

На правах рукописи

Смирнов Олег Рудольфович

**ТРЕВОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ДЕМЕНЦИЯХ РАЗНОГО ТИПА
(клинико-психопатологическая структура, динамика и принципы терапии)**

14.01.06 - психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

МОСКВА – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Минздрава России

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Полищук Юрий Иосифович**

Официальные оппоненты:

Костюк Георгий Петрович - доктор медицинских наук, профессор; главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

Сиденкова Алёна Петровна - доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Савина Мария Александровна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.024.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, по адресу: 119034, Москва, Кропоткинский пер., д.23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте www.serbsky.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность темы исследования

Неуклонный рост доли людей старшего возраста¹ (с 9% в 2019 году до 16% к 2050 году, согласно отчету ООН «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2019 года») ведёт к увеличению популяции страдающих болезнями, связанными с процессами биологического старения. В число наиболее частых возрастных психических нарушений входят когнитивные, среди которых медицински и социально значимыми являются деменции разного типа. «Под деменцией принято понимать несколько прогрессирующих заболеваний, которые негативно влияют на память, когнитивные способности и поведение, существенно ограничивая возможности больного в повседневной жизни» (Доклад секретариата Исполнительного комитета ВОЗ, 139-я сессия, EB139/3. 29.04.2016).

По данным Комиссии The Lancet по проблеме Глобального бремени болезней, 2019, с 1990 по 2016 г число людей с деменцией увеличилось с 20,2 млн до 43,8-47 млн человек. Ежегодно регистрируется около 8 млн новых случаев деменции (данные доклада секретариата ВОЗ от 26.04.2016).

В России около 15% населения старше 65 лет (данные Всемирного банка, 2019 год) – это 22 млн человек, из расчета общего населения в 146.741.000 человек на начало 2020 года. Согласно докладу ВОЗ и Международной организации по проблемам болезни Альцгеймера «Деменция: приоритет общественного здравоохранения» за 2012 год «...в 2-10% случаев деменция начинается в возрасте до 65 лет». В этом же докладе, а также в докладе Комиссии The Lancet за 2018 год указывается, что «...в пожилом возрасте распространённость деменции удваивается с каждым пятилетием» Если исходить из наименьших цифр и считать, что среди тех, кому 65-70 лет деменция встречается в 4% случаев, и с каждым пятилетием их доля удваивается, то у тех, кто старше 80 лет она может встречаться в 32%, и общее число таких больных в России приближается к 3,5 миллионам.

¹ 60 лет и старше, согласно классификации ВОЗ

Дезадаптация таких больных с деменцией обусловлена как утратой повседневных навыков, так и психическими расстройствами, определяющими поведение. Если уход и наблюдение могут компенсировать бытовую беспомощность и в большинстве случаев сопряжены с приемлемыми затратами сил и средств, то поведенческие и психотические расстройства (син. некогнитивные психические расстройства - НПР, или BPSD - Behavioral And Psychological Symptoms In Dementia - в англоязычной литературе) требуют принятия экстренных мер или активного вмешательства, что в корне меняет принципы оказания помощи таким больным и делает задачу компенсации возникающих психических нарушений первостепенной, дорогостоящей и обременительной.

Одним из НПР при деменции является тревога. У этих больных она встречается чаще, чем при недементных и преддементных формах психической патологии у людей старшего возраста (Шахматов Н.Ф., 1996, Held C., 1994, Ferretti L. et al., 2001, Fuh J.L., 2001, O'Connor D.W., 2006) и выявляется в 35-89% случаев (Колыхалов И.В с соавт., 2002; Селезнева Н.Д., 2002; Aarsland D. et al., 2007; Сиденкова А.П., 2010). Можно сказать, что тревога при деменции становится одной из главных проблем, так как затрудняет уход, ведёт к росту нагрузки на окружающих и является предиктором институционализации.

Степень изученности темы исследования

С 60-х до 80-х гг. прошлого века публикации, касающиеся проблемы тревоги при деменциях, появлялись эпизодически. Но во время декады углубленного изучения мозга («Декады мозга», 1990-2000 гг.), провозглашенной ООН и ВОЗ, число таких публикаций заметно возросло, в среднем – до 4-х в год. В начале двухтысячных годов по данной теме ежегодно появлялось до восьми оригинальных публикаций. В последние 7-8 лет интерес к этому оставался на относительно высоком уровне (в среднем выходило около 6 работ в год). Всего в базу данных The National Center for Biotechnology Information (NCBI) - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> по изучаемой теме к 2109 году были включены 465

работ, большая часть из которых проведена исследователями из США и стран Западной Европы.

Клиника и возможности лечения тревоги при деменциях изучались в экспериментальных или обсервационных исследованиях. Большинство исследовательских коллективов, занимавшихся этой проблемой, были неоднородны по составу специалистов: в отобранных группах тревожные симптомы выявляли и оценивали неврологи, психиатры, гериатры, психологи. С целью унификации результатов и получения возможности их дальнейшего сопоставления основными анализируемыми параметрами считались результаты тестирования.

Эти исследования позволили очертить круг некогнитивной психопатологии, развивающейся в рамках деменций (Levin H.S. et al., 1987; Букатина Е.Е. с соавт. 1992; Cummings J. et al., 1994; Reisberg B. et al., 1996). В результате было выяснено, что при деменции тревожные симптомы встречались более, чем в 70% случаев (цит. по Seignourel P.J. et al., 2008) и зависели от ряда причин (нозологии, стадии болезни).

Что касается проблемы лечения тревожных состояний и беспокойства у этих больных то, начиная с 1997 года, показания и противопоказания для него, подходы и методы постоянно пересматривались. По состоянию проблемы на 2016 год, в соответствии с рекомендациями Американской психиатрической ассоциации по ведению обострений при деменции (возбуждений разной степени выраженности, в частности, ажитации, в том числе - тревожной) список предлагаемых мер был значительно сокращен. Эксперты советовали в каждом случае исследовать все возможные причины возбуждения или тревоги и в первую очередь принимать меры по улучшению условий среды, по возможности отказываться от применения психотропных препаратов и ограничиваться нелекарственными методами помощи, главным образом, разными видами психотерапии.

К настоящему времени некоторые авторы, в стремлении отказаться от психофармакологического лечения тревоги, ажитации и других некогнитивных психических расстройств (НПР) при деменциях, с одной стороны, подчеркивают

«хрупкость» этих пациентов, а с другой – предлагают использовать не только транскраниальную стимуляцию, но еще более перспективными считают электросудорожную терапию (Swierkosz-Lenart K., et al., 2019) или регулярное употребление каннабиса (Peprah K., et al., 2019).

Концептуальные проблемы изучения тревожных состояний при деменциях

До последнего времени остается открытым вопрос о механизмах формирования тревожного ответа при деменции. Если считать, что он во многом обусловлен вовлечением в патологический органический процесс мозговых структур, ответственных за аффективную регуляцию (в первую очередь - лимбических (Seignourel P.J., et al., 2008)), то следует строго разделять больных с тревогой на дементных и недементных, как больных с разной степенью мозговой деструкции. Это условие отбора часто не соблюдается, и полученные при этом данные нельзя не только сопоставлять с другими, но даже верно интерпретировать.

Большинство авторов, работающих в области изучения тревожных и других НПР при деменциях, придерживались принципа их посимптомной (изолированной) оценки, несмотря на то, что у этих больных тревога была тесно связана с ажитацией (Mintzer J.E. et al., 1996), депрессией, напряжением, страхами, двигательным беспокойством (Букатина Е.Е с соавт., 1992, Shankar K.K. et al., 1999, Ferretti L. et al., 2001, Gibbons L.E. et al., 2006, Starkstein S.E. et al., 2007), а также инсомнией и раздражительностью. Несмотря на такую тесную и очевидную связь между тревогой и другими НПР, характерную для синдромов, проблема тревожных состояний разрабатывалась мало.

Так как кластеризация НПР не способствовала лучшему пониманию тревоги при деменциях, наиболее перспективным исследовательским подходом по-прежнему остается клинико-психопатологический, направленный на изучение структурно-динамических особенностей тревожных состояний.

При деменциях изучение частоты тревоги сопряжено с большими трудностями, т.к. она нередко смешивается с симптомами сопутствующих соматических заболеваний, а при углублении слабоумия скрывается за грубыми психопатологическими расстройствами (Жислин С.Г., 1965; Шахматов Н.Ф., 1996;

Букатина Е.Е с соавт. 1992, Seignourel P.J., et al., 2008.). Согласно другой точке зрения, прогрессирование деменции сопровождается изменением частоты тревоги: сначала она учащается, а потом урежается (Сысоева В.П., 2015, Колыхалов И.В., 2017). Учитывая имеющиеся противоречия во взглядах, исследование этой особенности тревоги при деменции на разных ее стадиях остается актуальной задачей.

