой психиатр опрашивал пациента по шкале HCL-32, индексу биполярности (ИБ) и шкале личного и социального функционирования PSP.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Диагноз РДР был подтвержден у 242 (59,2 %) пациентов, остальным 167 (40,8 %) был установлен диагноз БАР II (35,9 %) или БАР I (4,9 %). Среднее время до установления диагноза БАР у этих пациентов составило 15 лет. Шкала HCL-32 показала высокую диагностическую ценность, ее чувствительность и специфичность в выявлении БАР II типа составили соответственно 83,7 и 71,9 %. ИБ продемонстрировал достоверные различия между группами, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности ИБ (73,5 и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке 22 балла. Однако основным пунктом ИБ, повлиявшим на диагностику, оказался пункт о наличии гипоманиакальных эпизодов в анамнезе, остальные имели лишь вспомогательное значение.

**ВЫВОДЫ:** Диагностические ошибки являются важной причиной недостаточной диагностики БАР II в России. При прицельном обследовании с использованием диагностических инструментов диагноз БАР II может быть установлен более чем у 40 % пациентов, наблюдающихся с диагнозом РДР. Валидизированная русская версия опросника HCL-32 может быть рекомендована в качестве удобного и надежного инструмента для скрининга БАР II, ИБ может иметь вспомогательное значение.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диагностика БАР II, HCL-32, индекс биполярности.

**КОНТАКТ:** profmosolov@mtu.net.ru

Диагностика биполярного аффективного расстройства (БАР) сопряжена со значительными сложностями. Согласно результатам зарубежных эпидемиологических исследований, правильный диагноз БАР своевременно устанавливается лишь у 20 % пациентов, в то время как 35 % больных наблюдаются с другим диагнозом в среднем на протяжении 10 лет [75]. Последствия диагностических ошибок включают в себя ухудшение течения заболевания, повышенный риск суицида, алкоголизма, злоупотребления психоактивными веществами, заражения инфекциями, передающимися половым путем, совершения противоправных действий и ведут к значительным экономическим расходам системы здравоохранения [2, 27, 39, 105]. Особые трудности вызывает выявление эпизодов гипомании, поэтому диагностические ошибки встречаются у большинства больных БАР II типа, у 60 % которых до установления правильного диагноза происходит смена трех-четырёх диагнозов, при этом лидирующие позиции среди первичных диагнозов занимает РДР [25, 114]. Неправильная диагностика приводит к неадекватной терапевтической тактике, назначению антидепрессантов, в том числе ТЦА, на длительный срок, что может ухудшать прогноз заболевания и приводить к формированию быстроциклического течения [3].

В РФ своевременную диагностику БАР осложняет отсутствие диагностических критериев для БАР II в классификации МКБ-10, что делает установление диагноза БАР при отсутствии развернутых маний практически невозможным, хотя формально диагноз БАР II присутствует в разделе F 31.8.

Современные данные о распространенности БАР в России отсутствуют. Согласно результатам исследова-

ний, проведенных в 80-х годах прошлого века, доля больных БАР среди состоящих на учете в ПНД составляет 0,045 % [5], а распространенность БАР I – 0,36 случая на 1000 населения (0,036 %) [1], что как минимум на порядок ниже соответствующих зарубежных показателей [47, 89]. Распространенность БАР II в российской популяции пациентов никогда не изучалась.

Целью данного исследования было выявление среди больных с текущим диагнозом РДР пациентов, отвечающих диагнозу БАР II по критериям МКБ-10 и DSM-IV.

## Материалы и методы

Участниками эпидемиологического диагностического исследования, проводившегося в период с 2008 по 2012 г., были амбулаторные и стационарные пациенты Московского НИИ психиатрии и ГКПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина в возрасте от 18 до 65 лет с текущим диагнозом РДР. Критерии включения/исключения из исследования приведены в табл. 1.

## Инструменты и процедура оценки

Сбор основных социально-демографических и клинических данных проводили в течение одного визита путем опроса пациента и анализа медицинской документации. Окончательный диагноз устанавливали на основании клинической оценки и подтвер-

**Таблица 1.** Критерии включения/исключения из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие подписанного информированного согласия	Неспособность или нежелание пациента подписать информированное согласие
Текущий диагноз РДР	Текущий диагноз БАР
Возраст 18 до 65 лет	Наличие аффективного расстройства вследствие органического поражения ЦНС
Длительность заболевания не менее трех лет	
Наличие в анамнезе двух и более эпизодов заболевания	

ждали результатами структурированного интервью по опроснику MINI [115]. Для выявления гипоманий пользовались шкалой HCL-32 [12], которая представляет собой самоопросник, однако в предыдущих исследованиях самостоятельное заполнение его больными было сопряжено со значительным удлинением времени тестирования и увеличением числа выбывших участников из-за невозвращения анкет [59], в связи с чем в нашем исследовании опрос проводил исследователь.

Наличие и выраженность дополнительных признаков, позволяющих заподозрить принадлежность пациента к биполярному спектру, определяли по Индексу биполярности (ИБ) [112]. Уровень функционирования всех участников оценивали по шкале PSP (the Personal and Social Performance Scale) [90].

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 9.0). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Количественные показатели анализировали с помощью критерия Стьюдента, данные представляли в виде среднего арифметического и среднего квадратического отклонения ( $SD$ ). Для сравнения бинарных показателей использовали критерий сопряженности Пирсона  $\chi^2$ , а в случае, когда ожидаемая частота составляла менее 5, – критерий Фишера. Для анализа многомерных таблиц сопряженности использовали критерий  $\chi^2$  с последующим анализом статистической значимости разности процентов по таблицам сопряженности (программа Medcalc 9.0). Для количественной оценки каждого пункта шкал и для оценки бинарных переменных, полученных редуцированием категориальных переменных, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал к ОШ по методу Вульфа. Построение диаграмм рассеивания, а также анализ ROC-кривых выполняли в программе MedCalc 9.0.

### Результаты исследования

В исследование было включено 409 больных с текущим диагнозом РДР. Средний возраст участников составил 48,4 года ( $SD = 10,8$ ); соотношение лиц мужского и женского пола – 22,2/77,8; 90,2 % участников находились на стационарном и 9,8 % на амбулаторном лечении.

### Верификация диагноза по опроснику MINI

По результатам обследования по диагностическому структурированному интервью MINI пациенты были разделены на три группы: 1) с подтвержденным диагнозом РДР; 2) с диагнозом, измененным на БАР II; 3) с диагнозом, измененным на БАР I. Диагноз РДР был подтвержден у 242 (59,2 %) пациентов, остальным 167 (40,8 %) был установлен диагноз БАР II (35,9 %) или БАР I (4,9 %). Пациенты последней группы были исключены из дальнейшего анализа, так как дифференциация между РДР и БАР I не входила в цели исследования. Таким образом, в окончательный анализ были включены данные 389 пациентов с диагнозами РДР и БАР II.

### Социально-демографические показатели больных с БАР II и РДР

Пациенты групп сравнения статистически значимо не различались по возрасту, полу и уровню образования (табл. 2). В целом у пациентов с БАР II и РДР не наблюдалось различий в уровне занятости, в том числе работе по специальности. Единственным достоверным различием было большее число пациентов в группе РДР, занимавшихся домашним хозяйством, – 14,1 % по сравнению с 7,5 % в группе БАР II ( $p = 0,049$ ).

В группе РДР доля лиц, состоявших в официальном браке, была больше (47,5 % по сравнению с 39,5 %), но различия не достигали статистической значимости ( $p = 0,15$ ). В целом число повторных браков в группе БАР II достоверно превышало таковое в группе РДР на 13,5 % (38,9 % по сравнению с 25,4 %,  $p = 0,007$ ), а у одного пациента с БАР II в течение жизни было 10 браков, включая 4 официальных.

Число курящих в настоящее время пациентов и бросивших курить в группе БАР II было достоверно выше, чем в группе РДР. Никогда не курили более половины (51,9 %) больных РДР, тогда как среди пациентов с БАР II таких было только 37,4 % ( $p = 0,03$ ). Однако различия по количеству выкуриваемых сигарет среди курящих пациентов отсутствовали. Участники в среднем выкуривали менее пачки сигарет в день – 16,5 ( $SD = 9,5$ ) в группе БАР II и 15,3 ( $SD = 8,5$ ) в группе РДР ( $p = 0,41$ ).

В группе БАР II заболевание начиналось несколько в более молодом возрасте (34 года по сравнению с 36 годами в группе РДР), а первые доманифестные симптомы заболевания при БАР II появлялись досто-

**Таблица 2.** Основные социально-демографические характеристики больных БАР II и РДР

Показатель	Число (%) пациентов с БАР II (n = 147)	Число (%) пациентов с РДР (n = 242)	$\chi^2$	p
Возраст	47 (SD = 11)	49 (SD = 11)	НП*	0,22
Пол (М/Ж)	31 (21,1 %)/116 (78,9 %)	53 (21,9 %)/189 (78,1 %)	0,035	0,85
Образование				
Незаконченное среднее	2 (1,4 %)	0 (0 %)	8,55	0,03
Среднее	20 (13,6 %)	20 (8,3 %)		
Среднее специальное	42 (28,6 %)	93 (38,4 %)		
Высшее	83 (56,5 %)	129 (53,3 %)		
Занятость				
Учится	4 (2,7 %)	2 (0,8 %)	2,16	0,14
Работает по специальности	47 (32,0 %)	86 (35,5 %)	0,52	0,47
Ведет домашнее хозяйство	11 (7,5 %)	34 (14,1 %)	3,85	0,049*
Не работает и не учится	20 (13,6 %)	30 (12,4 %)	0,12	0,73
Инвалид	11 (7,5 %)	18 (7,4 %)	0,0003	0,99
Пенсионер	22 (15,0 %)	28 (11,6 %)	0,94	0,33
Иждивенец	0 (0 %)	2 (0,8 %)	1,22	0,27
Брачный статус				
Официальный брак	58 (39,5 %)	115 (47,5 %)	2,59	0,63
Гражданский брак	11 (7,5 %)	14 (5,8 %)		
Одинокий (не женат / не замужем)	16 (10,9 %)	25 (10,3 %)		
Разведен/разведена	41 (27,9 %)	59 (24,4 %)		
Вдовец/вдова	21 (14,3 %)	29 (12,0 %)		
Число браков			9,01	0,11
0	11 (7,5 %)	19 (7,9 %)		
1	79 (53,7 %)	160 (66,7 %)		
2	42 (28,6 %)	45 (18,8 %)		
3	12 (8,2 %)	14 (5,8 %)		
4	2 (1,4 %)	2 (0,8 %)		
10	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)		
Курение			8,7	0,034*
Курят	62 (42,2 %)	72 (30,3 %)		
Бросили	30 (20,4 %)	42 (17,6 %)		
Никогда не курили	55 (37,4 %)	123 (51,7 %)		
Не известно	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)		
Потребление алкоголя			12,18	0,007*
Не употребляли	34 (23,1 %)	96 (40,3 %)		
Эпизодическое употребление	107 (72,8 %)	135 (56,7 %)		
Бытовое пьянство	2 (1,4 %)	3 (1,3 %)		
Алкоголизм	4 (2,7 %)	4 (1,7 %)		

\* Неприменимо.

верно раньше ( $p = 0,035$ ), чем при РДР, – в 32 ( $SD = 11$ ) против 34 ( $SD = 11$ ) лет.

Пациенты с БАР II несколько раньше попадали в поле зрения психиатра – первый психиатрический диагноз им устанавливался в 38 лет ( $SD = 11$ ), в то время как больным РДР – в 39 лет ( $SD = 11$ ), но время до установления окончательного (верифицированного) диагноза в группе БАР II было достоверно больше – 15 лет против 12 лет в группе РДР ( $p = 0,045$ ).

В группе БАР II статистически значимо преобладали пациенты, наблюдавшиеся стационарно, среди них практически отсутствовали пациенты, ни разу не госпитализировавшиеся в связи с психическим заболеванием в течение жизни (1,4 % по сравнению с 9,9 % в группе РДР,  $p < 0,01$ ). Среднее число госпитализаций у больных БАР II превосходило таковое у больных РДР (3,5 ( $SD = 2,1$ ) против 3,0 ( $SD = 2,5$ ), медиана госпитализаций составила соответственно 3,0 и 2,0 ( $p = 0,006$ ).

Данных о наличии психических заболеваний в семейном анамнезе пациентов обеих групп оказалось крайне мало, поэтому провести их статистическую обработку не удалось.

### Суицидальные тенденции и сопутствующие психиатрические диагнозы у больных БАР II и РДР по результатам обследования по MINI

На момент обследования суицидальные тенденции отсутствовали у большинства пациентов с обоими диагнозами, в том числе у 103 (70,1 %) пациентов с БАР II и у 179 (74,0 %) пациентов с РДР. В анамнезе суицидальные попытки были зарегистрированы у трех (2 %) пациентов с БАР II и у 12 (5 %) с РДР. Статистически значимые различия по этому признаку между группами отсутствовали ( $\chi^2 = 4,0$ ;  $p = 0,13$ ). Высокий риск самоубийства несколько чаще отме-

**Таблица 3.** Наиболее частые сопутствующие соматические заболевания среди пациентов с БАР и РДР

Заболевания	Число (%) пациентов с БАР II	Число (%) пациентов с РДР	$\chi^2$	<i>p</i>
Сердечно-сосудистые заболевания	52 (35,4 %)	74 (30,6 %)	0,9603923	0,32709
Сахарный диабет	12 (8,2 %)	6 (2,5 %)	6,694726	0,00967*
Ожирение	20 (13,6 %)	13 (5,4 %)	7,985309	0,00472*
Дисфункция щитовидной железы	32 (21,8 %)	28 (11,6 %)	7,291289	0,00693*
Расстройства пищеварения	68 (46,3 %)	73 (30,2 %)	10,24937	0,00137*
Головные боли	38 (25,9 %)	63 (26,0 %)	1,668673	0,19644
Заболевания легких	13 (8,8 %)	15 (6,2 %)	0,9579237	0,32771
Заболевания опорно-двигательного аппарата	5 (3,4 %)	13 (5,4 %)	0,8046491	0,36971
Заболевания почек	9 (6,1 %)	12 (5,0 %)	0,2425216	0,62239

\* Достоверные различия между группами.

чался у пациентов с РДР, однако эти различия не достигли статистической значимости.

Наиболее распространенным коморбидным расстройством тревожного спектра в обеих группах было паническое расстройство, которое в течение жизни встречалось примерно с одинаковой частотой среди пациентов с БАР II и РДР (12,2 и 14,5 % соответственно). Социальная фобия на момент обследования присутствовала у 13 участников в каждой группе, у одного пациента из группы БАР II она отмечалась в прошлом. Распространенность обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) в целом была невысока, оно было зарегистрировано лишь у 19 участников, но достоверно чаще встречалось у пациентов с БАР II по сравнению с пациентами с РДР (11,6 и 0,8 %,  $p < 0,0001$ ). Распространенность посттравматического синдрома (ПТСР) была крайне низкой в обеих группах пациентов.

Психотические симптомы в период текущей депрессии отмечались лишь у одного пациента с БАР II (0,7 %), а на протяжении жизни – у 3 (2,0 %) пациентов с БАР II и у двух (0,8 %) с РДР. Во всех случаях они наблюдались только в период депрессивной фазы.

Наличие наркотической зависимости и злоупотребление наркотиками в момент обследования признал лишь 1 пациент (0,7 %) с БАР II, наличие алкогольной зависимости – 7 (4,8 %) пациентов с БАР II и 5 (2,1 %) с РДР.

### Сопутствующие соматические заболевания у больных БАР II и РДР

Среди сопутствующих соматических заболеваний у пациентов с БАР II достоверно чаще, чем у пациентов с РДР, наблюдались расстройства пищеварения, сахарный диабет, ожирение и нарушения функции щитовидной железы (табл. 3).

### Оценка пациентов по шкале HCL-32

Общий балл по шкале HCL-32 получают путем суммирования положительных ответов на 32 вопроса, предназначенных для определения самооценки пациентом периода «подъема» настроения. Пациенты с БАР I из дальнейшего анализа были исключены.

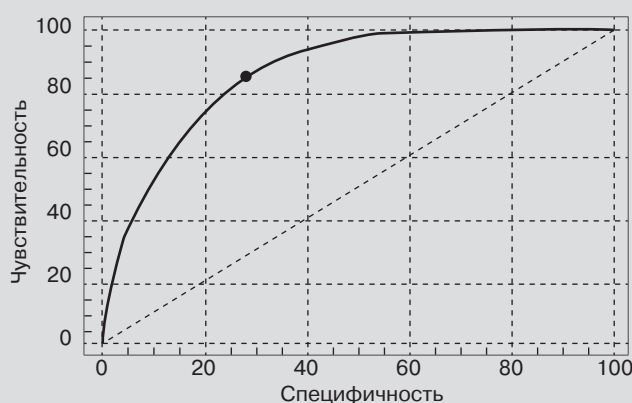
В соответствии с предложенной автором шкалы диагностической дискриминации в 14 баллов пациенты были разделены на «положительных» (более 14) и «отрицательных» (менее 14).

По результатам обследования по HCL-32, 123 (83,7 %) с БАР II оказались «положительными» и только 24 (16,3 %) «отрицательными». В группе РДР, напротив, 174 (71,9 %) были скринированы как «отрицательные», и лишь 68 (28,1 %), как «положительные» ( $p < 0,0001$ ).

Чувствительность и специфичность шкалы HCL-32 составили, соответственно, 83,7 и 71,9 %. На основании полученных данных была построена характеристическая (ROC) кривая. Площадь под ROC-кривой (рис. 1) составила 0,84, что свидетельствует о высокой диагностической ценности шкалы HCL-32 [4].

**Таблица 4.** Суммарный балл по шкале HCL-32 у пациентов с верифицированными диагнозами по MINI

Диагноз (по MINI)	Балл по HCL-32 (SD)	<i>p</i>
РДР ( $n = 242$ )	10,85 (5,81)	$p_{1-2} = 0,000001$ $p_{2-3} = 0,01$
БАР II ( $n = 147$ )	18,2 (4,22)	
БАР I ( $n = 20$ )	20,9 (4,13)	



**Рисунок 1.** Характеристическая кривая для показателя суммы по шкале HCL-32

## Оценка пациентов по индексу биполярности (ИБ)

Индекс биполярности состоит из пяти подразделов:

- 1) описание эпизода;
- 2) возраст начала;
- 3) течение болезни и дополнительные симптомы;
- 4) эффект терапии;
- 5) наследственность.

Каждый из подразделов содержит набор признаков, оцениваемых в баллах от 0 (наименьшая вероятность при БАР) до 20 (наибольшая вероятность при БАР), баллы в рамках подраздела не суммируются.

Суммарный балл по ИБ существенно различался у пациентов с верифицированным по MINI диагнозом РДР и диагнозом, измененным на БАР II (табл. 5).

Точка разделения для дифференциации БАР, согласно данным разработчиков ИБ [107], соответствует значению более 60 баллов, однако в нашем

исследовании этот балл набрали лишь 4 (2,7 %) пациентов с БАР II и 0 пациентов с РДР. В связи с этим были созданы 4 интервала (более 60, 60–40, 20–40, менее 20). Распределение пациентов с БАР II и РДР по суммарному баллу ИБ, приведены в табл. 6.

Была выявлена статистически значимая сопряженность между диагнозом и упорядоченными категориями. В первую категорию (менее 20 баллов) попала половина (50,0 %) больных РДР и только 16,3 % больных БАР II, во вторую категорию (20–40 баллов) – примерно одинаковая доля пациентов обеих групп. Более высокие суммы баллов, соответствующие третьей и четвертой категориям (более 40 баллов), значительно чаще наблюдались при БАР II (34 %), чем при РДР (3,7 %).

Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности шкалы ИБ (73,5 % и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке 22 балла, которую можно рассматривать в качестве точки разделения БАР II и РДР. Площадь под характеристической (ROC) кривой составила 0,78 (рис. 2), что является хорошим показателем диагностического инструмента [4].

Наиболее значимые различия между больными БАР II и РДР наблюдались по таким признакам, как «Описание эпизода» и «Течение болезни, дополнительные симптомы». Так, при анализе «Описания эпизода» в анамнезе у большинства больных с БАР II (55,1 %) были выявлены или очерченные гипомании, или отчетливые признаки циклотимии, или маниакальные состояния, спровоцированные приемом антидепрессантов (10 баллов), а для больных с РДР преимущественно (57,9 %) было характерно типичное униполярное течение заболевания (2 балла).

Высокая статистическая значимость ( $p < 0,0001$ ) по разделу «Течение болезни, дополнительные симптомы» отмечалась в результате «очерченных гипоманиакальных эпизодов», разделенных периодами нормального самочувствия (15 баллов), которые в группе БАР II наблюдались у 39,5 % пациентов по сравнению с 0,4 % в группе РДР (ОШ = 157,05). Также возможны различия по подпункту, соответствующему пяти баллам, однако он содержит множество различных элементов, имеющих одинаковое значение, вклад каждого из которых практически невозможно оценить.

Возраст начала заболевания, по результатам анализа соответствующего раздела шкалы ИБ, у большинства пациентов соответствовал диапазону 30–40 лет. Достоверных статистических различий по этому показателю достигнуто не было ( $\chi^2 = 6,06$ ;  $p = 0,13$ ). Ранее начало заболевания (до 20 лет) отмечено у 10,2 % пациентов с БАР II и у 8,7 % пациентов с РДР, разница носила недостоверный характер ( $p = 0,31$ ). Однако начало заболевания в возрасте до 30 лет достоверно чаще наблюдалось в группе БАР II (42,2 % против 30,6 %,  $p = 0,027$ ), чем в группе РДР.

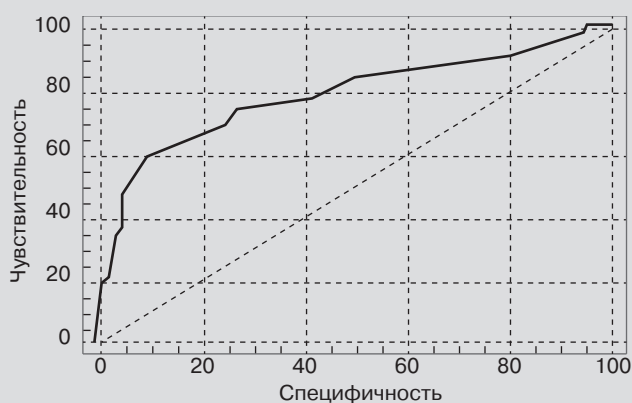
Признак «Эффект терапии» статистически значимо различался между группами БАР II и РДР ( $p = 0,00331$ ) за счет пациентов, набравших 0 баллов («Ничего из нижеперечисленного или отсутствие терапии в анамнезе») и 5 баллов («Резистентность к терапии: отсутствие эффекта 3 или более адекватных по продолжительности курсов антидепрессантов или развитие мании или гипомании при отмене антидепрессантов»). Различия по этим показателям составляли 64,6 % против 77,3 %, ( $\chi^2 = 3,5$ ,  $p = 0,009$ )

**Таблица 5.** Суммарный балл по шкале «Индекс биполярности» у пациентов с БАР II и РДР

Диагноз по MINI	Суммарный балл ИБ (SD)	$p < 0,00001$
РДР (n = 242)	20,2 (7,8)	
БАР II (n = 147)	31,8 (12,4)	

**Таблица 6.** Распределение пациентов с БАР II и РДР в зависимости от числа суммарного балла по ИБ

Сумма ИБ	Число (%) пациентов с БАР II	Число (%) пациентов с РДР	$\chi^2$	$p$
Менее 20	24 (16,3 %)	121 (50,0 %)	83,8	$p < 0,0001$
20–40	73 (49,7 %)	112 (46,3 %)		
40–60	46 (31,3 %)	9 (3,7 %)		
Более 60	4 (2,7 %)	0 (0,0 %)		



**Рисунок 2.** Характеристическая кривая для показателя суммы баллов по шкале ИБ

и 15,6 % против 5,4 % ( $\chi^2 = 10,1, p = 0,001$ ) соответственно.

Достоверные различия по признаку «Наследственность» ( $p = 0,003$ ) между группами сравнения наблюдались за счет пациентов, набравших 5 баллов («Диагностированное БАР или анамнестические сведения о его наличии в семье или диагностированное РДР в семье») – 15,6 % в группе БАР II против 5,4 % в группе РДР.

## Шкала личностного и социального функционирования (PSP)

Шкала PSP предназначена для оценки социального функционирования больных в различных областях и включает следующие показатели:

- а) социально значимые виды деятельности, включая работу и учебу;
- б) личные взаимоотношения и отношения в обществе;
- в) самообслуживание;
- г) вызывающее или агрессивное поведение.

Значения общего балла оценки по шкале PSP в обеих группах пациентов колебались от 40 до 97, т. е. от полного отсутствия нарушений функционирования во всех четырех основных областях до значительных затруднений в определенных областях. Общий балл в диапазоне 1–30, соответствующий крайне выраженному нарушению функционирования, при котором больной нуждается в активной поддержке или надзоре, не отмечен ни у одного пациента. Сильно выраженные или значительные затруднения, по крайней мере, в одной из областей а–с, или значительные проблемы в области d выявлены у одного больного из группы БАР II вследствие его повышенной агрессивности.

