

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И
НАРКОЛОГИИ ИМЕНИ В.П. СЕРБСКОГО»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Смирнов Олег Рудольфович

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

14.01.06 – «психиатрия»

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор Ю.И. Полищук

Москва- 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования	4
Степень изученности темы исследования	6
Цель исследования	15
Задачи исследования	15
Научная новизна полученных результатов	15
Теоретическая и практическая значимость полученных результатов	17
Положения, выносимые на защиту	18
Внедрение результатов исследования в практику	19
Публикация материалов исследования	20
ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Частота и клиническая значимость тревожных расстройств	21
1.2. Взгляды на природу тревоги при деменции	23
1.3. Взаимосвязи тревоги и когнитивных нарушений	28
1.4. Диагностическое и прогностическое значение тревоги	28
1.5. Диагностика НПР и тревоги	31
1.6. Феноменология тревоги при деменции	33
1.7. Возможности психометрической оценки тревоги и НПР при деменции	38
1.8. Лечение тревоги и тревожных состояний	43
1.9. Проблемы изучения тревоги	59
1.10. Перспективные направления исследований тревоги при деменциях	64
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
§ 2.1. Сроки проведения исследования и клинические базы	68
§ 2.2. Критерии включения и исключения	68
§ 2.3. Критерии исследуемых состояний	69
§ 2.4. Процедура набора больных	70
§ 2.5. Общая характеристика объекта исследования	78
§ 2.6. Методология и методы исследования	80
§ 2.7. Стадии исследования	85
ГЛАВА 3. КЛИНИКА И ДИНАМИКА ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ	100
§ 3.0. Первичный скрининг НПР при деменциях разного типа	100
§ 3.1. Частота тревоги и других НПР при деменциях разного типа	101
§ 3.2. Признаки психической и соматической тревоги при деменциях	105
§ 3.3. Тревожные состояния при деменциях	108
§ 3.4. Психотическая тревога и подострые тревожные состояния	111
§ 3.5. Клинические особенности постпсихотических тревожных состояний	113
§ 3.6. Клинико-диагностическое значение наиболее значимых симптомов постпсихотических тревожных состояний	120
§ 3.7. Возможности оценки постпсихотических тревожных состояний с помощью шкалы NPI	128
§ 3.8. Клинические признаки окончания переходных тревожных состояний	134
§ 3.9. Завершение переходного тревожного состояния: факторы влияния и взаимосвязи	142
ГЛАВА 4. ШКАЛА ОЦЕНКИ ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ	145
§ 4.0. Шкала оценки тревожных состояний при деменциях	145
§ 4.1. Возможность оценки тяжести состояния с помощью ШОТС	154
§ 4.2. Использование ШОТС для оценки остроты состояния и природы перенесённого психоза	154
§ 4.3. Валидизация ШОТС	165
§ 4.4. Возможности использования ШОТС на этапе предварительного нозологического диагноза	175
ГЛАВА 5. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ	184
§ 5.1. Психотерапия хронических тревожных состояний	184
§ 5.2. Комбинированная нейролептическая терапия острых и подострых тревожных состояний	188
§ 5.3. Влияние патогенетической терапии на продолжительность переходных тревожных состояний	190
§ 5.4. Прогноз продолжительности переходных тревожных состояний	194
§ 5.5. Применение Прогностической Шкалы для оценки времени становления ремиссии	205
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	225
Стадии и направления исследования	226
Результаты решения поставленных задач	228
Научно-практическое значение полученных результатов	262
Возможные научно-практические перспективы	265

ВЫВОДЫ.....	267
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	270
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	272
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	330
Приложение А. (обязательное) Шкала оценки тревожных состояний (ШОТС)	330
Приложение Б. Шкала оценки Kahn-Goldfarb (справочное).....	331
Приложение В. Mini-mental state examination (MMSE) (справочное).....	332
Приложение В. Mini-mental state examination (MMSE) (продолжение).....	335
Приложение Г. Шкала Гамильтона для оценки тревоги	336
Приложение Д. Рейтинговая шкала тревоги при деменции (RAID)	338
Приложение Е. Рабочий бланк шкалы NPI	339
Приложение Ж. (NPI продолжение).....	340
Приложение З. Ишемическая шкала (рекомендуемое).....	350
Приложение И. Клиническая рейтинговая шкала деменции	351
Приложение К. Расчет среднего удельного значения одного балла по ПШОР для случаев с разной суммой баллов (от 1-го до 6-ти)	352

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Общая характеристика проблемы

Неуклонный рост доли тех, кому больше 65 лет (с 9% в 2019 году до 16% к 2050 году, согласно отчету ООН «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2019 года» [531]) ведёт к увеличению популяции страдающих болезнями, прямо или косвенно связанными с самим процессом старения. При этом увеличивается социально-экономическое бремя, обусловленное как общемедицинскими возрастными проблемами, так и психическими заболеваниями, что становится особенно заметным среди тех, кто старше 45-ти [485]. 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) [530].

По данным Комиссии The Lancet по проблеме Глобального бремени болезней, 2019 [250], 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 [530]. Если в настоящее время во всем мире насчитывается около 50 миллионов людей с деменцией то, учитывая темпы роста, к 2030 г. их число вырастет до 76 миллионов, а к 2050 году превысит 100 млн [250].

В России около 15% населения старше 65 лет (данные Всемирного банка, 2019 год [39]) – это 22 млн человек, из расчета общего населения в 146.741.000 человек на начало 2020 года. По данным Пенсионного фонда на 1 января 2018 года в России проживало 1 595 000 человек в возрасте 65-70 лет, а старше 80 лет – 4 613 000 млн., следовательно, людей в возрасте 71-79 лет - около 15 млн человек.

Согласно докладу ВОЗ и Международной организации по проблемам болезни Альцгеймера «Деменция: приоритет общественного здравоохранения» за

2012 год [19] «...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» [485, стр. 56-57]. Если исходить из наименьших цифр и считать, что среди тех, кому 65-70 лет деменция встречается в 4% случаев, и что 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.

Деменции часто являются причиной инвалидности (11,9% лет, прожитых с инвалидностью, обусловлены деменцией) и зависимости пожилых людей, а расходы, связанные с этим, обременяют семьи и сообщества [530].

В масштабах отдельно взятой страны это сопряжено с большими экономическими затратами. По данным The Lancet Global burden data [250] в 2015 году в США, например, суммарное экономическое бремя, связанное с деменциями, достигало 818 млн. долларов. Предполагается, что в ближайшие 10 лет расходы, связанные с деменциями, будут заметно влиять на социальные и экономические процессы [530], особенно в странах с развивающейся экономикой, где прогнозируется улучшение выявления этих больных и связанное с этим увеличение издержек на лечение, уход и социальную защиту. По этим и многим другим причинам оказание помощи людям, страдающим деменцией, становится приоритетным направлением во многих странах [19].

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 вложениями 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 [28; 245; 265; 410].

Одним из возможных НПП при деменции является тревога. У этих больных она встречается чаще, чем при недементных и преддементных формах возрастной психической патологии (Held C., 1994 [265], Шахматов Н.Ф., 1996 [50], Ferretti L. et al., 2001 [73], Fuh J.L., 2001 [241], O'Connor D.W., 2006 [371]) и выявляется в 35-89% случаев (Колыхалов И.В с соавт., 2002 [37]; Селезнева Н.Д., 2002 [38]; Aarsland D. et al., 2007 [353]; Сиденкова А.П., 2010 [41]). 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

До 60-х-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 которых проведена исследователями из США, стран Западной Европы и Японии.

Клиника и возможности лечения тревоги при деменциях изучались в экспериментальных или обсервационных исследованиях. Большинство научных 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. Чаще всего главным психометрическим инструментом была наиболее известная шкала The neuropsychiatric inventory –NPI (Cummings J. et al., 1994) [488] и ещё нескольких шкал (Behavioral pathology in Alzheimer’s disease rating scale-BEHAVE-AD (Reisberg B. et al., 1996 [423]), Alzheimer’s Disease Assessment Scale–Noncognitive subscale -ADAS-noncog (Rosen et al., 1984 [437]), которые должны были подтвердить конкурентную валидность получаемых данных.

В попытках сгруппировать выявленные НПР выделялись так называемые кластеры. Например, Harwood D.G. et al., 1998 [468] выделяли пять кластеров, один из которых – тревожный, Frisoni G.B. et al., [115] делили все НПР на три группы: те, что были связаны с аффективной сферой, психотические и «фронтальные» симптомы, Craufurd D. et al., [168] считали, что при хореической деменции следует выделять три кластера: депрессивный, апатический и симптомы эмоциональной нестабильности/возбудимости, Aalten P. et al., [96] делили все НПР при деменции на связанные с патологией аффектов (80%), гиперактивностью (60%) и «психозом» (37%).

Эти исследования позволили очертить круг некогнитивной психопатологии, развивающейся в рамках деменций (Levin H.S. et al., 1987 [487]; Букатина Е.Е. с соавт. 1992 [11]; Cummings J. et al., 1994 [488]; Reisberg B. et al., 1996 [423]. В результате было выяснено, что при деменции тревожные симптомы встречались чем в 70% случаев (цит. Seignourel P.J. et al., [81]) и зависели от ряда причин (нозологии, стадии болезни).

Тревожные состояния при деменциях часто напоминали ГТР, но происхождение этих симптомов, их нозологическую принадлежность можно было выяснить только в 1-5% случаев (Сысоева В.П. [45]), природа остальных оставалась неясной, т.е. эти состояния нельзя было квалифицировать, руководствуясь критериями МКБ-10. Получалось, что категориальный подход не оправдывал себя и, возможно, поэтому в последние 10-15 лет в исследованиях доминировал дименсиональный.

Результаты указанных исследований нашли своё отражение в целом ряде разработанных к тому времени психометрических шкал. Например, с помощью Шкалы оценки психического состояния дементных больных пожилого возраста (ШОПС) (Букатина Е.Е. с соавт., 1992 [11]) можно было оценить выраженность тревожного двигательного беспокойства, раздражительности, астении и нарушений концентрации внимания. Данная шкала была создана, главным образом, для оценки терапевтической динамики симптомов. В NPI тревога оценивалась в отдельном подразделе (домене), и это позволяло применять указанный инструмент для проведения скрининга. Шкала Rating Anxiety in Dementia (RAID) [472] была создана для учёта и оценки всех конвенциональных признаков тревоги при деменциях.

Что касается проблемы лечения тревожных состояний и беспокойства у этих больных то, начиная с 1997 года [385], показания и противопоказания для него, подходы и методы несколько раз пересматривались. По состоянию проблемы на 2016 год, в соответствии с рекомендациями Американской психиатрической ассоциации [465] по ведению обострений при деменции (возбуждения 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 [458]) или регулярное употребление каннабиса (Peprah K., et al., 2019 [380]).

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 [81]), 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 не только нельзя сопоставлять 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 [337], депрессией, напряжением, страхами, двигательным беспокойством (Букатина Е.Е с соавт., 1992 [11], Shankar K.K. et al., 1999 [472], Ferretti L. et al., 2001 [73], Gibbons L.E. et al., 2006 [92], Starkstein S.E. et al., 2007 [471]), а также инсомнией и раздражительностью. Кроме того, не принимался в расчет естественный ход болезни, когда тревога могла возникать в силу внутренних причин, обусловленных основным или сопутствующим заболеванием. Несмотря на такую тесную и очевидную связь между тревогой и другими НПР, характерную для синдромов, проблема тревожных состояний разрабатывалась мало.

Учитывая то, что проявления тревоги у этих больных нестабильны и нередко атипичны, что, по-видимому, зависит от природы как перенесённого психоза, так и основного заболевания (Штернберг Э.Я., 1977 [51]), а также то, что эти состояния могут быть этапом трансформации острого психоза или результатом синхронной динамики и взаимного влияния основного и этапного расстройств (Портнов А.А., 2004 [36]), изучение их частоты и выявление возможных типов становится актуальной задачей.

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.