Проблемы психометрической оценки тревожных состояний при деменциях

В наиболее известных к настоящему времени шкалах, таких, как NPI (Cummings J. et al., 1994) и BEHAVE-AD (Reisberg B. et al., 1996) тревога оценивается отдельно от других расстройств, хотя многие из них, как уже было сказано, либо связаны с ней, либо являются прямым её выражением.

Хорошо известен подход, реализованный в шкале Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton M., 1959). Shankar K.K., et al., 1999 адаптировали HAM-A для работы с данной категорией больных, разработав шкалу Rating Anxiety in Dementia - RAID. Круг источников информации был расширен за счет опроса сиделок, но, в отличие от шкалы HAM-A, эта методика не предусматривала возможности отдельной оценки соматической и психической тревоги. К тому же, как показала практика, его специфичность оказалась недостаточной. Суждения о выраженности, основанные на принципе «больше/меньше», вновь делали такой подход слишком субъективным. Принимаемый в расчёт 2-х недельный период ретроспективной оценки не позволял своевременно улавливать происходящие изменения тревожного состояния.

Если же говорить о новейшей узконаправленной шкале - The anxiety in cognitive impairment and dementia scales (ACID) (Gerolimatos L.A., et al., 2015), то она отличается избыточной чувствительностью, что значительно снижает ее практическую ценность.

Недостатки методов лечения некогнитивных расстройств при деменции

Отказ от принципа целостного понимания больного является одной из причин кризиса в области терапии тревожных состояний при деменциях разного типа. С одной стороны, подвергаются пересмотру показания для традиционных

противотревожных средств (бензодиазепины, антидепрессанты). С другой стороны, все чаще принимается решение о применении антипсихотиков для лечения возбуждения при деменциях (Gallaher P. et al., 2016, Bohlken J. et al., 2017), но допускается, что оно может основываться не на клинической оценке, а в первую очередь на данных психометрического тестирования (Boeker E.V., et al., 2015 и Jetha S., 2015).

По-прежнему актуальна проблема быстрого и безопасного купирования обострений некогнитивной психопатологической симптоматики при деменциях (Borson S. et al., 1997). В большинстве случаев психотической тревоги, особенно тогда, когда она сочетается с агрессией, бредом и галлюцинациями, предпочтение отдается высокопотентным нейролептикам, и почти не используются низкопотентные, хотя вполне возможно, что их эффективность при этом будет достаточной. Также в терапии нередко делается акцент на применении атипичных антипсихотиков, хотя их безопасность и эффективность сопоставима с таковыми у конвенциональных нейролептиков (Rabins P.V. et al., 2014).

На практике отмечается постепенный переход к применению у лиц старшего возраста с деменцией и тревогой нескольких препаратов одновременно. В связи с этим стала актуальной проблема депрескрайбинга (Jetha S., 2015, Bjerre L.M. et al., 2018), но при этом были упущены из виду преимущества комбинированного (многокомпонентного) лечения тревожных состояний. Имеющиеся исследования, подтверждающие пользу от сочетания нейролептиков с антидепрессантами, немногочисленны (Сысоева В.П., 2015). Вопросы патогенетической терапии разработаны недостаточно (Колыхалов И.В., 2017), её вид, роль и место в комплексе терапевтических мероприятий требует уточнения.

Авторы рекомендаций (Rabins V.P. et al., 1998, 2007) нередко ссылаются на умеренную клиническую значимость тех эффектов, которые достигаются благодаря применению антипсихотиков. Основной упор делается на учет и анализ спектра нежелательных явлений (НЯ), связанных с этим, и все чаще отмечается, что прием атипичных антипсихотиков связан с повышением риска смертности. При этом эксперты вынуждены признать, что в настоящее время еще мало

исследований, которые позволили бы выработать более предметные и детальные рекомендации. То есть, главный недостаток имеющихся – их слишком общий характер. Это связано с особыми трудностями организации исследований в этой области (конвенциональные критерии отбора отсутствуют, разработанные протоколы не предусматривают индивидуализации лечебных подходов). Исследователи (Rabins V.P. et al., 2014) склонны делать широкие обобщения, причисляя все антипсихотики к малоэффективным средствам, не различая их фармакологических свойств, не учитывая многих клинических особенностей объектов исследования. Это порождает необоснованный терапевтический нигилизм и, в конечном счете, не способствует улучшению качества лечения тревожных состояний при деменциях разного типа.

При этом не следует забывать, что экономическая выгода от применения разных видов терапии (лекарственной, психотерапии, терапии средой) пока плохо поддается оценке, и критерии ее вряд ли будут формализованы, поэтому перспективными остаются клинически ориентированные исследования, учитывающие все особенности каждого больного.

В силу вышесказанного актуальными являются несколько направлений исследований в изучаемой области:

- совершенствование методов выявления тревоги, с особым вниманием к объективным её признакам и повышению диагностической роли осмотра;
- изучение связей между клиникой тревожных состояний, основным ослабоумливающим процессом и природой острого психоза;
- изучение структуры и типов тревожных состояний, их частоты и особенностей динамики;
- выработка критериев разграничения тревожных состояний по тяжести и остроте;
- разработка принципов психометрической оценки с учетом особенностей клинической практики;
- совершенствование симптоматической психотропной и патогенетической терапии;

- выявление условий, от которых зависит время выхода в ремиссию и её качество с целью улучшения результатов лечения и более точного прогнозирования.

Цель исследования

Разработать базовые принципы выявления и алгоритмы структурно-динамической оценки и терапии тревожных состояний при деменциях разного типа.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее характерные психические и соматические признаки тревоги при деменциях разного типа.

2. Исследовать типы, клинические особенности и динамику тревожных состояний при деменциях разного типа.

3. Изучить возможности психометрической оценки структуры и тяжести изучаемых состояний и разработать шкалу их оценки.

4. Апробировать и валидизировать разработанную Шкалу оценки тревожных состояний.

5. Выявить и изучить наиболее значимые условия, влияющие на динамику постпсихотических тревожных состояний.

6. Разработать принципы оптимизации лечения психотических, постпсихотических тревожных состояний.

7. С учётом полученных данных разработать и апробировать Прогностическую шкалу оценки времени становления ремиссии.

Научная новизна полученных результатов

Исследование проведено в соответствии с новыми принципами и правилами оценки тяжести тревожных состояний у дементных.

Разработана типология тревожных состояний при деменциях разного типа, которая заключается в разделении их на острые, подострые и хронические.

Изучены формы психотической тревоги, развивающейся в рамках психозов, протекающих с помрачением и без помрачения сознания.

Впервые введено понятие постпсихотических переходных тревожных состояний. Исследована их структура, установлено, что она включает в себя,

помимо проявлений тревоги, симптомы основного заболевания и редуцирующегося психоза.

Выделены два типа подострых тревожных синдромов. Описаны различия в их структуре и закономерности возникновения: синдром тревожного истощения (СТИ) чаще наблюдается после делирия, синдром тревожной активации (СТА) – после тревожной ажитации, протекавшей без помрачения сознания.

Впервые показана синдромообразующая роль тревоги и доказана необходимость квалификации тревожных состояний с учётом их остроты, регрессиентной динамики обострений и известных клинических особенностей деменций разного типа.

Разработан алгоритм оценки тревожных состояний, который отличается удобством применения и который реализован при создании Шкалы оценки тревожных состояний при деменциях (ШОТС).

При апробации ШОТС доказана ее пригодность как вспомогательного диагностического и прогностически полезного инструмента.

Воспроизводимость предлагаемого алгоритма доказана при валидации ШОТС.

Разработаны принципы и способы оптимизации терапии тревожных состояний, а именно:

- уточнена роль патогенетической антидементной терапии, оценено ее прогностическое значение в зависимости от типа деменции и перенесённого психоза

- выработаны правила противотревожной терапии в остром периоде, подостром и ремиссии, в зависимости от природы основного заболевания и перенесённого психоза,

- выявлено преимущество противорецидивного (поддерживающего) лечения хронических тревожных состояний малыми и средними дозами нейролептиков по сравнению с терапией анксиолитиками и ноотропами;

- доказана эффективность безопасной купирующей нейролептической терапии, сочетающейся с последующим долечиванием комбинацией нейролептиков;

- выработаны рекомендации по проведению нейролептической терапии, сочетающейся с патогенетической (антидементной) в подостром постпсихотическом периоде.

С учётом выработанных принципов терапии переходных тревожных состояний разработан терапевтический алгоритм, создана и апробирована Прогностическая шкала оценки времени становления ремиссии (ПШОР).

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Новые сведения о структуре тревожных состояний, закономерностях их формирования, полученные клинико-психопатологическим, холистически и герменевтически ориентированным методом, позволили создать алгоритм оценки тревожных состояний при деменциях, расширить представления о значимости ретроспективной синдромальной и нозологической квалификации. Герменевтический подход, предусматривающий наличие у врача должной профессиональной квалификации, как условия диагностической антиципации, «предпонимания», и следование правилу, когда «...целое понимается из отдельного, но и отдельное может быть понято только из целого» ((Шлейермахер Ф., 1829), повышали надёжность получаемых результатов (Зайцева З.Н., 1989, Тищенко П.Д., 1989).