Средний общий балл по шкале PSP составил в группе БАР II 70,7 ( $SD = 70,84$ ), в группе РДР – 68,6 ( $SD = 10,0$ ). Различия носили достоверный характер ( $p < 0,03$ ), однако средний балл в обоих случаях относился к интервалу 61–70 – заметные, но не достигающие значительного уровня затруднения в одной или более областях а–с или небольшие проблемы в области d.

В целом больные с РДР и БАР II не имели существенных различий в уровне социального функционирования.

## Предшествующее лечение

Какую-либо профилактическую курсовую фармакотерапию длительностью 3 и более месяцев в предшествующем исследованию году получали 150 пациентов, в том числе 110 в группе РДР и только 40 в группе БАР II (табл. 7). Наиболее часто назначаемыми препаратами в обеих группах были антидепрессанты: ТЦА получали 25 (32 %) пациентов с РДР и 9 (31 %) – с БАР II, СИОЗС – 49 (62,8 %) и 16 (55,2 %) соответственно. Нормотимики получали по три пациента в каждой группе, что составило 10,3 % в группе БАР II и 3,8 % в группе РДР, однако различия носили недостоверный характер. Другие группы препаратов (анксиолитики, антипсихотики) назначались достаточно редко. Статистически значимых различий в частоте их назначений больным РДР и БАР II также не выявлено.

## Обсуждение результатов

Результаты многочисленных исследований не оставляют сомнений в том, что БАР II является относительно самостоятельным заболеванием [36, 61]. Существенные различия между БАР I и БАР II были продемонстрированы в области генетики [11, 34, 105], биологии [69], нейропсихологии [58] и клиники [64–67]. Между тем в нашей стране диагноз БАР II практически не устанавливается, что прежде всего связано с отсутствием критериев диагностики в МКБ-10 [6].

Исследования последних лет не позволяют подтвердить и ранее выдвинутое предположение о том, что БАР II отличается от БАР I более легким течением и лучшими исходами [74]. У пациентов с БАР II риск хронического симптоматического течения заболевания с преобладанием депрессивной симптоматики выше, чем у пациентов с БАР I [60], а качество жизни хуже даже в периоды эутимии [33, 54, 85, 108]. Есть данные о том, что личностные черты больных БАР II (меньшая экстраверсия, менее выраженные позитивные эмоции и более выраженный невротизм по сравнению с БАР I) повышают их уязвимость к стрессу и предрасполагают к более частому развитию депрессии и реакций дезадаптации, что может оказывать негативное влияние на социальное функционирование в различных сферах [10, 68]. Кроме того, риск суицидального поведения и завершеного суи-

Таблица 7. Предшествующая фармакотерапия у больных

№ п/п	Фармакологические группы	БАР II	РДР	$\chi^2$	$p$
1	Трициклические антидепрессанты	9 (31,0 %)	25 (32,0 %)	0,01	0,92
2	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	16 (55,2 %)	49 (62,8 %)	0,52	0,47
3	Нормотимики	3 (10,3 %)	3 (3,8 %)	1,7	0,17
4	Анксиолитики	6 (20,7 %)	15 (19,2 %)	0,03	0,87
5	Традиционные антипсихотики	1 (3,4 %)	6 (7,7 %)	0,62	0,43
6	Атипичные антипсихотики	5 (17,2 %)	9 (11,5 %)	0,60	0,44

цида у пациентов с БАР II, по крайней мере, не уступает таковому у пациентов с БАР I [90], а возможно, и превосходит его [106].

Значительный вклад в ухудшение течения, исходов заболевания и повышение его стоимости для общества, которая только в Великобритании составляет 342 млн фунтов стерлингов в год [131], вносят диагностические ошибки, встречающиеся при БАР II существенно чаще, чем при БАР I [25]. Поскольку симптомы депрессии у больных БАР II на протяжении жизни наблюдаются в 39 раз чаще, чем симптомы гипомании [63], наиболее часто им устанавливается диагноз депрессии, а при повторении эпизодов – РДР [8, 57]. В многочисленных зарубежных исследованиях показано, что от 20 до 69 % больных с диагнозом РДР на самом деле страдают БАР, преимущественно БАР II [7, 9, 13, 14, 47, 57, 94, 116, 118], а результаты ряда исследований позволяют предположить, что БАР II встречается у каждого второго пациента, обращающегося за медицинской помощью по поводу депрессии [9, 16, 23, 53, 57, 62].

В первом в России исследовании, посвященном диагностике БАР II среди 409 больных, наблюдавшихся с диагнозом РДР, критериям диагностики БАР отвечали 167 (40,8 %) пациентов, в том числе БАР I – 20 (4,9 %) и БАР II 147 (35,9 %).

До установления правильного диагноза пациенты с БАР II, как правило, длительно наблюдаются с другими диагнозами. Среднее время от начала заболевания до верификации диагноза у этих пациентов, согласно результатам зарубежных исследований, составляет от 8 до 12 лет [47, 48, 57, 83], за это время им проводится смена трех-четырёх диагнозов [25, 45, 114]. В нашем исследовании оно было еще более длительным и составило 15 лет. У больных с верифицированным диагнозом БАР II единственным предшествующим диагнозом было РДР в 4,1 % случаев, у 17,4 % пациентов этой группы на протяжении жизни проводилась смена нескольких диагнозов (в среднем два-три). Наиболее частыми среди них были депрессивный эпизод и смешанное тревожно-депрессивное расстройство. В соответствии с неправильным диагнозом 17 % пациентов получали длительную терапию антидепрессантами (в том числе ТЦА), которые могут приводить к инверсии фазы и формированию быстрой цикличности.

Верификация диагноза в нашем исследовании проводилась с помощью специальных инструментов – структурированного диагностического интервью MINI, самоопросника HCL-32 и Индекса биполярности. Следует отметить, что русскоязычные версии HCL-32 и Индекса биполярности были впервые апробированы, а шкала HCL-32 с согласия разработчика была валидизирована для российской популяции в данном исследовании [92, 93]. Выбор HCL-32, специально разработанного для выявления симптомов гипомании [12], был обусловлен благоприятными результатами зарубежных исследований по валидации этого инструмента [29, 46, 51, 80, 84, 90, 113, 124, 126–128]. Полученные нами результаты практически полностью совпадают с таковыми в зарубежных исследованиях. Оптимальная точка разделения для диагностики БАР II и РДР так же, как в исследовании разработчиков и в большинстве других исследований, составила не менее 14 баллов. При этом соотношение чувствительности и специфичности в точке раз-

деления в нашем исследовании было даже несколько лучше, чем в большинстве зарубежных исследований, – 83,67 и 71,90 % соответственно (например, в исследовании разработчиков чувствительность составила 80 %, специфичность – 51 %) [12]. В нашем исследовании, в отличие от ряда других, значимые различия в показателях суммарного балла по шкале HCL-32 были выявлены не только между группами с БАР II и РДР, но и между группами с БАР II и БАР I. Поскольку пациенты с БАР I были исключены из дальнейшего анализа, диагностическая ценность HCL-32 в отношении дифференцирования между БАР II и БАР I не определялась.

Наше исследование было одним из первых в мире исследований по апробации ИБ. Этот инструмент был разработан группой опытных экспертов в области БАР для дифференциации между униполярной депрессией и БАР и используется в клинической практике в Массачусетской больнице (Massachusetts General Hospital) [112]. В настоящее время это единственный опросник, предложенный для оценки «степени заболевания», т. е. для определения места пациента в едином континууме биполярных расстройств [102]. ИБ не оценивался в сравнительных исследованиях пациентов с РДР со здоровыми лицами или с больными БАР [102]. Согласно мнению разработчиков, наиболее убедительными свидетельствами диагноза БАР является общий балл по шкале ИБ, равный 100 (т. е. максимальное количество баллов по каждому из пяти признаков), однако на практике большинство пациентов с БАР I набирают более 60 баллов по этой шкале [112]. Другие эксперты рассматривают ИБ в качестве модели для систематизации других маркеров биполярности, помимо мании, позволяющей систематизировать сбор информации и количественно оценить дополнительные факторы [112]. В нашем исследовании суммарный балл более 60 не набрал ни один пациент с РДР, в группе БАР II оказалось лишь 4 (2,7 %) пациента, набравших более 60 баллов. Однако различия по суммарному баллу между группами сравнения оказались достоверны на высоком уровне значимости ( $p = 0,00001$ ). Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности ИБ (73,5 и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке более 22 баллов, что, по-видимому, связано с тем, что в нашем исследовании ИБ применялся для дифференциации между РДР с БАР II, а не с БАР I. Площадь под характеристической (ROC) кривой составила 0,78, что соответствует хорошему уровню модели [4].

Наиболее значимым фактором, обуславливающим статистическую значимость различий между группами сравнения при оценке по ИБ, оказалось наличие гипоманиакальных состояний в анамнезе при оценке признака «Течение болезни, дополнительные симптомы». При оценке признака «Эффект терапии» внимания заслуживают достоверные различия в группе пациентов, набравших 5 баллов, т. е. оказавшихся резистентными к терапии антидепрессантами, или тех пациентов, у которых отмена антидепрессантов провоцировала развитие мании или гипомании. Статистически значимые различия (преобладание в группе БАР II) наблюдалось и по наследственной отягощенности, хотя объективными сведениями по данному вопросу обладало лишь ограниченное число участников, большинство же могли ответить



лишь, что родственники находились под наблюдением психиатра, что является одной из отличительных особенностей организации психиатрической помощи в России. Единственным признаком шкалы ИБ, по которому не было выявлено достоверных различий, оказался возраст начала заболевания, в том числе ранний (до 20 лет). Однако начало заболевания в возрасте до 30 лет достоверно чаще наблюдалось в группе БАР II (42,2 против 30,6 %,  $p = 0,027$ ), чем в группе РДР.

Возрасту начала заболевания при аффективных расстройствах придается настолько важное клиническое значение, что подразделение больных на подгруппы с ранним и поздним началом заболевания предложено для включения в классификацию [22, 32]. Ранний возраст начала БАР ассоциируется с более тяжелым и хроническим течением заболевания, преобладанием депрессивных эпизодов на протяжении жизни и их большей тяжестью, наличием психотических симптомов во время аффективного эпизода, особенно у женщин, более высокой коморбидностью, прежде всего с тревожными расстройствами и злоупотреблением психоактивными веществами, более высокой частотой быстрой цикличности, смешанных эпизодов, суицидального поведения, аффективной лабильности, худшим ответом на лечение и неблагоприятным прогнозом [18, 35, 40–42, 56, 77, 81, 82, 87, 100, 113, 130]. Раннее начало заболевания также коррелирует с наличием в семейном анамнезе более высокой заболеваемости аффективными расстройствами, алкоголизмом и социопатиями, что позволяет подозревать генетическую предрасположенность этих пациентов к развитию БАР [81, 82, 114, 119].

Однако на сегодняшний день нет четко определенного критерия возраста раннего начала заболевания [98]. В большинстве исследований под «ранним» подразумевали начало заболевания до 20 лет. Ряд исследователей предлагает подразделять пациентов с БАР в зависимости от возраста возникновения биполярной депрессии на три подгруппы – с ранним, средним и поздним началом [20, 21, 24, 52, 86]. При этом возраст раннего начала заболевания колеблется от 15,5 до 18,7 лет [20, 21, 52, 98], среднего – от 22,8 до 28,3 лет [52, 86, 98] и позднего – от 32,2 до 46,2 лет [20, 21, 98, 122].

Большинство участников нашего исследования при любом подразделении относились к группе с поздним началом заболевания. Возможно, это связано с преобладанием среди участников женщин, так как есть данные, что у женщин БАР начинается в среднем на 3,2–8,3 года позже, чем у мужчин [17, 71, 104, 109, 125].

В целом БАР II начинается в более раннем возрасте, чем РДР [15, 101], но в более позднем, чем БАР I [15, 18, 26, 79, 119, 121]. Аналогичная тенденция прослеживалась и в нашем исследовании (средний возраст начала – 34 года в группе БАР II и 36 лет – РДР), однако разница не достигла статистической значимости. При этом первые доманифестные симптомы заболевания при БАР II появлялись достоверно раньше, чем при РДР (32 против 34 лет,  $p = 0,035$ ).

Преобладание больных БАР II с поздним началом заболевания может быть причиной отсутствия различий между группами сравнения и по некоторым социально-демографическим признакам (например, уровню образования, занятости, доли одиноких лиц).

При этом у больных с БАР прослеживалась тенденция к более редкому вступлению в брак и было достоверно больше повторных браков, что совпадает с результатами других исследований [72, 119].

Позднее начало заболевания может объяснять и меньшую выраженность наследственного фактора. Невысокая распространенность психических расстройств в семейном анамнезе больных БАР II также может быть следствием невыявленных заболеваний у родственников в связи со стигмой обращения за психиатрической помощью. Тем не менее среди пациентов, у которых были родственники с БАР или РДР, достоверно на высоком уровне статистической значимости преобладали больные из группы БАР II (15,6 против 5,4 %,  $p = 0,00349$ ).

Возможно, поздним возрастом начала заболевания объясняется и относительно невысокая коморбидность с тревожными расстройствами и злоупотреблением психоактивными веществами, а также невысокий риск суицидального поведения. Низкий уровень потребления алкоголя и других психоактивных веществ больными БАР II может быть также связан с преобладанием среди участников исследования женщин [30, 55, 60]. В этом отношении наши данные существенно отличаются от результатов других исследований, где уровень злоупотребления алкоголем среди больных БАР составлял в среднем 30 %, другими психоактивными веществами – от 14 до 60 % [30], наиболее вероятным объяснением этого является нежелание пациентов признавать злоупотребление психоактивными веществами. Достоверные различия между группами сравнения (преобладание у пациентов с БАР II) были получены по показателю курения, однако число выкуриваемых в сутки сигарет достоверно не различалось.

Для больных БАР характерна высокая частота сопутствующих соматических заболеваний, способствующих ухудшению качества их жизни и сокращению ее продолжительности [73, 97]. БАР рассматривается как основная причина преждевременной смерти во всем мире вследствие повышенного риска суицида (примерно в 2 раза по сравнению с другими депрессиями) и высокой соматической коморбидности, которая встречается не менее чем у половины пациентов [31, 79, 110]. В частности, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с БАР в 2,3 раза превышает таковой для населения в целом [97]. Основные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (ожирение, гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа) также значительно чаще встречаются у этих пациентов, чем в среднем в популяции [43]. Например, распространенность сахарного диабета 2-го типа среди больных БАР в 3 раза выше общепопуляционного уровня [28]. Этому могут способствовать общие патофизиологические механизмы развития заболеваний, опосредованные через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и дисфункцию митохондрий, общие генетические связи и эпигенетические взаимодействия, а также образ жизни больных БАР, феноменология биполярных симптомов и побочные эффекты фармакотерапии [28]. В среднем продолжительность жизни у больных БАР в результате суицидов и сопутствующих соматических заболеваний сокращается на 9 лет, период трудоспособности – на 14 лет [75, 95, 134].

К числу наиболее частых соматических заболеваний у пациентов с БАР, помимо ожирения, сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, также относится дисфункция щитовидной железы, хронические боли, особенно головные, заболевания органов дыхания и пищеварения [34, 42, 73, 77, 91, 100]. У участников нашего исследования в группе БАР II достоверно чаще, чем в группе РДР, наблюдались расстройства пищеварения, сахарный диабет, ожирение и нарушения функции щитовидной железы.

Уровень социальной функциональности в целом существенно не различался у больных БАР II и РДР, несмотря на то что различия по общему баллу шкалы PSP носили статистически значимый характер (70,7 против 68,6,  $p < 0,03$ ). Это согласуется с данными зарубежных исследований, в которых было показано, что во время эпизода депрессии тяжесть нарушений социального функционирования определяется тяжестью клинических симптомов и не зависит от типа депрессивного расстройства [65, 114]. Различий в уровне нарушения психосоциального и нейрокогнитивного функционирования не было выявлено как между больными РДР и общей популяцией больных БАР [49, 50, 68], так и между больными РДР, БАР I и БАР II [65, 116].

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что диагностические ошибки являются основной причиной невыявления БАР, прежде всего БАР II, в российской популяции пациентов. Среди больных, наблюдающихся с диагнозом РДР, доля пациентов с БАР составляет 40,8 %, в том числе с БАР I – 4,9 % и с БАР II – 35,9 %. Среднее время до установления правильного диагноза БАР II составляет 15 лет с момента начала заболевания.

Другим важным результатом нашего исследования было подтверждение диагностической ценности при дифференциации между РДР и БАР II русскоязычной версии опросника HCL-32. В оптимальной точке разделения для диагностики БАР II и РДР (более 14,0 баллов) ее чувствительность составила 83,7 %, специфичность – 71,9 %.

Апробация русскоязычной версии Индекса биполярности показала достоверные на высоком уровне значимости ( $p < 0,00001$ ) различия по суммарному баллу между больными РДР и БАР II. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности данной шкалы (73,5 и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке более 22 баллов. Однако основную роль в разделении БАР II и РДР по ИБ играло наличие отчетливых гипоманиакальных состояний, а другие факторы имели лишь дополнительное значение.

## Список литературы

1. Беляев Б.С. Клиническая дифференциация и систематика эндогенных аффективных психозов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 1. – С. 51–55.
2. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
3. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
4. Паклин Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат. – BaseGroup Labs, 1995–2009.
5. Паничева Е.В. Популяционное исследование периодических эндогенных психозов (демографические данные и сравнительная характеристика течения) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1982. – Т. 82. – № 4 – С. 557–564.
6. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 491–529.
7. Akiskal H.S., Akiskal K.K., Lancrenon S. et al. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 96 (3). – P. 197–205.
8. Akiskal H.S., Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66 (7). – P. 914–921.
9. Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J. et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders // J Affect Disord. – 2000. – Vol. 59. – Suppl. – P. 5–30.
10. Akiskal H.S., Kizileh N., Maser J.D. et al. The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 92 – P. 19–33.
11. Andreasen N.C., Rice J., Endicott J. et al. Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study // Arch Gen Psychiatry. – 1987. – Vol. 44. – P. 461–469.
12. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // J Affect Disord. – 2005. – Vol. 88. – P. 217–233.
13. Angst J., Azorin J.M., Bowden C.L. et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study // Arch Gen Psychiatry. – 2011. – Vol. 68 (8) – P. 791–798.
14. Angst J. The bipolar spectrum // Br J Psychiatry. – 2007. – Vol. 190. – P. 189–191.
15. Angst J. The course of affective disorders // Psychopathology. – 1986. – Vol. 19 (2). – P. 47–52.
16. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder // J Affect Disord. – 1998. – Vol. 50 (2–3). – P. 143–51.
17. Arnold L.M. Gender differences in bipolar disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2003. – Vol. 26. – P. 595–620.
18. Baldessarini R.J., Bolzani L., Cruz N. Onset-age of bipolar disorders at six international sites // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 121. – P. 143–146.
19. Baldessarini R.J., Tondo L., Vazquez G.H. et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients // World Psychiatry. – 2012. – Vol. 11 (1) – P. 40–46.
20. Bellivier F., Golmard J.L., Henry C. et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder // Arch Gen Psychiatry. – 2001 – Vol. 58. – P. 510–512.
21. Bellivier F., Golmard J.L., Rietschel M. et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups // Am J Psychiatry. – 2003 – Vol. 160. – P. 999–1001.
22. Benazzi F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity // Prog Neuropsychopharmacol B Psychiatry. – 2009. – Vol. 33 (1). – P. 86–93.
23. Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21 (9). – P. 727–740.
24. Benazzi F. Early-versus late-onset bipolar II disorder // JPN. – 2000. – Vol. 25. – P. 53–57.
25. Berk M., Dodd S. Bipolar II disorder: a review // Bipolar Disord. – 2005 – Vol. 7 (1). – P. 11–21.
26. Brugue E., Colom F., Sanchez-Moreno J. et al. Depression subtypes in bipolar I and II disorders // Psychopathology. – 2008. – Vol. 41. – P. 111–114.
27. Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Reed M. et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64 (4). – P. 425–432.
28. Calkin C.V., Gardner D.M., Ransom T., Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders // Ann Med. – 2013 – Vol. 45 (2). – P. 71–81.
29. Carta M.G., Hardoy M.C., Cadeddu M. et al. The accuracy of the Italian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the screening of bipolar disorders and comparison with the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in a clinical sample // Clin Pract Epidemiol Ment Health. – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 2–4.
30. Cassidy F., Ahearn E. P., Carroll B. J. Substance abuse in bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2001. – Vol. 3 (4). – P. 181–188.
31. Chang J.C., Chen H.H., Yen A.M. et al. Survival of bipolar depression, other type of depression and comorbid ailments: ten-year longitudinal follow-up of 10,922 Taiwanese patients with depressive disorders (KCIS no. PSY1) // J Psychiatr Res. – 2012. – Vol. 46 (11). – P. 1442–1448.
32. Colom F., Vieta E. The road to DSM-V: bipolar disorder episode and course specifiers // Psychopathology. – 2009. – Vol. 42. – P. 209–218.
33. Cooke R.G., Robb J.C., Young L.T. et al. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-item short form (SF-20) // J Affect Disord. – 1996. – Vol. 39. – P. 93–97.
34. Coryell W., Endicott J., Reich T. et al. A family study of bipolar II disorder // Br J Psychiatr. – 1984. – Vol. 145. – P. 49–54.