Первая необходимая стадия анализа тревожных состояний – это корректная интерпретация проявлений тревоги. Согласно отчету Комиссии The Lancet (2018) «только в 41% случаев пациенты с тревогой признают, что у них есть проблемы с психическим здоровьем» [485], то есть, она не всегда узнается больными, независимо от возраста и когнитивного статуса. При деменциях изучение частоты тревоги сопряжено с ещё 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 [21]; Шахматов Н.Ф., 1996 [50]; Букатина Е.Е с соавт. 1992 [11]). Согласно другой точке зрения, прогрессирование деменции сопровождается изменением частоты тревоги: сначала её проявления нарастают по частоте, а потом урежаются (Seignourel P.J., et al., 2008 [81], Сысоева В.П., 2015 [45], Колыхалов И.В., 2017 [28]). Учитывая имеющиеся противоречия во взглядах, исследование частоты тревоги при деменции, а также на разных ее стадиях остается актуальной задачей.

Несовершенство имеющихся квалификационных критериев острых психозов, подострых состояний и неполной ремиссии отчасти объясняет то, что тяжесть состояния, психотический этап болезненного эпизода (ради унификации) нередко оцениваются психометрически, а не клинически, и при этом могут применяться шкалы, не рассчитанные на использование при деменции (шкала BPRS [376], Goldberg Scale of Anxiety (GADS) [191]).

Проблемы психометрической оценки тревожных состояний при деменциях

В наиболее известных к настоящему времени шкалах, таких, как NPI (Cummings J. et al., 1994 [488]) и BEHAVE-AD (Reisberg B. et al., 1996 [423]) тревога оценивается отдельно от других расстройств, хотя многие из них, как уже было сказано, либо связаны с ней, либо являются прямым её выражением.

Другие психометрические инструменты, такие, как The neurobehavioral rating scale-NRS (Levin H.S. et al., 1987 [487]) громоздки и требуют больших временных затрат при их использовании. Кроме того, NPI, BEHAVE-AD и NRS основываются на ограниченном числе источников информации (либо на опросе сиделки, либо на данных осмотра), оценка частоты и выраженности расстройств во многом субъективна, а предусмотренный период ретроспективной оценки может достигать 4 недель. С помощью этих инструментов нельзя оценить остроту состояния больного, квалифицировать синдром и выделить основания для предварительного нозологического диагноза.

Хорошо известный подход, реализованный в шкале Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton M., 1959 [260]), оказался неподходящим для пожилых, страдающих слабоумием, так как её корректное использование предусматривает сохранную способность больного к инсайту и самоотчету. Shankar K.K., et al., 1999 [472] адаптировали HAM-A для работы с данной категорией больных, разработав шкалу 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, её 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.

Существенным недостатком широко используемых в настоящее время шкал является то, что симптомы в них часто сгруппированы по внешнему сходству, без учёта их синдромальной принадлежности. Например, в шкале NPI «elation» (приподнятое настроение) объединена с «euphoria» (эйфория), «depression» (депрессия) - с «dysphoria» (дисфория). К тому же не предусмотрено разделение бреда на резидуальный, бред малого масштаба, ущерба и преследования, ревности

(хотя в предлагаемом перечне на них есть указание, но нет возможности учесть и оценить их отдельно).

Если же говорить о современных специальных узконаправленных шкалах, например, The anxiety in cognitive impairment and dementia scales (ACID) (Gerolimos L.A., et al., 2015) [196], то они отличаются избыточной чувствительностью, что значительно снижает их практическую ценность.

Проблемы терапии тревожных состояний 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 (в том числе и тревожного) при деменциях (Bohlken J. et al., 2017 [124], Gallaher P. et al., 2016 [72]), но допускается, что оно может основываться не на клинической оценке, а в первую очередь на данных психометрического тестирования (Boeker E.B., et al., 2015 [67] и Jetha S., 2015 [280]).

По-прежнему актуальна проблема быстрого и безопасного купирования обострений некогнитивной психической симптоматики при деменциях (Borson S. et al., 1997) [126]. 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 окажется достаточной. Также в терапии нередко делается акцент на применение атипичных антипсихотиков, хотя их безопасность и эффективность сопоставима с таковыми, присущими конвенциональным нейролептикам (Rabins P.V. et al., 2014-2017 [257]).

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 [280], Vjerre L.M. et al., 2018 [184]), 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 [45]). Вопросы патогенетической терапии разработаны недостаточно (Колыхалов И.В., 2017 [28]). Её вид, роль и место в комплексе терапевтических мероприятий требует уточнения.

Прогнозирование исходов психотических тревожных состояний по-прежнему довольно затруднительно из-за отсутствия данных о факторах влияния на время выхода и качество ремиссии. Известно, что клинические проявления тревоги зависят от нозологии, соматической отягощенности, ятрогений. Но пока характер и сила этих взаимосвязей изучены недостаточно (Touchon J. et al., 1998 [502]).

Авторы рекомендаций (Rabins V.P. et al., 1998, 2007) [65; 411] нередко ссылаются на умеренную клиническую значимость тех эффектов, которые достигаются благодаря применению антипсихотиков. Основной упор делается на анализ спектра нежелательных явлений (НЯ), возникающих при этом, и все чаще отмечается, что прием атипичных антипсихотиков связан с повышением риска смертности. И 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 обусловлено особыми трудностями организации исследований в этой области (конвенциональные критерии отбора отсутствуют, разработанные протоколы не предусматривают индивидуализацию лечебных подходов). Такая унификация снижает практическую ценность получаемых результатов исследований.

Внешняя валидность методов также подвергается сомнению, хотя это лишь следствие различных подходов, которые отражают возможные пути решения проблем и многообразие мнений по этому, недостаточно хорошо изученному вопросу.

Исследователи (Rabins V.P. et al., 2014) [257] 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 учету, критерии оценки вряд ли будут формализованы, и перспективными вновь станут клинически ориентированные исследования, учитывающие все особенности каждого больного.

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

- совершенствование методов выявления тревоги, с усилением внимания 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 чаще наблюдается после делирия, синдром тревожной активации – 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 реализован при создании Шкалы оценки тревожных состояний при деменциях (ШОТС).

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

Высокая 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 методами, 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 (эпизодом) основного ослабляющего 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.

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. Это позволило сделать более точным прогнозирование продолжительности необходимого лечения, а также оптимизировать терапию острых и подострых тревожных состояний.

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. Москва, 2011, с.14, 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 «Когнитивные и поведенческие расстройства в клинике деменций позднего возраста: клиника и лечение»; 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 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.

Публикация материалов исследования

По теме опубликовано 33 работы, в том числе в соавторстве - 10 работ, из них в качестве первого автора – в 10 работах. В рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки опубликовано 13 работ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Частота и клиническая значимость тревожных расстройств

Известно, что в пожилом возрасте тревожные расстройства и состояния входят в круг наиболее частой психической патологии (Fichter M.M. et al., 1995 [180], Clément J.P. et al., 2006 [146]) и встречаются в 10-15% случаев (Zudema S.U. et al., 2006 [392]). Тревога – значимый источник болезненности среди пожилых и снижает их социальное функционирование больше, чем депрессия и когнитивные нарушения (Schultz S.K. et al., 2004 [440]). При мягком когнитивном снижении тревога выявляется ещё чаще, т.е., по данным Vaquero M. et al., 2004 [190] – в 24% случаев.

Тревога у пожилых может развиваться в рамках или какого-либо тревожного расстройства, или деменции (Lenze E.J., et al., 2003 [504]). Причем, слабоумливающие заболевания, как считают многие авторы, в старших возрастных группах являются наиболее вероятными причинами учащения тревоги и других НПП (Patterson M.B. et al., 1990 [93], Karlsson I., 1996 [282], Mintzer J.E. et al., 1996 [337], Mega M.S. et al., 1996 [494], Held C., 2000 [265], Ferretti L. et al., 2001 [73], Rohde G. et al., 2002 [363], Wancata J. et al., 2003 [365], Hart D.J., et al., 2003 [59], Xie H.G., et al., 2004 [352], Shih I.S., et al., 2005 [351], Fuh J.L., 2006 [241], López-Pousa S., et al., 2007 [136], Nabalamba A. et al., 2010 [340]). По мнению Bartels S.J., et al., 2002 [223] тревога, как и деменция, входит в круг центральных проблем психиатрии позднего возраста.

Есть данные о частоте тревоги при разных слабоумливающих заболеваниях позднего возраста, и она колеблется от 35% до 76% [105; 241; 353]. Наибольшее число работ касается тревоги при болезни Альцгеймера (БА) (Mintzer J.E., et al., 1996 [337], Ferretti L. et al., 2001 [73], Fuh J.L., 2006 [241]). Ее частота при этом заболевании составляет от 65% [107; 241] до 68-71% [28; 73]. При мультиинфарктной деменции (МИД) она отмечается в 72% случаев, а при нарастании деменции учащается до 94% (Ballard C. et al., 2000 [87]).

При болезни Паркинсона (БП) тревога может появиться задолго до моторных симптомов (Korczyn A.D. 2016 [293]), входит в число наиболее значимых немоторных расстройств, после депрессии и деменции (Dubois V., 1989 [209]), отмечается в одной трети (Thanvi V.R., 2003 [347]) или даже в 49% случаев (Aarsland D.et al., 2007 [353]).

При хорее Гентингтона (ХГ) тревога наблюдается на всех стадиях болезни (Paulsen J.S.et al., 2001 [346]). При этом заболевании частота тревоги, развивающейся на фоне деменции, исследовалась Crauford D.et al., 2001 [168] и van Duijen E., 2010 [516].

Borroni V.et al., (2008) [125] установили, что тревога была самым частым некогнитивным расстройством при деменции с тельцами Леви (ДТЛ) (67.4%), независимо от выраженности моторных нарушений и стадии заболевания.

Некоторые особенности тревоги при разных типах деменции были отмечены Porter V.R., et al., (2003) [239]. По их мнению, при МИД и фронто-темпоральной деменции тревога была выражена сильнее, имела большую клиническую значимость, чем при БА, а при болезни Паркинсона она была сопоставима с таковой при БА.

Данных о сравнительной частоте тревоги при разных типах деменции недостаточно. Согласно одной из точек зрения, нозология мало влияет на частоту тревоги, но по мнению Aarsland D.et al., 2001 [60], убедительных данных, подтверждающих это, пока нет.

Тревога, нозология и степень деменции

Одни исследователи считают, что тревога и фобии особо типичны для БА и, в частности, Weiner M.F., et al., 1997 [527], de Toledo M.et al., 2004 [118], Chiu M.J.et al., 2006 [104] выявляли тревогу при этом заболевании в 75% - 77%. В рамках постинсультной деменции Burvill P.W. et al., 1995 [78] наблюдали тревогу у трети больных. При хореической деменции (деменции при хорее Гентингтона) тревога (помимо депрессии и возбудимости) встречалась в половине случаев, исследованных Craufurd D.et al., 2001 [168], а по данным Dale M.et al., 2015 [173] её частота доходила до 71%. de Rijk C.et al., 1998 [177] указывал, что именно

тревога и когнитивные расстройства были характерны для болезни Паркинсона. Martinez-Martin P. et al., 2015 [348] выявляли тревогу при этом заболевании в 65% случаев. Hardin S. et al., 2002 [262] указывали, что тревога также встречается довольно часто при болезни Пика. Согласно точке зрения Chen J.C., et al., 2000 [139] тревогу можно выявить более чем в половине случаев (в 61%) умеренной и глубокой деменции, независимо от нозологии.

Тревога и качество жизни при деменции

По данным Selwood A. et al., 2005 [443], Shin C.S. et al., 2005 [399] и Banerjee S. et al., 2006 [409] качество жизни дементных больных значимо коррелирует с тревогой и связанными с нею раздражительностью и ажитацией, а не со снижением когнитивных функций, как это принято думать. Отчасти это подтверждается и тем, что противотревожное лечение при БА или мягком когнитивном снижении (МКС) существенно улучшает качество жизни больных (Regan V. et al., 2013 [420]).

Значение тревоги больного при организации ухода и лечения

Сиделки дементных больных отмечают тревогу в числе наиболее частых НПР, то есть в 46-74% [108].

Во многих работах изучается связь НПР с нагрузками на окружающих и обслуживающий персонал [131; 247]. Среди наиболее частых (наряду с ажитацией и агрессией больных) указывается тревога, как главная причина стресса [91; 417] и тревоги у сиделок [56; 105].

Fenton J. 2004 [448] установили, что родственники больных наиболее часто инициировали обращение своего близкого к психиатру не по поводу депрессии, как это можно было бы предположить, а только тогда, когда клинически значимой становилась тревога, появлялись эпизоды тревожной ажитации, приступы агрессии и тревожные блуждания.