Работа в рамках разработанного базового алгоритма клинико-динамической оценки повышает качество скрининга тревожных состояний, облегчает выбор оптимальной тактики и стратегии лечения.

Учет выявленных причин и условий, влияющих на время становления ремиссии позволяет оптимизировать процесс лечения острых и подострых тревожных состояний, повысить его безопасность, сократить сроки пребывания в стационаре, лучше планировать долечивание в амбулаторных условиях и точнее прогнозировать его результаты.

В силу многоплановости исследования, обусловленной сложностью изучаемых явлений, дизайн работы предусматривал как наблюдательные ретро- и проспективные исследования, так и рандомизированные проспективные контролируемые открытые исследования эффективности наиболее широко применяемых подходов терапии тревожных состояний при деменциях разного типа. На основе полученных данных были разработаны принципы и алгоритмы психометрической оценки и лечения тревожных состояний, а также оригинальная методика прогнозирования времени становления ремиссии.

Положения, выносимые на защиту

Тревожные состояния при деменциях имеют сложную структуру и делятся на острые (психотические), подострые (переходные) и хронические, могут быть, по сути, обострением (эпизода) основного ослабоумливающего заболевания.

Оценка выраженности и клинической значимости тревоги необходима для квалификации стадии болезненного психотического эпизода, выявления иерархии симптомов и последующей квалификации тревожного синдрома.

Тип, структура и динамика переходных тревожных состояний в значительной степени зависят от природы основного заболевания (типа деменции) и предшествующего им острого психоза.

В группах с разным типом деменции и перенесших психозы различной природы выделены и изучены два варианта подострых тревожных состояний: синдром тревожного истощения (СТИ) и синдром тревожной активации (СТА).

Использование разработанных алгоритмов психометрической оценки и прогнозирования тревожных состояний при деменциях разного типа позволяет наиболее полно оценить психический статус больного.

Терапия, проводимая на основании разработанных принципов, повышает эффективность и качество геронтопсихиатрической помощи.

Апробация результатов исследования.

Апробация диссертации состоялась 25 июня 2020 г. на заседании Проблемного совета по социальной, клинической психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты внедрены в процессе лечебно-консультативной работы в клинических отделениях ГКПБ№4, ПНД№5 г. Москвы, стационарные и консультативное отделения МНИИП МЗ РФ, ПВТ№ 1 г. Москвы. Результаты были опубликованы в материалах 18 конференций (5 из них – с международным участием), отражены в Пособии для врачей и в Методических рекомендациях по диагностике, клиническим особенностям и терапии тревожных расстройств у больных с начальной и умеренно выраженной деменцией в позднем возрасте, в 10-ти докладах: 1) на Московской городской отраслевой научно-практической конференции «Организация геронтопсихиатрической помощи гражданам пожилого возраста в учреждениях системы социальной защиты населения города Москвы» 27 мая 2003 года. Москва 2003; 2) на Российской конференции «Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты», 2004; 3) на Российской конференции «Современные принципы терапии и реабилитации психически больных», состоявшейся в Москве 11-13 октября 2006 г.; 4) на Научно-практической конференции ЮФО «Актуальные проблемы клинической, социальной и биологической психиатрии и наркологии». Ростов-на-Дону 19-20.10.2006 года; 5) на Симпозиуме «Когнитивные расстройства – актуальные вопросы, пути решения», проходившего 19.04.2007 г. в рамках XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»; 6) на Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии». Москва, 9-11 октября 2007 г; 7) на Обществе психиатров г. Ярославля 7 декабря 2006 года; 8) на Обществе психиатров г. Самары 8 февраля 2007 года; 9) на Конференции «Психическое здоровье и качество жизни лиц пожилого и старческого возраста: междисциплинарный подход» 18-20 октября 2017, г.Москва; 10) на Научно-практической конференции «Неотложные состояния в психиатрической и наркологической практике». 19 июня 2019 года, г.Москва, а также 11) в лекциях для ординаторов и аспирантов, прочитанных в период с 2007 по 2015 год, общим числом более 20-ти, и в цикле лекций для врачей

Липецкой областной психиатрической больницы в рамках курса последипломного повышения квалификации в 2005 году.

Личный вклад автора в работу.

Лично автором обследованы 462 пациента с деменцией разного типа, которые находились в остром, подостром и/или хроническом тревожном состоянии. Им же проводилось динамическое наблюдение, сбор катамнестических сведений в тех случаях, когда этого требовали задачи исследования. Автором выработан алгоритм и критерии психометрической оценки тревожных состояний у этой категории больных, разработана соответствующая Шкала (ШОТС). Автором проведен анализ наиболее широко используемых методов и подходов при лечении тревожных состояний, разработана оригинальная Прогностическая шкала, с помощью которой можно прогнозировать сроки становления терапевтической ремиссии. Автором проведена статистическая обработка всех полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 349 страницах машинописного текста (основной текст - 270 страниц, списка сокращений и условных обозначений – 2 страницы, списка литературы – 55 страниц и приложений -22 страницы) и состоит из введения, **пяти** глав, заключения, выводов, списка литературы и приложений.

Библиографический указатель содержит 543 наименования (из них 51 – отечественный источник, 492 - иностранных). Приведено 68 таблиц, 12 диаграмм и **шесть** гистограмм, **три** клинических наблюдения.

Общая характеристика объекта исследования

В исследование были включены 462 пациента в возрасте от 49 лет до 101 года (описательная статистика, касающаяся этого параметра, дана в Таблице 1) с деменцией разного типа, наблюдавшихся автором в амбулаторных и стационарных условиях, в период с 2000 по 2019 год включительно.

Таблица 1- Описательная статистика возрастного состава пациентов, включенных в исследование

Статистические параметры	Возраст
Среднее	77,16
Медиана	78
Стд. отклонение	8,89

Характеристика пациентов, включенных в исследование, по полу, месту наблюдения и нозологии приведена в Таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных по полу, месту наблюдения, степени выраженности деменции и нозологии

Исследуемый параметр	абс	%
Распределение больных по полу		
мужчины	188	40,7
женщины	274	59,3
Место наблюдения		
Мужское клиническое отделение	141	30,5
Женское клиническое отделение	119	25,7
В амбулаторных условиях	202	43,7
Распределение больных по степени выраженности деменции		
начальная	189	40,9
умеренная	191	41,3
глубокая	82	17,7
Нозологический состав отобранного контингента больных		
Сенильная деменция альцгеймеровского типа (СДАТ)	250	54,1
Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом (БА с ранним началом)	25	5,4
Смешанная деменция (СД)	98	21,2
Васкулярная деменция (ВД)	58	12,6
Деменция при болезни Пика	13	2,8
Хореическая деменция	6	1,3
Деменция при болезни Паркинсона	10	2,2
Деменция при болезни диффузных телец Леви	2	0,4

98 (21,2%) пациентов наблюдалась только в ремиссии, 45 (9,7%) – только в психотическом состоянии, а 319 (69%) – в психозе, подостром тревожном состоянии и ремиссии.

Методология и методы исследования

Типы исследований

В основной своей части исследование было наблюдательным динамическим, а в части, касающейся терапии, при оценке разных видов противотревожной терапии - рандомизированным, контролируемым, открытым.

При выявлении условий, влияющих на время становления ремиссии и качества выхода из психоза, – наблюдательным, ретро- и проспективным.

Валидизация ШОТС проводилась в рамках обсервационного проспективного исследования с отбором в соответствии с критериями включения/исключения и по протоколу, одобренному Локальным этическим комитетом (№9/1 от 14.03.2016).

Апробация ПШОР проводилась сначала в рамках рандомизированного слепого ретроспективного исследования на вновь отобранной группе (первая часть исследования) и такое же - на объединенной группе больных, включавшей использование данных больных, отобранных для участия в первой части исследования, и тех, которые были включены в исследование ранее.

Воспроизводимость разработанных методик оценки и прогнозирования тревожных состояний была подтверждена при апробации и валидизации ШОТС и ПШОР.

Методы исследования

Основным методом исследования был клинико-психопатологический, вспомогательными – психометрический с использованием шкал для оценки когнитивных, тревожных и широкого спектра иных психопатологических расстройств.

На этапе скрининга деменции больные тестировались с помощью MMSE (Folstein M. F. et al., 1975) или шкалы Kahn-Goldfarb (Kahn R.L., et al., 1960). Первая применялась в тех случаях, когда состояние больного позволяло выполнить тест. Вторая – на этапе предварительной оценки, до того, как тестирования по MMSE становилось возможным. Для определения стадии деменции однократно проводилось тестирование по шкале CDR. При разработке и апробации ШОТС больные дополнительно однократно тестировались по шкалам HAM-A и RAID. При валидизации ШОТС больные тестировались в соответствии с протоколом. При этом использовались шкалы NPI, ШОТС, HAM-A, RAID.