35. Coryell W., Fiedorowicz J., Leon A.C. et al. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder // *J Affect Disord* – 2013. – Vol. 20–146 (1) – P. 34–38.
36. Coryell W., Endicott J., Maser J.D. et al. Long term stability of polarity distinctions in the affective disorders // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152 – P. 385–390.
37. Coulston C.M., Bargh D.M., Tanius M. et al. Is coping well a matter of personality? A study of euthymic unipolar and bipolar patients // *J Affect Disord*. – 2013. – 145 (1). – P. 54–61.
38. Douzenis A., Seretis D., Nika S. et al. Factors affecting hospital stay in psychiatric patients: the role of active comorbidity // *BMC Health Serv Res*. – 2012. – Vol. 12. – P. 166.
39. Dunner D.L. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder // *Bipolar Disord*. – 2003 – Vol. 5 (6). – P. 456–463.
40. EngstroEm C., BraEndstroEm S., Sigvardsson S. et al. Bipolar disorder II: Personality and age of onset // *Bipolar Disord*. – 2003. – Vol. 5. – P. 340–348.
41. Ernst C.L., Goldberg J.F. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder // *J Affect Disord*. – 2004. – Vol. 82. – P. 21–27.
42. Etain B., Lafnej M., Bellivier F. et al. Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73 (4). – P. 561–566.
43. Fagiolini A., Frank E., Scott J.A. et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians // *Bipolar Disord*. – 2005. – Vol. 7. – P. 424–433.
44. Ferrari A.J., Baxter A.J., Whiteford H.A. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder // *J Affect Disord*. – 2011. – Vol. 134 (1–3). – P. 1–13.
45. First M.B. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis // *Curr Opin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 24(1). – P. 1–9.
46. Forty L., Smith D., Jones L. et al. Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist (HCL-32) // *J Affect Disord*. – 2009. – Vol. 114 (1–3). – P. 68–73.
47. Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K. "Cade's disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder // *Can J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 47. – P. 125–134.
48. Ghaemi S.N., Sachs G.S., Chiu A.M. et al. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are depressants overutilized? // *J Affect Disord*. – 1999. – Vol. 52. – P. 135–144.
49. Godard J., Baruch P., Grondin S. et al. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 196 (1). – P. 145–153.
50. Godard J., Grondin S., Baruch P. et al. Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 190 (2–3). – P. 244–252.
51. Haghighi M., Bajoghli H., Angst J. et al. The Farsi version of the Hypomania Check-List 32 (HCL-32): applicability and indication of a four-factorial solution // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11. – P. 14.
52. Hamshere M.L., Gordon-Smith K., Forty L. et al. Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups // *J Affect Disord*. – 2009. – Vol. 116. – P. 23–29.
53. Hantouche H.S., Akiskal S., Lancrenon J.F. et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multisite study (EPIDEP) // *J Affect Disord*. – 1998. – Vol. 50. – P. 163–173.
54. Harkavy-Friedman JM, Keilp JG, Grunebaum MF, et al. Are BPI and BPll suicide attempters distinct neuropsychologically? // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 94 (1–3). – P. 255–259.
55. Hendrick V., Altshuler L.L., Gitlin M.J. et al. Gender and bipolar illness // *J Clin Psychiatry* – 2000. – Vol. 61. – P. 393–396.
56. Henry C., Van den B., Bellivier F. et al. Affective lability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period // *Psychiatry Research*. – 2008. – Vol. 159. – P. 1–6.
57. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vernik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 161–174.
58. Hsiao Y.L., Wu Y.S., Wu J.Y. et al. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder // *Bipolar Disord*. – 2009. – Vol. 11. – P. 547–554.
59. Hu C., Xiang Y.T., Ungvari G.S. et al. Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 140. – P. 181–186.
60. İbiloğlu A.D., Cayköylü A. Distinctive sociodemographic, clinical and temperament characteristics of bipolar-I, bipolar-II and major depressive disorders // *Türk Psikiyatri Derg*. – 2011. – Vol. 22 (3). – P. 159–165.
61. Joyce P.R., Luty S.E., McKenzie J.M. et al. Bipolar II disorder: personality and outcome in two clinical samples // *Aust. NZ J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 38. – P. 433–438.
62. Judd L.L., Akiskal H.S. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder // *Curr Psychiatry ReP*. – 2003. – Vol. 5(6). – P. 417–418.
63. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60 (3). – P. 261–269.
64. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P. J. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – P. 1322–1330.
65. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P. J. et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? // *J Affect Disord*. – 2003. – Vol. 73. – P. 19–32.
66. Judd L.L., Schettler P. J., Akiskal H.S. et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2003. – Vol. 6. – P. 127–137.
67. Judd L.L., Schettler P.J., Solomon D.A. et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 108 (1–2) – P. 49–58.
68. Kamat S.A., Rajagopalan K., Pethick N. et al. Prevalence and humanistic impact of potential misdiagnosis of bipolar disorder among patients with major depressive disorder in a commercially insured population // *J Manag Care Pharm*. – 2008. – Vol. 14(7) – P. 631–642.
69. Kato T., Takahashi S., Shioiri T. et al. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy // *J Affect Disord*. – 1994. – Vol. 31. – P. 125–133.
70. Kemp D.E., Gao K., Chan P. K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 404–413.
71. Kennedy N., Boydell J., Kalidindi S. et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162 (2). – P. 257–262.
72. Kessler R.C., Rubino D.R., Holmes C. et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey // *Psychol Med*. – 1997. – Vol. 27 (5). – P. 1079–1089.
73. Ketter TA. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (6). – P. 14.
74. Kim B., Lim J.H., Kim S.Y. et al. Comparative Study of Personality Traits in Patients with Bipolar I and II Disorder from the Five-Factor Model Perspective // *Psychiatry Investig*. – 2012. – Vol. 9 (4). – P. 347–353.
75. Kleinman L.S., Lowin A., Flood E. et al. Costs of bipolar disorder // *Pharmacoeconomics*. – 2003. – Vol. 21 (9). – P. 601–622.
76. Kučukalić A., Bravo-Mehmedbašić A., Kulenović A.D. Frequency of Bipolar Affective Disorder in Patients with Major Depressive Episode with or without Psychiatric Comorbid Disorders // *Psychiatr Danub*. – 2012. – Vol. 3. – P. 321–325.
77. Kupka R.W., Nolen W.A., Altshuler L.L. et al. The Stanley Foundation Bipolar Network: preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178 (41). – P. 177–183.
78. Larsson S., Lorentzen S., Mork E. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 124. – P. 174–177.
79. Laursen T.M., Munk-Olsen T., Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. 245–297.
80. Leão I.A., Del Porto J.A. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Brazil: The 32 item hypomania symptom check-list, first Revision (HCL-32-R1) // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 140 (3). – P. 215–221.
81. Leboyer M., Henry C., Paillere-Martinot M.L. et al. Age at onset in bipolar affective disorders: a review // *Bipolar Disord*. – 2005. – Vol. 7 (2). – P. 111–118.
82. Lin P.I., McInnis M.G., Potash J.B. et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 240–246.
83. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P. C. et al. The National Depressive and Manic-depressive Association (NDMDA) survey of bipolar members // *J Affect Disord*. – 1994. – Vol. 31 (4). – P. 281–294.
84. Łojko D., Rybakowski J., Dudek D. et al. Hypomania Check List (HCL-32) – hypomania symptoms questionnaire: description and application // *Psychiatr Pol*. – 2010. – Vol. 44 (1). – P. 39–46.
85. Maina G., Albert U., Bellodi L. et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 207–212.
86. Manchia M., Lampus S., Chillotti C. et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients: evidence for three subgroups // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10 – P. 443–446.
87. McElroy S.L., Altshuler L.L., Suppes T. et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 420–426.
88. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Soczynska J.K. et al. Medical Comorbidity in Bipolar Disorder: Implications for Functional Outcomes and Health Service Utilization // *Psychiatr Serv*. – 2006. – Vol. 57, No 8. – P. 1140–1144.
89. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68 (3). – P. 241–251.
90. Meyer T.D., Hammelstein P., Nilsson L.G. et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish nonclinical samples // *Compr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 48 (1). – P. 79–87.
91. Morosini P. L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatr Scand*. – 2000. – Vol. 101 (4). – P. 323–329.
92. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord*. – 2014; doi: 10.1111/bdi.12192.
93. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 155. – P. 90–95.
94. NDMDA. National Survey of NDMDA Members Finds Long Delay in Diagnosis of Manic Depressive Illness // *Hosp. Commun. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 44. – P. 800–801.

95. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence // *Bipolar Disord.* – 2010. – Vol. 12 (1). – P. 1–9.
96. Okasha T., Fikry M., Kowailed A. et al. Screening for bipolar disorder among patients undergoing a major depressive episode: Report from the BRIDGE study in Egypt // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 147 (1–3). – P. 217–224.
97. Oreški I., Jakovljević M., Aukst-Margetić B. et al. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences // *Psychiatr Danub.* – 2012. – Vol. 24 (1). – P. 80–85.
98. Ortiz A., Bradler K., Slaney C. et al. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 188 (1). – P. 34–39.
99. Osby U., Brandt L., Correia N. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden // *Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – P. 844–850.
100. Perlis R.H., Miyahara S., Marangell L.B. et al. STEP-BD Investigators. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 55. – P. 875–881.
101. Peselow E.D., Gulbenkian G., Dunner D.L. et al. Relationship between plasma lithium levels and prophylaxis against depression in bipolar I, bipolar II, and cyclothymic patients // *Compr Psychiatry.* – 1982. – Vol. 23. – P. 176–180.
102. Phelps J., Angst J., Katzow J. et al. Validity and utility of bipolar spectrum models // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 1 (1–2). – P. 179–193.
103. Poon Y., Chung K.F., Tso K.C. et al. The use of Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32 and clinical predictors for screening previously unrecognized bipolar disorder in a general psychiatric setting // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 195 (3) – P. 111–117.
104. Raymont V., Bettany D., Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: clinical characteristics of bipolar disorder I in a catchment area treatment sample // *Eur Psychiatry.* – 2003. – Vol. 18. – P. 13–17.
105. Rice J., Reich T., Andreasen N.C. et al. The familial transmission of bipolar illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1987. – Vol. 44. – P. 441–447.
106. Rihmer Z., Gonda X. The effect of pharmacotherapy on suicide rates in bipolar patients // *CNS Neurosci Ther.* – 2012. – Vol. 18 (3). – P. 238–242.
107. Rihmer Z., Pestaloty P. Bipolar II disorder and suicidal behavior // *Psychiatr Clin North Am.* – 1999. – Vol. 22 (3). – P. 667–673.
108. Robb J.C., Cooke R.G., Devins G.M. et al. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder // *J Psychiatr Res.* – 1997. – Vol. 31. – P. 509–517.
109. Robb J.C., Young L.T., Cooke R.G. et al. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores // *J Affect Disord.* – 1998. – Vol. 49. – P. 189–193.
110. Roshanaei-Moghaddam B., Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review // *Psychiatric Services.* – 2009. – Vol. 60. – P. 147–156.
111. Ruggero C.J., Chelminski I., Young D. et al. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 104. – P. 53–60.
112. Sachs G.S. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management // *Acta Psychiatr Scand.* – 2004. – Vol. 422. – P. 7–17.
113. Schurhoff F., Bellivier F., Jouvent R. et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic depressive illness? // *J Affect Disord.* – 2000. – Vol. 58. – P. 215–221.
114. Scott J., Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders // *Encephale.* – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 173–175.
115. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Harnett-Sheehan K. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (20). – P. 22–33.
116. Smith D.J., Ghaemi N. Is underdiagnosis the main pitfall when diagnosing bipolar disorder? // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 854.
117. Smith D.J., Griffiths E., Kelly M., et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression // *Br J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 199 (1). – P. 49–56.
118. Smith D.J., Thapar A., Simpson S.A. Bipolar spectrum disorders in primary care: optimising diagnosis and treatment // *Br J Gen Pract.* – 2010. – Vol. 60. – P. 322–324.
119. Suppes T., Leverich G.S., Keck P. E. et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients // *J Affect Disord.* – 2001. – Vol. 67 (1–3). – P. 45–59.
120. Taylor M.A., Abrams R. Early- and late-onset bipolar illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981. – Vol. 38. – P. 58–61.
121. Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 121. – P. 446–452.
122. Tozzi F., Manchia M., Galwey N.W. et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder // *Psychiatr Res.* – 2011. – Vol. 185. – P. 27–32.
123. Vieta E., Gastor C., Otero A. et al. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder // *Compr Psychiatry.* – 1997. – Vol. 38. – P. 98–101.
124. Vieta E., Sánchez-Moreno J., Bulbena A. et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32) // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 101 (1–3). – P. 43–55.
125. Viguera A., Baldessarini R., Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men // *Bipolar Disord.* – 2001. – Vol. 3. – P. 245–252.
126. Wu Y.S., Angst J., Ou C.S. et al. Validation of the Chinese version of the hypomania checklist (HCL-32) as an instrument for detecting hypo(mania) in patients with mood disorders // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 106 (1–2). – P. 133–43.
127. Yang H.C., Xiang Y.T., Liu T.B. et al. Hypomanic symptoms assessed by the HCL-32 in patients with major depressive disorder: A multicenter trial across China // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 143 (1–3). – P. 203–207.
128. Yang H.C., Yuan C.M., Liu T.B. et al. Validity of the 32-item Hypomania Checklist (HCL-32) in a clinical sample with mood disorders in China // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 15 (11). – P. 84.
129. Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 8. – P. 721–739.
130. Yildiz A., Sachs G.S. Age onset of psychotic versus nonpsychotic bipolar illness in men and in women // *J Affect Disord.* – 2003. – Vol. 74. – P. 197–201.
131. Young A.H., Rigney U., Shaw S. et al. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 133 (3). – P. 450–456.

## DIAGNOSTICS OF BIPOLAR II DISORDER AMONG PATIENTS WITH THE CURRENT DIAGNOSIS OF RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER

Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostyukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostyukova A.B.

*Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossi*

**SUMMARY.** The objective of the study was detection of Bipolar II Disorder (BD II) among adult patients with the current diagnosis of Recurrent Depressive Disorder (RDD).

**METHODS.** A non-interventional diagnostic study conducted in the period from 2008 to 2012 included 409 in- and outpatients of the Moscow Research Institute of Psychiatry and the Moscow City Clinical Psychiatric Hospital № 4. The inclusion criteria were current diagnosis of RDD, age 18 to 65 years, an illness duration at least 3 years and history of two or more affective episodes. The diagnosis was confirmed or changed by an experienced psychiatrist and verified using a structured interview MINI. Another psychiatrist interviewed the patient using the HCL-32 scale, the Bipolarity Index (BI) and the Personal and Social Performance scale (PSP).

**RESULTS.** Patients with BD I were excluded from further analysis. The time lag between the first onset and establishing BD II diagnosis was 15 years. HCL-32 scale showed high diagnostic value, its sensitivity and specificity in detecting BD II were 83.7 and 71.9%, respectively. BI demonstrated significant differences between the groups, with the optimal ratio of sensitivity and specificity (73.5 and 72.3%, respectively) at the point of 22. However, the main BI item for differentiation of BD and UD was history of hypomanic episodes; other items had only secondary importance.

**CONCLUSION:** Diagnostic errors are the main reason of misdiagnosis of BD II in Russia. More than 40% of study participants had an inappropriate diagnosis of RDD for a mean period of 15 years. Russian versions of the MINI, the HCL-32 and the BI as additional instrument could be recommended as useful instruments for differentiating between BD II and RDD.

**KEY WORDS:** BD II diagnostics, HCL-32, the Bipolarity Index.

**CONTACTS:** profmosolov@mtu\_net.ru

# Хронобиологический подход к терапии аффективных расстройств

Симуткин Г.Г.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» СО РАМН, Томск

**РЕЗЮМЕ.** В настоящем обзоре рассмотрены исторические, клинические и терапевтические аспекты основных методов хронотерапии при аффективных расстройствах: терапии ярким светом, темновой терапии, депривации сна и смещения фазы сна. Данные методы чаще всего используются в клинической практике в виде их комбинаций друг с другом и с другими фармакологическими/нефармакологическими методами терапии аффективных расстройств. Высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость хронотерапии делает ее важным клиническим инструментом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аффективные расстройства, сезонная депрессия, хронотерапия, световая и темновая терапия, депривация сна, смещение фазы сна.

**КОНТАКТ:** simutkin@pochta.ru

Современные исследования показывают высокую заинтересованность хронобиологических механизмов как в этиопатогенезе аффективных расстройств (АР), так и в реализации антидепрессивного эффекта различных методов терапии [18, 21, 54, 77]. Важность и клиническую ценность хронобиологических подходов к терапии АР отражает факт создания в 2004 г. Комитета по хронотерапии АР (The Committee on Chronotherapeutics in Affective Disorders) и активное внедрение в современную клиническую практику такого понятия, как *психиатрическая хронотерапия*, под которой понимают контролируемую экспозицию средовых стимулов, действующих на биологические ритмы человека, целью которой является достижение терапевтического эффекта при лечении психических расстройств [28, 77].

В арсенал *психиатрической хронотерапии* в настоящее время входят депривация сна (ДС) или терапия бодрствованием (sleep deprivation, wake therapy), смещение фазы сна (опережающий сдвиг фазы сна – sleep phase advance), световая и темновая терапия (light and dark therapy). В этот арсенал можно также добавить методы синхронизации биопсихосоциальной ритмики соответствующего пациента с помощью поведенческой и интерперсональной ритмотерапии [36]. Оптимальной целью хронотерапии, по мнению экспертов, является депрессивный синдром в широком определении, в то время как темновая терапия может быть успешно использована в случае гипомании/мании. Подтверждением клинической важности хронотерапии в случае АР является выход в свет уже второго издания руководства по хронотерапии АР [77]. Имеющиеся данные о нейробиологических механизмах воздействия хронотерапии позволяют утверждать, что они во многом схожи с механизмами действия антидепрессантов: происходит вмешательство в обмен основных нейромедиаторов; нейробиологическими целями являются одни и те же мозговые структуры; эффект терапии коррелирует с одними и теми же клиническими факторами (предыдущий эффект, резистентность, схожие относительные доли респондеров и нонреспондеров) [28]. Однако главное отличие хронобиологических методов от методов лечения антидепрессантами заключается в более быстром наступлении терапевтического эффекта и меньшем числе побочных эффектов. Хронотерапию можно применять в определенных случаях как монотерапевтический подход, а также (что чаще всего бывает на практике) использовать в комбинации с фармакологическими и нефармакологическими/психотерапевтическими методами терапии АР [15, 77].

**Световая терапия**, или лечение ярким светом (bright light therapy) – метод, при котором в качестве лечебного фактора используется ежедневная экспозиция яркого искусственного света в определенное время суток. Исторически развитие светотерапии как метода лечения депрессии неразрывно связано с возникновением клинического понятия зимней депрессии, или сезонного аффективного расстройства (САР). Одни из первых клинических указаний на своеобразие течения и симптоматики САР были приведены в работах E. Esquirol [34], E. Kraepelin [43]. В своей работе [34] E. Esquirol сообщал о случаях регулярных осенних и зимних депрессий, которые заканчивались полным выздоровлением весной и летом. Таким пациентам он рекомендовал смену климата на тот период времени, когда они чувствовали себя хуже всего, например, путешествие в Италию с сентября по май. Не последнюю роль в появлении такого рода рекомендаций играло предположение о возможном причинном значении дефицита света и тепла при возникновении осенних и зимних депрессий. E. Kraepelin [43] упоминал о небольшой группе больных маниакально-депрессивным помешательством (4–5 %), у которых имела склонность к зимним депрессиям. На факт тесной взаимосвязи АР с сезонным фактором указывает сезонная закономерность обострения АР и сезонные пики (как правило, осенью и весной) поступления аффективных больных в психиатрические стационары [7]. Примечательно, что многолетние современные исследования подтверждают увеличение числа суицидов с повышением температуры окружающей среды [62]. Исследовательская группа под руководством D.F. Kripke [44] выдвинула гипотезу о том, что сезонно зависимое течение депрессии с тенденцией к обострению в осенне-весенний период, а также сезонная ритмика в появлении мании могут быть связаны с атавистическими формами выражения сезонно связанных ритмов поведения, которые объясняются фотопериодическими механизмами. Последующей теоретической базой, позволившей предпринять клиническое исследование эффективности светотерапии при сезонных и несезонных депрессиях, послужили данные, полученные в 1980 г. A.J. Lewy с соавторами, [52], которые показали, что яркий свет (более 2000 лк) может подавлять у человека секрецию мелатонина – важного нейрогормона, играющего одну из ключевых ролей в синхронизации биологических ритмов человека. Тезис о значении света как наиболее важного внешнего «задавателя ритма» был подтвержден в ряде научных исследований [77].

На основании имеющихся теоретических и эмпирических данных сотрудниками Национального института психического здоровья (США) в начале 1980-х годов было начато тщательное исследование САР (Seasonal Affective Disorder – SAD). Результатом этого стали оценка распространенности и клиническое описание этого расстройства [61], примечательной особенностью которого являлись так называемые атипичные симптомы депрессии: дневная сонливость, увеличение аппетита (особенно по отношению к углеводистой пище) и увеличение массы тела. Последующие исследования показали, что эти симптомы могут встречаться и при несезонной депрессии [22]. Применение яркого флуоресцентного света (2000 лк с 6 до 9 утра и с 4 до 7 вечера) при терапии зимней депрессии в исследовании N.E. Rosenthal с соавторами [61] основывалось на базисном предположении о том, что терапевтическую пользу в случае зимней депрессии может принести специально созданное искусственное увеличение продолжительности светового дня в зимнее время до 13 ч (что соответствовало длине светового дня весной), а интенсивность используемого света должна обеспечивать подавление синтеза мелатонина в эпифизе. Дальнейшее изучение проблемы САР показало, что данное АР не является абсолютно самостоятельным, а представляет собой сезонный паттерн течения монополярного или биполярного АР (БАР), и это обстоятельство отражено в DSM-5 [23]. При этом САР или его субсиндромальные формы не являются клиническим курьезом, а достаточно часто обнаруживаются как среди пациентов психиатрических стационаров и амбулаторной сети, так и среди населения в целом. Светотерапия может быть эффективным методом лечения в случае как сезонных, так и несезонных АР, что доказали американские и европейские исследования [42, 61, 77]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований [39] показал, что светотерапия на статистически значимом уровне способствует снижению тяжести депрессивной симптоматики как в случае САР, так и при несезонной депрессии. В целом эффективность световой терапии и имитации рассвета в случае САР и яркого света в случае терапии несезонной депрессии может оцениваться как эквивалентная эффективности антидепрессантов. Отечественные исследователи также активно изучают проблему эпидемиологии, клинических особенностей и терапии САР [4, 6, 8–11, 14, 15, 17, 20].

До настоящего времени спорным вопросом является *механизм действия светотерапии*, тесно связанный с патогенетическими механизмами возникновения сезонной депрессии. Одной из причин возникновения сложностей в решении этой проблемы является тот факт, что сезонные депрессии могут встречаться и в летнее время [72], а также широко представлены как в южных, так и в северных широтах [77], что говорит в пользу более сложного патогенеза сезонных депрессий, чем только дефицит света [14, 46]. Возможные механизмы действия светотерапии при депрессии могут быть связаны с влиянием на синтез мелатонина (*мелатониновая гипотеза*), ключевым звеном в синхронизации биоритмов с циклом «день – ночь» [77]. Согласно *гипотезе «фазового сдвига»* (Phase-Shift) [51], предполагается, что светотерапия способна сдвигать фазы биоритмов у животных и у человека, а также ресинхронизировать нарушенные биоритмы. Согласно *фотохимической гипотезе*, световой импульс, достигая сетчатки

и превращаясь в нервный импульс, в итоге вызывает определенные биохимические изменения в гипоталамусе, корригирующие нарушения, возникающие у депрессивных пациентов [70]. В *нейротрансмиттерной гипотезе* наиболее важная роль в механизмах действия светотерапии отводится модуляции, прежде всего модуляции серотонинергической системы [47], а также норадреналина и дофамина [77]. Кроме того, предполагается, что антидепрессивный эффект светотерапии может реализовываться и через регуляцию нейроэндокринной и иммунной систем [55, 60], тем более что связь депрессивных состояний и дисбаланса в нейроэндокринной и иммунной системах является хорошо доказанной [5, 19]. В соответствии с гипотезой комплексных эффектов светотерапии, считают, что светотерапия может вызывать положительные сдвиги сразу в нескольких физиологических системах, в частности, в системах, регулирующих сон, биоритмы, метаболическую и симпатическую активность [13].

В настоящее время световая терапия рекомендована как лечение первой линии при САР, включая его субсиндромальные формы [46, 77]. Накапливающиеся данные подтверждают, что светотерапия может быть эффективна и в случае *несезонной депрессии* [69, 77], хотя обобщенная оценка антидепрессивной эффективности яркого света при несезонной депрессии в отдельных работах выглядит как достаточно сдержанная [71]. Систематический обзор 62 исследований по оценке эффективности светотерапии в случае несезонной депрессии позволил С. Even с соавторами [35] сделать вывод о том, что данный метод лечения является «превосходным кандидатом на включение в терапевтический инвентарь, используемый сегодня для терапии несезонной депрессии», но как вариант вспомогательной терапии к текущему лечению антидепрессантами.

Для проведения светотерапии применяют так называемые световые коробки (боксы), в которых используются флуоресцентные лампы дневного света с суммарной интенсивностью света до 10000 лк, что обеспечивает заметное сокращение времени экспозиции яркого света (до 15–60 мин). Недавнее исследование продемонстрировало хорошую эффективность при терапии САР более компактных приборов, принцип действия которых основан на LED- (Light Emission Diode) технологии (5000 лк, в излучаемом световом спектре преобладает сине-голубой цвет) [32]. Считается, что световые волны этого диапазона наиболее полно подавляют синтез мелатонина, а также оптимальным образом воздействуют на невидимые фоторецепторы в специализированных ганглиозных клетках сетчатки, содержащих меланопсин, которым отводится важная роль в передаче информации о световом потоке от сетчатки в супрахиазматические ядра гипоталамуса [68]. Однако пока по причине недостаточности данных эти приборы не рекомендованы для широкого клинического применения [77]. В отдельных клиниках и амбулаторных центрах существуют «комнаты светотерапии» для стационарного использования. В них применяется такое число флуоресцентных ламп дневного света, которое способно создать суммарную интенсивность света в диапазоне 2500–10000 лк [16, 66]. В литературе обсуждаются терапевтические возможности светотерапии, проводимой с помощью других световых устройств, например, *светового козырька – Light visor*,

имитатора рассвета и заката – *Dawn and dusk simulation* [46]. По мнению М. Terman [69], имитация рассвета, моделирующая весенне-летний рассвет в течение «депрессивной» зимы, может стать представителем следующего поколения светотерапии в силу большего удобства ее использования и физиологичности.

В литературе до сих пор продолжается полемика по поводу параметров светотерапии, к которым относятся интенсивность света, длина волны, продолжительность ежедневной экспозиции, выбор времени светотерапии в течение дня и общая длительность применения светотерапии. Мета-анализ работ, посвященных эффективности светотерапии при САР, показал отчетливое преимущество именно яркого света по сравнению с тусклым светом, при этом ультрафиолетовый спектр света не усиливает терапевтическую эффективность светолечения [48]. Наиболее оптимальным протоколом светотерапии является использование холодно-белого/полного спектра флуоресцентного света с интенсивностью 10 000 лк в течение 30 мин в день [77]. Тем не менее отдельные исследователи продолжают попытки изучения антидепрессивной эффективности света с различной длиной волны [49]. При использовании современных световых боксов (10000 лк) рекомендуется проводить сеансы светотерапии в утренние часы в течение 30 мин (при биполярной депрессии – в течение 15 мин), при необходимости (например, при отсутствии отклика на проводимую терапию) длительность сеансов светотерапии может быть увеличена до 60 мин (по 15 мин каждые 4 дня) [77]. Большинство исследований подтверждают превосходство именно утренней световой экспозиции по сравнению с экспозицией в другие периоды дня [39]. Однако пациенты с биполярной депрессией могут лучше реагировать на светотерапию в середине дня и на уменьшение «дозы» утреннего света [65]. Появление существенного клинического улучшения от применения светотерапии наступает в пределах уже одной-двух недель. Согласно последним рекомендациям, типичное время для проведения терапии ярким светом в случае зимней депрессии – октябрь-апрель, при этом отмена светотерапии должна проводиться постепенно (например, вместо полной отмены к намеченному сроку ежедневные сеансы светотерапии сокращают до частоты 1 раз в 2 дня; если при этом депрессивная симптоматика не возвращается, то светотерапию отменяют полностью). Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют в пользу того, что утренний свет способен перемещать биологические ритмы на более ранний срок, а вечерний свет, наоборот, – на более поздний срок, что может быть использовано для подбора индивидуального графика светотерапии с учетом имеющихся у конкретного пациента нарушений биологических ритмов [77]. С учетом того факта, что ритмика секреции мелатонина (как маркера имеющихся нарушений циркадианной ритмики) у конкретного пациента может быть весьма искаженной, вариабельным может быть и время начала светотерапии. Для более точного определения времени начала утренней светотерапии предложено использовать «показатель начала сумеречной секреции мелатонина» (*Dim light melatonin onset – DLMO*), который можно получить путем анализа слюны или используя опросник для определения типа суточного ритма (*Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ*), основанный на опроснике Horne-Östberg [41]. Показатели MEQ, отражающие индивидуальный хронотип челове-

ка, хорошо коррелируют с DLMO у пациентов с зимней депрессией. В целом начало световой терапии должно приходиться на окно 7,5–9,5 ч после DLMO, а в среднем через 8,5 ч или через 2,5 ч от середины сна, определяемой как средняя точка между временем засыпания и временем пробуждения [67, 77]. Побочные эффекты светотерапии оцениваются как достаточно редкие, невыраженные и преходящие; весьма редко возможна инверсия депрессивной фазы. Длительное использование светотерапии не приводит к каким-либо заметным офтальмологическим проблемам. Для пациентов с более высоким риском побочных офтальмологических эффектов от применения яркого света (например, патология сетчатки, прием фотосенсибилизирующих препаратов, пожилой возраст) рекомендуются предварительная и последующая регулярная офтальмологическая оценка [77].