1.2. Взгляды на природу тревоги при деменции

По мнению Forsell Y., 2000 [233] тревога – это результат «уязвимости старых людей».

Выраженность тревоги может быть связана с преморбидными особенностями заболевшего (Asada T. et al., 2000 [90]), в частности, нейротизмом, как это было ясно показано Strauss M.E. et al., 1997 [455] при БА.

Пол, возраст, тип деменции, стадия, соматическая отягощенность, иные возможные причины и условия возникновения тревоги

К 1996 году попытки найти некую связь между тревогой и полом, а также возрастом не дали каких-либо определенных результатов [97]. В 2006 году в рамках большого исследования Steinberg M. et al., 2006 [427] была предпринята попытка проследить связь тревожных расстройств с такими параметрами, как пол, возраст, образование, тип деменции, её тяжесть, соматические заболевания и время суток (328 пациентов наблюдались 18 месяцев, к концу наблюдения в группе оставалось 184 пациента). Полученные данные были неоднозначными, в частности, если женщины и были больше расположены к тревожным переживаниям, то в старших возрастных группах гендерные различия по этому показателю исчезали. Была выявлена корреляция между колебаниями интенсивности тревожного аберрантного моторного поведения и временем суток, а также связь ажитации, блужданий, возбудимости с клинически значимыми соматическими нарушениями. На основании этого можно было говорить о нарастании частоты психозов, как по мере углубления слабоумия, так и при соматической отягощенности, но вопрос о природе этих психозов не был поставлен, и остался нерешенным.

При БА тревогу, как и другие НПР связывают с экзо- и эндогенными факторами: стадией болезни, условиями среды, сопутствующими соматическими заболеваниями, проводимым лечением и генотипом БА [109; 320]. По данным Orrell M. et al., 1996 [374] тревога у дементных в большей степени, чем у недементных, зависит от событий жизни, характера отношений и утраты функциональных способностей. Kaiser N.C. et al., 2014 [203] считают, что при БА тревога связана с мужским полом, высокими оценками по Mini-Mental State Examination (MMSE), разлукой с сиделкой.

Тревогу могут вызывать блокаторы кальциевых каналов, альфа- и бета-блокаторы, дигоксин, L-тироксин, бронхолитики, стероиды, теофиллин, антигистаминные препараты [294]. Возбуждение и агитация при БА, по данным Greenwood С.Е. et al., 2005 [112], связаны с дисбалансом пищевого рациона (повышением в рационе углеводов и понижением белков с последующим неадекватным потреблением белка).

Психологические причины тревоги при деменциях

Если у недементных носителей генов нейродегенеративных ослабоумливающих заболеваний почти в 90% случаев причиной тревоги является естественный страх заболеть или передать болезнь потомству [319; 478], который основан на осознании катастрофического влияния надвигающихся изменений [248], то у дементных отмечается довольно слабая реакция на раскрытие диагноза [338]. В основном это зависит от способности «узнавать» болезнь, которая, по мнению Aalten P. et al., 2005, 2006 [95; 96] и Arran N. et al., 2014 [89] и определяет уровень тревоги предвосхищения. Переход в деменцию в каждом случае сопровождается тревогой, как универсальным ответом на болезненные изменения и безуспешные попытки совладать с нарастанием неопределенности [473]. Goyal A.R. et al., 2017 [367] считают, что тревога у дементных – это реакция на потерю, и по своей природе она экзистенциальна.

Rinaldi P. et al., 2005 [387] указывают на то, что 1) тревога у дементных возникает как ответ на утрату своих способностей; 2) тревога у дементных сопровождается определенными поведенческими расстройствами; 3) в неблагоприятном окружении дементный больной более тревожен (было установлено, что при этом имеют значение возраст сиделки и тип отношений). Реакция на ухудшение общей обстановки часто проявляется тревогой, раздражительностью и эмоциональной нестабильностью [507]. В целом можно сказать, что тревога у дементных в значительной степени зависит от событий, которые развиваются вокруг них, от характера отношений с окружающими (в частности, не дающая безопасности привязанность, дистанцированность сиделки,

дисфункциональные семейные отношения) и от способности к самообслуживанию [128; 132; 205; 349; 366; 483].

Биологические причины тревоги

Ряд исследователей справедливо указывают на те или иные соматические (экстрацеребральные) причины тревоги у этих больных [308; 537]. Но следует отметить, что проблема быстрой и точной диагностики причин, лежащих в основе расстройств как допсихотического, так и психотического уровня, включая делирий, остается нерешенной [446].

Но большинство других объясняют тревогу при деменции локализацией и характером мозговой деструкции. Levenson R.W. et al., 2014 [316] рассматривают тревогу в кругу строго органических симптомов. По мнению Richard I.H. et al., 1996 [425] и Pollak P. 2000 [384] тревога при БП обусловлена биологическими процессами.

Некоторые исследователи объясняют тревогу гипоперфузией различных областей мозга [107]: правосторонней темпоральной гипоперфузией [242], гипоперфузией билатеральной передней поясной коры и уменьшением серого вещества в правой inferior parietal lobule [166]. Роль повреждений голубого пятна в формировании тревоги при паркинсонизме отмечает Lauterbach E.C., 1993 [305].

Rozzini L. et al., 2009 [86] считают, что тревога и нарушение исполнительного функционирования связаны между собой и в то же время обусловлены повреждением хвостатого ядра, что характерно для ранних стадий деменции. Nagahama Y. et al., 2006 [470] считают, что тревога часто возникает при лобной локализации повреждений, а по данным Skoog I., 2011 [445] - в случае уменьшения объема префронтальной коры. Hayata T.T. et al., 2015 [167] выявили корреляцию между аффективными синдромами (в том числе и с тревогой) и утончением коры правых лобных структур, язычка и верхушки височной доли.

Nashimoto H. et al., 2006 [76] связывают выраженность тревоги с низким метаболизмом в билатеральной энторинальной коре, передней парагиппокампальной извилине и левой верхней темпоральной извилине и островке.

И в целом, по мнению Isella V. et al., 2015 [489], тревога, так же часто, как и апатия, возникают при корковой атрофии.

Sultzer D.L. et al., 1993 [52] тоже придают значение локализации, когда пытаются объяснить особую частоту тревоги при МИД. Lopez O.L. et al., 2003 [401] указывают, что тревога развивается при повреждении фронто-темпоральных и лимбических структур.

Холинэргический дефицит, АпоЕ, бета-амилоид и возникновение тревоги

Robert P.H. et al., 1999 [434] указывают на типичную для многих видов деменции, особенно глобарного типа, раннюю дегенерацию холинэргических нейронов в субкортексе, в ядре Мейнерта и гиппокампе. Гибель холинэргических нейронов в Nucleus basalis ведет к дезактивации кортикальных и лимбических клеток, и это приводит не только к патологии когнитивных функций, но и появлению тревоги.

Cummings J.L. et al., 1996, 1998 [171; 172], Minger S.L. et al., 2000 [141], Lemstra A.W. et al., 2003 [312; 313] на основе данных нескольких исследований, указывающих на редукцию ряда симптомов под воздействием ингибиторов холинэстеразы (АХЭС), выдвигали гипотезу о синдроме холинэргического дефицита, в который, помимо снижения внимания, трудности сосредоточения, беспокойства и галлюцинаций включали и тревогу.

По мнению одних исследователей (Ramakers I.H. et al., 2013 [83]) наличие тревоги, так же, как и ажитации и раздражительности, ассоциировано с маркерами БА в цереброспинальной жидкости (amyloid $\beta(1-42)$ protein и total tau). Другие же авторы Pietrzak R.H. et al., 2014 [335] считают, что связь между количеством бета-амилоидом и выраженностью тревоги слабая, а иногда и обратная, когда при повышении уровня первого происходит уменьшение тревоги, что по мнению авторов, может отсрочить снижение памяти.

Sacabelos R. et al., 1997 [109] смогли только лишь предположить, что apoE3/3 связан с тревогой, но доказательств этому получить не удалось. И совсем не нашли какой-либо взаимосвязи между apoE и тревогой Gabryelewicz T. Et al., 2002 [119] и van der Flier W.M., et al., 2007 [88].

1.3. Взаимосвязи тревоги и когнитивных нарушений

Изучение связей между тревогой и когнитивными расстройствами является перспективным направлением исследований [114] и особенно актуально с практической (прогностической) точки зрения в случаях МКС и на начальных стадиях деменции [301; 535]. По мнению Knopman D.S., et al., 1997 [291] можно даже говорить о тех или иных причинно-следственных связях, когда, например, когнитивные расстройства расцениваются как первичные, а тревога – как вторичный симптом. Federico D., et al., 2008 [511] сопоставляли выраженность тревоги у больных с мягкой деменцией, МКС и без когнитивных расстройств. С помощью теста припоминания 10 картинок было установлено, что избыточное волнение и трудности в принятии решения ассоциированы с когнитивным статусом, т.е., чем глубже когнитивные нарушения, тем тяжелее тревога.

Возможно, что усиление тревоги (утяжеление и/или учащение) сопутствует прогрессированию деменции. Такую тенденцию отмечают Harwood D.G. et al., 2000 [424], Mega M.S., et al., 1996 [494], Naimark D., et al., 1996 [406], Lopez O.L., et al., 2003 [401] Selbaek G. Et al., 2005 [441], Onishi J., et al., 2006 [116], и этот вариант течения может расцениваться как прогностически неблагоприятный.

Другую точку зрения отстаивают Ravetz R.S. et al., 1999 [417], Dumont C., et al., 2003 [415], Сысоева В.П., 2015 [45], Колыхалов И.В., 2017 [28], которые считают, что по мере углубления деменции тревожные симптомы угасают или исчезают вовсе.

Сторонники еще одной точки зрения (Forsell Y. et al., 2003 [234]) не находят четкой связи между когнитивным дефицитом и тревогой как, в частности, это бывает при МИД (Krasucki J.S., et al., 1994 [296]), болезни Паркинсона (Richard I.H. 2005 [426]), ДТЛ (Breitve M.H., et al., 2016 [55]) и других деменциях [212; 362; 503].

1.4. Диагностическое и прогностическое значение тревоги

Тревога - предиктор (в сочетании с МКС или другими расстройствами)

По мнению Lyketsos C.G., et al., 2002 [394] и Li X.X., 2018 [318] мягкое когнитивное снижение само по себе может быть предиктором деменции только в

тех случаях, когда оно сочетается с тревогой. Иными словами, наличие тревоги повышает вероятность перехода МКС в деменцию. Природа тревоги здесь также неясна: возможно, это ответ на нарастающую неопределенность или же результат постепенного вовлечения в болезненный процесс структур, отвечающих как за аффективную регуляцию, так и за развитие МКС или деменции [62; 271; 318; 334; 388; 467; 479]. Beaudreau S.A., et al., 2008 [102] считает, что клинически значимая тревога может быть предиктором когнитивного снижения, но только в том случае, если она выраженная.

Иная точка зрения отстаивается Gulpers B. et al., 2016 [77], которые пытаются доказать, что тревога, сочетающаяся с МКС, не является предиктором деменции. При этом следует учитывать, что жалобы на плохую память и действительно плохая память не всегда связаны между собой. Поэтому Bassett S.S., et al., 1993 [100] указывали на необходимость проводить тестирование, с помощью которого можно выяснить, являются ли отмечаемые расстройства когнитивными, или же они связаны с тревогой, аффективными расстройствами, астенией и иными НПР.

Тревога как фактор риска деменции

Тревога расценивалась и как фактор риска Wilson R.S., et al., 2011 [522], Lin C.H., et al., 2015 [428], и как симптом продромальной стадии слабоумия Stella F. et al., 2014 [354], Bidzan M. et al., 2014 [120]. Преморбидная тревога как фактор риска деменции изучался Burton C. et al., 2013 [466] и был признан таковым, хотя следует сказать, что это исследование случай-контроль ограничивалось работой с меддокументацией из архива ортопедической клиники.

В литературе описаны единичные случаи хронических тревожных состояний, которые в последующем перешли в очерченные формы слабоумливающих заболеваний. Здесь нельзя исключить простого совпадения, как это было в случае развития болезни Пика, описанном Gliabus G., 2014 [249]. Во втором случае, описанном Pariente A., 2016 [469], тревога отмечалась более 10 лет до того, как был поставлен диагноз деменции. Но, учитывая то, что в некоторых случаях болезнь течет медленно, и каждая стадия может длиться

несколько лет, такого рода тревожное состояние можно квалифицировать и как начальную стадию заболевания.