Длительность наблюдения

Длительность наблюдения была различной. При сплошном обследовании проживающих ПВТ, выявлении случаев деменции у проживающих, установлении частоты ННР у данного контингента обследование проводилось в течение одного дня. Больше половины отобранных в процессе этого больных осматривались

повторно в течение последующих 6-12 месяцев. Число повторных осмотров не лимитировалось и определялось задачами исследования. При разработке терапевтических подходов в группе больных с начальной деменцией наблюдение длилось 4 недели.

При исследовании наиболее частых соматических и психических симптомов тревоги наблюдение было динамическим, длилось до 6 месяцев, в среднем – 2-3 месяца.

Интервалы для оценки динамики состояний

Динамика тревожных состояний проводилась с интервалами, отвечающими задачам каждого этапа. Во всех случаях это было первоначальное тестирование и заключительное. При проведении валидизации ШОТС интервалы определялись Протоколом исследования.

При изучении психотических и переходных тревожных состояний

Структура и тяжесть психотического тревожного состояния оценивались в первые дни пребывания больного в стационаре, а структура и тяжесть переходного – в большинстве случаев на 8-й - 20-й день лечения, в соответствии с теми данными литературы, которые касаются средней продолжительности переходных синдромов (Тиганов А.С., 1983, Шахматов Н.Ф., 1996).

При разработке принципов терапии

Во время первого осмотра, помимо степени когнитивного дефицита, оценивалось психическое состояние больного. Именно это определяло дальнейшую терапевтическую тактику в основной группе. В тот же день исследователь опрашивал персонал и тех лиц, кто наблюдал больного не реже 3 раз в неделю. В качестве вспомогательного инструмента использовалась NPI-NH. В последующем состояние больных оценивалось с помощью этой же шкалы на 7-й, 14-й и 28-й день лечения.

Длительность динамического наблюдения составляла от 8 дней до 141 дня.

КТ/МРТ

Методы нейровизуализации головного мозга (КТ или МРТ) были применены тогда, когда требовалось исключить такие возможные причины деменции, как

нормотензивную гидроцефалию или объемное образование головного мозга, а также в тех случаях, когда нозологический диагноз требовал уточнения, а физическое и психическое состояние больного позволяло. Всего КТ/МРТ головного мозга было проведено у 276 пациентов (59,7%).

Статистические методы

При статистической обработке для сравнения количественных признаков использовался *t*-критерий Стьюдента, связь количественных признаков оценивалась коэффициентом корреляции, для сравнения качественных признаков использовался метод χ -квадрат для анализа таблиц сопряженности.

Описательная статистика

В рамках описательной статистики при анализе возрастного состава рассчитывались квартили, средние величины, вычислялись мода, медиана, минимум, максимум, асимметрия, эксцесс, выстраивались диаграммы. Различия между группами по частоте симптомов проверялись с помощью таблиц сопряженности (критерии: χ -квадрата Пирсона и точный критерий Фишера), а для сравнения средних применялся *t*-критерий для независимых выборок. Для оценки связи между двумя переменными использовался коэффициент корреляции *r* Пирсона.

Статистическая обработка при валидации ШОТС

Статистическая обработка данных проводилась после окончания исследования и заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК) всех пациентов. При описании демографических данных (возраста, пола), а также других данных исходного состояния (нозологический, вида перенесённого психоза) рассчитывались частоты или средние значения, в зависимости от типа переменной. Главными показателями, колебания которых подвергались анализу, были суммарный балл, получаемый при тестировании с помощью ШОТС и суммарный балл по субшкале тревоги. Внутренняя согласованность (валидность) оценивалась путем вычисления коэффициента α Кронбаха, как по субшкале тревожных симптомов в целом, так и по отдельности среди соматических и психических симптомов тревоги, а также среди симптомов, составляющих тот или иной тип

тревожного переходного синдрома. Конкурентная валидность проверялась путем сопоставления суммарных баллов по совпадающим субшкалам ШОТС и шкал NPI, HAM-A, RAID. Для этого вычислялся коэффициент корреляции Спирмана. Дискриминантная валидность проверялась в отношении субшкал, отражающих два типа тревожных состояний, выделенных нами ранее, также путем вычисления коэффициентов корреляции Пирсона и/или Спирмана (в работе приведены наименьшие из полученных). Этот же метод был использован при оценке дополнительных видов конструктивной валидности, а также межрейтерской и тест-ретест надежности.

Прогноз продолжительности переходных тревожных состояний

Статистические методы на этой стадии работы отличались некоторыми особенностями. В рамках описательной статистики рассчитывались средняя и стандартное отклонение, помимо этого, для выяснения характера распределения, при проведении частотного анализа рядов вычислялись минимум, максимум, медиана, мода, квартили, асимметрия и эксцесс, учитывалось, положительными или отрицательными они были. В большинстве случаев асимметрия была меньше 1 по модулю, что примерно соответствовало нормальному виду распределения. В случаях, когда эксцесс был больше 1, но не превышал по модулю 2, такое распределение считалось нормальным в соответствии с правилами, принятыми для исследований, «не требующих высокой точности результатов» (Наследов А.Д., 2013). Для компьютерной обработки данных применялся пакет программ SPSS 20.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Наиболее характерные психические и соматические признаки тревоги при деменциях разного типа

На первоначальной стадии работы скрининг тревоги проводился только с использованием конвенциональных критериев, включенных в шкалу NPI. При этом удалось выявить, что тревога в типичных её формах входит в группу наиболее частых НПР и встречается в 49,1% случаев.

Следует отметить, что сходная частота была отмечена в отношении других НПР, которые тесно связаны с тревогой (инсомнии – 54,7%, гипотимии – 49,1% и

раздражительности – 49,1%). Ажитация, раздражительность и блуждания были связаны с тревогой, меры по уменьшению тревоги вели к редукции связанных с ней симптомов.

Работа с расширенной группой больных (89 человек из 143 первично отобранных) с разной глубиной деменции также показала, что тревога была частым расстройством в клинике деменций позднего возраста (62,2%). Было выявлено, что чем глубже деменция, тем реже можно было выявить типичный тревожный симптомокомплекс. При глубокой деменции тревога принимала более тяжелые формы (средний балл по домену «тревога» $7,33 \pm 2,12$, что было достоверно выше, чем при начальной $5 \pm 2,04$, $p=0,003$ и умеренной $5,2 \pm 2,33$, $p=0,02$).

2. Типы, структурные особенности и динамика тревожных состояний при деменциях разного типа

Психические симптомы тревоги можно было выявить во всех случаях. Тревожное настроение отмечалось в 86,4%, и оно часто сочеталось с раздражительностью, которая была заметной в 82,7%. Гораздо реже из группы тревожного настроения удавалось обнаружить предчувствия и опасения (47,5%). На третьем месте по частоте было тревожное поведение 66,1%. Инсомния, нередко сопровождающаяся нарушением поведения в ночное время, занимала четвертое место (52,5%).

Соматические симптомы тревоги были частыми у этих больных (78%). В подавляющем большинстве случаев это были сердечно-сосудистые (73,9%) и мышечные симптомы (47,8%) в виде тревожной тахикардии (94,3%) и тревожного тремора (86,4%), соответственно. Главная тенденция, которая прослеживалась при анализе выявленных особенностей, заключалась в том, что субъективные тревожные симптомы уступали место объективным, и можно было говорить о том, что выявление тревоги у данной категории больных необходимо производить в режиме динамического наблюдения, активного опроса и осмотра, позволяющего проследить связь физического симптома с тревогой.

Первичный анализ тревожных состояний позволил разделить их на острые, подострые и хронические. Главное, что отличало психотическую тревогу – это наличие ажитации. На этой стадии исследования впервые было введено понятие

«переходная тревога» и сделано предположение, что она формируется в процессе редукции психотической тревоги, что позволяло говорить о непрерывности процесса редукции тревоги.

Наряду с психотической и переходной рассматривалась группа непсихотической тревоги, без деления на её возможные варианты, представляющие собой сочетания тревожных симптомов с симптомами основного заболевания. Были выявлены отчетливые различия по частоте тяжелых и легких форм тревоги между группами с начальной и умеренной деменцией. При начальной деменции психотическая тревога отмечалась в 13,3% случаев, при умеренной – в 52% ($p=0,035$, по сравнению с начальной) и при глубокой – в 47,4%. В то же время непсихотические тревожные состояния чаще встречались при начальной деменции (60%), чем при умеренной (20%, $p=0,025$) и глубокой (26,3%).

Клинико-психопатологический анализ показал, что психотические тревожные состояния не отличались синдромологическим разнообразием и могли быть квалифицированы либо как развившиеся в рамках экзогенно-органических реакций, наиболее полно охватываемых понятием «делирий», либо как эпизоды ажитированной, подпадающей под критерии психотической, тревоги (МКБ-10), протекавшей без помрачения сознания и для простоты изложения обозначаемой в дальнейшем как «люцидная агитация» (ЛА).