Своеобразным антиподом терапии ярким светом является так называемая **темновая терапия** [77], которая способна оказывать успокаивающий/седативный эффект, схожий с действием нейролептиков, а также участвовать в организации и стабилизации циркадианных ритмов. В основе темновой терапии лежит необходимость обеспечения для соответствующего пациента режима темноты/покоя: например, пребывание в темноте с 18 до 8 ч утра каждую ночь в течение трех последовательных дней. Пока еще не очень многочисленные исследования, выполненные на небольших выборках пациентов с быстроциклическим БАР, подтверждают высокую эффективность темновой терапии в случае гипомании/мании, при этом требовались более низкие дозы антиманиакальных лекарств, чем в случае только фармакологического лечения [25, 74, 78]. Следует отметить, что длительное содержание в темной комнате гипоманиакальных или маниакальных пациентов представляется весьма проблематичным и зачастую малоприемлемым для самих пациентов. Интересным техническим решением этой проблемы может быть применение специальных очков, позволяющих создать «виртуальную темноту» благодаря блокаде синей части спектра света [57].

Интерес к клиническому значению манипуляций с ритмом сна (**депривация сна (ДС), или терапия бодрствованием, смещение фазы сна**) обусловлен тесной взаимосвязью нарушений сна, АР и нарушений циркадианских ритмов [1, 54, 77]. В основе терапевтической ДС лежит принцип отказа пациента от ночного сна. Первые отчетливые указания на эффективность ДС при депрессии приводятся немецким психиатром J. Heinroth [40]. Согласно его мнению, лишение сна является средством, которое кажется жестоким, но все же действующим благотворно. Научные исследования, посвященные ДС, получили свое активное развитие после публикаций W. Schulte [64] о казуистических случаях антидепрессивного действия ДС, как, например, о случае с учителем, который однажды «освободился» от своей депрессии, проехав всю ночь на велосипеде. Первые тщательные исследования терапевтической эффективности ДС при депрессии были проведены сотрудниками Тюбингенской университетской клиники (Германия) В. Pflug, R. Tölle [56]. Согласно данным исследованиям, ДС была более эффективна в случае эндогенной депрессии по сравнению с невротической депрессией, при этом подчеркивалось, что комбинация антидепрессантов и ДС, вероятнее всего, является

наиболее оправданным подходом для лечения депрессивных расстройств. Последующие работы показали, что ДС – довольно эффективный метод лечения депрессивных расстройств. Однако он имеет свои «узкие места»: после ночи «восстановительного сна» симптомы депрессии почти всегда неизбежно возвращаются назад, хотя одновременное использование ДС и антидепрессантов помогало снизить частоту возвращения депрессивных симптомов с 83 до 59 % [50]. К настоящему времени основные гипотезы о возможных механизмах действия ДС могут быть представлены следующим образом:

1) модуляция несбалансированного функционирования основных нейротрансмиссивных систем мозга (*нейротрансмиссивная модель*) [28, 53];

2) воздействие на биологические ритмы (*хронобиологическая модель*): лишение сна может оказывать антидепрессивное действие за счет ресинхронизации нарушенных циркадианных ритмов [54], нормализации соотношения REM- и non-REM-фаз сна [63];

3) регулирование обмена нейрорганов (*нейрорганомальная модель*): имеющаяся в случае депрессии дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой оси может временно исправляться лишением сна. Согласно отдельным гипотезам [73, 79], ДС, вероятно, способна уменьшать концентрацию гипотетического депрессогенного вещества, накапливающегося во время сна, или, наоборот, увеличивать содержание гипотетического антидепрессивного вещества во время бодрствования;

4) воздействие на перфузионные и обменные процессы головного мозга, особенно в областях лимбической системы, – *нейрометаболическая модель* [38];

5) *другие гипотезы*: предполагается, что антидепрессивный ответ на тотальную ДС (ТДС) следует из процесса расторможения (*desinhibition*), вызванного увеличением усталости в ходе ТДС [29]; возможно существенное влияние ДС на активность иммунной системы [75];

6) *мультифакторная модель* предполагает комплексное нейробиологическое воздействие ДС [76, 77].

Диапазон показаний для использования ДС в психиатрической практике представляется достаточно большим. Наиболее «широким» подходом в этом отношении является мнение Н. Giedke с соавторами [37], согласно которому ДС – неспецифическая терапия, а главное показание для ДС – *депрессивный синдром*. Современные исследования позволяют говорить о высокой эффективности ДС при *униполярной и биполярной депрессии* [59], в том числе и в случае *терапевтически резистентной депрессии* [2, 3]. При этом отдельные исследователи [26] подчеркивают, что ТДС оказывает более выраженное антидепрессивное действие в случае депрессивных эпизодов именно в рамках БАР I и II типов, а также в случае *единственного депрессивного эпизода*, но не рекуррентных депрессий. Согласно мнению В.Л. Parry с соавторами [55], ДС может быть полезна в случаях *большой депрессии у беременных и в послеродовом периоде* как альтернативный метод лечения. Хотя эффективность ДС в этих случаях пока недостаточно хорошо подтверждена [31]. ДС может быть эффективна при *циклотимии* [12], а также при *депрессии в рамках шизофрении* [45]. Обобщая теоретические и практические соображения в отношении применения ДС,

М. Berger [58] и J. Sasse [63] считают оправданным использование ДС в следующих случаях:

1) необходимость принятия мер, дополняющих другую антидепрессивную терапию;

2) оптимизация лечения в случае терапевтически резистентности;

3) у пациентов, которые при использовании антидепрессантов достигли только частичной ремиссии;

4) использование в качестве «моста» на период латентного действия антидепрессантов и таким образом сокращение риска суицида;

5) вспомогательное дифференциально-диагностическое средство для разграничения псевдодеменции и начинающейся деменции (в последнем случае улучшение состояния после ДС маловероятно);

6) предикция эффекта при последующем антидепрессивном лечении;

7) исследование патогенетических механизмов депрессии;

8) необходимость предпочтения нефармакологических методов лечения.

В ряде исследований было показано, что более эффективным и лучше переносимым вариантом ДС является не ТДС, а так называемая *парциальная ДС (ПДС) во вторую половину ночи* [58, 77], которая обеспечивает воздействие ДС в «критическое время» ночи, позволяющее оптимально ресинхронизировать нарушенные циркадианные ритмы. Индивидуальный график проведения ДС (обычно 2–3 раза в неделю) может варьироваться в зависимости от клинической ситуации [77].

ДС и ЭСТ считаются в настоящее время единственными нефармакологическими методами лечения депрессии, дающими наиболее быстрый антидепрессивный эффект [78]. Согласно мнению ряда исследователей, скорость наступления антидепрессивного эффекта ДС оправдывает широкое клиническое применение данной методики, несмотря на пока еще не совсем ясные основные механизмы, лежащие в основе антидепрессивного действия ДС [24]. Степень клинических изменений при проведении ДС в случае депрессивных расстройств охватывает континуум от полной ремиссии до ухудшения (2–7 %). Мета-анализ 1700 документированных и опубликованных случаев ДС у депрессивных пациентов показывает, что в зависимости от диагноза в 60–70 % случаев пациенты реагируют отчетливым улучшением настроения после одной бессонной ночи [79]. Терапевтическое действие ДС обнаруживается уже в течение ночи, когда пациент не спит, или на следующий день. Около 10–15 % пациентов реагируют на терапию только после сна восстановления. Улучшение самочувствия может длиться в течение недели [37]. При проведении ДС *побочные эффекты* весьма редки и незначительны [76, 77]. Наиболее часто обсуждаемым в литературе вопросом являются опасения по поводу возможной *инверсии депрессивной фазы* после ДС, особенно в случае биполярной депрессии. Однако все больше клинических данных говорит в пользу того, что ДС вызывает гипоманиакальные/маниакальные состояния не чаще, чем стандартные антидепрессанты. В случае применения ДС при биполярной депрессии рекомендуется использование нормотимиков [30].

Как уже упоминалось ранее, в целом улучшение депрессивной симптоматики после ДС оценивается многими специалистами как нестабильное, и за это могут быть ответственны ультракороткие стадии



сонливости, особенно дремота в ранние утренние часы [80]. В связи с этим ДС, как правило, сочетают с другими фармакологическими и нефармакологическими методами терапии АР. *Обобщенно возможности закрепления эффекта ДС* можно разделить на несколько основных направлений:

1) *применение антидепрессантов и нормотимиков.*

Этот подход усиливает эффективность монотерапии антидепрессантами, ускоряет начало действия антидепрессантов, а также является эффективной стратегией лечения терапевтически резистентной депрессии [77]. Сочетание ДС с нормотимической терапией особенно важно в случае биполярной депрессии [30];

2) *использование смещения времени сна (shifting of sleep time)* – один из основных методов, включенный в арсенал хронотерапии.

Поскольку послеобеденный сон и сон в первые часы ночи обладают менее сильным депрессогенным эффектом, сообщается о возможном способе избежать возврата депрессивной симптоматики после проведенной ДС за счет комбинации ДС и последующего переноса времени сна на более ранний срок (sleep phase advance). При этом время пребывания в кровати приходится на период с 17.00 до 24.00 ч с последующим ежедневным в течение недели перемещением этого времени сна на один час позже до привычного режима сна (23.00–06.00 ч). Этот метод позволяет пациентам более комфортно перенести период после ДС и терапевтически утилизировать присутствующую у них сонливость в дневное время. При этом, как правило, не исключается параллельное использование медикаментозного антидепрессивного лечения [58]. Методика смещения фазы сна может быть построена и по более короткой, например, трехдневной схеме [77]. Необходимо подчеркнуть, что организация смещения фазы сна в рутинной клинической практике может быть достаточно сложной из-за несовпадения используемого графика «сон – бодрствование» у соответствующих пациентов с общеклиническим порядком дня. В связи с этим чаще всего эту методику используют в амбулаторных условиях;

3) *утренняя светотерапия* после ДС способна предотвратить возврат депрессивной симптоматики после компенсирующего ночного сна у респондеров на ДС [77];

4) *использование ЭСТ и других методов:* есть данные о положительном эффекте комбинации ДС с

ЭСТ [45] или с утренней транскраниальной магнитной стимуляцией [33].

Клиническое значение **комбинированного применения** самых различных хронотерапевтических методов между собой и в сочетании с антидепрессантами и/или нормотимиками, а также с различными нефармакологическими и психотерапевтическими подходами в случае как сезонных, так и несезонных АР получило свое признание: в последнем руководстве по хронотерапии АР данный терапевтический подход признается высокоприоритетным направлением [77]. Новые исследования [69, 77, 80], касающиеся терапии биполярной депрессии, показывают оправданность и очевидную клиническую выгоду в этих случаях сочетания основных методов хронотерапии (ДС, светотерапии, смещение фазы сна – «тройной хронотерапевтический ансамбль», или *комбинированная хронотерапия*) и различных психофармакологических средств (антидепрессанты, соли лития). В качестве оптимального алгоритма лечения биполярной депрессии (в том числе и резистентной к терапии) предлагается использовать одновременно тотальную или парциальную ДС (3 раза в неделю), утреннюю светотерапию и литий [27, 30]. В клинической практике (особенно в амбулаторных условиях) наиболее часто применяется следующий алгоритм терапии депрессии: на фоне текущей терапии антидепрессантами и/или нормотимиками сначала используют светотерапию, затем присоединяют ДС и смещение фазы сна на более раннее время. Тем не менее возможен индивидуальный график хронотерапии, наиболее оптимальным образом соответствующий интересам конкретного пациента и клинической динамике его состояния [77].

В заключение необходимо подчеркнуть, что накопленные данные, касающиеся терапевтических возможностей хронобиологически ориентированных методов терапии, дают основание полагать, что их применение имеет хорошие клинические перспективы. Особенно привлекательным в использовании хронотерапевтических подходов является их воздействие на хронобиологические механизмы, так или иначе связанные с патогенезом АР. Появление новых или возрождение «старых» методов терапии депрессии не является взаимоисключающим и спонтанным процессом, а представляет собой определенное рода клиническую эволюцию теоретических взглядов на вопросы, связанные с терапией АР, и практических подходов к их решению.

## Список литературы

1. Аведисова А.С. Атипичная депрессия как модель для изучения ритмологических процессов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 12. – С. 93–99.
2. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
3. Вовин Р.Я., Фактурович А.Я. Депривация сна как метод лечения эндогенных депрессий // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, вып. 3. – С. 140–159.
4. Даниленко К.В. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2009. – 34 с.
5. Иванова С.А. Психонейроиммунотерапия в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2000. – 43 с.
6. Колодяжная Е.В., Медведев В.Э. Субсиндромальное сезонное аффективное расстройство: клиника и подходы к терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – № 5. – С. 193–194.
7. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Корнетов Н.А. Ритмологические и экологические исследования при психических заболеваниях. – Киев: Здоровья, 1988. – 208 с.
8. Корнетов Н.А., Симуткин Г.Г. Патогенетические основы фототерапии и ее применение в психиатрии (обзор) // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – № 4. – С. 134–145.
9. Короленко Ц.П., Пасынкова Н.Р., Вольф Н.В. Сезонное аффективное расстройство: метод. пособие. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2001. – 32 с.
10. Левин Я.И., Артеменко А.Р. Фототерапия. – М.: Три Л, 1996. – 80 с.
11. Медведев В.Э. Депрессивные фазы с осенне-зимним сезонным ритмом (клиника и терапия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
12. Носачев Г.Н. Терапия эндогенных депрессий депривацией сна // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, вып. 4. – С. 565–570.
13. Путилов А.А. Хронофизиологические механизмы, опосредующие действие яркого света на активность и настроение человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Томск, 1999. – 52 с.
14. Симуткин Г.Г. Клинико-конституциональные и хронобиологические закономерности при сезонных аффективных расстройствах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2002. – 50 с.
15. Симуткин Г.Г. Альтернативные и дополнительные методы терапии депрессии. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. – 370 с.
16. Симуткин Г.Г. Особые паттерны течения аффективных расстройств. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – 416 с.
17. Смуглевич А.Б., Колодяжная Е.В., Гушанская Е.В., Медведев В.Э. К проблеме субсиндромального сезонного аффективного расстройства // Психиатрия. – 2003. – № 1. – С. 24–28.
18. Смуглевич А.Б., Дубницкая Э.Б. К построению дименсиональной ритмологической модели депрессий // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 1. – С. 4–10.

19. Счастный Е.Д., Семке А.В., Размазова Л.Д. и др. Биологические и клинично-социальные механизмы развития аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 5. – С. 18–27.
20. Хананавили М.М. Сезонные депрессии (типология, клинично-прогностическое значение и вопросы лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 25 с.
21. Хронобиологическая гипотеза аффективных расстройств / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Аванпорт, 2014. – 352 с.
22. Шепенёв А.М. Сравнительные хронобиологические характеристики атипичной и нетипичной депрессий // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 1. – С. 22–24.
23. American Psychiatric Association / Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.
24. Baghai T.C., Moller H.J., Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12, No 4. – P. 503–515.
25. Barbini B., Benedetti F., Colombo C. et al. Dark therapy for mania: a pilot study // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 98–101.
26. Barbini B., Colombo C., Benedetti F. et al. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation // *Psychiatry Res.* – 1998. – Vol. 79 (1). – P. 43–50.
27. Benedetti F., Barbini B., Cigala Fulgosi M. et al. Long term effects of combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 66. – P. 1535–1540.
28. Benedetti F., Barbini B., Colombo C., Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward // *Sleep Medicine Reviews.* – 2007. – Vol. 11. – P. 509–522.
29. Bouhuys A.L., van den Burg W., van den Hoofdakker R.H. The relationship between tiredness prior to sleep deprivation and the antidepressant response to sleep deprivation in depression // *Biol. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 37 (7). – P. 457–461.
30. Colombo C., Lucca A., Benedetti F. et al. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction // *Psychiatry Res.* – 2000. – Vol. 95 (1). – P. 43–53.
31. Dennis C.L., Stewart D.E. Treatment of postpartum depression, part 1: a critical review of biological interventions // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. – Vol. 65 (9). – P. 1242–1251.
32. Desan P.H., Weinstein A.J., Michalak E.E. et al. A controlled trial of the Litebook light-emitting diode (LED) light therapy device for treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD) // *BMC Psychiatr.* – 2007. – Vol. 7. – P. 38 (<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/7/38>).
33. Eichhammer P. et al. Sleep deprivation in depression stabilizing antidepressant effects by repetitive transcranial magnetic stimulation // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 70 (15). – P. 1741–1749.
34. Esquirol E. Mental maladies: a treatise on insanity. – Philadelphia, 1845. – P. 275–315.
35. Even C., Schröder C.M., Friedman S., Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review // *J. Aff. Disord.* – 2007. – Vol. 108. – P. 11–23.
36. Frank E., Soreca I., Swartz H.A. et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165. – P. 1559–1565.
37. Giedke H., Schwarzfler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression // *Sleep Med. Rev.* – 2002. – Vol. 6 (5). – P. 361–377.
38. Gillin J.C., Buchsbaum M., Wu J. et al. Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging // *Depress Anxiety.* – 2001. – Vol. 14 (1). – P. 37–49.
39. Golden R.N., Gaynes B.N., Ekstrom R.D. et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence // *Am J Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 656–662.
40. Heinroth J. Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörung und ihre Behandlung vom rationalen Standpunkt aus entworfen. – Leipzig: Vogel, 1818. – S. 114.
41. Horne J.A., Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // *Int J Chronobiol.* – 1976. – Vol. 4. – P. 97–110.
42. Kasper S., Wehr T.A., Rosenthal N.E. Saisonale abhängige Depressionsformen (SAD). II. Beeinflussung durch Phototherapie und biologische Ergebnisse // *Nervenarzt.* – 1988. – Bd. 59, No 4. – S. 200–215.
43. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8. vollständig umgearbeitete Auflage. – III Band – Klinische Psychiatrie – II Teil. – Leipzig: J.A. Barth, 1913. – S. 1183–1395.
44. Kripke D.F., Mullaney D.J., Atkinson M., Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives // *Biological Psychiatr.* – 1978. – Vol. 13. – P. 335–351.
45. Kuhs H., Tölle R. Sleep deprivation therapy. Review // *Biol Psychiatry.* – 1991. – Vol. 29. – P. 1129–1148.
46. Lam R.W., Tam E.M. A Clinician's Guide to Using Light Therapy. – Cambridge, Cambridge University Press, 2009. – 172 p.
47. Lambert G.W., Reid C., Kaye D.M. et al. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1840–1842.
48. Lee T.M., Chan C.C. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 1999. – Vol. 99. – P. 315–323.
49. Lee T.M., Chan C.C., Paterson J.G. et al. Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 1997. – Vol. 96, No 2. – P. 117–121.
50. Leibenluft E., Moul D.E., Schwartz P.J., Madsen P.A., Wehr T.A. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 46 (3). – P. 213–227.
51. Lewy A.J., Rough J.N., Songer J.B. et al. The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression // *Clin Neurosci.* – 2007. – Vol. 9. – P. 291–299.
52. Lewy A.J., Wehr T.A., Goodwin F.K., Newsome D.A., Markey S.P. Light suppresses melatonin secretion in humans // *Science.* – 1980. – Vol. 210. – P. 1267–1269.
53. Murck H., Struttmann T., Czisch M. et al. Increase in amino acids in the pons after sleep deprivation: a pilot study using proton magnetic resonance spectroscopy // *Neuropsychobiology.* – 2002. – Vol. 45 (3). – P. 120–123.
54. Papoušek M. Chronobiologische Aspekte der Zyklolythymie // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 1975. – Bd. 43. – S. 381–440.
55. Parry B.L., Curran M.L., Stuenkel C.A. et al. Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? // *J Affect Disord.* – 2000. – Vol. 60 (3). – P. 201–212.
56. Pflug B., Tölle R. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug // *Nervenarzt.* – 1971. – Bd. 42. – S. 117–124.
57. Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade // *Med Hypotheses.* – 2008. – Vol. 70. – P. 224–229.
58. Psychiatrie und Psychotherapie / Hrsg. M. Berger, R.-D. Stieglitz. – Jena: Urban & Fischer, 2000. – 1089 s.
59. Riemann D., Voderholzer U., Berger M. Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression // *Neuropsychobiology.* – 2002. – Vol. 45 (Suppl. 1). – P. 7–12.
60. Roberts J.E. Light and immunomodulation // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2000. – Vol. 917. – P. 435–445.
61. Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. Seasonal affective disorder; a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // *Arch Gen Psychiatr.* – 1984. – Vol. 41. – P. 72–80.
62. Salib E., Cortina-Borja M. Effect of month of birth on the risk of suicide // *Br. J. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 188. – P. 416–422.
63. Sasse J. Plasmakonzentrationen von Prolaktin, Cortisol, Trijodthyronin und Thyroxin bei Schlafentzug-Respondern unter Tryptophan-Depletion im Rahmen einer endogenen Depression: Diss. Dr. med. – Berlin, 2000. – 62 s.
64. Schulte W. // Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung / Hrsg. Petrilowitsch. – Basel: Karger, 1966. – S. 150–169.
65. Sit D., Wisner K.L., Hanusa B.H. et al. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9. – P. 918–927.
66. Staedt J., Pless-Steinke C., Herfeld F. et al. Einfluss erhöhter Umgebungslichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelten depressiven Patienten // *Nervenheilkunde.* – 2009. – Bd. 4. – S. 223–226.
67. Terman J.S., Terman M., Lo E.S., Cooper T.B. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression // *Arch Gen Psychiatr.* – 2001. – Vol. 58. – P. 69–75.
68. Terman M. Blue in the face // *Sleep Med.* – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 277–278.
69. Terman M. Evolving applications of light therapy // *Sleep Med Rev.* – 2007. – Vol. 11. – P. 497–507.
70. The pineal gland in vertebrates including man. Progress in brain research / eds. J. Ariens Kappers. – Amsterdam, 1979.
71. Tuunainen A., Kripke D.F., Endo T. Light therapy for non-seasonal depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – Vol. 2. – CD004050.
72. Wehr T.A., Sack D.A., Rosenthal N.E. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania // *Amer J Psychiatr.* – 1988. – Vol. 144. – P. 1602–1603.
73. Wehr T.A., Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action // *Pharmacopsychiatr.* – 1982. – Vol. 15. – P. 31–39.
74. Wehr T.A., Turner E.H., Shimada J.M. et al. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep // *Biol Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43 (11). – P. 822–828.
75. Wilder-Smith A., Mustafa F.B., Earnest A. et al. Impact of partial sleep deprivation on immune markers // *Sleep Med.* – 2013. – Vol. 14 (10). – P. 1031–1040.
76. Wirz-Justice A., Benedetti F., Berger M. et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35(7). – P. 939–944.
77. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy / 2nd rev. ed. – Basel: Karger, 2013. – 124 p.
78. Wirz-Justice A., Quinto C., Cajochen C. et al. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light // *Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45 (8). – P. 1075–1077.
79. Wu J.C., Bunney W.E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis // *Am J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147 (1). – P. 14–21.
80. Wu J.C., Kelsoe J.R., Schachat C. et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder // *Biol Psychiatr.* – 2009. – Vol. 66 (3). – P. 298–301.

## CHRONOBIOLOGICAL APPROACH TO THERAPY OF AFFECTIVE DISORDERS

Simutkin G.G.

*Institution of Russian Academy of Medical Sciences Mental Health Research Institute of Siberian Branch of RAMSci, Tomsk*

**SUMMARY.** In this review the historical, clinical and therapeutic aspects of the basic methods of chronotherapy in affective disorders have been considered: bright light therapy, dark therapy, sleep deprivation and sleep phase shift. These methods are most commonly used in clinical practice in combination with each other or with other pharmacological, non-pharmacological treatment of affective disorders. Clinical efficacy and tolerability of chronotherapy makes it an important clinical tool.

**KEY WORDS:** affective disorder, seasonal depression, chronotherapy, light and dark therapy, sleep deprivation, sleep phase shift.

**CONTACTS:** simutkin@pochta.ru

# Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня?

Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г.