Есть мнение, что тревога тем или иным образом ассоциирована с риском БА [74; 324]. Kassem A.M., et al., 2017 [85] считают, что тревога – это индикатор начинающейся деменции, и чем старше больной, тем вероятнее, что это так. Moon Y et al., 2014 допускают, что тревога может сопровождать начало деменции [513], но она не является независимым предиктором деменции, как это бывает, по мнению Gallagher D., et al., 2011 [74], при БА, например, когда на фоне МКС тревога выходит на первый план, что обычно указывает на начавшуюся деменцию. Вопрос о том, ассоциирована ли тревога с риском деменции, остается открытым. Burke S.L., et al., 2017 [405] предполагают, что дополнительными расстройствами, в сочетании с которыми тревога приобретает прогностическую значимость, являются депрессия и инсомния (выводы были сделаны ретроспективно и только на основании анализа медицинской документации).

С другой стороны, некоторые немногочисленные проспективные исследования (Bierman E.J., et al., 2009 [474], de Bruijn R.F., et al., 2014 [82]) показали слабое прогностическое значение тревоги для развития когнитивного снижения и деменции, и даже наоборот, по данным Devier D.J., et al., 2009 [482], более высокая тревожность предсказывала меньший риск перехода в БА.

К 2017 году во взглядах на причинно-следственные связи между МКС, тревогой и деменцией наметилась новая тенденция: в работе Mirza S.S., et al., 2017 [333] МКС рассматривается как риск развития деменции, депрессии и тревожного состояния.

Можно сказать, что тревога рассматривается, как один из наиболее частых продромальных симптомов деменции. Если говорить о ней как о периоде, предшествующем болезни, то следует учитывать временную связь между появлением тревоги и началом когнитивного снижения [62]. Так как продолжительность такого периода не изучена или определена лишь приблизительно, предположения могут быть только гипотетическими. При

удлинении этого периода следует думать о преморбидном тревожном расстройстве, а при сокращении – об инициальном этапе заболевания.

Если одни исследователи считают тревогу предиктором или любой формы когнитивного снижения, или только деменции, то сторонники иной точки зрения обоснованно рекомендуют в каждом случае уточнять характер взаимосвязи, чтобы верно определить причину и следствие.

1.5. Диагностика НПР и тревоги

Выявляемость тревоги при наблюдении

Во многих работах последних лет указывается на то, что тревога у пожилых лиц с когнитивными расстройствами выявляется с трудом, т.к. больные гораздо охотнее говорят о физическом страдании, чем о душевном беспокойстве, которые, по их мнению, между собой не связаны (Старостина Е.Г., 2004 [44], Bryan S. et al., 2005 [397], Clément J.P. et al., 2006 [146], Gibbons L.E., et al., 2006 [92]).

Симптомы тревоги, особенно соматические, напоминают таковые при широко распространенных заболеваниях позднего возраста, поэтому, если специалисты и выявляют их, то чаще объясняют это имеющейся соматической патологией и тоже не склонны связывать их с возможной тревогой (Fenelon G., 2005 [227], Ferri C.P. et al., 2004 [229], Gibbons L.E., et al., 2006 [92], Steinberg M. et al., 2006 [427], O'Connor D.W., 2006 [371], Leong I.Y., et al., 2007 [314]).

Еще сложнее выявить тревогу при глубоком слабоумии, т.к. в большинстве случаев она скрыта за другими некогнитивными психическими и соматическими расстройствами, усиливающимися на поздних стадиях болезни [227].

Остается неясным то, как часто и какие соматические и психические симптомы тревоги можно выявить у пожилых с деменцией и тревогой при физикальном осмотре и непосредственном клиническом наблюдении. Кроме того, следует пытаться выявить те или иные клинические особенности тревожных состояний, позволяющие отличать их от соматических заболеваний у этих больных. Поэтому диагностическую важность сведений, полученных от тех, кто наблюдает больных в повседневной жизни, трудно переоценить [397]. Как

выяснилось в результате некоторых исследований (Grondin M. et al., 2015 [255]), сиделки дементных больных замечают у них тревогу уже при первых ее проявлениях.

Выявление тревоги при физикальном осмотре и опросе

Возможности объективизации признаков тревоги при деменции невелики. В работе Valembouis L. et al., 2015 [533] изучались возможности актиграфии, но какого-либо должного развития это направление исследований не получило.

В 1996 в другой работе на эту же тему (Porter F.L., et al., 1996 [181]) были получены интересные данные, позволившие выделить тахикардию, как почти единственный надежный соматический симптом тревоги при любой тяжести деменции. Авторы отмечали, что у многих пациентов была значимо снижена способность к самоотчету. Те, кто мог дать его, помогли выяснить, что тревога была связана с частотой сердечных сокращений. Чем сильнее была тревога, тем заметнее был ответ сердечно-сосудистой системы. О мышечном напряжении, как характерном признаке тревоги при деменции писали Mintzer J.E., et al., 2001 [372] и Gibbons L.E., et al., 2006 [92].

Интересная работа была проведена Forsell Y. et al., 1993 [235], которые сравнили данные, касающиеся разных некогнитивных психических расстройств, получаемые при физикальном осмотре и при опросе дементных больных. Оказалось, что в отношении симптомов тревоги они различались. Авторы настаивали на том, что физикальный осмотр является равноценным (наряду с наблюдением и опросом) источником информации о психических расстройствах у этой категории пациентов. Эту же мысль высказывал Huber T., 2000 [270], который отмечал трудности сбора анамнеза и подчеркивал возрастающую диагностическую роль осмотра и прицельного диагностического обследования при деменциях. Здесь следует сказать, что это была в своем роде единственная работа, в которой впервые ставился вопрос о смене приоритетов в диагностическом поиске, когда акцент делался не столько на анамнестических

сведениях, сколько на том, что удавалось обнаружить как в психическом, так и в соматическом статусе.

1.6. Феноменология тревоги при деменции

Симптоматология тревоги при деменции

Характерное поведение больных

Хорошо известно, что повторяющиеся действия часто сопровождаются общим возбуждением и внутренним беспокойством, которые, в свою очередь, как показала работа Hwang T.J., et al., 1998 [334], сочетаются с собиранием вещей и гиперфагией.

Жалобы на плохую память как симптом тревоги

Было усновлено, что жалобы на плохую память часто высказывались теми, у кого выявлялись признаки депрессии, тревоги и бессонницы [148]. Но это исследование не давало ответа на вопрос, как эти расстройства связаны между собой, и в какой степени каждое из них или все они вместе ответственны за действительные или мнимые когнитивные нарушения. Dawson D.V., et al., 2013 [176] удалось установить, что неуверенность в своих познавательных способностях была связана с тревогой, а в рамках тревоги если и возникала озабоченность, то не столько психическим, сколько физическим здоровьем.

Помимо этого, при деменции тревога часто сочетается с гипотимией, расстройствами сна (Johansson A. Et al., 1996 [281], Jacobs M.R., et al., 1998 [137], Valldeoriola F. Et al., 1999 [514], Leppavuori A. et al., 2002 [276] Thorpy M.J., et al., 2005 [499], Onishi J. et al., 2006 [116]) и ажитацией (Doyon J. et al., 1993 [207], Tiberti C. et al., 1998 [391] и Touchon J. et al., 1998 [502]).

Другие симптомы тревоги при деменции

McCurry S.M. et al., 2004 [75] считают, что симптомами тревоги при деменции (в данном исследовании – при БА) являются ночные пробуждения, ажитация, возбудимость/лабильность. Ohadinia S. et al., 2004 [222] и Rozzini L. et al., 2009 [86] тоже находят связь между инсомнией и тревогой. Тревога и крики при МИД, по мнению Andersen F. et al., 1989 [69], связаны друг с другом в половине случаев. Draper B. et al., 2000 [133] также указывают на крики, как на

сопутствующее проявление тревоги при деменциях разного типа. С тревогой нередко связаны блуждания [327; 523], вербальная и физическая агрессия [80; 110; 142]. Тревога при деменции часто проявляется общим беспокойством, возбудимостью/лабильностью настроения, раздражительностью [70; 254; 377], мышечным напряжением, страхами, дыхательными расстройствами [471]. Чрезмерная тревога значимо сочетается с неусидчивостью, возбудимостью, мышечным напряжением, страхом и респираторными симптомами [92]. Lopez O.L. et al., 2003 [401] писали о характерной констелляции при БА: тревоги, блужданий, возбудимости, эмоциональной лабильности, которые при утяжелении состояния сочетались с ажитацией.

В связи с этим все большее диагностическое значение придается тем психическим расстройствам, которые могут указывать на тревогу. Установлено, что тревога ассоциирована с депрессией и возбудимостью [259], что она связана с общим беспокойством, мышечным напряжением, страхами [372], очень часто (в 37-57%) сочетается со слезливостью [73], неусидчивостью [92].

Не категориальная, а дименсиональная оценка тревожных симптомов

Тревога, наблюдающаяся при деменции, может быть генерализованной, но она не отвечает критериям ГТР, которые предусматривают необходимость исключения каких-либо органических причин тревоги. В соответствии с точкой зрения Starkstein S.E., et al., 2007 [471], речь идет не о тревожном расстройстве, а о тревоге или тревожных состояниях в рамках деменции.

Тревожные состояния при деменции

Психотическая тревога

Наибольшее внимание исследователей привлекают острые тревожные состояния. Это подводит нас вплотную к понятию психотической тревоги, которая по мнению Cazas A. et al., 1989 [134] идентична ажитированной. Ажитацию, как возможное проявление тревоги при деменции отмечали Mintzer J.E., et al., 1996 [337]. На связь ажитации с тревогой и блужданиями указывали Stoppe G. et al., 1999 [454], Klein D.A., et al., 1999 [524]. С этим согласны Neugroschl J., 2002 [345] и Lopez O.L. et al., 2003 [401], которые квалифицировали

ажитированную тревогу как психотическую. В соответствии с критериями МКБ-10 психотическая тревога сопровождается ажитацией, которая в свою очередь может сочетаться с бредом или протекать без него [32].

То, что тревога при деменции в первую очередь выражается ажитацией, а не вербально, отмечают Goudemand M. et al., 1994 [253], и они же говорят о проблеме неверной квалификации или неузнавания тревоги, лежащей в основе ажитации. Нередко тревога в сочетании с психомоторным возбуждением квалифицируется только как ажитация (без указания на связь с тревогой), которую отмечают у 60% дементных больных [198], и которая является наиболее характерным проявлением психоза какой-либо природы при деменции (Haskell R.M., et al., 1997 [263]). По мнению Kaiser N.C., et al., 2014 [203] при деменции, в частности, при сенильной деменции альцгеймеровского типа (СДАТ), тревога неотделима от симптомов возбуждения и часто наблюдается в рамках психозов.

Но вопрос об ажитации при деменции еще далек от прояснения. Одни исследователи считают, что ажитированная тревога – характерная форма реагирования при деменции (Zayas E.M., et al., 1996 [537]) и является универсальной (Lantz M.S., et al., 1996 [304]). Есть иная точка зрения, согласно которой ажитацию и тревогу следует разделять. Главной находкой исследования Twelftree H. Et al., 2006 [506] было то, что тревога отличалась от ажитации тревожными симптомами вегетативной сенситивности. Авторы игнорировали результаты указанных выше исследований, показавших, что ажитация – это усиленная тревога. К тому же они использовали RAID, которая, как известно, подходит для оценки только субпсихотической тревоги. И даже при этом ими была обнаружена связь между тревогой и ажитацией, но со слабой корреляцией. По сути, речь шла о разных видах тревоги: с выраженными вегетативными симптомами и без таковых.

Нередко ажитацию объединяют с депрессивным состоянием (Kunik M.E., et al., 1999 [111]), что не может быть теоретически и практически оправдано. В других случаях пытаются разделять тревогу, беспокойство и психомоторное

возбуждение (Kurz A., 1998 [297]), но такое разделение выглядит спорным и даже искусственным.