Наиболее типичными и универсальными признаками подострых тревожных состояний было тревожное напряжение (от 87,5% до 92,5% в разных группах). Вторым по диагностической значимости можно было считать характерное для этих больных тревожное поведение (от 75% до 85,7%), обычно в виде блужданий и суетливости.

Предварительные расчеты, проведенные для групп, перенесших разные психозы, показали, что экзогенно-органические реакции достоверно чаще возникали у больных с высоковероятной мозговой сосудистой патологией, чем у страдающих диффузным первично-дегенеративным процессом (10 из 11-ти, т.е. в 90,9% при ВД против 10 из 21-го – 47,6% при НД, $p=0,044$). Обратное соотношение

было выявлено у перенесших люцидную агитацию, и здесь различия были гораздо отчетливее (20 из 21 – 95,3% при НД против 4 из 11- 36,4%, при ВД, $p < 0,001$).

Накопившиеся данные о «нетревожных» симптомах, часто встречающихся в рамках постпсихотических тревожных состояниях, обуславливали необходимость изучения их природы и возможной диагностической ценности. Благодушие, астения, гипотимия и возвратная агитация придавали изучаемым состояниям структурную неоднородность, затрудняя интерпретацию наблюдаемых явлений.

Благодушие, являясь известным признаком СДАТ, в подострых тревожных состояниях могло быть неконгруэнтным фоновой раздражительности и легко возникающему недовольству. Она чаще отмечалась при СДАТ и СД, чем при ВД.

Другая группа симптомов (астения, резидуальный бред и апатия) достоверно чаще отмечались у перенесших делирий, что подтверждало предположение об их экзогенно-органической природе.

Таким образом, разделение симптомов по их принадлежности к основному болезненному процессу (неконгруэнтное благодушие, динамический маломасштабный бред и возвратная агитация) или этапному расстройству (постделириозная астения, резидуальный бред, вторичные апатия и гипотимия) позволило структурировать гетерономные переходные тревожные состояния.

3. Возможности психометрической оценки изучаемых состояний, и разработка ШОТС

Основная проблема при использовании NPI, как инструмента скрининга и оценки структуры тревожного состояния возникла тогда, когда при оценке с помощью этого инструмента тяжести тревожного состояния в целом (суммарный балл) было выявлено, что после агитации при БА оно было тяжелее, чем после делирия при ВД ($19,18 \pm 3,695$ и $15,1 \pm 5,021$, соответственно, $p = 0,023$). Это противоречило тому, что по общему клиническому впечатлению эти состояния не уступали друг другу по тяжести. Отчасти это объяснялось тем, что шкала NPI позволяла хотя бы частично выявлять и оценивать благодушие, маломасштабный бред, возвратную агитацию, характерные для БА. При этом можно было уточнить частоту этих расстройств и даже их выраженность. Расстройства же, характерные для постделириозных состояний, такие как, например, астения или соматические

симптомы тревоги, шкалой NPI не улавливались, и в ряде случаев это могло быть причиной неверной психометрической оценки. Из этого следовало, что следующая стадия изучения переходных тревожных состояний должна проводиться клинико-психопатологически, и NPI непригодна для качественной характеристики изучаемых состояний.

Опираясь на синтетический метод оценки постпсихотических состояний, который подразумевал последовательный переход от изучения симптома к определению синдрома (исходя из представления о том, что «структурные элементы (синдрома) объединены родством происхождения», А.А. Портнов, 2004), можно было проследить связь между тревогой, раздражительностью, короткими периодами возвратной ажитации и частыми блужданиями и выделить комплекс симптомов, обозначенный как синдром тревожной активации (СТА). В тех же случаях, когда тревожное состояние несло в себе апатию, гипотимию, расстройства сна и поведения в ночное время, становился отчётливым противоположный первому, дефицитарный комплекс, обозначенный как синдром тревожного истощения (СТИ).

При рассмотрении тревожных состояний с этой точки зрения можно было выявить статистически значимые различия при сравнении как разных нозологических групп, так и групп, перенесших разные по своей природе психозы. В объединенной группе сенильно-атрофических заболеваний после ЛА чаще выявлялся СТА, чем СТИ (82,35% против 17,65%, соответственно, $p=0,003$), для больных с ВД (все после делирия) был характерен СТИ, а не СТА (81,82% против 18,2%, соответственно, $p=0,003$).

Сумма баллов по NPI у всех, находящихся в переходном тревожном состоянии была не выше 24 и не менее 11 баллов ($M=18,74\pm 3,52$), а у находящихся в лекарственной ремиссии составляла менее 6 баллов ($M=2,47\pm 0,979$), $p < 0,001$. То есть, ориентируясь на эти выявленные интервалы, можно было использовать данный инструмент в качестве дополнительного, помогающего отграничивать подострое переходное состояние от ремиссии.

Следующая стадия работы предусматривала создание вспомогательного оценочного инструмента, пригодного как на этапе дифференциальной диагностики, так и для оценки динамики тревожных состояний. В первоначальную панель психических и соматических симптомов тревоги были включены только те из них, которые могли считаться наиболее характерными у этой категории больных: тревожное настроение, напряжение, инсомния, тревожная рассеянность, гипотимия, тревожный тремор, быстрая утомляемость, тревожная тахикардия, учащение дыхания, учащенное мочеиспускание, вегетативные симптомы тревоги, тревожные блуждания (всего 12 пунктов).

В последующем было показано, что этот перечень должен быть дополнен и несколько видоизменен (см. ниже рабочий бланк Шкалы оценки тревожных состояний – ШОТС). Аналоговая шкала (больше/меньше) была заменена на бинарную (да/нет, каждый день/ не каждый день, весь день/ часть дня). Принципиально новым был порядок оценки частоты (**Ч**) и устойчивости (**У**) каждого из симптомов. Было введено понятие выраженности (**В**) симптома, которая зависела от частоты и устойчивости (**В=Ч+У**) его проявлений. Правила расчета баллов для каждого симптома предусматривали сначала расчёт его выраженности, оценку его влияния на поведение больного (**Вл**) и в конечном счете получение балла, отражающего клиническую значимость (**Кл**) каждого симптома в пределах от 0 до 12 по формуле $Кл = (Ч + У) \times Вл$. В окончательном варианте Шкала стала включать в себя 21 пункт. В структуре Шкалы были выделены субшкалы, отражающие клиническую значимость симптомов, которые, как было показано ранее, могут входить в выделенные и описанные переходные тревожные синдромы: СТА (пункты 1а, 2а, 3а, 12в, 13в, 20в) и СТИ (пункты 3а, 5б, 12в, 14в, 15в, 16в, 18в, 21в).

Результаты пробного тестирования показали, что предложенная структура и метод оценки верно отражают выявленные ранее закономерности: при БА баллы по субшкале СТА были выше, чем по субшкале СТИ, что позволяло считать преобладающим в этой группе именно такой тип тревожного синдрома; после ЛА были высокими баллы по субшкале СТА, а после делирия – по субшкале СТИ.

Шкала оценки тревожных состояний – ШОТС (рабочий бланк)

Оцениваемые симптомы тревожного состояния	Клиническая значимость 2*5	Наличие/ влияние на поведение	Частота	Устойчивость	Выраженность 3+4
	1	2	3	4	5
1-а) Тревожные блуждания /суетливость					
2-а) Инсомния					
3-а) Ажитация возвратная					
4-а) Дисфория постделириозная					
5-б) Вегетативные симптомы - сухость / потливость					
6-б) Сердечно-сосудистые симптомы - тахикардия / нестабильность артериального давления/эпизоды экстрасистолии					
7-б) Респираторные симптомы - учащенное дыхание					
8-б) Мочеполовые симптомы - учащение / недержание мочи/ дискомфорт в мочеполовой сфере					
9-б) Мышечные симптомы - тремор					
10-б) Тревожное напряжение - скованность					
11-б) Интеллектуальные нарушения - трудности сосредоточения внимания, частично обусловленные тревогой					
12-в) Тревожное настроение - неустойчивость настроения / раздражительность					
13-в) Благодушие неконгруэнтное					
14-в) Эйфория постделириозная или лобная					
15-в) Астения - повышенная утомляемость, истощаемость					
16-в) Апатия постделириозная (вторичная)					
17-в) Апатия первичная (как результат первично-дегенеративного процесса)					
18-в) Гипотимия вторичная					
19-в) Первичная гипотимия (депрессия неустановленной этиологии, возможно, имевшаяся в прошлом)					
20-в) Бред маломасштабный динамический					
21-в) Бред галлюцинаторный (резидуальный)					
Суммарный балл					

Клиническая значимость	Наличие/влияние на поведение	Частота	Устойчивость	Выраженность
Произведение наличия/влияния и выраженности	0 - отсутствует 1 – отмечается, не влияет 2 – влияет на поведение, но не определяет 3 – определяет поведение	ежедневно (2 балла) не каждый день (1 балл)	весь день (2 балла) часть дня (1 балл)	Частота + устойчивость

Пробное практическое использование ШОТС показало, что в тех случаях, когда суммарный балл по шкале NPI был не менее 12 и не больше 24 (психометрический критерий переходного тревожного состояния), суммарный балл ШОТС был не менее 18 и не больше 58.