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ»

**РЕЗЮМЕ.** В статье дан обзор исследований эффективности и безопасности бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ) при тревожном синдроме и отдельных тревожных расстройствах, включая паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социально-фобическое расстройство и тревожно-депрессивные состояния. Приведены краткие сведения о ГАМКергической системе как мишени действия БТ, фармакокинетические и фармакодинамические показатели препаратов этой группы. Подробно рассматриваются многочисленные клинические эффекты БТ, в том числе побочные эффекты и формирование зависимости. Большая часть статьи посвящена практическим аспектам применения БТ в комплексной терапии тревожных расстройств, включая их достоинства и недостатки; даны рекомендации по минимизации риска развития зависимости.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бензодиазепины, тревожные расстройства, тревога, феназепам.

**КОНТАКТ:** profmosolov@mtu-net.ru

Появление группы бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ) в конце 50-х годов прошлого века, начавшееся с открытия хлордiazепоксида [36], принципиально изменило терапевтический подход к лечению тревоги и нарушений сна и практически полностью вытеснило применявшиеся ранее в этих целях барбитураты. БТ оказались особенно востребованными в области пограничной психиатрии (генерализованное тревожное расстройство (ГТР), различные невротические, психастенические, тревожно-невротические состояния и др.). В отличие от препаратов, используемых до появления БТ (прежде всего барбитураты, мепробамат, нейролептики), в распоряжении психиатров оказались препараты с селективным анксиолитическим эффектом и широким терапевтическим индексом. Многочисленные исследования показали высокую эффективность БТ при тревожном синдроме с наступлением эффекта уже в первую неделю лечения. По самой скромной оценке, БТ во всем мире за последние 25 лет принимало около полумиллиарда человек [24].

К сожалению, из-за выявившегося аддиктивного потенциала разработка БТ практически завершилась к концу XX века. Вместе с тем наши знания о нейроанатомии и нейрохимии тревоги в последние годы значительно расширились, что позволяет лучше понять их место в современной фармакотерапии тревожных расстройств. В связи с тем, что ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС, а ГАМКергические синапсы составляют 40 % всех синапсов в ЦНС и представлены практически во всех отделах головного мозга (кора, мозжечок, лимбическая система, базальные ганглии и др.), БТ воздействует на большую часть психических функций. На сегодняшний день известно множество подтипов ГАМКергических рецепторов. ГАМК-А-рецептор состоит из  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ -субъединиц, причем каждая из этих субъединиц имеет несколько разновидностей. БТ взаимодействуют только с теми рецепторами, которые содержат  $\delta$ -субъединицу и являются их полными агонистами. Агонистическое воздействие на подтипы бензодиазепиновых рецепторов имеет клинические последствия:

- ГАМК-А1а оказывает седативное и анксиолитическое действие;
- ГАМК-А2ф – анксиолитическое действие;
- ГАМК-А3а – миорелаксирующее действие;

• ГАМК-А5а – миорелаксирующее действие, а также влияет на память.

Несмотря на участие других механизмов в патогенезе тревоги, влияние на ГАМКергическую систему остается незаменимым способом быстрого контроля тревожной симптоматики. Фактически БТ усиливают тормозное влияние ГАМКергических вставочных нейронов на возбуждающие амигдалярные нейроны и препятствуют выбросу глутамата. Любопытно, что аналогичное опосредованное действие на ГАМКергические вставочные нейроны оказывают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) путем стимуляции серотониновых рецепторов, расположенных на этих нейронах. Механизм действия БТ показан на рис. 1.

Среди БТ наиболее распространенными и популярными являются 1,4-бензодиазепины. К этой группе относятся хлордiazепоксид, лоразепам, клоназепам, нитразепам, diaзепам, медазепам и феназепам.

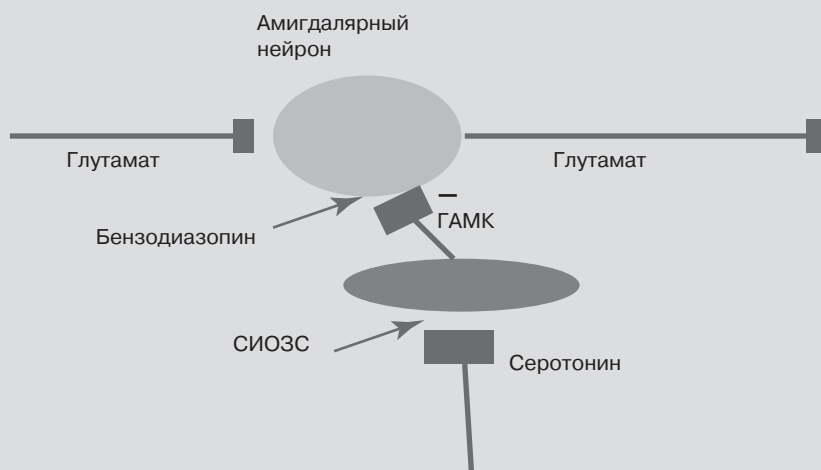
Важнейшим психофармакологическим параметром, определяющим клинические показания к применению БТ, служит период полувыведения из организма. По периоду полувыведения БТ делятся на короткие (до 5 ч), средние (5–24 ч) и длительные (более 24 ч). Клинические эффекты БТ различаются в зависимости от двух фармакокинетических показателей: начала эффекта и периода полувыведения. Эти данные приведены в табл. 1.

Бензодиазепины с быстрым временем создания максимальной концентрации в плазме крови и коротким периодом полувыведения, как правило, эффективны для кратковременного купирования острых состояний, а БТ с длительным периодом выведения успешно применяются при стойких формах тревоги (например, ГТР). В связи с этим каждый БТ имеет свой индивидуальный клинический профиль, что определяет показания к его применению. Эти данные приведены в табл. 2.

По клиническому действию транквилизаторы делятся на большие и малые (дневные), а также на анксиолитики и гипнотики.

Все производные 1,4-бензодиазепина обладают следующими эффектами [8]:

- 1) транквилизирующий или анксиолитический (успокаивающий, снимающий тревогу, страх, эмоциональную напряженность);



КРФ – кортикотропин релизингфактор  
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Gjrvfn J. M. (2003)

**Рисунок 1.** Взаимодействие ГАМКергических рецепторов и БТ

2) седативный (вызывающий психомоторную заторможенность, дневную сонливость, снижение концентрации внимания, уменьшение скорости реакции, потенцирование действия алкоголя и других депримирующих ЦНС средств);

3) миорелаксирующий (в клинических условиях часто проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости);

4) противосудорожный (подавляющий пароксизмальные, эпилептические проявления; в эксперименте на животных свойственен всем препаратам, у человека для купирования судорожного синдрома применяются внутривенные вливания диазепама, для лечения различных форм эпилепсии – клоназепама);

5) гипнотический (вызывающий сон; в зависимости от применяемой дозы свойственен всем бензодиазепинам, но особенно препаратам с коротким периодом полувыведения);

6) вегетостабилизирующий (регулирующий деятельность вегетативной нервной системы; обнаруживается при купировании нейровегетативных проявлений тревоги и диэнцефальных кризов);

**Таблица 1.** Сравнительные фармакокинетические параметры бензодиазепиновых транквилизаторов [10]

Генерическое название	Время абсорбции при приеме внутрь $t_{max}$ , ч	Период полувыведения, ч
Алпразолам	1–2	10–12
Диазепам	0,5–1,5	15–60
Клоназепам	1–2	18–50
Лоразепам	1–2	10–12
Нитразепам	1,5–2	18–25
Оксазепам	1–2	8–10
Темазепам	0,3–0,7	5–15
Триазолам	0,5–1	3–4
Феназепам	1–3	48–149(?)
Флунитразепам	1–1,5	20–30
Хлордиазепоксид	2–5	5–30

\* По данным [14, 51].

**Таблица 2.** Влияние периода полувыведения БТ на их использование в клинической практике

Длительный период полувыведения		Короткий период полувыведения	
Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
Менее частый прием	Кумуляция (проблема для пожилых больных)	Отсутствие кумуляции	Более частый прием препаратов
Отсутствие рецидивов тревоги и бессонницы в промежутках между приемами	При лечении бессонницы высокий риск седации на следующий день после приема препарата	При длительном использовании снотворных реже развивается дневная сонливость	Рецидивы бессонницы (особенно после применения высокопотентных препаратов несколько ночей подряд)
Менее выраженные симптомы отмены	–	–	Рецидивы тревоги по утрам и в промежутках между приемами (для высокопотентных препаратов)

7) психостимулирующий (триоксазин, медазепам, клоразепат, оксазепам, тофизепам, клобазам и другие так называемые дневные транквилизаторы) и даже тимоаналептический (алпразолам, адиназолам) компоненты действия;

8) антифобический (паническое расстройство, фобии, навязчивости: альпразолам, клоназепам).

Соотношение всех этих клинико-фармакологических свойств в спектре действия отдельного препарата определяет особенности его психотропного эффекта, клинические показания и побочное действие. В зависимости от преобладания в спектре того или иного компонента действия выделяют БТ с преимущественно противотревожным действием (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам, оксазепам, лоразепам, клозепам, медазепам, алпразолам, грандаксин), БТ с преимущественно снотворным действием (нитразепам, флунитразепам, темазепам, триазолам, мидазолам, эстазолам) и БТ с преимущественно противосудорожным действием (клоназепам).

Наиболее мощными БТ с сильным противотревожным эффектом являются лоразепам (короткий период полувыведения), клоназепам, диазепам (особенно в инъекционной форме), феназепам и алпразолам. Высокопотентные БТ обычно назначают короткими (1–2 недели) курсами. Это связано с тем, что для препаратов с коротким периодом полувыведения значительно быстрее формируется зависимость и чаще встречается выраженный синдром отмены. Исключение составляет отечественный транквилизатор феназепам, который, обладая самым длительным периодом выведения и мощным анксиолитическим действием, значительно реже дает синдром отмены [5, 12]. Другая группа БТ обладает умеренным аксиолитическим эффектом (хлордиазепоксид, клобазам, медазепам, оксазепам, тофизепам), они оказывают меньшее седативное и миорелаксирующее влияние, поэтому их иногда называют дневными транквилизаторами.

Главная клиническая мишень БТ – тревожный синдром при различных заболеваниях (тревожная депрессия, ГТР, посттравматическое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия и др.).

## Паническое расстройство (ПР)

Для купирования острого периода ПР успешно используется лоразепам – мощный БТ с коротким периодом полувыведения, для более длительного использования также рекомендованы клоназепам и альпразолам. Известно, что эффективность БТ значительно снижается при наличии в клинической картине ПР стойкой агорафобии. Альпразолам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как препараты сравнения в ряде исследований [25, 27]. Клоназепам был эффективен в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [33, 26]. Диазепам превосходил плацебо и был столь же эффективен, как альпразолам в двух исследованиях [19, 27]. Лоразепам был столь же эффективен, как альпразолам, и оба препарата превосходили плацебо [17]. В открытых исследованиях на небольших выборках показана также эффективность отечественного бензодиазепинового анксиолитика феназепам при тревожно-фобических расстройствах, близких по своей структуре к ПР [12].

## Генерализованное тревожное расстройство (ГТР)

Многочисленные исследования и обзоры литературы показали, что общая эффективность БТ при ГТР составляет 65–75 %, при этом эффект появляется уже в первую неделю лечения [21 и др.]. Интересны результаты открытого исследования феназепам, проведенного на небольшой выборке больных с ГТР [12], которые показывают, что в первые две недели терапии значительное улучшение состояния наблюдалось у 50 % больных, а умеренное улучшение – у 25 %.

Однако при длительной терапии БТ малоэффективны [31]. Это связано с истощением противотревожного действия, а также с тем, что бензодиазепины не купируют депрессивную симптоматику. Так, в двойном слепом исследовании [30] диазепам был менее эффективен, чем имипрамин и тразодон, хотя и значительно превосходил плацебо. Результаты этого исследования приведены на рис. 2. На графике видно, что в отличие от антидепрессантов диазепам действовал значительно быстрее и уже на первой-второй неделе терапии значительно превосходил плацебо.

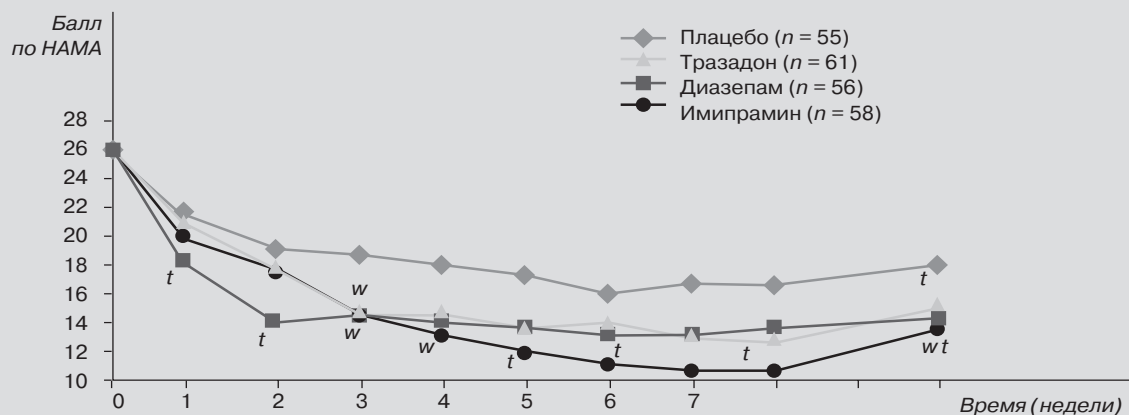


Рисунок 2. Эффективность бензодиазепиновых транквилизаторов при ГТР

## Социальное тревожное расстройство (СТР)

БТ эффективны для краткосрочного лечения СТР [23]. Так, клоназепам превосходил плацебо в двух исследованиях [18]. Несмотря на высокую (сопоставимую с СИОЗС) эффективность бензодиазепинов, при их применении возникает множество нежелательных явлений, злоупотреблений; также достаточно высок риск рецидива после отмены БТ [28]. Несмотря на незаменимость БТ на начальном этапе терапии СТР (6 недель), в дальнейшем рекомендован переход на антидепрессанты нового поколения или кломипрамин из-за риска возникновения депрессии и возможности физической зависимости [38].

БТ также активно применяются при сочетанной терапии депрессий, в составе которых значительный удельный вес занимает тревога. Роль антидепрессантов особенно велика в первые недели терапии. Данные Кохрановского обзора показывают [20] преимущество комбинации антидепрессантов и БТ по сравнению с монотерапией антидепрессантами. У пациентов, принимавших комбинацию препаратов, значительно быстрее уменьшалась выраженность тревожной симптоматики, а также скорее наступал антидепрессивный эффект. Однако эти выгоды от комбинирования препаратов не должны приводить к пролонгированию терапии БТ.

## Побочные явления и осложнения при терапии БТ

Переносимость БТ при правильной, индивидуально подобранной терапии достаточно высока даже с учетом современных стандартов. Производные 1,4-бензодиазепина до сих пор являются одной из наиболее безопасных групп препаратов в медицине, что обусловлено достаточно широким коридором между терапевтическими и токсическими дозами. Данных о летальных исходах при лечении БТ в терапевтических дозах не выявлено [37], крайне редки летальные исходы даже при значительной передозировке бензодиазепинов [22]. Препараты не оказывают значимого влияния на сердечно-сосудистую, печеночную, эндокринную и мочевыделительную системы [10, 13]. Однако при назначении БТ нужно учиты-

вать возможность их взаимодействия с некоторыми препаратами, применяемыми как в психиатрической, так и в соматической терапии. Особенно стоит упомянуть о способности БТ в сочетании с барбитуратами и опиатами угнетать дыхательный центр. Необходимо учитывать это возможное осложнение и при назначении бензодиазепинов у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [3, 7]. Данные о некоторых побочных эффектах БТ приведены в табл. 3. Парадоксальные реакции с неожиданными вспышками агрессии, раздражительности, гнева, усилением симптомов тревоги и депрессии наблюдаются редко.

Значительно более серьезным аспектом неадекватного использования БТ является синдром отмены. Наиболее часто этот феномен возникает при резкой отмене препарата или отмене после неоправданно длительного (более 1 месяца) курса терапии. Типичными симптомами отмены являются тревога, раздражительность, нарушения сна, головные боли, мышечные подергивания, тремор, повышенное потоотделение, головокружение [32]. Различают легкий и тяжелый клинические варианты синдрома отмены. Для тяжелого варианта характерны:

- судорожный синдром;
- спутанность сознания;
- нарушение походки (атаксия);
- расстройства восприятия, кинестетические иллюзии;

- деперсонализация, дереализация;
- мышечные подергивания;
- сенсорная гиперестезия (гиперакузия и др.).

Легкий вариант сопровождается:

- усилением тревоги;
- бессонницей;
- раздражительностью (дисфорией);
- тошнотой;
- сердцебиением;
- головными болями;
- повышением мышечного тонуса;
- тремором;
- повышенным потоотделением;
- снижением аппетита и массы тела;
- головокружением;
- нарушением концентрации внимания.

В подавляющем большинстве случаев для купирования явлений синдрома отмены достаточно использовать отмененный препарат. Так, при опросе врачей

Таблица 3. Побочные эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов

Группа эффектов	Описание эффекта
Психические	Седация, когнитивные нарушения (нарушение кратковременной памяти, трудности обучения, антероградная амнезия), синдром зависимости, парадоксальные реакции
Неврологические	Миорелаксация, нарушения моторной координации, дизартрия
Сердечно-сосудистые	Снижение сократимости миокарда и, как следствие, сердечного выброса. Невыраженная артериальная гипотония при передозировке. Сосудорасширяющее действие (диазепам)
Бронхолегочные	Умеренное угнетающее действие на дыхательный центр преимущественно у пациентов, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких
Пищеварительные	Замедление пассажа пищи по кишечнику (клоназепам, лоразепам)

общей практики и психиатров г. Москвы из случаев, оцененных как синдром отмены, в 83 % отмечалась легкая форма расстройства, не потребовавшая медикаментозного лечения [13]. Часто сложно отличить феномен отмены от проявлений основного заболевания, протекающего преимущественно с тревожной симптоматикой [32]. Есть данные об эффективности когнитивно-бихевиоральной психотерапии (КБТ) при синдроме отмены БТ. Так, назначение КБТ на этапе отмены БТ существенно снижало проявления синдрома отмены [16].

Трагичность судьбы БТ заключается в том, что помимо мощного и быстрого фармакотерапевтического действия эти препараты обладают и некоторым аддиктивным потенциалом. Способность производных бензодиазепинов вызывать формирование лекарственной зависимости, широко описано в литературе [1, 3, 4, 8, 35]. Так, в США к 1979 г. более 15 % пациентов, принимавших бензодиазепины, получали их более 1 года, а к 1990 г. это число увеличилось до четверти всех принимавших анксиолитики [14]. При проведении фармакоэпидемиологического исследования амбулаторных больных выявлено, что среди пациентов, принимавших производные бензодиазепина, лишь 5,6 % принимали их менее полугода, а остальные получали их более длительное время [2]. Согласно обобщенным данным ВОЗ, собранным в 44 странах, зависимость развивается у 10 % пациентов при применении БТ менее 1 года и у 25–50 % больных при приеме более 1 года [37]. Приведенные данные показывают, что проблема злоупотребления БТ связана в первую очередь с неоправданно длительными курсами лечения. В настоящее время проделана большая работа по определению длительности курсов терапии бензодиазепинами, так как основной проблемой, приводящей к формированию зависимости, является необоснованно длительный прием транквилизаторов этой группы. Начиная с 1990-х годов в связи с описанными проблемами в большинстве международных и отечественных рекомендаций предлагается резко ограничить продолжительность лечения БТ сроком до 1 месяца или даже одной-двух недель для купирования острой тревожной симптоматики [6]. Был проведен ряд мероприятий, ограничивающих частоту назначений, приведших, тем не менее, к спорным результатам. Так, программа, проводившаяся в штате Нью-Йорк с 1988 по 1990 г. и ограничивающая выписку рецептов на транквилизаторы, привела к снижению их использования на 57 %, однако параллельно увеличилось злоупотребление другими психоактивными веществами, в первую очередь барбитуратами и алкоголем [29]. Существует ряд рекомендаций по минимизации риска развития зависимости при применении БТ:

- ограничение длительности курса и дозы (контроль явлений тахифилаксии и скорости эскалации дозировок, включая самопроизвольное повышение дозы);
- ограничение применения у лиц с признаками зависимости к психоактивным веществам в анамнезе (алкоголь, наркотики, психостимуляторы, седативные средства и др.);
- психообразование;
- постепенная отмена с крайне медленной титрацией (4–6 недель);

- терапия «прикрытия» (назначение анксиолитических препаратов другого механизма действия, бета-блокаторов или бензодиазепинов с более длительным периодом полувыведения, подключение активной психотерапии);

- рациональная терапия с ограничением симптоматического подхода и полипрогмазии;

- выявление пациентов с гипертрофированной установкой их на лечение и склонностью к самолечению.

Таким образом, анализируя итоги 50-летнего опыта применения БТ, можно отметить удивительную широту их действия и клинических эффектов. Вместе с тем в настоящее время сформулирован базовый принцип применения препаратов этой группы, ограничивающий длительность курса терапии одним месяцем [6]. Ожидания того, что другие более современные препараты вытеснят бензодиазепины из клинической практики, во многом не оправдались. Они по-прежнему имеют широкое применение, особенно в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам или психотерапевтическим методам для быстрого симптоматического купирования симптомов тревоги [33]. Хотя спектр применения БТ в настоящее время очерчен более узко, тем не менее новые препараты также не решили всех клинических задач, связанных с терапией тревожных расстройств. Антидепрессанты достигают терапевтического эффекта в лучшем случае через три-четыре недели лечения. Влияние БТ на ГАМКергическую систему (наиболее мощную тормозную нейротрансмиттерную систему мозга) обуславливает широту терапевтического действия, мощность и быстроту наступления анксиолитического эффекта при достаточной высокой переносимости. Рациональное использование бензодиазепинов позволяет значительно повысить эффективность фармакотерапии всего спектра тревожных расстройств. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов в клинической практике обладает следующими достоинствами:

- быстрота и мощность анксиолитического эффекта;

- вегетостабилизирующий эффект;

- высокая безопасность (в том числе при передозировке);

- редкие лекарственные взаимодействия;

- экономическая эффективность;

- возможность парентерального введения.

Недостатками применения БТ являются:

- нарушения памяти;

- поведенческая токсичность (снижение уровня бодрствования и внимания, усиление эффектов алкоголя, нарушение моторной координации);

- зависимость (толерантность, синдром отмены);

- противопоказания при беременности;

- невозможность длительного использования при хронических тревожных расстройствах.

Несмотря на экспансию современных антидепрессантов при лечении тревожных расстройств и существенное усложнение выписки рецептов в РФ, применение бензодиазепиновых анксиолитиков при строгом соблюдении длительности курса терапии по-прежнему остается широко востребованным в психоневрологической практике.

## Список литературы

1. Аведисова А.С. К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – № 1. – С. 78–84.
2. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Костачева Е.А. и др. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторного назначения транквилизаторов группы бензодиазепина в психиатрических учреждениях // Российский психиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 10–12.
3. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1988.
4. Александровский Ю.А. Клиническая фармакология транквилизаторов. – М.: Медицина, 1973.
5. Гордничев А.В., Костюкова Е.Г. Место феназепам в современном применении бензодиазепиновых транквилизаторов // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 26–29.
6. Каплан Г.И., Сэдок Б.Д. Клиническая психиатрия. – М.: Медицина, 1994.
7. Костовски В. Бензодиазепины: механизмы действия и применение. – М.: Наука, 1988.
8. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996.
9. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002.
10. Мосолов С.Н. Психофармакологические и противозипептические препараты, разрешенные к применению в России / Под ред. С.Н. Мосолова. – Изд. 2-е. – М., 2004.
11. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Издательство, М., 2012.
12. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007.
13. Смуглевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 2005.
14. Balter M.B., Uhlenhuth E.H. The beneficial and adverse effects of hypnotics // J Clin Psychiatry. – 1991. – Vol. 52, No 6. – Suppl. – P. 16–23.
15. British national formulary. – No 31. – London, 1996.
16. Barclay L. Cognitive Therapy With Supervised Taper Allows Benzodiazepine Discontinuation // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – P. 332–342.
17. Charney D.S., Woods S.W. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam // J Clin Psychiatry. – 1989. – Vol. 50. – P. 418–423.
18. Davidson J.R. Pharmacotherapy of social phobia // Acta Psychiatr Scand. – 2003. – Suppl. 417. – P. 65–71.
19. Dunner D.L., Ishiki D., Avery D. et al. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47. – P. 458–460.
20. Furukawa T.A., Streiner D.L., Young L.T., Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression // Cochrane Database Syst Rev. – 2001. – No 2.
21. Gorman J.M. Treating generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – Suppl. 2. – P. 24–29.
22. Holmgren P., Jones A.W., Forensic S. Coexistence and concentrations of ethanol and diazepam in postmortem blood specimens: risk for enhanced toxicity? // Journal of Forensic Sciences. – 2003. – Vol. 48, No 6. – P. 1416–142.
23. Jefferson J.M. Social Anxiety Disorder: More than Just a Little Shyness // J Clin Psychiatry. – 2001. – Vol. 2, 3 (1). – P. 4–9.
24. Leonard B. Fundamentals of Psychopharmacology / 3rd ed. – JohnWiley & Sons. 2003. – P. 211.
25. Lydiard R.B., Lesser I.M., Ballenger J.C., Rubin R.T., Laraia M., DuPont R. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder // J Clin Psychopharmacol. – 1992. – Vol. 12. – P. 96–103.
26. Moroz G., Rosenbaum J.F. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebocontrolled, multicenter study using optimized dosages // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 604–612.
27. Noyes R., Burrows G.D., Reich J.H. et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder // J Clin Psychiatry. – 1996. – Vol. 57. – P. 349–355.
28. O'Connor K., Belanger L., Marchand A. et al. Psychological distress and adaptational problems associated with discontinuation of benzodiazepines // Addictive Behaviors. – 1999. – No 24. – P. 537–541.
29. Reidenberger M.M. Effect of requirement for triplicate prescription for benzodiazepines in New York state // Clin Pharmac and Therap. – 1991. – Vol. 50. – P. 129.
30. Rickels K., Downing R., Schweizer E. et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam // Arch Gen Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P. 884–895.
31. Rickels K., Rinn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // J Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63. – Suppl. 14. – P. 9–16.
32. Roy-Byrne P.P., Hommer D. Problems discontinuation of benzodiazepines // Am J Med. – 1988. – Vol. 84. – P. 1041–1052.
33. Rosenbaum J.F., Moroz G., Bowden C.L. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group // J Clin Psychopharmacol. – 1997. – Vol. 17. – P. 390–400.
34. Rosenbaum J.F. Attitudes toward benzodiazepines over the years // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66. – Suppl. 2. – P. 4–8.
35. Schmauss C., Krieg J.C. Enlargement of cerebrospinal fluid spaces in long-term benzodiazepine users // Psychol Med. – 1987. – Vol. 17. – P. 869–873.
36. Sternbach L.H. The benzodiazepine story. – Basel: Издательство, 1978. – 51 p.
37. WHO. Programme on substance abuse. Rational use benzodiazepines. – Copenhagen: WHO, 1996.
38. Wiltink J., Haselbacher A., Knebel A. et al. Social Phobia – An Anxiety Disorder Underdiagnosed in Outpatient and Consultation-Liaison Service? // Psychother Psychosom // Med Psychol. – 2009. – Vol. 6. – P. 18.