Делирий как одна из причин тревожной ажитации

Известные специалисты в области изучения ажитации при деменции Cohen-Mansfield J. et al., 1998 [156] доказывали ее зависимость от соматического состояния, то есть, тех факторов, которые часто вызывают делирии у дементных, а также связывали с глубиной когнитивного снижения, которое, как было указано раньше, в некоторых случаях сопровождается учащением психозов. Sandberg O. et al., 1999 [151] считали, что делирий всегда сопровождался тревогой, как при деменции, так и без нее. Hastings S.N. et al., 1999 [264] показывали, что для развития ажитации необходимо сочетание нескольких факторов: самой деменции, тревоги и утяжеления состояния до психотического уровня без помрачения сознания или до делирия.

Имеющиеся нерешенные вопросы

Изучение состояний спутанности у пожилых позволило установить, что их причиной может быть как деменция, так и делирий [201]. Что касается делирия, то его природа изучена достаточно хорошо, и наиболее частыми причинами его являются метаболические нарушения, инфекция и лекарственные воздействия (Шахматов Н.Ф., 1996 [50], Espino D.V., et al., 1998 [201]).

Marshall M.C., et al., 2003 [326] показали, что делирий часто не распознается или неправильно диагностируется, что удлиняет пребывание больного в стационаре. Kloszewska I., 1998 [290] считала, что делирий больше характерен для поздних стадий заболевания и должен предполагаться при нарушении поведения при умеренной и выраженной деменции.

Вопросы квалификации, диагностики, лечения делириев разрабатывались довольно успешно. В частности, было установлено, а затем многократно подтверждено, что клиника делирия у таких больных отличается своеобразием: тревожность сопровождается агрессией, задержкой реакций, беспокойством, ажитацией, бредом, галлюцинациями, расстройством ориентировки и узнавания, чаще всего наблюдается вечером и ночью (Edlund A. et al., 2007 [459]). Вопрос же

спутанности, не связанной с помрачением сознания, т.е. вызванной теми же процессами, которые лежат в основе деменции, подробно не рассматривался, и механизмы развития этого состояния недостаточно ясны (Сысоева В.П., 2015 [45], Колыхалов И.В., 2017 [28]).

Постпсихотические тревожные состояния

Постпсихотические тревожные состояния, развивающиеся у дементных пожилых, отличаются рядом клинических особенностей, в частности, нестабильностью симптоматики. В соответствии со взглядами А.А.Портнова [36] любые постпсихотические состояния представляют собой сложную комбинацию симптомов этапного и сквозного расстройств.

Проблема структурной нечеткости постпсихотических состояний

Проблема их структурной нечеткости, особенно у пожилых, несмотря на долгую историю исследований в этой области, по-прежнему актуальна. Полвека назад С.Г. Жислин писал, что после делирия или иного психоза у этих больных можно наблюдать «большое разнообразие вариантов», и диагностика затруднена тем, что в позднем возрасте «общеизвестные дифференциально-диагностические критерии теряют в части случаев своё значение» [21].

Уже известные описания переходных состояний

Хорошо известны описания переходных состояний (в том числе тревожно-депрессивных), возникающих после затяжных экзогенно-органических психозов [(Тиганов А.С. [46], Штернберг Э.Я. [51], Фауст С., 1967, цит. по [48]). Но в пожилом возрасте причины подобных расстройств не всегда ясны (Шахматов Н.Ф., 1996 [50]).

Подобные переходные синдромы описаны после затяжных (т.е. длящихся более 2-х недель) экзогенно-органических психозов (Wieck Н.Н. цит. по Фауст С., 1967 [48]) у больных разного возраста и с разным когнитивным статусом. В группе этих переходных состояний выделяются, в частности, тревожный, тревожно-депрессивный, астенический и апатический варианты (Тиганов А.С. [46]).

У пожилых, страдающих слабоумием, экзогенно-органические психозы часто протекают в виде спутанности (Шахматов Н.Ф., 1996 [50]). Спутанностью также может проявляться «старческий амнестический делирий», имеющей «весьма мало общего» с делирием истинным (Жислин С.Г., 1965 [21]), хотя в тяжелых случаях, протекающих с тревожной ажитацией, эти состояния трудно различимы.

В связи с этим возникает предположение, что клинические особенности переходных тревожных состояний могут зависеть как от природы основного заболевания, так и от характера перенесенного психоза.

Из всего приведенного выше следует сделать вывод, что клиника постпсихотических состояний недостаточно изучена, нет ясности в том, при каких заболеваниях и какие именно психозы развиваются, и каковы причины этого. Также не известно, от чего зависит продолжительность и динамика этих состояний.

Динамические характеристики тревожных состояний при деменции

В немногочисленных работах предпринимались попытки изучить динамические параметры тревоги. В частности, флюктуацию тревожных симптомов при деменции отмечали Elmstahl S. et al., 1998 [110], а Hynninen M.J., et al., 2012 [479] - ее периодический характер.

1.7. Возможности психометрической оценки тревоги и НПР при деменции

Психометрические инструменты, помогающие выявлять и оценивать тревогу у больных разного возраста, в том числе и у пожилых, разрабатывались давно, и многие из них хорошо известны (HAM-A [260], The Geriatric Anxiety Inventory - GAI [197; 403]). Оценка при их применении затруднена в тех случаях, когда предполагается или становится явной когнитивная несостоятельность обследуемых.

В настоящее время шкал, специально созданных для скрининга и оценки тревоги у дементных, немного [196; 472; 488], создаются и апробируются они на группах, включающих как дементных, так и недементных больных [196], что снижает ценность подобных разработок.

Как указывали Bazin N. et al., 2000 [101], одно из направлений работы – создание психометрических инструментов, которые могли бы быть полезны на ранних этапах БА. Наряду с этим необходима разработка и применение шкал, частично перекрывающих друг друга, для многосторонней проверки валидности таких инструментов [463].

С начала 2000-х годов были выработаны некоторые принципы и правила построение таких психометрических инструментов и условия их применения. В частности, подобные шкалы должны включать небольшое число пунктов, чтобы по возможности сократить время тестирования. Некоторые исследователи обращают внимание на то, что при тестировании тревоги при деменциях необходимо учитывать ряд ограничений. В частности, это касается невозможности использования в этих случаях самоопросников. По мнению Gibbons L.E. et al., 2006 [92] только 26% дементных (данные относятся к случаям БА) могут сами отметить у себя тревогу и беспокойство. Поэтому Malara A. et al., 2016 [377] справедливо подчеркивают, что самоопросники следует применять только до наступления деменции и при МКС, а для тестирования тревоги при деменции должны использоваться специальные шкалы.

Другая важная особенность касается используемых источников информации и требований, предъявляемых к рейтеру. Mograbi D.C., et al., 2015 [357] было выявлено, что изучение и оценка тревоги со слов сиделки менее чувствительны и более субъективны, чем при получении данных из непосредственного тестирования специалистом. Samaras N., et al., 2013 [480] отмечали допускаемые при этом определенные ошибки. В частности, при испытании The Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond A.S., et al., 1983 [538]), несмотря на предварительное заключение психиатра, позволявшего проводить прицельное тестирование, применение шкалы неспециалистами не смогло подтвердить приемлемую чувствительность даже у недементных пожилых. Можно предположить, что для получения результатов, верно отражающих клиническую реальность, проводить тестирование должен был специалист, проводивший предварительную оценку.

В работе McCann J.J., et al., 1997 [160] было показано, что непосредственно наблюдавший специалист и информант с одинаковой эффективностью выявляли имеющиеся расстройства (не только тревожные), но при этом частоту расстройств они оценивали по-разному. Это объясняло необходимость пересмотра критериев оценки частоты изучаемых явлений.

Ещё одной ошибкой является некорректное применение хорошо известных инструментов, созданных для работы в общей практике, но применяемых для оценки тревоги у дементных пожилых, в частности, использование популярных самоопросников Goldberg Anxiety and Depression Scale (GADS) [191] или The Pain Anxiety Symptoms Scale - PASS (McCracken L.M., et al., 1992-2002 [329; 330]), который использовали Tsatali M., et al., 2014 [186] при изучении тревоги у больных БА.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) считается эффективным и точным инструментом измерения тяжести тревожного синдрома (Hamilton M., 1959 [260]). Шкала создавалась для оценки разных сторон тревожного состояния до начала, в процессе и после завершения терапии. Подход, реализованный в HAM-A, неприменим для пожилых, страдающих слабоумием [204], так как оценка во многом должна основываться на субъективных жалобах, и на том, что может отметить у себя обследуемый. В этих случаях её корректное использование невозможно из-за утраты больными способности к инсайту и самоотчету.

Часто применяемый самоопросник Goldberg Anxiety Quiz, сделанный на основе GADS [191], применяется без учёта когнитивного статуса обследуемых. Шкала тревоги The Worry Scale (LaBarge E. 1993 [300]), предназначенная для оценки тревоги при начальной БА, предусматривает самоотчет, включает оценку явлений, связь которых с тревогой необязательна, например, реакцию больного на происходящие с ним изменения. Diefenbach G.J. et al., 2014 [202] и Bakkane B.A., et al., 2016 [460] считают, что Geriatric Anxiety Inventory (GAI) [197] приемлема для людей с когнитивным снижением, у которых тревожные симптомы определено связаны с когнитивным статусом, хотя

общепринятых критериев такой категории тревожных расстройств в настоящее время нет.

Шкалы для оценки НПР у дементных: ШОПС, NPI, ВЕНАВЕ-AD,

В то же время, имеется достаточное количество шкал, оценивающих широкий спектр некогнитивных расстройств при деменциях позднего возраста (Rosen W.G. et al., 1984, [437]; Levin H.S., et al., 1987 [487], Букатина Е.Е. с соавт., 1992 [11]; Cummings J.L., et al., 1994 [488]; Reisberg B. Et al., 1996 [423], но они либо не подходят для скрининга тревоги [11], либо оценивают ее в отрыве от других, связанных с ней, расстройств [423; 488]. С помощью подобных шкал можно выявить позитивные и негативные симптомы, оценить степень их дезадаптирующего влияния, но ни одна из них не позволяет оценить остроту состояния и учесть сложные взаимосвязи между тревожным комплексом и вторичными по отношению к нему симптомами.

В шкале ADAS-noncog (Rosen W.G., et al., 1984 [437]) можно выделить четыре симптома, связанных с тревогой: блуждания, общее двигательное беспокойство, рассеянность, изменение аппетита.

Шкала Букатиной Е.Е. с соавт., 1994 [11] – редкий случай, когда инструмент, созданный отечественными геронтопсихиатрами, был валидизирован, правда, лишь в той его части, которая касается когнитивных расстройств [16]. Она позволяла проводить скрининг и замеры симптомов, связанных с тревогой: нарушения концентрации внимания, раздражительности, беспокойства.

ВЕНАВЕ–AD (Reisberg B. et al., 1996 [423]) позволяет улавливать и оценивать беспокойство и тревогу при БА, как генерализованную, так и фиксированную, а также страхи (например, страх оставаться одному или страх перед выполнением повседневных дел), блуждания или повторяющие бесцельные действия, например, собирание, перекладывание вещей.

Шкала РВА была разработана Craufurd D. et al., 2001 [168] для оценки немоторных расстройств при ХГ. Тревогу и возбудимость авторы обнаруживали в половине случаев. В перечне расстройств тревога и связанная с ней

раздражительность в первой (расширенной версии шкалы PBA-HD) расположены на втором месте после депрессивных симптомов. В краткой версии PBA-S, на третьем и четвертом, после депрессивности и суицидальности.

Наиболее часто применяемой в Европе шкалой (по данным Paulino Ramirez Diaz S. et al., 2005 [486]), позволяющей оценивать тревожные симптомы (помимо других НПР) при деменции, является NPI [488]. Данный инструмент высоко оценивается специалистами [28; 91], применяется в виде адаптированных русскоязычных вариантов, которые, как и версии указанных выше других шкал, в России пока не валидизированы.

Специализированные шкалы оценки тревоги

Если же говорить о современных специальных узконаправленных шкалах, то их пока немного. При создании RAID [472] за основу была принята HAM-A, круг источников информации был расширен, но при этом не было возможности для отдельной оценки соматической и психической тревоги. Суждения о выраженности, основанные на принципе «больше/меньше», делали такой подход слишком субъективным. Принимаемый в расчёт 2-х недельный период ретроспективной оценки не позволял своевременно улавливать происходящие изменения тревожного состояния. Тем не менее, по мнению Snow A.L., et al., 2012 [402] RAID является лучшей психометрической шкалой для оценки тревоги при деменции. По их данным она показала хорошую внутреннюю согласованность и удобна даже для тех, у кого нет клинического опыта. В настоящее время она применяется достаточно широко [367].