4. Валидизация ШОТС

Валидность ШОТС по содержанию была достигнута путем отбора в перечень пунктов из известных шкал, охватывающих весь спектр некогнитивных расстройств, наблюдаемых при деменциях позднего возраста.

Конвергентная (конкурентная) валидность проверялась в процессе сопоставления данных тестирования с помощью ШОТС и оценок, полученных при тестировании по NPI, HAM-A и RAID, результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3 - Корреляция суммарных оценок, отражающих тревогу в ШОТС, NPI (психические симптомы тревоги), HAM-A и RAID

ШОТС	NPI «большой тревожный синдром»	HAM-A общий балл	RAID общий балл
Субшкала для оценки тревоги	0,410	0,701	0,632
Значимость 2-сторонняя	p=0,011	p<0,001	p <0,001

Примечания: рассчитывался коэффициент корреляции Спирмана. ШОТС – шкала оценки тревожных состояний при деменции, NPI – нейропсихиатрический опросник (сумма баллов по пунктам, описывающим большой тревожный синдром), HAM-A – шкала тревоги Гамильтона, RAID – шкала оценки тревоги при деменции

Внутренняя валидность исследовалась путем вычисления коэффициента α Кронбаха. Так как ШОТС предназначена для оценки неоднородных состояний, изучалась внутренняя согласованность только субшкал и только с учётом нозологии и вида перенесённого психоза. Так после ЛА при БА была подтверждена приемлемая согласованность между тревожным напряжением, интеллектуальными нарушениями, обусловленными тревогой, неустойчивостью настроения/раздражительностью и вторичной гипотимией (α Кронбаха составила 0,709).

Для проверки дискриминантной валидности необходимо было убедиться в том, что субшкалы, отражающие синдромы тревожного истощения (СТИ) и тревожной активации (СТА) слабо ассоциированы между собой. На это указывали низкие коэффициенты корреляции Спирмана при первом и втором тестировании: $r = -0,162$, $p = 0,402$ и $r = -0,263$, $p = 0,168$, соответственно.

Вновь была проверена возможность с помощью ШОТС адекватно оценивать тяжесть психического состояния и особенности статуса. Сравнивались суммарные баллы по NPI и ШОТС. Так как коэффициент корреляции Спирмана между ними составил 0,437 ($p = 0,006$), такая возможность вновь была подтверждена.

Межрейтерская надежность была высокой, коэффициент корреляции данных полученных при тестировании одних и тех же больных (всего 20 случаев) разными рейтерами по шести субшкалам ШОТС был в интервале от 0,752 до 0,934, $p < 0,001$.

При проверке тест-ретест надежности коэффициент корреляции Спирмана r был равен 0,791, $p < 0,001$.

Внутренняя согласованность ШОТС была сопоставима с таковой у НАМ-А (α Кронбаха 0,437 и 0,445, соответственно), что можно было считать достаточной для инструмента, оценивающего мозаичную структуру постпсихотического тревожного состояния.

5. Причины и условия, влияющие на динамику постпсихотических тревожных состояний

В этой части работы исследовалась эффективность терапии хронических тревожных состояний, которые можно было квалифицировать как неполную ремиссию. Ведущей в статусе была нефиксированная тревога, которая вызывала инсомнию, блуждания, раздражительность и другие НПП, связь которых с тревогой прослеживалась клинически. Для этого были отобраны 49 пациентов (41 женщина и 8 мужчин), в возрасте от 62 лет до 101 года, ($M 82,7 \pm 11,7$ года), проживающих в ПБТ №1 г. Москвы. Случайным образом они были разделены на основную и контрольную группы. В контрольную вошли те, кто принимал вазоактивные, ноотропные средства и транквилизаторы, традиционно назначаемые таким больным в данном учреждении (бензодиазепиновые транквилизаторы в малых дозах в сочетании с вазоактивными или ноотропными препаратами). В основную группу вошли пациенты, которым исследователь назначал антипсихотик. Выбор препарата определялся психическим статусом больного. По возрасту и степени когнитивного дефицита (определялся с помощью MMSE) основная и контрольная группа были сопоставимы.

В основной группе выбор терапии зависел от того, какие симптомы в наибольшей степени утяжеляли состояние больных. Помимо тревоги и связанных с ней таких расстройств, как ажитация/агрессия, отклоняющееся от нормы моторное поведение (блуждания) и раздражительность, среди них оказались маломасштабный бред, галлюцинации, расторможенность. Поэтому в этой группе прежнее лечение отменялось, назначались антипсихотики, в дозах и сочетаниях, выбранных в соответствии с общепринятыми рекомендациями Г.Я. Авруцкого с соавт., 1983, Street J.S. et al., 2000, учитывая хлорпромазиновый эквивалент-ХПЭ (Малин Д.И., 2000, Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), 2013) каждого препарата. В частности, были использованы низкопотентные антипсихотики сбалансированного действия (НПА), высокопотентные нейролептики (ВПА), низкопотентные нейролептики с выраженным седативным действием (НПАС) и атипичный антипсихотик (ААП). В каждом случае на протяжении 4 недель схема лечения не менялась.

Безопасная, эффективная противотревожная нейролептическая терапия, назначенная исследователем рандомизировано, сопоставлялась с той терапией, которая обычно применялась у этих больных врачами общего профиля. Это позволило соблюсти необходимые этические нормы, не позволяющие оставлять больных без помощи, но в то же время испытать другой, вероятно, более перспективный подход.

Для проверки предположения, что эффективность двух различных схем лечения (**комбинированной и нейролептической терапии**, состоящей из этапа купирования и последующего лечения сочетанием двух нейролептиков и **нейролептической монотерапии**) психотических и постпсихотических тревожных состояний сравнивалась в рандомизированном открытом исследовании, в которое были отобраны 37 больных (32 мужчины и 5 женщин), в возрасте от 63 до 89 лет (средний возраст $77,49 \pm 6,407$ года). При этом использовался общепринятый подход в изучении тревоги, поэтому инструментом оценки была шкала NPI. Предварительная оценка её тяжести была одинаковой у

пациентов, перенесших разные виды психозов (делирий или ЛА), поэтому больные рассматривались без учёта этого фактора.

Различия в эффективности терапевтических подходов оказались существенными, потому что уже к концу 1-го месяца терапии тяжесть тревоги в основной группе была несомненно меньшей, чем в основной группе ($1,4 \pm 1,23$ и $3 \pm 2,17$, соответственно, $p=0,012$).

Для проверки предположения, что **комплексная** противотревожная терапия ускоряет выход в ремиссию и способствует повышению качества лечения, в исследование были отобраны 37 больных (32 мужчины и 5 женщин), в возрасте от 63 до 89 лет (средний возраст $77,49 \pm 6,407$ года). Все больные были разделены на две группы случайным образом. Контрольная группа получала противотревожную терапию, включавшую внутримышечное введение тиаприда 200-400 мг в сутки в течение 3-5 дней и последующий прием внутрь НАПС в дозе до 150 ед. ХПЭ в сутки, до выхода из переходного состояния. В основной группе, дополнительно к этому, проводилась холинэргическая терапия или ипидакрином в дозе 20-60 мг в сутки, или галантамином в дозе 8 мг в сутки. В основную группу вошел 21 пациент, в контрольную – 16. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, нозологическому составу, уровню когнитивных нарушений, виду перенесённого психоза. Было установлено, что в основной группе, получавшей **комплексную (антипсихотики в сочетании с антидементными препаратами)** терапию, переходное тревожное состояние длилось $27,86 \pm 10,34$ дней, а в контрольной (**только антипсихотики**) - $41,06 \pm 20,6$ дней, $p=0,029$. Исследование того, как время выхода в ремиссию могло зависеть от вида терапии и природы перенесённого психоза показало, что в группе перенесших ЛА, **комплексная** терапия позволяла сократить время выхода до $27,27 \pm 11,86$ дней (по сравнению с $38,92 \pm 21,77$ дней в контрольной), но различия были статистически недостоверными, $p=0,131$. Более выраженный эффект комплексной терапии был замечен у тех, кто перенес делирий: в среднем $27,27 \pm 11,86$ дней в основной группе по сравнению с $47,5 \pm 17,61$ днями в контрольной, $p=0,018$.