## Benzodiazepine anxiolytics: demand are they today?

Ladyjensky M.Y., Gorodnichev A.V., Kostyukova E.G.

Moscow research Institute of psychiatry Minzdrava Rossii

**SUMMARY.** Provides an overview of the studies of efficacy and safety benzodiazepine tranquilizers (BT) for anxiety syndrome and certain anxiety disorders, including panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and anxiety-depressive state. Presents brief information on GABA-ergic system as targets of action of BT, pharmacokinetic and pharmacodynamic performance of this group of drugs. Detail numerous clinical effects of BT, including side effects and addiction. Much of the article is devoted to practical aspects of the use of BT in the integrated treatment of anxiety disorders, including their advantages and disadvantages; provides guidance on minimizing the risk of addiction.

**KEY WORDS:** benzodiazepines, anxiety disorder, anxiety, fenazepam.

**CONTACTS:** profmosolov@mtu-net.ru



# Mindfulness-based cognitive therapy: КОГНИТИВНАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ, ОСНОВАННАЯ НА ОСОЗНАННОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИИ \*

Пуговкина О.Д.

ФГБУ «Московский НИИ Психиатрии Минздрава РФ»

**РЕЗЮМЕ.** В течение последних десятилетий в зарубежной литературе отмечается рост интереса к изучению концепции осознанности как психологического конструкта и как формы психотерапевтического вмешательства для профилактики и лечения хронической депрессии. В статье рассмотрены особенности мышления больных хронической депрессией, на коррекцию которых направлены техники Mindfulness-based cognitive therapy (МВСТ), или когнитивной терапии, основанной на осознанности. На основе данных зарубежных исследований дано описание позитивных психологических эффектов осознанности, в том числе увеличения субъективного благополучия, снижения когнитивной и эмоциональной реактивности, предполагаемых механизмов терапевтического воздействия МВСТ, приведены данные об эффективности подхода в лечении хронических депрессий и других расстройств.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Mindfulness-based cognitive therapy; когнитивно-бихевиоральная психотерапия; когнитивная терапия, основанная на осознанности; осознанность; психологическая внимательность; хроническая депрессия.

**КОНТАКТ:** olgapugovkina@yandex.ru

## Проблема изучения феномена осознанности

В течение последних нескольких десятилетий в зарубежной литературе наблюдается всплеск интереса к изучению феномена осознанности как психологического конструкта и как формы клинических психотерапевтических интервенций. Под осознанностью (другой возможный вариант перевода термина – психологическая внимательность) понимается способность произвольно сосредотачивать внимание на текущих событиях и ощущениях, произвольно переключать внимание с одних аспектов на другие, ощущая при этом подконтрольность процесса сосредоточения и управляемость им. В более широком контексте осознанность означает способность безоценочно, предметно и буквально осознавать свой жизненный опыт (полноту и разнообразие содержания переживаемых событий и явлений) и одновременно осознание того факта, что переживаемые ощущения есть внутренняя репрезентация опыта, некий субъективный слепок с реальности, а не сама объективная реальность [22].

Способность осознавать субъективность внутренней картины реальности рассматривается как потенциально эффективный антидот против распространенных форм психологического стресса – тревоги, страха, раздражения, гнева, руминаций и других форм стресса, дисфункциональный характер которых определяется во многом крайне деструктивными стратегиями избегания, подавления или чрезмерной озабоченности негативными переживаниями и мыслями [21, 33].

Техники осознания в медитативных практиках существовали в течение многих столетий как часть буддистской и других восточных духовных традиций.

Исследование феномена осознанности в контексте научного изучения в психотерапии и клинической психологии началось в 1980-х годах [21] и на сегодняшний день оформилось в самостоятельное направление. В рамках этого направления ведутся поиски удачной концептуализации феномена осознанности, разработка методики его оценки, происходит оформление специфических психотерапевтических техник с обоснованием механизмов воздействия, ведутся исследования и на уровне мета-анализов обобщаются данные об эффективности психотерапии, основанной на осознанности, в разных клинических группах.

В многочисленных корреляционных исследованиях получены данные о связи осознанности с более высоким уровнем удовлетворенности жизнью, жизнестойкостью [6], психологическим благополучием, оптимизмом, компетентностью [7], позитивной самооценкой [38], эмпатией [12] и др.

Исследования продемонстрировали значительные отрицательные корреляции между осознанностью и депрессией [6], нейротизмом [12, 17], склонностью к руминациям [35], когнитивной реактивностью [34], социальной тревожностью [6, 12, 37].

Ряд работ посвящен связи осознанности и общих когнитивных процессов. Например, показана связь осознанности и повышения продуктивности решения задач, требующих длительного сосредоточения [42] и настойчивости [13].

Уровень осознанности связан с различиями в ряде параметров мозговой активности. J.D. Creswell [11] с использованием функциональных методов нейровизуализации обнаружил, что высокий уровень осознанности был связан с уменьшением активации в области миндалины и более широким полем активации префронтальной коры головного мозга. Была зафиксирована выраженная обратная связь между

\* Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-18-03461).

активацией префронтальной коры и миндалины среди испытуемых с высоким уровнем осознанности, в отличие от испытуемых с низким уровнем, у которых такой связи не обнаруживалось.

Это позволяет предполагать, что более «осознающие» испытуемые лучше способны регулировать эмоциональные реакции за счет активности префронтальной коры и ингибирования активности в области миндалины. Осознанность также отрицательно коррелирует с активностью в миндалине, медиальной префронтальной и теменной областях мозга во время сосредоточения испытуемого на своих ощущениях, в то время как высокий уровень выраженности симптомов депрессии положительно коррелирует с активностью в этих областях [47].

Сходные данные получены при изучении потенциальных нейробиологических коррелятов осознанности и состояния медитации при сравнении структуры и активности мозга в процессе медитации у испытуемых, систематически практикующих медитацию и не практикующих подобных техник. Результаты свидетельствуют о том, что интенсивный опыт медитации связан: 1) с увеличением толщины серого вещества в областях мозга, участвующих в реализации функций внимания, interoцепции, сенсорной обработке, в том числе в областях префронтальной коры и правой передней островковой доле; 2) с увеличением активации в областях мозга, участвующих в обработке отвлекающих событий и эмоций, которые включают переднюю поясную кору и дорсомедиальную префронтальную кору соответственно [19]. Эти данные согласуются с утверждением о том, что систематическое обучение осознанию и медитации вызывает изменения, которые могут быть оценены и определены на субъективных, поведенческих и нейробиологических уровнях [46].

Феномен осознанности является центральным компонентом нескольких психотерапевтических подходов: Mindfulness-based stress reduction program (MBSR), или снижение стресса на основе осознанности и медитации [21]; Mindfulness-based cognitive therapy (МВСТ), или когнитивная терапия, основанная на осознанности [40]; диалектическая поведенческая терапия [1], а также предметом многочисленных книг по самопомощи и самосовершенствованию. Помимо научного изучения осознанности как специфической психотерапевтической интервенции этот феномен активно обсуждается в более популярной литературе как путь к духовному росту, наслаждению, мудрости и т. п.

Перечисленные выше подходы в целом относятся к когнитивно-бихевиоральному направлению (КБТ), которое имеет внушительные эмпирические доказательства эффективности в лечении тревожных и депрессивных расстройств. Однако, судя по активности изучения феномена осознанности, существует необходимость развития альтернативного или взаимодополняющего подхода для повышения эффективности когнитивной терапии, особенно в случае лечения хронифицированных форм расстройств.

Многие специалисты считают подход МВСТ (mindfulness-based cognitive therapy: когнитивная терапия, основанная на осознанности) подходящим на эту роль, более того, убедительные доказательства его эффективности и популярность позволяют говорить об осознанности как о потенциальной «пана-

цее» от различных видов психологического стресса. Однако прежде чем говорить об этом, необходимо доказательно определить предполагаемые мишени воздействия, представить механизмы терапевтического эффекта МВСТ и отразить доказательства эффективности метода.

## Проявления дефицита осознанности в мышлении больных хронической депрессией как мишень МВСТ

МВСТ, или когнитивная терапия, основанная на осознанности, была предложена в качестве метода предотвращения рецидивов депрессии после успешного выздоровления пациентов. Идея метода основана на предположении о том, что депрессивное настроение и негативное, катастрофизирующее, самообесценивающее мышление, характерное для острого периода депрессии, образуют ассоциативную связь. Впоследствии, несмотря на успешное лечение депрессивного эпизода, легкие формы плохого настроения рискуют принять крупные масштабы и устойчивые формы посредством самовоспроизводящихся мыслей о том, что происходящее напоминает ощущения во время депрессивного эпизода. Этот своеобразный замкнутый круг и создает риск рецидива, уязвимость к которому возрастает с каждым последующим эпизодом [44].

Ассоциативная связь депрессивного настроения и негативного содержания мышления приводит к тому, что пациент привыкает реагировать на свои ощущения определенным образом, его мышление становится менее спонтанным и все более автоматизированным; поведение все чаще складывается из воспоминаний о реакциях на подобные ситуации в прошлом. В жизни пациентов появляется множество моментов, которые проживаются в автоматическом режиме, «по привычке» [45].

Размышления, сфокусированные на негативных переживаниях, «отбрасывают» пациента не только в прошлое, но также заставляют прогнозировать будущее в пессимистичном свете, основываясь на выводах о собственной беспомощности [30]. Такой человек живет «где угодно», только не в настоящем: его пугает прошлое, он тревожится по поводу будущего и, несмотря на то что к действительности подобные мысли не имеют никакого отношения, эти переживания становятся его непосредственной реальностью.

Сходные наблюдения относительно особенностей мышления у больных хронической депрессией приводит Дж. МакКаллоу, автор оригинальной модели когнитивно-аналитической терапии хронической депрессии [2]. МакКаллоу выделяет ряд черт (алогичность мышления пациентов, нечувствительность к доводам рассудка и логики, эгоцентризм: «*Несмотря ни на что, я чувствую, что это так, и значит, это так*»; «*Я все понимаю, но я чувствую, что это никогда не кончится*»), которые приводят к тому, что человеку не под силу переключиться со своих убеждений на чужую точку зрения. Собственные ощущения и мысли пациента «звучат» слишком громко для того, чтобы допустить существование другого взгляда или услышать кого-то еще. В этом случае какие-либо реакции на речь пациента мало отражаются на ее содержании и динамике.

Возвращаясь к концепции осознанности, можно говорить о том, что больных депрессией отличает фотографический взгляд на реальность, которая воспринимается как статичная при своей объективной высокой изменчивости. Пациенты не способны взглянуть на свои негативные переживания как на проходящие, они пребывают в ощущении, что эти неприятные чувства и есть истина, неизменяющаяся и постоянная.

С недостаточностью осознания связывается специфическая особенность автобиографических воспоминаний больных депрессией – так называемое сверхобобщение событий (overgeneral autobiographical memory) [24, 36], или тенденция вспоминать обобщенные категории событий (часто обобщенные неточно, глобально; подобные обобщения вызывают интенсивные негативные чувства) вместо того, чтобы представлять конкретные события из жизни (пациент помнит о себе, что «его постоянно обижали в детстве», но не вспоминает конкретные эпизоды и, главное, события, происходившие параллельно в его жизни).

Дефицит осознания актуализирует, помимо упомянутых выше особенностей, дисфункциональные стратегии обращения с негативным содержанием жизненного опыта: руминации, «подключение» к негативным эмоциям или, наоборот, попытки подавления или избегания неприятных событий и чувств. Пациенты занимаются повторяющимися и пассивными размышлениями о своих симптомах, будучи, как правило, убеждены, что эта стратегия может помочь, и не понимая, что в действительности это уменьшает их способности эффективно решать проблемы [31].

## **Интервенции, направленные на развитие осознанности у больных депрессиями в рамках МВСТ**

Перечисленным выше дисфункциональным характеристикам мышления больных депрессией МВСТ противопоставляет ряд метакогнитивных навыков:

- способность осознать текущий поток внутренних и внешних раздражителей, так как они возникают [6];
- принятие определенной ориентации к опыту своих переживаний как к относительному и проходящему, включая отношение любопытства, открытость и принятие;
- способность переключать свое внимание с одного аспекта опыта на другой [5].

Отметим, что «принятие» в контексте осознанности не следует отождествлять с пассивностью или отстраненностью [8]. Скорее, принятие в данном контексте относится к способности испытывать события полностью, не прибегая к одной из крайностей чрезмерной озабоченности или подавления опыта.

Задача терапии, основанной на осознанности, – «вернуть человека в настоящее»; этот метод фокусирует человека на проживании настоящего момента для того, чтобы избавить его от стереотипности и автоматизированности мышления. Для этих целей предлагается применять различные медитативные практики, среди которых техники сосредоточения на собственных телесных ощущениях, дыхательные практики, упражнения, тренирующие внимательность, основанные на движениях из йоги [40].

Обычно терапия, основанная на осознанности, представляет собой курс из 8–10 групповых сессий, каждая из которых длится 2 ч. Первые встречи проходят при активном руководстве терапевта: в процессе медитации, проводимой терапевтом, пациенты учатся сосредотачиваться на дыхании, ощущениях собственного тела, что неизбежно ведет к фокусировке внимания на происходящем «здесь и сейчас».

Важной составляющей обучения является фокусировка внимания на изменениях эмоционального состояния (пусть даже незначительных и чаще всего неосознаваемых пациентами) во время выполнения упражнений. Задача терапевта – привлечь внимание пациентов к этому факту как к свидетельству эффективности работы. В противном случае новые ощущения, которые испытывают пациенты во время медитативных упражнений, будут подвергнуты обесцениванию или пройдут незамеченными в силу особенностей мышления, свойственных больным хронической депрессией и описанных выше в настоящей статье [40].

Более поздние сессии связаны с углубленной и самостоятельной работой, направленной на развитие осознанности и принятия тех чувств и эмоций, которых пациенты ранее стремились избежать. Больные учатся необходимому пониманию того, что зачастую попытка избежать и сопротивляться нежелательным чувствам и мыслям на самом деле обеспечивает противоположный эффект, а именно усугубление и укрепление этого состояния. МВСТ ставит перед собой задачу научить человека не воспринимать свои негативные мысли и чувства как отражение объективной реальности, а относиться к ним в более широком смысле, как к чему-то проходящему и неустойчивому. Фактически речь идет о формировании децентрированного взгляда на свои неблагоприятные состояния, о том, чтобы пациент перестал отождествлять себя со своими мыслями и перестал воспринимать их как факты реальности [45].

Наряду с очными сессиями неотъемлемой частью терапии является самостоятельная работа вне группы: участникам рекомендуется тратить не менее 45 мин в день на тренировку осознанности своей повседневной рутинной деятельностью посредством прослушивания специально подготовленных голосовых записей для медитации. Помимо этого медитативный эффект можно черпать в обыденных ситуациях: принимая ванну, выйдя на прогулку, слушая приятную музыку [41]. Несомненным плюсом МВСТ является тот факт, что любой повседневный опыт в рамках данного подхода становится объектом для тренировки навыков осознанности.

## **МВСТ и традиционная когнитивная терапия депрессии**

Медитативная часть МВСТ берет начало в программе развития навыков совладания со стрессом (mindfulness-based stress reduction program – MBSR), разработанной Джоном Кабат-Зинном и его коллегами [21]. Кроме этого, МВСТ разрабатывался с опорой на приемы когнитивно-бихевиоральной терапии.

Несмотря на очевидную связь обоих методов (децентрированный взгляд на свои ментальные состояния и мышление), они различаются коренным

образом. Сравнивая подходы, можно сказать, что в традиционной когнитивной психотерапии значительное внимание уделяется логической оценке, конфронтации и изменению содержания автоматического мышления в сторону большей реалистичности [25, 45].

В случае хронической депрессии сопротивление (логическая оценка, конфронтация) негативному содержанию автоматического мышления не всегда приносит облегчение пациентам. С учетом особенностей мышления (нечувствительности к логике, эгоцентризма), присущих этому контингенту больных, сопротивление приобретает характер повторяющихся, непродуктивных тупиковых рассуждений (руминаций), которые сами по себе причиняют выраженный эмоциональный дискомфорт.

В отличие от когнитивно-бихевиоральной терапии, терапия, основанная на осознанности, ставит перед собой задачи не изменить содержание мыслей, а лишь сосредоточиться на отношении человека к этому содержанию. Задача терапии – научить человека воспринимать собственные состояния без ощущения того, что они объективны и отражают реальность. В рамках данного подхода культивируется неосуждающее и безоценочное восприятие негативных переживаний как проходящих и небесконечных [41, 45]. Технически это предполагает развитие у пациентов навыка «просмотра» содержания негативных мыслей как ментальных событий, а не как фактов [4].

Предположительный эффект МВСТ в лечении хронических депрессивных расстройств связан с тем, что продуктивной конфронтации негативному содержанию мыслей и чувств должно предшествовать развитие навыков распознавания и вычленения неприятного содержания, а также переориентация отношения пациента к этому содержанию как к субъективному, зависящему от самого пациента и подконтрольного его сознанию.

## Экспериментальные исследования эффекта МВСТ

Теоретические положения о механизмах воздействия и помощи МВСТ были подтверждены экспериментально. Так, были получены данные о повышении в процессе терапии навыков осознанности и внимательности к текущему жизненному контексту и ощущениям, а также способности к самосостраданию, т. е. к способности реагировать на нежелательные мысли и чувства терпимо, невозмутимо и доброжелательно [26].

В этом же исследовании были получены данные о высокой когнитивной реактивности, которая определяется как активация каких-либо мыслительных паттернов в ответ на изменения в эмоциональном фоне [43]. Фактически высокая когнитивная реактивность, присутствующая при лечении антидепрессантами, создает высокий риск рецидива депрессии [38]. Теоретически МВСТ призвана понижать когнитивную реактивность [40].

Однако противоречащие этому утверждению данные, полученные в исследовании [26], не указывают на неэффективность метода, а скорее, наоборот, позволяют выдвинуть гипотезу о механизмах его эф-

фективности. Можно предполагать, что полученные в МВСТ навыки осознанности и самосострадания нивелируют связь между негативными эмоциями и специфическими паттернами мышления, которая и создает риск рецидива депрессии. Таким образом, даже при активации дисфункциональных мыслительных паттернов посредством переживания неприятных ощущений человек, будучи осведомленным о значении происходящего, сможет отреагировать на это спокойно.

С депрессией тесно связано понятие суицидального поведения. Ряд моделей суицидального поведения [33] включают такие его аспекты, которые подразумевают возможность помощи путем обучения навыкам осознанности.

Центральным аспектом суицидального поведения считается непреодолимая психологическая боль, связанная с потерей, крупным поражением, неприятием и др. При активном переживании подобных ощущений восприятие перестает быть чувствительным к возможностям позитивного исхода. Внимание такого человека становится предельно избирательным к сигналам реальности и сосредотачивается на тех, что подтверждают уверенность в безвыходности положения. Чувство безнадежности и беспомощности, поддерживаемое особым вниманием к негативным сигналам, – это своеобразная автономная система мышления, характерная для депрессии и суицидального поведения при ней в частности [49].

Механизм повторяющихся суицидальных попыток похож на механизм возникновения рецидива при депрессии: с каждой новой попыткой все меньше стрессовых воздействий необходимо для возобновления суицидального поведения [20]. В исследовании [18], посвященном выяснению эффективности МВСТ в изменении восприятия опыта у пациентов с рецидивирующей депрессией и опытом суицидального поведения, пациентов просили описать ощущения, предшествующие их последним мыслям о смерти или попыткам самоубийства. Описания сравнивались до и после прохождения МВСТ. Было обнаружено, что в случае традиционного лечения воспоминания пациентов о предшествующих суицидальному поведению ощущениях становились менее конкретными и более обобщенными. После прохождения курса МВСТ существенных изменений в восприятии прошлого опыта также не произошло (хотя незначительное повышение конкретности имело место), однако показатели осведомленности о том, что испытываемые ощущения являлись предвестниками суицидального поведения, в группе прошедших МВСТ существенно повысились.

Авторы исследования [18] делают вывод, что хотя МВСТ и не повышает специфичность воспоминаний, однако, культивируя большую осведомленность и осознанность, позволяет обратить внимание на сигналы о развивающемся суицидальном поведении в прошлом и, как следствие, суметь выявить их в будущем, чтобы отреагировать на них без подавления и осуждения, т. е. без действий, которые способствуют укоренению и развитию негативных симптомов. Сходные результаты, свидетельствующие о снижении тенденции к свертыванию автобиографической памяти в ходе развития осознанности, получены и в других исследованиях [18, 50].

## Контролируемые исследования эффективности МВСТ

Когнитивная психотерапия, основанная на осознанности, привлекает все большее внимание исследователей, и поток публикаций, посвященных этому методу, растет. Значительное количество работ было сосредоточено на изучении конкретных последствий использования техник развития осознанности при разных психических расстройствах. Получены обнадеживающие результаты в пилотных испытаниях внимательности вмешательства для дефицита внимания и гиперактивности [52], биполярного расстройства [29, 48], панического расстройства [23], генерализованного тревожного расстройства [14], расстройства пищевого поведения [3], употребления психоактивных веществ [51].

Мы ограничиваем обзор данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые свидетельствуют об эффективности метода у взрослых пациентов с хронической депрессией. Так, обобщая результаты многочисленных исследований, авторы работ [9, 10] приходят к выводу, что после курса МВСТ снижается частота рецидивов у пациентов с тремя и более эпизодами депрессии в анамнезе, но не среди тех, кто перенес два или менее эпизодов [27, 45].

Полученные результаты J. Teasdale [45] связывает с возрастанием автономности возникновения депрессии от эпизода к эпизоду: с каждым эпизодом ассоциативная связь между плохим настроением и паттернами негативного мышления становится крепче, что формирует все большую уязвимость, при которой для рецидива достаточно все меньше стрессогенных факторов. При высокой степени автономности возникновения депрессии у пациентов с тремя и более эпизодами в анамнезе приемы МВСТ, позволяющие снизить автоматизированность процессов мышления и повысить осознанность каждого проживаемого момента, логично оказываются эффективными. У пациентов с меньшим количеством эпизодов проблема рецидива больше связана со стрессоген-

ными факторами, нежели с паттернами мышления. В пользу этого предположения свидетельствует факт соотношения эффективности профилактики рецидива у пациентов с четырьмя и более эпизодами: рецидив имел место в 38 % случаев после МВСТ и в 100 % случаев после традиционного лечения [27, 45].

МВСТ разрабатывалась как подход к предотвращению рецидивов, использующийся во время ремиссии: авторы подхода высказывали опасения, что интенсивность негативного мышления и трудности концентрации в активной фазе депрессивного расстройства мешают получить должный эффект от терапии [45]. Однако результаты сравнения эффективности когнитивно-бихевиоральной терапии и МВСТ для лечения пациентов в период активного депрессивного эпизода [28] показали схожую эффективность обоих методов: у значительного числа пациентов наблюдалась существенная редукция симптомов депрессии. В исследованиях указывается на тот факт, что многие пациенты продолжают использовать техники осознанности после прохождения курса МВСТ, находя их полезными [16].