The anxiety in cognitive impairment and dementia scales - ACID (Gerolimatos L.A., et al., 2015) [196] создавалась и апробировалась на группах, включающих как дементных, так и недементных больных, что заставляет сомневаться в валидности этого инструмента. Ожидалось, что его смогут использовать рейтеры, не имеющие специальной клинической подготовки. Инструмент не рассчитан на охват всех сторон психического статуса и не позволяет разделять расстройства на ведущие и второстепенные.

И RAID, и ACID отличаются избыточной чувствительностью, недостаточной конструктивной валидностью и позволяют оценивать тяжесть тревоги лишь приблизительно.

1.8. Лечение тревоги и тревожных состояний

Принципы и правила лечения тревоги при деменции (в числе прочих НПР) были подробно рассмотрены и изложены в целом ряде руководств и обобщающих работ (Class C.A., et al., 1997 [144], Becker D., et al., 1997 [103], Krasucki C., et al., 1999 [295], Alexopoulos G.S., et al., 2005 [477]). Акценты и терапевтические подходы, предлагавшиеся авторами, отражали направления научных исследований в этой области.

Общие принципы лечения тревоги и ведения больных

Cummings J.L., et al., 1998 [169] указывали на некоторые важные обстоятельства, которые следует учитывать при выборе и оценке терапии тревоги (и других НПР). Речь шла о необходимости учета разного исходного уровня расстройств, трудностях в предсказании ожидаемого эффекта терапии, о зависимости результата лечения от того, на какой стадии заболевания это лечение проводится, а также большом значении сопутствующей терапии и наличия соматической отягощенности.

Holm A., et al., 1999 [490] считали, что для каждого больного надо разрабатывать индивидуальный план лечения. Общее мнение, касающееся дозировок, сводилось к тому, что начинать лечение следовало с малых доз и повышать их медленно (Kaufman D., 2002 [285], Rayner A.V., et al., 2006 [418]). Также рекомендовалось при подборе схемы лечения сделать так, чтобы в каждом эпизоде коррекции изменения касались какого-либо одного препарата [285]. В процессе поддерживающего лечения рекомендовалось устраивать так называемые лекарственные каникулы и пытаться, по возможности, с некоторой регулярностью снижать дозы (Lesseig D.Z. 1998 [315]).

Там, где требовалось продолжительное лечение, можно было рассчитывать на формирование развернутых терапевтических отношений, если у пациента в

достаточной степени были сохранены речевые функции (Williams C.L., et al., 1999 [529]).

Так как по мнению Eustace A. et al., 2002 [54] тревога при деменциях являлась почти постоянным расстройством, это следовало учитывать при разработке терапевтической стратегии. В некоторых случаях тревога, как и другие некогнитивные расстройства, проходила самостоятельно, по данным Starkstein S.E., et al., 2005 [451], в среднем через 17 месяцев, также о спонтанных ремиссиях писали Cummings J.L., et al., 1998 [169].

Разработка алгоритма

Некоторые авторы продолжали разрабатывать алгоритм психофармакотерапии тревоги при деменции. По мнению Kaufer D., 2002 [285] для правильного терапевтического выбора необходимо было выделять главные расстройства, учитывая иерархию расстройств, и направлять усилия в первую очередь именно на эти расстройства. При этом одновременно следовало учитывать ту нагрузку на сиделку, которая была связана с тем или иным НПП.

Например, по мнению Cazas A., et al., 1989 [134] тревога должна быть ближайшей терапевтической мишенью, и предлагаемый авторами порядок терапевтических целей выглядит следующим образом: тревога – агитация – депрессия - расстройства памяти. Стратегию лечения, по их мнению, определяет стадия болезни.

Лечение боли – лечение тревоги

При лечении острой тревоги следует обращать внимание на ее возможные соматические причины [308], например, Hall-Lord M.L., et al., 2003 [225] указывают на такую частую причину тревоги как боль. Известно, что хроническая боль является частой причиной беспокойства и тревоги больных, а при умеренном характере боли пациенты не говорят о ней, но становятся тревожными и раздражительными. Поэтому в ряде случаев, по мнению Pieper M.J., et al., 2013 [278], противотревожное лечение сводится к лечению боли.

Weiner D.K., et al., 2001 [526] предлагали лечить боль, как одну из причин тревоги у дементных, анальгетиками, трициклическими антидепрессантами и

антиконвульсантами, предварительно попытавшись установить или исключить соматическую причину. Tsatali M., et al., 2014 [186] считали, что выявление боли, как единственной причины беспокойства и тревоги, остается диагностической проблемой, поэтому дементные пожилые получают меньше лекарств от боли, чем недементные. Edlund A., et al., 2007 [459], разрабатывая схемы лечения делириев у пожилых, особо подчеркивали роль анальгезии, которая была обязательной в случае, если у больного была деменция.

Лечение тревожной ажитации

Как указывали Lantz M.S., et al., 1996 [304], изученных терапевтических подходов и контролируемых исследований при лечении ажитации немного. Обычно наблюдения ведутся на малых группах, при этом в разных исследовательских проектах используются разные (и часто несопоставимые) диагностические критерии и критерии эффективности.

По мнению большинства авторов, алгоритм лечения тревожной ажитации обязательно включает в себя стационарирование. Его считали необходимым Cazas A. et al., 1989 [134]. Wakey A.A., et al., 1997 [375] подчеркивали, что психиатрическая госпитализация может улучшить общее функционирование и качество жизни даже очень ослабленных больных. В стационарных условиях лечение ажитации, как считал Kaufer D., 2002 [285], должно проводиться антипсихотиками, антиконвульсантами, антидепрессантами и препаратами седативного спектра из разных фармакологических групп.

Антипсихотики

Coormans R.T., et al., 1993 [510] установили, что в условиях пансионата для ветеранов 75% дементных пожилых получали психотропные препараты. Авторы, так же, как Barnes R., et al., 1982 [218] и Mendez M.F., et al., 1990 [400] до них, выявили, что преимущественно это были нейролептики. Elmstahl S. et al., 1998 [110] установили, что больные деменцией, находящиеся в домашних условиях, получали нейролептики в 40% случаев. Snowden M. et al., 2003 [447] указывали на то, что, несмотря на федеральные ограничения, налагаемые на применение антипсихотиков, эти препараты широко применяется в силу их

высокой эффективности. Приблизительно о том же писали и другие авторы, которые признавали, что нейролептики остаются основными лекарствами при лечении тревожного возбуждения, в том числе, как было указано в работе Draper B., et al., 2000 [133], и того, которое сопровождается криками.

По мнению Banazak D.A., 1996 [98] антипсихотики следует применять тогда, когда поведенческие подходы и воздействие средой не помогли, когда поведение является угрожающим для окружающих или самого пациента. При этом автор призывает обращать внимание на то, насколько верно квалифицированы эти отклонения в поведении, и позволяют ли данные, отраженные в медицинской документации, с полной уверенностью считать, что назначение нейролептиков будет наиболее адекватным в каждом рассматриваемом случае.

Типичные антипсихотики

Типичные антипсихотики изучены лучше других. Но по отношению к большинству из них уже давно появилась и сохраняется понятная насторожённость, так как препараты этого класса вызывают клинически значимую седацию, а также ряд нежелательных неврологических и холинэргических эффектов. Многие исследователи считают, что нейролептики являются препаратами первой линии при лечении психотической тревоги [194; 261; 411; 416], а также высоко эффективны при непсихотических тревожных расстройствах [287]. В руководстве Alexopoulos G.S., et al., 2004 [512] им также отводится важное место в противотревожной терапии.

Lancot K.L., et al., 1998 [216] сравнивали эффективность низко-, средне- и высокопотентных нейролептиков и показали, что при деменции нейролептики, как успокаивающие средства, значительно превосходили плацебо, но их уровень эффективности соотносился с уровнем нежелательных явлений (НЯ). Наиболее широко в то время применялся тиоридазин в силу мягкости производимого им лечебного эффекта [433].

Nemels M.E., et al., 2001 [147] отдавали предпочтение типичным нейролептикам, считая, что по эффективности они превосходили атипичные. К

тому же, последние при некоторых преимуществах перед типичными, нуждались в проверке широкой практикой, и авторы писали о необходимости продолжать накапливать убедительные данные относительно их безопасности.

Целесообразность применения низкопотентных нейролептиков, как успокаивающих средств при деменции обосновывали Rainer M.K., et al. [452] в работе 2005 года.

Атипичные антипсихотики

С введением в практику атипичных антипсихотиков многие исследователи увидели в них альтернативу конвенциональным нейролептикам [265; 285; 287; 308; 453; 515], так как предполагалось, что у новой группы препаратов меньше спектр и выраженность НЯ и шире терапевтическое окно [174; 429].

Наибольшее число работ посвящено **рисперидону**. Первоначально показаниями для его применения считались преимущественно тяжелые, главным образом психотические расстройства, в том числе и тревожная ажитация (Irizarry M.C., et al., 1999 [257], Rainer M.K., et al., 2005 [452], Lolk A. et al., 2006 [322]). Но в последующем появились работы, в которых было показано, что он эффективно подавлял тревогу и фобии (Onor M.L., et al., 2007 [150]). С самого начала его применения у больных с деменцией и тревогой, его эффективность была очевидной более чем в 80% случаев (Goldberg R.J., et al., 1997 [251]), так как успокоение больных наступало не только на средних, но и на малых дозах. О хорошей переносимости рисперидона людьми старшего возраста писали Barcia D. et al., 1999 [430] и Onor M.L., et al., 2007 [150]. Обычно НЯ возникали в том случае, если, как установили Irizarry M.C., et al., 1999 [431], лечение длилось долго и сочеталось с СИОЗС. Имеются немногочисленные работы, в которых отмечают негативные последствия использования рисперидона, в частности Lolk A. et al., 2006 [322] выявили, что рисперидон мог повышать риск инсульта, а Aalten P. et al., 2003 [113] отмечали усиление паркинсонизма при ДТЛ.

После первых результатов успешного применения при шизофрении другого атипичного нейролептика – оланзапина – предпринимались попытки использовать его в качестве антибредового и седативного при лечении НПР и

тревоги при нейродегенеративных заболеваниях. Kennedy J.S., et al., 2001 [53] указывали на его эффективность при лечении тревоги у этих больных, считая, что это обусловлено широким спектром рецепторов, на которые он может влиять. Stoppe G. et al., 1999 [453] считали целесообразным применять его при лечении тревоги при БП. Lolk A. et al., 2006 [322], Goodnick P.J., et al., 2001 [252] считали его эффективным при агрессии и тревоге, независимо от типа деменции. Оланзапин был относительно безопасен при кратковременном внутримышечном введении даже по сравнению с плацебо в тех случаях, когда его применяли для купирования психотической тревоги при разных деменциях [158]. Соматическиотягощенные пациенты тоже хорошо переносили оланзапин. В дозе 2,5 мг удавалось успокоить больных, и сомноленция, постуральная гипотензия не достигали степени клинической значимости [105]. Но все же оланзапин усиливал паркинсонизм при ДТЛ [113] и повышал риск инсульта у людей, предрасположенных к этому (Lolk A. et al., 2006 [322]).

Хороший противотревожный эффект был выявлен у амисульприда, который редуцировал ажитацию при БА в дозе 200 мг в день, не ухудшая при этом когнитивных и моторных функций на протяжении 12 недель лечения (Mauri M. et al., 2006 [66]), но широкого применения в геронтопсихиатрической практике он не нашел.

Тиаприд также рассматривался как противотревожный препарат у пациентов старшего возраста. Первая работа отечественных авторов (Букатина Е.Е. с соавт., 1994 [12]) не выявила у него противотревожной активности у этой категории больных при лечении хронической тревоге. Но в последующем появился ряд работ, подтверждающих его способность купировать психотическую тревогу у больных с деменцией [20; 206; 267; 435].

Удовлетворительная противотревожная активность при деменциях была выявлена у кветиапина (Savaskan E. et al., 2006 [505], Колыхалов И.В., 2017 [28]).