6. Принципы оптимизации лечения психотических, постпсихотических тревожных состояний

Выявление параметров, имеющих значение для прогнозирования продолжительности переходных состояний проводилось на этой же группе больных. В данном случае она не превышала 67 дней и была не менее 10 дней. В результате анализа частотного ряда удалось выделить три подгруппы, различающиеся по продолжительности переходного состояния: подгруппа 1 с пиком длительности переходного периода в 14-17 дней и продолжительностью не более 21 дня; подгруппа 2 с пиком длительности в 33-34 дня и продолжительностью не более 40 дней; и подгруппа 3 с продолжительностью переходного состояния более 40 дней и пиком в 44 дня. Статистический анализ частоты случаев в каждой из выделенных трёх подгрупп выявил его нормальный или допустимо близкий к нормальному тип распределения. Сравнение подгрупп по нозологическому составу и видам перенесённых психозов не выявило между ними значимых различий. В то же время, клинический анализ каждого случая, учёт всех особенностей статуса больного, позволили выявить **семь** параметров, которые следует учитывать при оценке возможных перспектив противотревожного лечения. К ним были отнесены шесть прогностически благоприятных (см. ПШОР).

Сравнение подгрупп по этим параметрам выявило заметные различия между ними, особенно выраженные по таким пунктам как «наличие этапа купирования психотической тревоги» и «комплексность» терапии.

Каждый позитивный прогностический параметр оценивался в один балл, подсчитывалась их сумма, а при наличии обстоятельства, замедляющего становление ремиссии (делирий при СДАТ), полученная сумма уменьшалась на один балл. Таким образом были получены балльные оценки (от 1 до 6-ти) для пациентов каждой из выделенных трёх подгрупп (с переходным тревожным состоянием, длившимся менее 20 дней, от 20 до 40 дней и более 40 дней), после чего были рассчитаны средние баллы по Прогностической шкале оценки времени становления ремиссии (ПШОР) для каждой подгруппы, в результате были выявлены статистически значимые различия (см. Таблицу 4).

Прогностическая шкала оценки времени становления ремиссии (ПШОР)

№	балл	Фактор, влияющие на скорость становления ремиссии
1	1	1.Раннее начало, купирование, быстрая смена препарата (динамический подход по Г.Я. Авруцкому, А.А. Недуве, 1983)
2	1	2.комбинированная терапия (одновременное применение двух нейрорептиков)
3	1	3.Патогенетическая терапия (холинэргические препараты и этиопатогенетическое лечение)
4	1	4.Отсутствие признаков БА с ранним началом
5	1	5. Отсутствие клинически значимой соматической отягощенности
6	1	6. Делирий при МИД, СД, НД (кроме СДАТ)
7	-1	7. Делирий при СДАТ

Пояснения. Наличие в каждом случае любого из первых 6 факторов оценивается в 1 балл, баллы суммируются. В случае, если присутствует фактор, замедляющий становление ремиссии (п. №7), сумма уменьшается на 1 балл.

Таблица 4 - Средний балл по ПШОР в группах 1,2 и 3

	Группа 1, n =9		Группа 2, n= 17		Группа 3, n= 12	
	М	СО	М	СО	М	СО
Баллы по ПШОР	4,56	1,014	3,06	0,659	1,92	0,669
Значимость (2-сторонняя)	p <0,001			p <0,001		

Также была выявлена отрицательная корреляция между суммарным баллом по ПШОР и продолжительностью переходного состояния, $r = - 0,711$, $p < 0,001$.

Из всех нозологических форм прогностическое значение могла иметь только БА. Постделириозное переходное тревожное состояние при СДАТ отличалось затяжным течением, а при БА с ранним началом тревога редуцировалась заметно медленнее, независимо от вида перенесенного психоза.

Значимость каждого из выделенных параметров была отчетливой, но для уверенного прогнозирования она была недостаточной. Поэтому объединение их в виде шкалы было возможным способом учесть их, но только в совокупности.

7. Пробное применение Прогностической шкалы оценки времени становления ремиссии

Для окончательной доработки Прогностической Шкалы оценки времени становления терапевтической ремиссии при деменциях (ПШОР) в ретроспективное исследование были отобраны данные 142 пациента, 87 мужчин (61,3%) и 55 женщин (38,7%), в возрасте от 50 до 95 лет (М 76,7 ±8,7).

На основе критериев начала и окончания переходных тревожных состояний (ПТС), полученных на предыдущих стадиях исследования, обследуемые были разделены на три подгруппы с продолжительностью ПТС до 21 дня, от 21 до 40 дней, дольше 40 дней. Так как проведенные сравнения групп, перенесших разные психозы, показали их сопоставимость по полу и степени деменции, все больные были вновь разделены на три группы по длительности переходного тревожного состояния. Продолжительность ПТС в них заметно различалась: $14,4 \pm 4,7$ дней в подгруппе 1, $30,8 \pm 5,4$ дней в подгруппе 2 и $62,2 \pm 21,2$ дня в подгруппе 3.

Для проверки пригодности ПШОР как вспомогательного инструмента прогнозирования срока наступления терапевтической ремиссии все случаи были ретроспективно и в случайной последовательности оценены с помощью ПШОР. Исходя из клинического опыта, было принято считать точность прогноза приемлемой в тех случаях, когда реальная продолжительность ПТС не превышала прогнозируемую более чем на 7 дней. Следовательно, результат прогнозирования считался положительным тогда, когда ПТС завершалось раньше намеченного срока или не позднее, чем через неделю после расчетной даты.

Сначала потребовалось определить порядок перевода баллов ПШОР в количество дней ПТС. Для этого использовались данные 38 пациентов с известной продолжительностью ПТС. Так была высчитана средняя продолжительность ПТС (в днях) для групп, набравших 1, 2, 3, 4, 5 и 6 баллов. Для упрощения дальнейших расчетов полученные результаты округлены до целых чисел, Таблица 5.

Таблица 5 - Средняя продолжительность ПТС (округлено до целых, в днях)

Группы набравших от 1 до 6 баллов по ПШОР	1 балл, n = 3	2 балла, n = 10	3 балла, n = 14	4 балла, n = 5	5 баллов, n = 5	6 баллов, n = 1
Средняя продолжительность ПТС в днях	50	23	10	7	3	1

Пробные расчеты, произведенные по формуле *«общий балл (ОБ) x количество дней (К) продолжительность ПТС в днях (Д)»* показали, что 21% случаев реальная продолжительность ПТС превышала предполагаемую длительность более чем на 7 дней.

Чтобы повысить точность прогнозирования все данные были проанализированы повторно, путем пробного введения в формулу расчета поправочных коэффициентов от 2-х до 5-ти. Было установлено, что наибольшее число совпадений прогнозируемой длительности и реальной достигалось с коэффициентом, равным 3 (трём). После введения его в формулу расчета, она приняла следующий вид: $ОБ \times K+3 = Д$. Повторные замеры в процессе случайного слепого извлечения исследуемых случаев из общей базы данных, проведенные расчеты и сопоставления показали, что указанное выше расхождение отмечалось только в 4% случаев, что было приемлемо с практической точки зрения.

ВЫВОДЫ

1. Тревожные состояния при деменциях позднего возраста встречаются более чем 60% случаев. Вне психоза - в виде непсихотической нефиксированной тревоги, при обострении основного заболевания – в форме ажитированной психотической, а в постпсихотическом периоде, независимо от стадии деменции, – в форме переходных тревожных состояний.

1.1. Наиболее частыми симптомами тревоги при деменциях являются беспокойство с раздражительностью, блуждания и повторяющиеся действия, инсомния, тревожная тахикардия и тревожный тремор.

2. Переходные тревожные состояния развиваются после делирия или тревожной ажитации, протекающей без помрачения сознания.

2.1. Делирий возникает, как правило, на фоне очагового (чаще всего, мультиинфарктного) поражения мозга, а ажитированная тревога - у страдающих первично-дегенеративными слабоумливающими заболеваниями.

3. Клиника постпсихотических тревожных состояний складывается из симптомов тревоги, проявлений основного слабоумливающего процесса и остаточных явлений перенесённого психоза.

3.1. Нестабильность, неконгруэнтность и особая динамика симптомов в виде возвратной ажитации, убывающего резидуального и выступающего на первый план маломасштабного бреда – клинически (диагностически) важные особенности этих состояний.

4. Выделенные варианты постпсихотических тревожных синдромов: синдром тревожного истощения (СТИ) и синдром тревожной активации (СТА) являются диагностически и прогностически важными клиническими феноменами.

4.1. СТИ включает в себя раздражительность, астению, резидуальный бред, альтернирующие эйфорию или дисфорию, вторичную гипотимию и апатию. В 70% случаев он развивается после делириозной тревожной ажитации.

4.2. СТА проявляется блужданиями, неконгруэнтным благодушием, инсомнией, раздражительностью, возвратной ажитацией, динамическим маломасштабным бредом. В 80-90% случаев этот синдром можно выявить после люцидной ажитации.

5. Шкала NPI является дополнительным инструментом для разграничения психотических, переходных тревожных состояний и ремиссии.

6. Психометрическая оценка постпсихотических тревожных состояний при деменциях разного типа проводится с учетом выраженности тревоги, выделением вторичных по отношению к ней симптомов, проявлений основного заболевания и признаков угасающего психоза.