## Заключение

С учетом методологических ограничений, связанных с разнородностью проанализированных исследований, можно говорить о значительном потенциале техник развития осознанности в формировании более адаптивного стиля мышления и психологического функционирования, а также в профилактике рецидивов хронической депрессии. Это подтверждается результатами разнообразных исследований (корреляционных, клинических интервенционных, экспериментальных, исследований на лабораторной основе), из которых следует, что осознанность положительно связана с психологическим здоровьем и является эффективным способом снижения выраженности симптомов депрессии и эмоциональной реактивности, а также предупреждения рецидивов депрессии, особенно в случаях уже сформированного хронифицированного типа течения заболевания.

## Список литературы

1. Лайнен М. Когнитивно-поведенческая терапия пограничного расстройства личности: Пер. с англ. – М.: Издат. дом «Вильямс», 2008. – 592с.
2. Мак-Каллоу Дж. Лечение хронической депрессии: Пер. с англ. – СПб.: Речь, 2003. – 368 с.
3. Baer R.A., Fischer S., Huss, D.B. Mindfulness and acceptance in the treatment of disordered eating // *Journal of Rational-Emotive & Cognitive-Behavior Therapy*. – 2005. – Vol. 23. – P. 281–300.
4. Barnhofer T., Crane C., Hargus E., Amarasinghe M., Winder R., Williams J. Mindfulness-based cognitive therapy as a treatment for chronic depression: A preliminary study // *Behaviour Research and Therapy*. – 2009. – Vol. 47. – P. 366–373.
5. Bishop S.R., Lau M., Shapiro S., Carlson L. et al. Mindfulness: A proposed operational definition // *Clinical Psychology: Science and Practice*. – 2004. – Vol. 11. – P. 230–241.
6. Brown K.W., Ryan R.M. The benefits of being present: Mindfulness and its role in psychological well-being // *Journal of Personality and Social Psychology*. – 2003. – Vol. 84. – P. 822–848.
7. Brown K.W., Ryan R.M., Creswell J.D. Mindfulness: Theoretical foundations and evidence for its salutary effects // *Psychological Inquiry*. – 2009. – Vol. 18. – P. 211–237.
8. Cardaciotto L., Herbert J.D., Forman E.M., Moitra E., Farrow V. The assessment of present-moment awareness and acceptance: The Philadelphia Mindfulness Scale // *Assessment*. – 2008. – Vol. 15. – P. 204–223.
9. Chiesa A., Serretti A. Mindfulness based cognitive therapy for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Research*. – 2001. – Vol. 187. – P. 441–453.
10. Coelho H.F., Canter P.H., Ernst E. Mindfulness-based cognitive therapy: Evaluating current evidence and informing future research // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2007. – Vol. 75. – P. 1000–1005.
11. Creswell J.D., Way B.M., Eisenberger N.I., Lieberman M.D. Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling // *Psychosomatic Medicine*. – 2007. – Vol. 69. – P. 560–565.
12. Dekeyser M., Raes F., Leijssen M., Leysen S., Dewulf D. Mindfulness skills and interpersonal behavior // *Personality and Individual Differences*. – 2008. – Vol. 44. – P. 1235–1245.
13. Evans D.R., Baer R.A., Segerstrom S.C. The effects of mindfulness and self-consciousness on persistence // *Personality and Individual Differences*. – 2009. – Vol. 47. – P. 379–382.
14. Evans S., Ferrando S., Findler M., Stowell C., Smart C., Haglin D. Mindfulness-based cognitive therapy for generalized anxiety disorder // *Journal of Anxiety Disorders*. – 2008. – Vol. 22. – P. 716–721.
15. Feldman C., Kuyken W. Compassion in the landscape of suffering // *Contemporary Buddhism*. – 2011. – Vol. 12. – P. 143–155.
16. Finucane A., Mercer S.W. An exploratory mixed methods study of the acceptability and effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy for patients with active depression and anxiety in primary care // *BMC Psychiatry*. – 2006. – Vol. 6. – P. 14–24.
17. Gluk T.L. Mindfulness, big five personality, and affect: A meta-analysis // *Personality and Individual Differences*. 2009. – Vol. 47. – P. 805–811.
18. Hargus E., Crane C., Barnhofer T., Williams J. Effects of Mindfulness on Meta-Awareness and Specificity of Describing Prodromal Symptoms in Suicidal Depression // *Emotion*. – 2010. – Vol. 10. – P. 34–42.

19. Holzel B.K., Ott U., Hempel H., Hackl A. et al. Differential engagement of anterior cingulate and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and non-meditators // *Neuroscience Letters*. – 2007. – Vol. 421. – P. 16–21.
20. Joiner T.E., Rudd M.D. Intensity and duration of suicidal crises vary as a function of previous attempts and negative life events // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2000. – Vol. 68. – P. 909–916.
21. Kabat-Zinn J. Full catastrophe living: The program of the Stress Reduction Clinic at the University of Massachusetts Medical Center. – New York: Delta, 1990.
22. Keng S., Smoski M., Robins C. Effects of mindfulness on psychological health: A review of empirical studies // *Clinical Psychology Review*. – 2011. – Vol. 31. – P. 1041–1056.
23. Kim B., Lee S.H., Kim Y.W., Choi T.K. et al. Effectiveness of a mindfulness-based cognitive therapy program as an adjunct to pharmacotherapy in patients with panic disorder // *Journal of Anxiety Disorders*. – 2010. – Vol. 24. – P. 590–595.
24. Kuyken W., Brewin C.R. Autobiographical memory functioning in depression and reports of early abuse // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1995. – Vol. 104. – P. 585–591.
25. Kuyken W., Byford S., Taylor R.S., Watkins E. et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2008. – Vol. 76. – P. 966–978.
26. Kuyken W., Watkins E., Holden E. et al. How does mindfulness-based cognitive therapy work? // *Behaviour Research and Therapy*. – 2010.
27. Ma S.H., Teasdale J.D. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention Effects // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2004. – Vol. 72. – P. 31–40.
28. Manicavasagar V., Parker G., Perich T. Mindfulness-based cognitive therapy vs cognitive behaviour therapy as a treatment for nonmelancholic depression // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 130. – P. 138–144.
29. Miklowitz D., Alatiq Y., Goodwin G.M., Geddes J.R. et al. A pilot study of mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder // *International Journal of Cognitive Therapy*. – 2009. – Vol. 2. – P. 373–382.
30. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1991. – Vol. 100. – P. 569–582.
31. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2000. – Vol. 109. – P. 504–511.
32. Paul N.A., Stanton S.J., Greenson J.M., Moria J. et al. Psychological and neural mechanisms of traitmindfulness in reducing depression vulnerability // *SCAN*. – 2013. – Vol. 8. – P. 56–64.
33. Powell J., Geddes J., Deeks J., Goldacre M., Hawton K. Suicide in psychiatric patients: Risk factors and their predictive power // *British Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 176. – P. 266–272.
34. Raes F., Dewulf D., Van Heeringen C., Williams J. Mindfulness and reduced cognitive reactivity to sad mood: Evidence from a correlational study and a non-randomized waiting list controlled study // *Behaviour Research and Therapy*. – 2009. – Vol. 47. – P. 623–627.
35. Raes F., Williams M. The relationship between mindfulness and uncontrollability of ruminative thinking // *Mindfulness*. – Vol. 1. – P. 199–203.
36. Raesa F., Hermansa D., Mark J., Williams G., Demeyttenaere K. et al. Is overgeneral autobiographical memory an isolated memory phenomenon in major depression? // *Memory*. – 2006. – Vol. 14. – P. 584.
37. Rasmussen M.K., Pidgeon A.M. The direct and indirect benefits of dispositional mindfulness on self-esteem and social anxiety // *Anxiety, Stress & Coping*. – 2011. – Vol. 24. – P. 227–233.
38. Segal Z.V., Gemar M., Williams S. Differential cognitive response to a mood challenge following successful cognitive therapy or pharmacotherapy for unipolar depression // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1999. – Vol. 108. – P. 3–10.
39. Segal Z.V., Kennedy S., Gemar M., Hood K. et al. Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse // *Archives of General Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 749–755.
40. Segal Z.V., Williams J., Teasdale J.D. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse. – New York: Guilford Press, 2002.
41. Sipe W., Eisendrath S. Mindfulness-based cognitive therapy: theory and practice // *Can J Psychiatry*. – 2012. – Vol. 57. – P. 63–69.
42. Schmeitz S.K., Anderson P.L., Robins D.L. The relation between self-report mindfulness and performance on tasks of sustained attention // *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. – 2009. – Vol. 31. – P. 60–66.
43. Teasdale J.D. Emotional processing, three modes of mind, and the prevention of relapse in depression // *Behaviour Research and Therapy*. – 1999. – Vol. 37. – P. 53–78.
44. Teasdale J.D., Segal Z., Williams J. How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help // *Behaviour Research and Therapy*. – 1995. – Vol. 33. – P. 25–39.
45. Teasdale J.D., Segal Z.V., Williams J. et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2000. – Vol. 68. – P. 615–623.
46. Treadway M.T., Lazar S.W. The neurobiology of mindfulness // *Didonna F. (Ed.), Clinical handbook of mindfulness*. – New York: Springer, 2009. – P. 45–58.
47. Way B.M., Creswell J.D., Eisenberger N.I., Lieberman M.D. Dispositional mindfulness and depressive symptomatology: Correlations with limbic and self-referential neural activity during rest // *Emotion*. – 2010. – Vol. 10. – P. 12–24.
48. Weber B., Jermann F., Gex-Fabry M., Nallet A., Bondolfi G., Aubry J. Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A feasibility trial // *European Psychiatry*. – 2010. – Vol. 25. – P. 334–337.
49. Williams J., Swales M. The use of mindfulness-based approaches for suicidal patients // *Archives of Suicide Research*. – 2004. – Vol. 8. – P. 315–329.
50. Williams J., Teasdale J.D., Segal Z.V., Soulsby J. Mindfulness-based cognitive therapy reduces overgeneral autobiographical memory in formerly depressed patients // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2000. – Vol. 109. – P. 150–155.
51. Witkiewitz K., Marlatt A., Walker D. Mindfulness-based relapse prevention for alcohol and substance use disorders // *Journal of Cognitive Psychotherapy*. – 2005. – Vol. 19. – P. 211–228.
52. Zylowska L., Ackerman D.L., Yang M.H., Futrell J.L. et al. Mindfulness meditation training in adults and adolescents with ADHD: A feasibility study // *Journal of Attention Disorders*. – 2008. – Vol. 11. – P. 737–746.

## Mindfulness-based cognitive therapy in treatment of chronic depression

Olga Pugovkina

*Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossii*

**SUMMARY.** During the last decades in the foreign literature indicates the growing interest in the study of the concept of "mindfulness" as a psychological construct and as a form of psychotherapeutic intervention for the prevention and treatment of chronic depression. The peculiarities of thinking of patients with chronic depression, which are aimed at correcting techniques Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), or cognitive therapy based on "awareness". On the basis of foreign studies described positive psychological effects of "awareness", including an increase in subjective well-being, cognitive decline and emotional reactivity, and putative mechanisms of therapeutic action MBCT, provides data on the effectiveness of this approach in the treatment of chronic depression and other disorders.

**KEY WORDS:** Mindfulness-based cognitive therapy; cognitive-behavioral therapy; "awareness"; chronic depression.

**CONTACTS:** olgapugovkina@yandex.ru

# Опыт применения амдоала (арипипразола) на этапе купирующей антипсихотической терапии

Цукарзи Э.Э.

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ»

**РЕЗЮМЕ.** В настоящей публикации обсуждаются некоторые важные вопросы, возникающие при проведении активной фазы антипсихотической терапии. В качестве модели выбран случай из практики. На примере данного клинического наблюдения рассмотрены и проанализированы различные тактики купирующей терапии. Особое внимание уделено избыточной седации. Ее развитие является негативным фактором, влияющим на комплаенс при проведении длительной терапии. Клиническое наблюдение демонстрирует возможность купирования острого психоза без достижения седации там, где не требуется контроля возбуждения и дезорганизованного поведения. Еще один аспект посвящен проблеме своевременной диагностики биполярного аффективного расстройства и назначения адекватной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** купирующая антипсихотическая терапия, седация, психотическая депрессия, аripипразол, комплаенс, длительная терапия.

**КОНТАКТ:** tsukarzi@gmail.com

Важнейшим параметром, определяющим выбор антипсихотика, является предполагаемое соотношение эффективности и переносимости препарата у конкретного пациента. Применение в ряде случаев избыточной терапии, особенно там, где не требуется urgentных мероприятий, контроля тяжелого возбуждения и агрессии, становится одним из ключевых факторов, отрицательно влияющих на последующий комплаенс. Данное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость дифференцированного выбора антипсихотического препарата на всех этапах лечения.

Пациент А., 29 лет. Наследственность психопатологически не отягощена. Мать – легко ранимая, чувствительная, тревожная. Занимается домашним хозяйством и воспитанием детей. Отец – вспыльчивый, обидчивый, при этом обязательный, организованный в делах, любящий точность и порядок. Родился первым в семье из троих детей. Имеет двух младших сестер. Беременность у матери протекала с токсикозом в первом триместре. Роды срочные, физиологичные. Родился весом 3 кг 100 г, закричал сразу. Раннее психофизическое развитие без особенностей. Ходить и говорить начал вовремя. Детские дошкольные учреждения не посещал. Рос активным, общительным ребенком. В детстве любил шумные, подвижные игры со сверстниками. В школу пошел с семи лет, адаптировался достаточно быстро. Учился хорошо, учеба давалась легко. Однако выполнение домашних заданий требовало постоянного контроля старших, не любил читать. В компании сверстников никогда не был лидером. С детства увлекался различными видами спорта, достаточно серьезно и длительно занимался теннисом. Практически ежедневно посещал тренировки, в летние периоды ездил на сборы, в том числе зарубежные. Однако при хорошем уровне техники и подготовки на соревнованиях часто выступал неудачно. Со слов родных, очень сильно волновался, «перегорал», при ошибках, пропусках мяча во время матча расстраивался, не мог в дальнейшем собраться. Пубертатные изменения с 13 лет. С этого периода по характеру не менялся. Однако родители отмечают, что примерно с этого времени оказался под влиянием сверстников, склонных к асоциальному поведению, где пациента «использовали» в качестве источника денег. В их компании вскоре начал курить, снизилась успеваемость, пропускал тренировки. После повторных алкогольных эксцессов по инициативе родителей был переведен

в частную школу-интернат с проживанием в нем в течение рабочей недели. Перевод изначально оказал положительный эффект: хорошо учился, занимался спортом. Тем не менее через год обучения (когда пациенты было 16 лет) сблизился в интернате с более старшими сверстниками. В их компании стал эпизодически, один-два раза в неделю (преимущественно в выходные) употреблять каннабиойды. В состоянии интоксикации ощущал «выраженный подъем настроения... прилив энергии...», также отмечались достаточно короткие эпизоды, которые пациент называет «иллюзорным восприятием». Галлюцинаторные переживания при интоксикации отрицаются. С осени 2008 г. после окончания каникул прием наркотиков возобновился. По времени он совпал с общим изменением состояния: стали отмечаться сокращения потребности во сне, повышение умственной и физической работоспособности. Пациент сообщает, что в тот период ощущал себя среди друзей «заводилой», лидером, легко знакомился и общался с девушками, был «полон планов и идей». Продолжал прием каннабиойдов, в наступившие осенние каникулы курил их практически ежедневно. С этого периода состояние стало быстро утяжеляться: практически не спал, не мог долго удержаться на одном месте, постоянно находился в движении. Также ощущал, что окружающая обстановка «какая-то необычная... как будто происходит какой-то розыгрыш...», казалось, что незнакомые люди знают пациента, в их разговорах по обрывкам фраз слышал, что «его обсуждают». А по взглядам, определенным движениям глаз, морганиям понимал, что его поддерживают или осуждают. В дальнейшем стало казаться, что «он находится в центре событий планетарного масштаба, от него зависят судьбы страны и Земли», ощущал, что «его мозг подключен к гигантскому суперкомпьютеру». Пациент, передвигаясь за рулем скутера, совершал необычные маневры и развороты. Был задержан сотрудниками полиции, при этом вел себя нелепо. После осмотра бригадой «Скорой помощи» пациент был госпитализирован в психиатрическую больницу. При поступлении был возбужден, выкрикивал угрозы, продуктивный контакт с ним был затруднен, согласие на госпитализацию не дал. В первые трое суток оставался крайне возбужденным, пытался ногами выбить дверь. Однократно применялась фиксация. Получал парентеральную терапию галоперидолом в комбинации с диазепамом. В первые сутки 50 мг галоперидола и 15 мг

диазепама, в последующие 4 дня доза галоперидола была постепенно снижена до 30 мг/сут, а диазепам – до 5–10 мг/сут. В дальнейшем был переведен на терапию зуклопентиксолом-ацетатом 100 мг в/м через день. Получил три инъекции зуклопентиксола ацетата, после чего был осуществлен переход на пероральную форму препарата в дозе 50 мг/сут. Также проводилась терапия бипериденом 8 мг/сут. На фоне лечения отмечалась отчетливая положительная динамика в виде редукции возбуждения и упорядочивания поведения в течение первой недели терапии. В последующие 2 недели отмечалась существенная редукция психотической симптоматики. На момент выписки через 3 недели госпитализации состояние больного можно было расценить как существенное улучшение с редукцией симптомов психоза и формированием к ним критического отношения. В этот период больной связывал развитие симптоматики непосредственно с употреблением психоактивных веществ. Впоследствии их прием полностью прекратил. Дома сохранялись несколько повышенное настроение, гиперактивность. В амбулаторных условиях принимал зуклопентиксол 25 мг/сут и депакин 600 мг/сут, а также небольшие дозировки биперидена (точных данных нет). В течение двух-трех недель настроение постепенно выравнивалось, при этом стал много спать, ощущал сильную заторможенность в течение дня. В дальнейшем с конца зимы 2009 г. состояние вновь стало постепенно меняться: появилось ощущение «тупости» в голове, стало трудно понимать смысл прочитанного. Одновременно ощущал сильную «неуверенность», перестал получать удовольствие от привычных занятий, избегал встреч со сверстниками («не знаю, о чем говорить»... «они увидят, что я нездоров»). Самостоятельно прекратил прием терапии, связывая с ней свое состояние. Практически полностью перестал выходить из дома, испытывал выраженную потливость, ощущал сердцебиения. Периодически испытывал суицидальные мысли без конкретного содержания («лучше так не жить...»). В дальнейшем состояние самостоятельно несколько облегчилось, однако все вышеперечисленные жалобы и клинические проявления сохранялись до сентября 2009 г., когда симптоматика спонтанно разрешилась. Приступил к занятиям в институте. После непродолжительного (две-три недели) «светлого промежутка» вновь стал повышенно активен, мало спал, ощущал прилив энергии, знакомился с девушками, посещал ночные клубы, где регулярно употреблял алкоголь. Консультировался по инициативе родных с психиатром, однако назначенную амбулаторную терапию вальпроатом натрия и кветиапином практически не принимал.

Состояние продолжало утяжеляться: спал по 1–2 ч, раскладывал по специальной схеме и вновь собирал вещи в комнате, рисовал сложные схемы, смысл которых объяснить не мог. Был госпитализирован в психиатрический стационар (ноябрь-декабрь 2009 г.). В первые дни был возбужден, постоянно находился в движении, просил о выписке, однако после уговоров соглашался «остаться на несколько дней». В отношении симптоматики был малодоступен, однако сообщал, что при передвижениях по городу его «ведут, прикрывают», так как он «особое лицо», специально включают светофоры, мигают машины. Подтверждал ощущение контроля над мыслями и наличие чужих мыслей в голове, однако при этом наличие голосов отрицал. Проводилась терапия оланзапином до 30 мг/сут

парентерально, а затем перорально с постепенным снижением дозы до 20 мг/сут, также получал вальпроат натрия 1200 мг и клозапин 25 мг на ночь. Отмечалась отчетливая положительная динамика с редукцией психотической симптоматики в течение двух недель. Пациент тяготился условиями стационара и после двух недель госпитализации был переведен в режим дневного стационара, а еще через две недели был выписан. На момент выписки сохранялось несколько повышенное настроение, об имевших место ранее психотических переживаниях рассказывал неохотно, говорил, что «ему стыдно об этом говорить... опять заболел...».

В течение месяца после выписки настроение выравнивалось. Продолжал прием вальпроата натрия 1000 мг/сут и оланзапина 10 мг/сут. По мере стабилизации состояния стал предъявлять жалобы на развитие седации. После титрации оланзапина до меньших дозировок эти жалобы сохранялись и прошли лишь после его вынужденной отмены в апреле 2010 г.

С мая 2010 г. стал сообщать о сниженном настроении, «чувстве неуверенности». Ограничил общение близкими друзьями, выходные проводил дома. При этом продолжал учебу в институте, посещал спортзал. Занимался с психотерапевтом, в течение двух месяцев проводилась терапия сертралином в дозе 100 мг/сут. К ноябрю 2010 г. состояние выравнивалось, продолжал прием вальпроата натрия в дозе 1000 мг/сут.

Состояние оставалось стабильным до февраля 2012 г., когда после разрыва с девушкой тяжело переживал ситуацию, нарушился сон. В последующие дни стал подавлен, испытывал страх выходить из дома. При обращении к психиатру сообщал, что «виноват перед всеми... просил прощения...», также сообщал о «неизбежности предстоящего наказания за грехи...». Сообщал об ощущении «слежки за ним... жучков в квартире ... прослушивания телефона...». Говорил о присутствии «чужих мыслей в голове, которые принадлежат бесам». «Все люди знают, в том числе и доктор, что через несколько дней состоится его казнь... возможно, она произойдет на улице и будет демонстрироваться в прямом эфире по ТВ...». По инициативе и согласованию с родными лечение проводилось в амбулаторных условиях. Пациент настойчиво просил не назначать препараты с седативным эффектом. К проводившейся терапии вальпроатом натрия в дозе 1000 мг/сут был присоединен арипипразол (амдоал) в дозе 15 мг/сут, а со второго дня терапии – 20 мг/сут. Также в течение недели получал зопиклон 7,5 мг на ночь. В течение первых дней терапии отмечались уменьшение тревоги и нормализация сна. К концу первой недели терапии пациент сообщает о снижении интенсивности переживаний, стал заниматься домашними делами. В течение последующих полутора-двух недель психотическая симптоматика полностью разрешилась с формированием критики. Пациент возобновил учебу в институте. Сохранялись сниженное настроение и активность. Эти проявления полностью редуцировались в течение последующих двух месяцев. Пациент продолжал получать вальпроат натрия 1000 мг/сут, доза амдоала была снижена до 15 мг/сут.

КАТАМНЕЗ. В течение последующего года состояние было стабильным. С ноября 2012 г. (через 9 месяцев терапии) доза амдоала была снижена до 7,5 мг/сут, дозировки вальпроата натрия сохранились прежними.

В конце февраля 2013 г. после отдыха в горах стал повышенно активен, вновь ощущал прилив сил, сокра-



тился сон, писал бизнес-планы о развитии собственных бизнес-проектов. Доза амдоала была повышена до 30 мг/сут, вальпроата натрия – до 1250 мг/сут. Наблюдалось развитие акатизии, которая была купирована присоединением анаприлина 40 мг/сут. В течение месяца терапии наблюдалась постепенная стабилизация состояния. С конца апреля доза амдоала была снижена до 20 мг/сут, анаприлин отменен, доза вальпроата натрия снижена до 1000 мг/сут. С июня доза амдоала была снижена до 15 мг/сут, а с июля – до 10 мг/сут. Данная терапия продолжается по настоящее время.

## Разбор и обсуждение клинического случая

Заболевание развилось у личности с преобладанием зависимых, а также сенситивных черт, на фоне злоупотребления каннабиоидами. Заболевание манифестировало в юношеском возрасте с развития психоза маниакально-бредовой структуры. На первом этапе клиническая картина определялась симптоматикой развернутой мании с приподнятым аффектом, отчетливым идеомоторным ускорением и инсомническими расстройствами. По мере утяжеления состояния отмечалось развитие и нарастание дезорганизации поведения, скачки идей, а также присоединение психотических симптомов. Психотическая симптоматика также утяжелялась и усложнялась во времени. Изначально она была представлена явлениями аффективно-бредовой дереализации, бредом инсценировки и явлениями иллюзорного галлюциноза. Постепенно наблюдалось усиление ее тяжести, формирование фантастического, грандиозного масштаба бреда, присоединение бредовых идей величия, что позволяет расценить статус на тот момент как экспансивную парафрению. Состояние характеризовалось достаточной остротой симптоматикой, потребовавшей недобровольной госпитализации и urgentных терапевтических мероприятий по купированию возбуждения. Проведение активной антипсихотической терапии привело к достаточно быстрой редукции психоза с последующим персистированием резидуальной маниакальной симптоматики. Следует отметить, что по завершении фазы у больного сформировалось полноценное критическое отношение как к психозу в целом, так и к проявлениям мании. Однако в дальнейшем течение заболевания приняло черты континуальности с практически безремиссионным течением в последующие 2 года с непрерывной сменой циркулярных фаз: депрессии, вновь психотической мании, а затем опять депрессии. Таким образом, мы видим быстрое развитие социаль-

ной дезадаптации пациента уже в первые годы болезни. Кроме того, необходимо отметить усложнение структуры психотических эпизодов, увеличение удельного веса психических автоматизмов и других проявлений синдрома Кандинского – Клерамбо, а также появление психотических симптомов, неконгруэнтных доминирующему аффекту. Все это, конечно, не должно ставить под сомнение диагноз «биполярное аффективное расстройство I типа». Он основывается на установлении ключевой роли циркулярного аффекта в течении заболевания. Во всех психотических эпизодах их развитию предшествовал период, когда наблюдалась только аффективная симптоматика. Также она верифицировалась после разрешения психотических переживаний. Преимущественно чувственно-бредовый характер психотических переживаний, их кататимность, а также полноценный выход с формированием критики дополнительно свидетельствуют в пользу биполярного аффективного расстройства.