Сравнительные характеристики антипсихотиков

По данным Davis J.M., 1974 [175] разные нейролептики имеют сходную эффективность, которая во многом зависит от дозы, а успех лечения в целом - от

спектра НЯ и определяемого практикой уровня отказов. Безопасность атипичных нейролептиков всегда считалась относительной и подвергалась сомнению. Согласно данным Martin H., et al., 2003 [439] уровень НЯ при лечении рисперидоном и оланзапином был низким только на малых дозах. Frenchman I.B., et al., 1997 [238] изучали безопасность антипсихотиков разных поколений, сравнивая рисперидон с галоперидолом и тиоридазином. В группе из 186 человек эти препараты, используемые в эквивалентных дозах, показали сходную эффективность и безопасность. Кроме того, был отмечен относительно невысокий уровень НЯ при лечении тиоридазином. В последующем Kirchner V. et al., 2001 [289], проведя метаанализ данных об эффективности тиоридазина при деменции, отмечали, что его противотревожная активность у этих больных была выше, чему диазепаму, что позволило авторам считать тиоридазин лучшим анксиолитиком при деменции.

Антидепрессанты

Широкое применение антидепрессантов в геронтопсихиатрической практике, по мнению Moretti R. et al., 2002 [185], объясняется их способностью подавлять у больных тревогу, облегчая тем самым уход. В случаях деменции они часто эффективны и тогда, когда депрессия лишь предполагается [322]. Поэтому Kessing L.V., et al., 2006 [286] в круг показаний для их применения у этих больных включили депрессию и тревогу.

Следуя сложившейся практике, большинство исследователей, за небольшим исключением (Hanagasi H.A., et al., 2005 [261]), старались не использовать трициклические антидепрессанты из-за присущих последним выраженных холинолитических свойств [287]. На смену высокоэффективным, но, как считалось, плохо переносимым трициклическим антидепрессантам пришли СИОЗС.

СИОЗС

Umbricht D.S., 2000 [509] высказывал предположение, что агитация, как частая форма психотической тревоги при деменции, развивается при снижении функции серотонинэргической системы. Lanctot K.L., et al., 2001 [303] считали,

что через серотонинэргическую систему можно действовать на другие нейромедиаторные системы, что особенно важно при деменциях разного типа, т.к. это открывает дополнительные терапевтические возможности. Olafsson K. et al., 1992 [231], Karlsson I., 1996 [282], Kieszek S., 1999 [287], Pancrazi M.P., et al., 2005 [378] считали, что некоторые СИОЗС могут быть полезны для лечения тревоги и связанных с ней расстройств, в частности циталопрам (данные Nyth A.L., et al., 1990 [370] и Ragneskog H., et al., 1996 [323]), или пароксетин, эффективность которого при тревоге и повторяющихся действиях у больных с ДТЛ отмечали Chow T.W., et al., 2002 [355] и в последующем Ikeda M., 2005 [272].

Примечательные результаты были получены Ulfvarson W.H., et al., 2003 [163], которые лечили пациентов с различными НПР более 6 месяцев и пришли к выводу, что если в клинике нет симптомов тревоги или депрессии, то лечение СИОЗС следует прекратить, т.к. на другие НПР эти препараты не действовали.

Есть данные, хотя их немного, что применение СИОЗС должно проводиться с учётом того, что некоторые из них (сертралин) могут индуцировать моторные симптомы паркинсонизма [395], а по некоторым данным (Petrasca G.M., et al., 2001[382]) эффективность флуоксетина при лечении тревожно-депрессивных состояний, развивающихся в рамках БА, сопоставима с таковой у плацебо. Lebert F., 2003 [309] считал, что флуоксетин и пароксетин ингибируют метаболизм антихолинэстеразных средств, чего следует избегать, поэтому рекомендовал в качестве противотревожного препарата тразодон, что согласовывалось с более ранними исследованиями Kieszek S., 1999 [287], который, помимо этого, как и Raji M.A. et al., 2001 [413] и Сроссо Е.А., et al., 2017 [383], отмечал хорошую противотревожную эффективность другого антидепрессанта - мirtазапина.

Ингибиторы МАО

На возможность применения ингибиторов МАО, в частности, селегилина (Selegiline®) для лечения тревоги и когнитивных расстройств при БА указывали Tolbert S.R., et al., 1996 [500] и Yamada M. et al., 2004 [534]. Ранее об этом писали Goad D.L., et al., 1991 [496], которые свое окончательное суждение выводили из общего клинического впечатления, не подтверждавшегося при психометрической

оценке. Другим слабым местом указанного исследования было то, что в него были включены только 5 человек. Virks J. et al., 2003 [123] в своей работе попытались воспроизвести подобный результат, но безуспешно, что позволило сделать им сделать вывод о неэффективности селегилина при БА. Неоднозначность имеющихся результатов пока не позволяет полностью исключить возможность лечения тревоги этим препаратом при деменциях разного типа.

Нормотимики и противозиплентические средства

Лекарственные средства из других групп, в первую очередь нормотимики, тоже могут помочь таким больным [287; 311] но, как и в 1998 году, после работ Tariot P.N., et al., 1998 [217], данных об этом, подтвержденных клиническим опытом, недостаточно.

Практическое значение вальпроатов, как противотревожных препаратов при деменции изучалось многими. Fahs H. et al., 1999 [71] полагая, что под маской агрессии скрывается тревога и аффективные расстройства, объясняли возможную эффективность вальпроатов их анксиолитическими свойствами и предлагали использовать эти препараты для того, чтобы избежать сомноленции и, возможно, связанной с нейролептиками спутанности. Davis L.L., et al., 2000 [159] тоже считали, что вальпроатом можно лечить тревогу и ряд других расстройств и полагали, что им можно будет заменить нейролептики и карбамазепин, которые широко используются с этими же целями.

Некоторое число работ было направлено на изучение противотревожной активности габапентина [243; 266] в том числе и в тех случаях, когда тревога не поддавалась лечению нейролептиками [336].

Ингибиторы холинэстеразы

У разных ингибиторов холинэстеразы профиль ответа может быть различным, некоторые из них эффективны не только в отношении галлюцинаций [272] и апатии, но также тревоги и других НПР [68].

Cummings J.L. et al., 2000 [170] пытались объяснить психотропную активность этой группы препаратов, предполагая, что их терапевтический эффект

достигим путем воздействия на лимбические холинэргические структуры. Этой же гипотезы придерживались Lacomblez L., 1998 [301], Levy M.L., et al., 1999 [317], Lebert F. et al., 2000 [308], Kaufer D., 2002 [285], Burn D.J. et al., 2003 [130], Grossberg G.T., 2003 [256], Hanagasi H.A. et al., 2005 [261]. Но до сих пор, как это отмечалось Rabins P.V. [411] еще в 1996 году, контролируемых исследований противотревожной и/или антипсихотической эффективности антидементных препаратов явно недостаточно.

Галантамин

Галантамин – один из давно используемых антидементных препаратов (выделен в 1951г.), анксиолитическая активность которого интересовала некоторых исследователей. Herrmann N. et al., 2005 [244] выявили, что у принимавших галантамин тревога была менее выраженной, чем в группе принимавших плацебо. Но в целом определенности в этом вопросе нет, т.к., например, в работе Corbo J.M., et al., 2013 с соавт. [165] было показано, что на фоне приёма галантамина у пациента появлялись тревога и ночные кошмары, которые исчезали после отмены препарата.

Такрин

Гораздо шире исследовался такрин (цит. по [15]). На фоне его приёма уменьшалась не только апатия, но также блуждания и тревога [284]. Его гепатотоксичность была главным препятствием для более широкого применения и главной причиной, заставлявшей искать препараты с менее выраженными НЯ.

Ипидакрин

В этом смысле перспективными стали бы исследования противотревожной активности ипидакрин, работы по изучению которого были начаты в конце 80-х и прекращены в 90-х годах прошлого века [3; 9; 10; 13; 14].

Донепезил

Большинство работ по изучению терапевтических эффектов донепезила были направлены на исследование его антидементных свойств [211; 434]. Одним из результатов этого был вывод о том, что у респондеров (таких было около 30% по данным Tanaka M. et al., 2004 [386] и до 41% по данным Mega M.S. et al., 1999 [495]) уменьшалась тревога (Gauthier S. et al., 2002 [219]). Но и здесь нельзя

забывать об ограничениях его применения, т.к. по мнению Chow T.W., et al., 2002 [355] донепезил не подходил для лечения НПР при БП и ДТЛ.

Ривастигмин

Эффективность ривастигмина, как препарата, предотвращающего и даже способствующего редукции НПР и тревоги, главным образом при БА, отмечали многие исследователи [213; 230; 389; 436]. Неплохие результаты давало сочетание приёма ривастигмина с интенсивным когнитивным тренингом [126], причем улучшалась не столько память, сколько навыки [154; 359], то есть, эффективность ривастигмина, как препарата, уменьшающего тревогу, оценить было трудно. Необходимость изучения его свойств в контролируемых исследованиях отмечали Rösler M. et al., 1998 [214]. Кроме того, следует отметить НЯ, связанные с ним. В частности, Richard I.H. et al., 2002 [532] считали, что ривастигмин увеличивал диспропорцию между холинэргическим и дофаминэргическим влияниями, и при БП это приводило к ухудшению моторных функций и усилению тревоги.

Метрифонат

Возможное нормализующее влияние метрифоната на тревогу изучалось в нескольких исследованиях (Morris J.C., et al., 1998 [332], Raskind M.A., et al., 1999 [476], Cummings J.L., et al., 2001 [220]). В целом отмечая его положительный эффект, авторы не смогли с уверенностью рекомендовать его в качестве основного или вспомогательного противотревожного средства при деменциях.

Нерешенные проблемы лечения ингибиторами АХЭС

Кроме того, по некоторым данным монотерапия ингибиторами АХЭ может привести к усилению тревоги и депрессии у пожилых с деменцией [279]. Безопасность этих препаратов тоже нуждается в дальнейшем изучении, если учесть, что лечение ингибиторами холинэстеразы может повысить риск аритмий [121] или вызывать спектр иных НЯ, описанных при использовании такрина.

Препараты из других групп с предполагаемым противотревожным действием

Возможность воздействия на мускариновые рецепторы с целью редукции тревоги изучались Vodick N.C., et al., 1997 [215] с использованием ксаномелина

(Xanomeline, LY-246,708; Lumeron, Memcor), но без обнадеживающих результатов.

Ladostigil – избирательный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы и моноаминооксидазы А в мозгу изучали Weinstock M. et al., 2006 [302]. Им удалось выявить у него не только антидепрессивный, но и анксиолитический эффект, пока, правда, только в опытах на животных.

Работ, в которых изучалась бы противотревожная эффективность мемантина также недостаточно [28; 331], несмотря на широкое применение этого препарата в геронтопсихиатрической практике последних лет.

Есть единичные работы, подтверждающие, что пропранолол может уменьшать ажитацию/агрессию и тревогу при деменции [396].

До сих пор мало работ, в которых оценивается анксиолитическая способность бромазепама и буспирона [164; 306].

Ротигодин [438] и леводопа [515] могут помочь при появлении вторичной тревоги, возникающей при БП в результате снижения эффекта противопаркинсонических препаратов.

Противотревожные свойства Гинкго билоба недостаточно ясны и, по мнению Birks J. et al., 2002 [122] для их изучения нужны исследования большего объема.

Бензодиазепины долгое время считались препаратами выбора для лечения тревоги у всех пожилых, в том числе и при деменции [325; 419]. Исследования, проводимые в конце 90-х годов, подтверждали хорошую переносимость клоназепама у пожилых, доказанную как в проспективных, так и в ретроспективных исследованиях (Calkin P.A., et al., 1997 [501] и Kieszek S., 1999 [287]). Но уже к 2006 году их эффективность стала подвергаться сомнению, а новых исследований в этой области было мало [322], что было связано, возможно, с частыми НЯ и риском бензодиазепиновой зависимости [414].

Основные подходы при лечении тревоги в старшей возрастной группе

Rangaraj J. et al., 2006 [414] считают, что противотревожная терапия у пожилых должна проводиться по тем же правилам, как и для других возрастных групп: включать анксиолитики, антидепрессанты и когнитивную терапию.

Mintzer J.E. et al., 1997 [210] придавали большое значение терапевтической роли короткой и частичной госпитализации дементных, что позволяло быстро уменьшить их агрессивность и тревогу.