7. Разработанная и валидизированная Шкала оценки тревожных состояний при деменциях (ШОТС) отличается удовлетворительной конкурентной и внутренней валидностью в тех её частях, которые отражают нозологически специфичные симптомы, дискриминантной валидностью в отношении СТА и СТИ, хорошей межрейтерской и тест-ретест надежностью.

7.1. ШОТС служит полезным вспомогательным инструментом при оценке тяжести тревожного состояния, его остроты, предварительного суждения о вероятной природе основного заболевания и перенесённого психоза.

8. Наиболее частыми признаками окончания подострого постпсихотического состояния являются урежение (в 3-6 раз) эпизодов тревожного беспокойства, полная редукция возвратного возбуждения, нормализация ночного сна и спонтанной двигательной активности.

9. Клинико-статистическое сравнение разных терапевтических подходов позволило разработать алгоритм противотревожного лечения.

9.1. Сопоставление методов лечения психотических и постпсихотических тревожных состояний показало преимущество противотревожной нейролептической терапии перед терапией анксиолитиками, а также интенсивной и комбинированной нейролептической терапии перед монотерапией антипсихотиками.

9.2. Оценка эффективности лекарственных схем, включающих в себя антидементные препараты, показала, что такая комбинированная терапия сокращает время выхода в ремиссию больных, перенесших экзогенно-органический психоз.

9.3. Этап купирования психотической тревоги, использование антипсихотиков с различными психофармакологическими свойствами, патогенетическая направленность терапии и отсутствие соматической отягощенности являются условиями более быстрого становления ремиссии.

9.4. Разработанная и апробированная Прогностическая шкала оценки времени становления ремиссии (ПШОР) служит вспомогательным инструментом при оптимизации терапии и прогнозировании наиболее вероятной ее продолжительности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Смирнов О.Р. Аффективные и другие поведенческие расстройства у пожилых, страдающих слабоумием // Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства» - 2003 - С. 96.
2. Смирнов О.Р. Поведенческие расстройства у проживающих в пансионате для ветеранов труда и возможные пути их коррекции // Сборник материалов Московской городской отраслевой научно-практической конференции «Организация геронтопсихиатрической помощи гражданам пожилого возраста в учреждениях системы социальной защиты населения города Москвы» - 2003 - С.32-38.
3. **Смирнов О.Р. Лекарственная коррекция поведенческих расстройств у больных с мягкой деменцией // Клиническая геронтология. -2004 - Т.11-№8- С. 14-17.**
4. Смирнов О.Р. Коррекция нарушений поведения больных с начальными формами деменций в интернатах общего типа. Пособие для врачей. Москва. 2004. 28 с.
5. Смирнов О.Р. Краткосрочная нейролептическая терапия поведенческих расстройств на ранней стадии слабоумия // Материалы XIV съезда психиатров России - Москва- 2005 – С. 237.

6. Смирнов О.Р. Частота разных проявлений тревоги у пожилых, страдающих деменцией //Материалы Российской конференции «Современные принципы терапии и реабилитации психически больных» - Москва - 11-13.10.2006 – С. 256 – 257.
7. Смирнов О.Р. Некогнитивные психические расстройства у пожилых, страдающих слабоумием // Материалы Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии» Москва, 9-11 октября 2007 г. - С.146-147.
8. Смирнов О.Р. Структурные особенности тревоги у дементных больных // Материалы Общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011гг.)» - 28-30 октября 2008 г. - С. 253-254.
9. Смирнов О.Р. Структурные особенности тревожных состояний у пожилых, страдающих слабоумием //Клиническая геронтология. -2009-№№10-11 - С.32-35.
10. Смирнов О.Р. Психическая и соматическая тревога у пожилых, страдающих деменцией //Социальная и клиническая психиатрия. -2010-Т.20-№4- - С.26-30.
11. Смирнов О.Р. Клинико-динамические особенности тревоги у дементных больных // Материалы XV съезда психиатров России. - М. – 2010 - С. 179.
12. Смирнов О.Р. Методические рекомендации по диагностике, клиническим особенностям и терапии тревожных расстройств у больных с начальной и умеренно выраженной деменцией в позднем возрасте. - М. – 2011 – 20 с.
13. Смирнов О.Р. Терапевтическая динамика постпсихотических тревожных состояний у больных позднего возраста со слабоумием //Клиническая геронтология. -2012- Том 18 -№№ 11-12 - С.16-20.
14. Смирнов О.Р. Особенности переходных тревожных состояний у пожилых, страдающих слабоумием //Социальная и клиническая психиатрия - 2013 - Т.23 - №2 - С.33-37.
15. Смирнов О.Р. Особенности переходных тревожных состояний у дементных больных // Материалы научно-практической конференции «Научное наследие профессора Б.А.Лебедева», 15-16 апреля 2015 г - Санкт-Петербург - С.181-182.
16. Смирнов О.Р. Влияние патогенетической терапии на продолжительность переходных тревожных состояний // Материалы XVI съезда психиатров России. – Казань – 2015 – С. 952-953.
17. Смирнов О.Р., Завершение переходного тревожного состояния: факторы влияния и взаимосвязи / Токарская С.В. // Материалы XVI съезда психиатров России. Казань – 2015 - С. 1026-1027.
18. Смирнов О.Р. Диагностически значимые особенности постпсихотических переходных состояний у пожилых // Социальная и клиническая психиатрия-2015-Т.25-№1 -С.31-35.
19. Смирнов О.Р. Возможности оценки постпсихотических тревожных состояний у дементных с помощью шкалы NPI / Токарская С.В. // Психическое здоровье- 2015- №8-С.45-49.
20. Смирнов О.Р. Принципы и структура шкалы оценки тревожных состояний при деменциях // Материалы Шестого национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее», 18-20 мая 2016 г – Уфа – С. 285.

21. Смирнов О.Р. Особенности психометрической оценки тревожных состояний при деменциях // Материалы 1 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Университетская клиника психиатрии: союз науки и практики», 25 мая 2016 – Москва - С. 119-121.

22. Смирнов О.Р. Возможности комплексной психометрической оценки тревожных состояний при деменциях позднего возраста// Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Психиатрия – любовь моя!», посвященной памяти профессора Александра Олимпиаевича Бухановского и 25-летию Лечебно-реабилитационного научного центра «ФЕНИКС», 23-24 сентября 2016 г. - Ростов-на-Дону - С. 573-577.

23. Смирнов О.Р. Клинические признаки окончания переходных тревожных состояний / Токарская С.В. // Психическое здоровье -2016- №2-С.52-58.

24. Смирнов О.Р. Прогноз продолжительности переходных тревожных состояний / Токарская С.В. // Психическое здоровье- 2016- №6- С.46-52.

25. Смирнов О.Р. Шкала оценки тревожных состояний при деменциях // Доктор.Ру- 2017-№ 1 (130) - С.49–54.

26. Смирнов О.Р., Диагностические возможности шкалы оценки тревожных состояний при деменции (ШОТС)/ Казьмин С.А, Токарская С.В., Свешников П.А. // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Университетская клиника психиатрии - союз науки и практики". 25 мая 2017 г. - М. - С.135-136.

27. Смирнов О.Р., Практическое применение шкалы оценки тревожных состояний при деменциях позднего возраста / Казьмин С.А, Токарская С.В., Свешников П.А. // Материалы Российской научной конференции с международным участием «Общая психопатология: традиции и перспективы», 9 июня 2017 года - Ростов-на-Дону - С.305-308.

28. Смирнов О.Р. Валидизация шкалы оценки тревожных состояний при деменциях / Казьмин С.А., Токарская С.В., Свешников П.А. // Психическое здоровье-2017-№8-С.40-47

29. Смирнов О.Р., Шкала оценки тревожных состояний при деменциях - вспомогательный диагностический инструмент / Токарская С.В., Казьмин С.А., Свешников П.А. // Материалы конференции «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции» Екатеринбург, 14-15 сентября 2017 - С. 162-164.

30. Смирнов О.Р. Факторы, влияющие на частоту и выраженность расстройств аффективного спектра при деменциях. // Материалы XXII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» 2-3 октября 2017 - С. 102.

31. Смирнов О.Р., Предварительный диагноз с помощью шкалы оценки тревожных состояний при деменциях у пожилых / Токарская С.В., Казьмин С.А., Свешников П.А. //Клиническая геронтология- 2017- №№ 9-10- С.58-60.

32. Смирнов О.Р. Применение Прогностической Шкалы для оценки времени становления терапевтической ремиссии при деменциях разного типа / Токарская С.В. // Психическое здоровье- 2018- №8- С.29-38.

33. Смирнов О.Р. Дифференцированный скрининг когнитивных нарушений при деменциях позднего возраста. // Материалы VI ежегодного психиатрического Форума с научно-практической конференцией "Вопросы современной психиатрии, наркологии и психотерапии: от клиники к лечению". Москва, 13 октября 2018 - С.15-17.