Вместе с тем анализ течения первых лет болезни свидетельствует о вероятном неблагоприятном прогнозе течения. Дополнительным важнейшим фактором на этом этапе являлся плохой комплаенс. В первую очередь он был связан с высокой чувствительностью больного к развитию седации, ее плохой переносимостью. Этот фактор играл существенную роль не только при длительной, но и при купирующей терапии. Отметим, что этот частный факт согласуется с существующими подходами к антипсихотической терапии. В качестве ремарки можно предположить, что во время лечения первого психоза наряду с седацией у пациента развивалась нейрорепитическая дисфория. Ее наличие также является важным фактором, отрицательно влияющим на комплаенс. Тем не менее данный клинический случай внушает определенный терапевтический оптимизм, поскольку неблагоприятные тенденции течения были преодолены тщательно подобранным лечением. Им оказалась комбинация нормотимической терапии с арипипразолом (амдоалом).

В данном случае мы видим демонстрацию возможности успешного купирования острой психотической симптоматики арипипразолом (амдоалом). Выбор его также был обоснован с учетом большого удельного веса депрессивной симптоматики в структуре психоза. Повторно у данного пациента амдоал применялся для купирования маниакального состояния, причем это потребовало применения более высоких доз в сравнении с применявшимися при лечении психоза. Наконец, последнее, что следует отметить: в данном клиническом случае для обеспечения профилактического эффекта одного нормотимика с необходимостью аугментации антипсихотиком недостаточно.

## Список литературы

1. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27–36.
2. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Алфимов П.В., Ушкалова А.В., Шафаренко А.А. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 32–40.

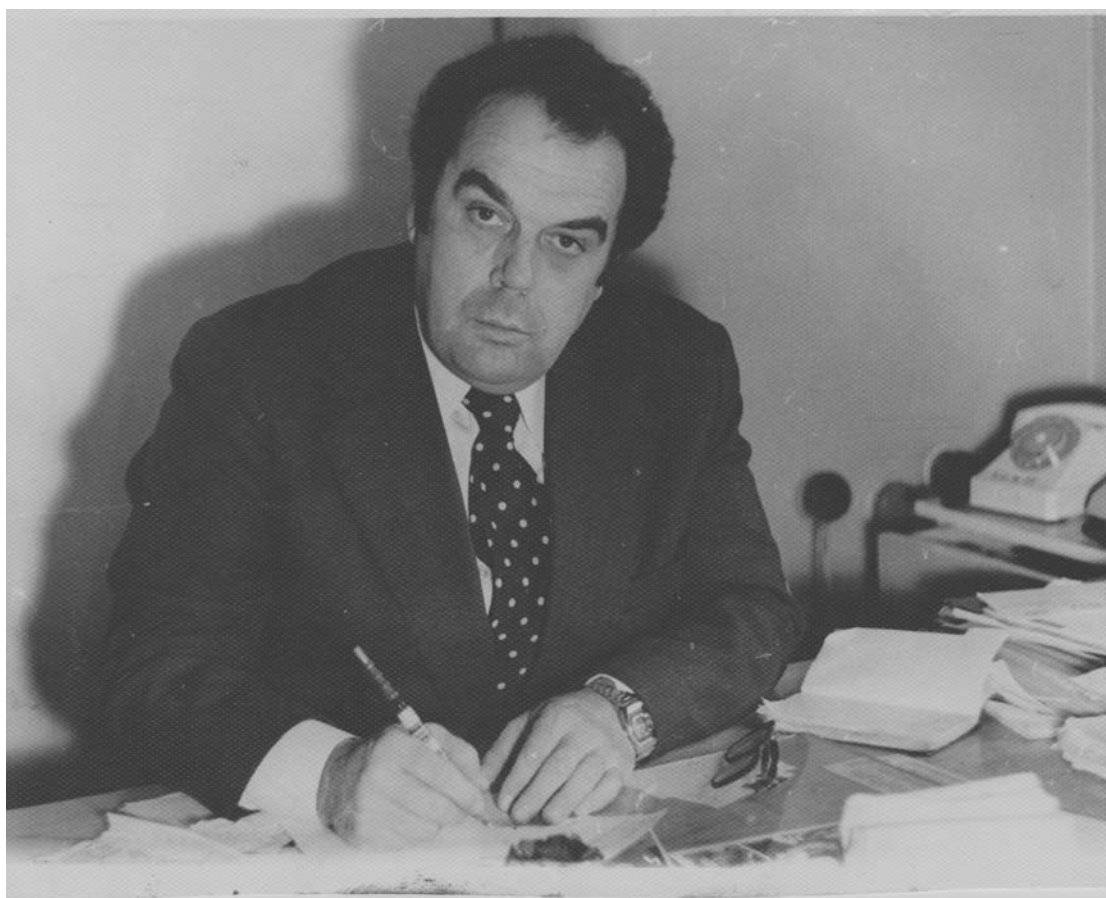
## Case report of amdoal (aripiprazole) for the acute psychosis treatment Tsukarzi E.

Moscow Research Psychiatric Institute Minzdrava Rossii

**SUMMARY.** In this paper, we discuss some important issues that arise during the active phase of antipsychotic therapy. As a model case study was selected. On an example of this clinical case discusses and analyzes various acute antipsychotic treatment strategies. Particular attention was given to excessive sedation. Development of sedation is an important negative compliance factor in long-term therapy. Clinical case demonstrates the possibility of relief of acute psychotic symptoms without achieving sedation where not required agitation and disruptive behavior control. Another aspect deals with the problem of early diagnosis of bipolar affective disorder and destination of adequate therapy.

**KEY WORDS:** antipsychotic therapy, acute treatment, psychotic depression, long-term treatment, sedation, compliance, aripiprazole.

**CONTACTS:** tsukarzi@gmail.com



Г.Я. Авруцкий  
1924–1993

**28 сентября 2014 года исполняется 90 лет со дня рождения  
видного деятеля науки, стоявшего у истоков российской психофармакологии,  
основателя первого в стране отдела терапии психических расстройств  
в Московском НИИ психиатрии МЗ РФ,  
известного врача-психиатра,  
лауреата государственной премии СССР,  
Заслуженного деятеля науки,  
профессора Г.Я. Авруцкого**

# Творческий путь и научное наследие профессора Г.Я. Авруцкого

Мосолов С.Н.

ФГБУ «Московский НИИ Психиатрии Минздрава РФ»

**КОНТАКТ:** profmosolov@mtu.net.ru

Г.Я. Авруцкий стоял у истоков формирования фармакотерапии психических заболеваний в России. С его именем связаны не только достижения современной отечественной клинической психофармакологии и оформление этой дисциплины как самостоятельного научного направления, но и воспитание нескольких поколений талантливых учеников, создание целой школы с собственными исследовательскими подходами, методами и традициями. Практически все идеи ученого оказались востребованными в широкой практике и получили дальнейшее развитие в трудах его последователей.

Яркий след, оставленный Г.Я. Авруцким в жизни и науке, во многом определяется его сильной личностью, особым обаянием, неиссякаемым жизненным оптимизмом и талантом, но прежде всего это обусловлено глубокой и многогранной деятельностью этого большого ученого, чуткого врача и выдающегося исследователя-клинициста.

Начало большого творческого пути Г.Я. Авруцкого пришлось на тяжелые годы Великой Отечественной войны. Уже на 3-м курсе Ленинградской Военно-медицинской академии он проявил интерес к психиатрии и работал на кафедре, которой тогда руководил В.П. Осипов. С 1948 г., после окончания академии с золотой медалью, Григорий Яковлевич в течение пяти лет работал психиатром в системе МВД.

Клиническое и научное мировоззрение Г.Я. Авруцкого сформировалось в Центральном научно-исследовательском институте психиатрии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Он прошел путь от клинического ординатора (1953 г.) до руководителя созданного им в 1962 г. первого в стране отдела психофармакологии.

Уже в своих ранних работах Г.Я. Авруцкий уделял большое внимание вопросам терапии психозов, в том числе лечению сном, электросудорожной и инсулинокоматозной терапии. Его кандидатская диссертация была посвящена клинике ремиссий у больных шизофренией после инсулинокоматозной терапии. Интерес к вопросам лечения психических заболеваний уже на ранних этапах деятельности не был случайным. Во все периоды своего существования Центральный научно-исследовательский институт психиатрии занимал ведущее положение в разработке и внедрении в практику всех новых методов лечения. Так, впервые в нашей стране здесь были изучены инсулинокоматозная и электросудорожная терапия (ЭСТ), лечение сном в разных модификациях.

Непосредственными учителями Г.Я. Авруцкого были представители терапевтического направления в психиатрии: М.Я. Серейский, С.Г. Жислин, Д.Е. Мелехов, Д.Д. Федотов, И.Г. Равкин и др. Руководителем его кандидатской диссертации, защищенной в 1957 г., был М.Я. Серейский, консультантами по

докторской диссертации – С.Г. Жислин и Д.Д. Федотов. Именно под их влиянием Григорий Яковлевич сформировался как клиницист и исследователь лечебных вопросов психиатрии, в том числе вопросов терапевтического прогноза.

Решающим событием, окончательно определившим круг научных интересов Григория Яковлевича, явилась его командировка в 1961 г. в качестве стипендиата ВОЗ в Англию и потом во Францию, где в знаменитой клинике Святой Анны под прямым руководством Делея и Деникера он твердо усвоил азы только зарождавшейся науки – клинической психофармакологии. Г.Я. Авруцкий рассказывал, как он, нарушив официально утвержденный план командировки, буквально сбежал из госпиталя Модзли (Modzly) в Лондоне в Париж, предчувствуя, что именно там происходит вторая после Ф. Пинеля революция в психиатрии.

После возвращения на родину Г.Я. Авруцкий основал отечественную школу клинической психофармакологии. В апреле 1962 г. ему вместе с директором института профессором Д.Д. Федотовым на самом высоком правительственном уровне удалось отстаивать идею развития этого направления и организовать первый в СССР отдел психофармакологии, ориентированный на разработку и клиническое изучение лекарственных методов лечения психических заболеваний.

Основным направлением исследований руководимого им отдела стало изучение клинических закономерностей действия психотропных средств. Проводимые Г.Я. Авруцким исследования, отражая этапы развития психофармакологии в других странах, в то же время основывались на традиционном в России клиническом направлении, заключающемся в изучении действия психотропных средств на синдромологическом уровне и с учетом закономерностей клиники отдельных нозологических единиц психических заболеваний, их форм, вариантов, типов течения и т. д.

В 60-е годы XX в. основное внимание уделялось исследованию отдельных препаратов, которые в то время выходили на рынок почти ежемесячно, сравнительному изучению индивидуальных спектров их психотропной активности и на этой основе отбору наиболее эффективных психотропных средств, внедрению их в практику нашей страны. В итоге появилась возможность отойти от использовавшегося на заре психофармакологической эры при выборе препарата метода «проб и ошибок», были сформулированы клинически обоснованные показания к назначению психотропных средств и разработаны наиболее рациональные методики их применения.

Григорий Яковлевич и его сотрудники уделяли большое внимание и отрицательным сторонам нового метода терапии. Были подробно изучены и опи-

саны побочные явления и осложнения в результате лечения теми или иными препаратами, не только соматоневрологические, но и психиатрические противопоказания к их использованию.

В эти годы в уникальном отделе психофармакологии, возглавляемом проф. Г.Я. Авруцким и являвшимся основной клинической базой Фармакологического комитета Министерства здравоохранения, было проведено клиническое изучение практически всех психотропных средств, синтезированных в разных странах, и разработаны методики лечения применительно к особенностям отечественной психиатрии. Из бесчисленного множества зарубежных препаратов были отобраны наиболее эффективные. Без преувеличения можно утверждать, что большинство психотропных средств, используемых в настоящее время, и методики их применения в нашей стране изучены и апробированы Г.Я. Авруцким. Фактически была разработана новая оригинальная система клинических испытаний психотропных средств, в том числе созданы первые психометрические шкалы для квантифицированной регистрации симптоматики, которыми психиатры пользуются до сих пор. Все научные достижения активно и быстро внедрялись в практику путем регулярного проведения циклов усовершенствования, семинаров, курсов лекций как в институте, так и в различных регионах РФ, а также бывших союзных республиках.

Одновременно с этой большой практической и методической работой Г.Я. Авруцкий занялся теоретическим обобщением и анализом клинических закономерностей действия психофармакологических препаратов. Была создана применяемая у нас до сих пор систематика психотропных средств, сформулировано понятие спектра психотропной, нейротропной и соматотропной активности препарата, разработаны положения о глобальном (общем) и элективном (избирательном) действии, даны индивидуальные сравнительные спектры психотропной активности различных препаратов, проведен тщательный анализ терапевтической динамики отдельных психопатологических синдромов под влиянием разных психотропных средств и предложен так называемый фармакотерапевтический метод исследования, позволяющий тщательно изучать структуру синдрома и более тонко проводить диагностику состояния.

Еще одним важным направлением научной деятельности отдела психофармакотерапии в тот период был поиск путей обоснованного синтеза оригинальных отечественных психотропных средств, проводившийся совместно с ведущими фармакологическими учреждениями страны – Институтом фармакологии АМН и Всесоюзным научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом (вместе с академиками В.В. Закусовым и М.Д. Машковским в рамках Психофармакологического центра, созданного в 1966 г. на базе Московского научно-исследовательского института психиатрии). В итоге общими усилиями были синтезированы, отобраны, клинически изучены и внедрены в практику такие отечественные препараты, как карбидин, фторацизин, азафен, сиднокарб, пиразидол, феназепам, часть из которых широко применялась не только в нашей стране, но и за рубежом.

В начале 70-х годов XX в. Г.Я. Авруцкий сформулировал и обосновал положение о системе терапии

как форме преодоления прагматического подхода к лечению. В основу этой системы были положены следующие принципы: клиническая обоснованность на всем протяжении лечения; динамичность терапии (связь с изменениями клинической картины заболеваний в ходе терапевтического воздействия) и ее комплексность (использование вместе с другими методами биологического воздействия и с психотерапевтическими и социореабилитационными мероприятиями); максимальная индивидуализация и преемственность терапии, т. е. последовательное соблюдение в амбулаторных условиях подобранной в стационаре тактики.

В 70-е годы XX в., с одной стороны, сократилось число синтезируемых психотропных препаратов, а с другой – фармакотерапия психозов приобрела широкое распространение и стала массовым явлением. Специальный анализ показал, что при длительном и повторном назначении отдельных препаратов и ранее рекомендованных методик их применения происходит не только снижение эффективности терапии, но и видоизменение как клинической картины, так и течения психозов в целом. На этом основании Г.Я. Авруцкий предложил гипотезу о лекарственном патоморфозе и начал изучение закономерности течения психозов (прежде всего шизофрении) в условиях длительного воздействия фармакогенного фактора, что явилось логическим продолжением ранее проведенных им исследований.

Итогом этой работы было положение об общем и элективном антипсихотическом влиянии психотропных средств на клиническую картину психического заболевания, вследствие которого наступает растянное во времени неравномерное обратное развитие синдромов. Тщательное динамическое клинико-психопатологическое исследование позволило выявить и описать ряд новых психопатологических феноменов, ранее не упоминавшихся в литературе, обосновать возможность и закономерности формирования в условиях длительной психофармакотерапии новых психопатологических синдромов.

В то же время было подчеркнуто, что изменения, происходящие под влиянием фармакогенного фактора на уровне симптомов, а затем синдромов, ведут к типичным изменениям также и в течении заболевания. Так, была показана трансформация бредового синдрома в своеобразные состояния, протекающие с критикой и тем самым становящиеся сходными с обсессивно-фобическими проявлениями. Это, как правило, сопровождается переходом от приступообразного или непрерывно-прогредиентного течения, характерного для параноидной формы шизофрении, к малопрогredientному или вялому течению психоза. Данную закономерность Григорий Яковлевич подчеркивал в лекциях в характерной для него живой, образной форме: «Вот сейчас я Вам задам загадку. Большой сам приходит к врачу и заявляет, что его опять стали преследовать, и просит выписать таблетки или положить в больницу. Что это? Бред? Но ведь бред – это умозаключение без критики, а тут – критика. Что же это – бред с критикой или это навязчивости?».

Мастерское применение метода психофармакологического анализа и тонкий клиницизм позволили Г.Я. Авруцкому по-иному подойти к рассмотрению таких фундаментальных проблем психиатрии, как структура шизофренического дефекта и границы

понятия «дефект», «полиморфизм», «прогредиентность», «регрессиентность», «типология течения процесса» и др. Эти феномены, носящие характер не только типичного, но и массового явления, были положены в основу концепции фармакогенного (лекарственного) патоморфоза как одного из основных вариантов современного патоморфоза психозов. При этом наиболее общей закономерностью Григорий Яковлевич считал утрату доминирующего положения грубых психопатологических расстройств и замену их симптоматикой, характерной для более «легких» регистров поражения психической деятельности, т. е. преобладание в картине заболевания аффективных, невротоподобных или психопатоподобных расстройств и переход к фазному или малопргредиентному течению психоза.

На основе этих данных существенно пересмотрен ряд ранее разработанных Авруцким принципов терапии. Например, были изучены и описаны варианты так называемого отрицательного лекарственного патоморфоза, развивающегося в результате шаблонного применения психотропных средств или необоснованного, чаще чрезмерного длительного их употребления, приводящего к возникновению тяжелых, а нередко многолетних психозов – приступов, симулирующих непрерывное течение процесса. Кроме того, к явлениям «отрицательного» лекарственного патоморфоза Г.Я. Авруцкий относил формирование резистентных состояний, развитие «фармакогенного» дефекта в результате злоупотребления нейролепсией, усиливающей социально-трудовую дезадаптацию и приводящей к госпитализму.

Г.Я. Авруцкий показал необходимость ограничения необоснованной терапии, установил критерии наиболее рационального использования психотропных средств, разработаны способы устранения отрицательных сторон фармакотерапии, в том числе с применением альтернативных методов (различные модификации одномоментной отмены психотропных средств, новые методики ЭСТ) и инсулинокоматозной терапии, гипобарической оксигенации и др.

Исходя из наблюдений, Г.Я. Авруцкий сформулировал понятие интенсивной терапии, препятствующей развитию явлений терапевтической резистентности. Григорий Яковлевич подчеркивал, что своеобразие психофармакотерапевтического воздействия (ранняя нормализация поведения, относительно медленный темп и лабильность процесса реконвалесценции и др.) обуславливает настоятельную необходимость применения всех методов одновременного психотерапевтического и социореабилитационного воздействия. В этих условиях биологические и социотерапевтические методы оказывают мощное взаимопотенцирующее влияние.

В 1982 г. по инициативе Г.Я. Авруцкого при Министерстве здравоохранения СССР на базе отдела терапии Московского научно-исследовательского института психиатрии был создан Всесоюзный научно-методический центр терапии психических заболеваний, переименованный впоследствии в Федеральный отдел. Авруцкий с энтузиазмом занялся организационными аспектами терапевтического процесса. В одном из районов Москвы силами сотрудников был проведен масштабный эксперимент под условным названием «Кольцо». Впервые было показано, что большинство психотических больных,

в том числе острых, могут быть госпитализированы на очень короткое время. Основные задачи по купированию обострений решаются амбулаторно или в дневном стационаре; регулярное же проведение длительной противорецидивной вторичной профилактической терапии в несколько раз сокращает число повторных обострений и госпитализаций.

На основе полученных данных была сформулирована гипотеза о возможности переноса большинства методик лечения из стационара во внебольничные условия с целью расширения объема диспансерной лечебной помощи, превращения ее из вспомогательной (поддерживающей) помощи в этап внебольничной терапии, имеющей зачастую большее значение, чем лечение в больнице. При этом была показана не только возможность, но и клиническая и экономическая целесообразность внебольничного купирования рецидивов и обострений, которые в условиях привычной для больного обстановки редуцируются быстрее и качественнее, чем в больнице. В этой связи Авруцкий подчеркивал важность экономического аспекта адекватности и интенсивности психофармакотерапии, подразумевая под этим возможность значительного сокращения финансовых затрат государства при применении более совершенной модели оказания лечебной помощи психически больным.

Г.Я. Авруцкий сформулировал положение о том, что лекарственный патоморфоз в широком смысле этого понятия включает в себя изменения реактивности в обширном диапазоне – от гипореактивных резистентных форм течения психических заболеваний до гиперреактивных, прежде всего угрожающих жизни больных (токсикоаллергических реакций и гипертонических, фебрильных состояний – летальной кататонии, злокачественного нейролептического синдрома). Исследованию ранней диагностики и клиники этих состояний и разработке методик их терапии были посвящены многие работы Г.Я. Авруцкого и его сотрудников. По его инициативе было организовано первое в стране психореанимационное отделение, в котором оказывали помощь больным с угрозой жизни, и фактически создано новое научное направление urgentной психиатрии. В результате была разработана система интенсивной инфузионной терапии с коррекцией нарушений гомеостаза при urgentных состояниях, что позволило снизить смертность при фебрильных эпизодах шизофрении до 5–10 %. Под непосредственным руководством Григория Яковлевича было создано специальное отделение нелекарственных методов лечения психических заболеваний, где наряду с традиционными «шоковыми» методами разрабатываются новые методики плазмафереза, лазерного воздействия, магнитостимулирующей терапии, исследованы терапевтические возможности адаптации к периодической нормобарической гипоксии и биологической обратной связи.

Результаты многолетних научных исследований Г.Я. Авруцкий изложил более чем в 250 работах, в том числе в 12 монографиях. В их числе: «Неотложная помощь при психических заболеваниях», «Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении», «Психотропные средства в медицинской практике», «Фармакотерапия психических заболеваний», «Биологическая терапия психических заболеваний», «Лечение психически больных». Г.Я. Авруцкий являлся титульным редактором

многочисленных сборников научных статей, а также нескольких монографий, включая такие популярные, как «Клиническая фармакология» болгарских ученых И. Темкова и К. Кирова. Долгие годы он был научным редактором реферативного журнала «Экспресс-информация по психофармакологии», членом редколлегии «Журнала невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», журналов «Социальная и клиническая психиатрия» и «Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева».

На протяжении многих лет Григорий Яковлевич был членом президиума Всесоюзного и Российского обществ психиатров, где бесменно возглавлял секцию биологической терапии, членом Фармакологического комитета и Научного совета по психиатрии РАМН, где курировал проблему «Активные методы терапии психических заболеваний», а также председателем проблемной комиссии по терапии Московского научно-исследовательского института психиатрии Министерства здравоохранения РФ.

Огромна заслуга Г.Я. Авруцкого и в воспитании нескольких поколений психиатров, его учеников. Он создал собственную школу клинической психофармакологии. Под руководством Авруцкого защищено 11 докторских и более 40 кандидатских диссертаций. Многие ученики Григория Яковлевича в настоящее время возглавляют кафедры психиатрии и руководят отделами в научно-исследовательских институтах.

Со всех уголков нашей страны непрерывным потоком в клинику к Г.Я. Авруцкому ехали практические врачи, чтобы воочию убедиться в чудодейственности психотропных средств и научиться бороться с душев-

ными недугами. И Григорий Яковлевич всегда щедро делился своими знаниями. По его инициативе проводились многочисленные семинары и курсы повышения квалификации. Лекции и клинические разборы Авруцкого неизменно пользовались популярностью, а слушатели всегда отмечали широкую эрудицию, компетентность, тонкий клиницизм и ораторское мастерство.

Г.Я. Авруцкий был признанным научным авторитетом не только у нас в стране, но и далеко за ее пределами, он активно участвовал в мировой психиатрической жизни, являлся членом ряда зарубежных психиатрических обществ. Его близкими друзьями были известные психиатры П. Деникер, П. Пишо, П. Киельгольц, М. Шеппард, С. Монтоммери, Х.-А. Коста-э-Сильва, Ж.П. Машер, Ж. Ангст и многие другие. Будучи ярким представителем русской психиатрической школы, в своих зарубежных докладах и статьях Григорий Яковлевич последовательно отстаивал приоритет целостного клинического подхода в современной психофармакотерапии.

Краткий и далеко не полный обзор итогов научной деятельности показывает, что Г.Я. Авруцкий поднял учение и практику терапии психических заболеваний в нашей стране на качественно новый уровень. Процесс совершенствования терапии психических расстройств непрерывен и в последние годы развивается не менее бурными темпами, чем 50 лет назад на заре психофармакологической эры. Творческое наследие профессора Г.Я. Авруцкого столь многогранно и велико, что мы еще долго будем к нему обращаться.

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