Narang P.K., et al., 1986 [341] считали, что при деменции особое терапевтическое значение имеет купирование тревоги, которое следует проводить одновременно или сразу же после назначения гипнотиков, т.е. после нормализации ночного сна.

Постепенно в лечении тревоги у больных с деменцией сложилось два подхода. Представители первого из них высказывались за сочетание антипсихотиков с антидепрессантами и антиконвульсантами (Narayan M. et al., 1997 [342], Reichman W.E., 2000 [422], Garner K. et al., 2015 [246]). Их оппоненты выступали против полипрагмазии (Elmstahl S., 1998 [110]) и считали, что следует ограничиваться гипнотиками, анксиолитиками или антидепрессантами (Holmquist I.V. et al., 2003 [268], Nygaard H.A., et al., 2004 [368]).

Некоторые представители первого направления считали, что при лечении тревоги у дементных главное значение имеет не столько тип нейролептика, сколько доза. В частности, Neil W. et al., 2003 [344] и Ikeda M., 2005 [272] указывали, что типичные и атипичные нейролептики имеют сопоставимые по тяжести НЯ, поэтому практическое значение имеют не столько то, к какому классу относится нейролептики, а то, насколько малые дозы способны удерживать тревогу на приемлемом уровне, чтобы дать возможность дожидаться их лечебного действия, обусловленного разными причинами.

И те, и другие, пытаясь избежать нежелательных побочных явлений, старались использовать новейшие препараты [27; 198; 265; 373] возлагая на них, как справедливо отмечали Street J.S. et al., 2000 [373] большие и не всегда оправданные надежды.

Нелекарственные методы

Основания для нелекарственной терапии очерчены недостаточно четко, поэтому их эффективность сложно оценить. Например, Feinberg M.V., et al., 1998 [226] предлагали применять их везде, где это возможно. Эту точку зрения поддерживали Lehninger F.W., et al., 1998 [310], которые считали, что соотношение риска и выгоды от применения психотропных препаратов у дементных ниже, чем в популяции, поэтому всегда следует рассматривать нефармакологические стратегии, а Hogan D.B. et al., 2008 [199] и McClive-Reed K.P., et al., 2011 [328] считали, что их надо рассматривать в первую очередь. Matteson M.A., et al., 1996 [327] утверждали, что даже лекарства не так эффективны в борьбе с блужданиями, как создание благоприятной среды. Uhde W.H., et al., 2000 [508] говорили о необходимости дополнять фармакотерапию с терапией средой. Bartels S.J., et al., 2002 [223] считали перспективной методику, включающую систему напоминаний и обучения дементных при организации ухода за ними. Stanley M.A., et al., 2013 [493] рекомендовали психотерапию для дементных. Kim E.J., et al., 1999 [288] рассматривали телесно ориентированные методики как позволяющие снижать уровень тревоги при деменциях.

Viggo Hansen N. et al., 2006 [520] предлагали лечить тревогу «сообщением и прикосновением». Для оценки эффективности этого метода при деменции были проведены два рандомизированных контролируемых исследования (сравнивалась с эффективностью других методов), в рамках которых учитывались разные аспекты ухода и лечения. Эффективность метода не была доказана, но и НЯ при этом не отмечалось, что заставило авторов высказаться за продолжение исследований для выяснения ожидаемых выгод от такого лечения.

Barquilla Ávila C. et al., 2015 [99] рекомендовали массаж для тревожных дементных. В тех случаях, когда лекарственное лечение затруднено, DeSantis J. et al., 1997 [189] рекомендовали предохраняющее от падения подвязывание больных, в котором нуждаются, по их мнению, около 27%. Rodríguez-Mansilla J.,

et al., 2015 [475] считали, что акупунктура и прессура могут облегчить боль и тревогу, если их проводить не менее трех месяцев подряд.

Если Koder D.A. [292] в 1998 году имел основания утверждать, что когнитивно-поведенческая терапия помогает при деменции с тревогой, а Howorth P., et al., 2003 [269] выделили ряд факторов, помогающих дементным частично осознать имеющиеся у них проблемы, то в 2015 году Orgeta V. et al., 2015 [275] пришли к выводу, что когнитивная терапия, даже с элементами стимуляции не улучшает когниции или качество жизни дементных и не улучшает физическое и ментальное здоровье сиделок. Как показала практика авторов, большинство из них не проходят рекомендуемого числа сессий.

С 1998 проводились исследования эффективности музыкотерапии тревоги при деменции [221; 299; 456; 462]. Эффект от этого или был слабо выражен, или выражен умеренно, исчезая через 4 недели после прекращения терапии (Svansdottir H.V. et al., 2006 [457]). Guetin S. et al., 2009 [273] пробовали оценить эффект не только клинически, но и психометрически (с помощью шкалы тревоги Гамильтона). Немногочисленность группы (всего 5 человек) говорила об ограниченной применимости метода, а рекомендуемая продолжительность в 44 сессии - о слабом отличии лечебного метода от обычной организации комфортной среды для больных.

Lyketsos C.G., et al., 1999 [58] рекомендовали проводить светотерапию тем тревожным больным, у которых был нарушен циркадный ритм. Это приводило к некоторому успокоению и улучшению ночного сна.

Peak J.S., et al., 2002 [379] предложили применять терапию, симулирующую присутствие - Simulated Presence Therapy (SPT), которая снижала уровень тревоги и меняла поведение. Полученные данные были неоднозначными, т.к. при том, что у четверых пациентов она была эффективна, у других четверых ответ был не таким ясным.

Cheston R. et al., 2003 [140] пытались выяснить эффективность психотерапии тревоги у дементных. Хотя лечение длилось 10 недель, различия в

интенсивности тревоги, измеряемой с помощью RAID, так и не достигли статистической значимости.

Putman L. et al., 2007 [407] отстаивали концепцию рекреации тревожных больных. В условиях интерната больных пытались социализировать, уменьшали лекарственную коррекцию, улучшали окружающую среду. Редукция ажитации и тревоги была заметной.

Chou Y.C., et al., 2008 [143] использовали индивидуальную терапию, основанную на воспоминаниях. Было установлено, что, судя по общему клиническому впечатлению, восемь терапевтических сессий, проводимых дважды в неделю по 30 минут, позволяли снизить уровень тревоги.

Когнитивно-бихевиоральную терапию тревоги при деменции применяли Paukert A.L., et al., 2013 [492], Spector A. et al., 2015 [155], Charlesworth G. et al., 2015 [152], с умеренной или минимальной эффективностью. Еще один когнитивно ориентированный метод психотерапии – когнитивная реабилитация Clare L. et al., 2003 [153] – будучи трудоемким, оказался малоэффективным в случаях клинически явной тревоги, и скорее имел профилактическую, чем терапевтическую направленность.

Методики, включающие мультисенсорную стимуляцию, применялись, преимущественно, при тяжелой деменции (Sánchez A. et al., 2016 [157]), но даже сочетание ее с терапией воспоминаниями и легкой физической активностью (Сонас) не улучшало ни один из показателей, в том числе не уменьшало и тревожности больных Hutson C. et al., 2014 [449].

Одно из возможных направлений – психообразовательный тренинг сиделок, который по мнению Haupt M., et al., 2000 [274] позволял уменьшить ажитацию и тревогу у дементных, хотя, по мнению Weiner M.F., et al., 2002 [361] обучение сиделок не уменьшало объемов и интенсивности психотропной терапии тревоги при деменции.

1.9. Проблемы изучения тревоги

Недооценка исследователями нейropsychиатрических аспектов дегенеративных заболеваний отмечалась Cummings J.L et al., 1996 с соавт [356]. Известно, что тревожные состояния у пожилых изучены хуже, чем другие НПР, такие, например, как депрессия (Rozzini L., et al., 2009 [86]). Это находит отражение в большинстве работ, посвященных клинике и лечению слабоумия, где, помимо депрессии, все внимание уделяется агрессии, бреду и галлюцинациям, но не тревоге и ее производным (Kunik M.E., et al., 1999 [111]).

Тревога при деменции нередко остаётся неотмеченной или квалифицируется лишь как попутно возникающее расстройство. Это зависит от рабочей концепции или теоретических оснований, которых придерживается исследователь. Например, состояние оценивается по наиболее яркому симптому или симптому, представляющему наибольшую социальную или медицинскую значимость, или опасность. Так бывает при развитии «спутанности», бреда или депрессии, когда выделяется главная причина обращения к психиатру, и в дальнейшем тревожные симптомы остаются вне фокуса внимания исследователя, который, как можно предположить, в таких случаях не расценивает тревожные симптомы как клинически значимые [464].

Во многих работах последних лет указывается на трудности, возникающие при выявлении тревоги у пожилых с когнитивными расстройствами разной степени выраженности. По мнению исследователей, отчасти это объясняется тем, что больным трудно узнать и идентифицировать собственную тревогу [44; 92; 178; 364; 397], а также по той причине, что симптомы тревоги во многом сходны с симптомами тех или иных соматических расстройств, число которых с возрастом увеличивается (Clément J.P., et al., 2006 [146]).

Katona C., 2000 [283], Ryu S.H. et al., [381] Drageset J., et al., 2013 [208] пишут о том, что вопросы диагностики и лечения тревоги, как и других НПР, у пожилых недостаточно разработаны. Тем более, как отмечает Moretti R. et al., 2006 [105], для случаев деменций разного типа, еще мало работ, где даются четкие диагностические определения и лечебные рекомендации.

Одни авторы отмечают нарастающее непонимание больными степени имеющегося у них когнитивного дефицита и утрату ими способности оценивать выраженность имеющихся у них тревожных переживаний [64; 519]. Деменция - одна из самых частых причин (в 25% случаев), затрудняющих участие обследуемых старшего возраста в исследованиях тревожных расстройств [404].

Согласно другой точке зрения больные с мягкой и умеренной деменцией способны отмечать у себя тревогу (Bradford A. et al., 2013 [161]). По данным Hynninen M.J., et al., 2012 [479] половина их пациентов могла сама говорить о периодической тревоге. В известной мере способность к инсайту сохраняется при подкорковой деменции, например, пациенты с ДТЛ отмечали имеющуюся у них тревогу чаще, чем при БА [479].

Большое количество работ нацелено на выявление какой-либо связи НПР со стадией деменции (Lam L.C., et al., 2001 [114], Wasiak B. et al., 2001 [240], Shimabukuro J. et al., 2005 [444]). Нередко выводы, касающиеся одних и тех же НПР и тревоги, оказываются прямо противоположными. Некоторые исследователи считают, что такая связь есть. Например, Benoit M. et al., 2003 [106] утверждают, что, чем глубже деменция, тем, в целом, чаще возникают поведенческие расстройства. Gallarda T. et al., 2000 [245] тоже связывают динамику НПР со стадией заболевания, но определённого мнения о характере взаимосвязи не высказывают. Logsdon R.G., et al., 1998 [525] считают, что частота и выраженность блужданий, которым авторы придают определённое диагностическое значение, зависят от глубины деменции (характер зависимости не отмечен). Devanand D.P., 1999 [195] придерживается той точки зрения, что некоторые НПР, в том числе и тревога, нарастают по мере углубления когнитивных расстройств, а другие, например, депрессия, не зависят от этого. Отчасти с этим согласуются результаты Wadsworth L.P., et al., 2012 [350], а также Assogna D. et al., 2004 с соавт. [358]. Последние выявили, что тревога развивается уже на ранней стадии деменции (до 30%) и учащается по мере углубления когнитивного дефицита до 74%.

И, наоборот, по мнению других авторов, эти расстройства проявляются сходным образом на разных этапах болезни. Например, Shimabukuro J. et al., 2005 [444] считают, что от глубины деменции зависит частота эйфории, расторможенности и блужданий, но не зависит частота бреда, галлюцинаций, ажитации, дисфории, тревоги, апатии и возбудимости. López-Pousa S., et al., 2007 [136], Dale M. et al., 2015 [173] также считают, что тревога не зависит от глубины деменции. При этом следует сказать, что в ряде случаев речь идет о конкретных нозологических формах: Aharon-Peretz J. et al., 2000 [63] установили, что частота НПР при васкулярной деменции (ВД) не зависит от степени когнитивного снижения, а Del Ser T. et al., 2000 [182] отметили лишь относительную связь между ними при ДТЛ.

Таким образом, для изучения тревожных расстройств и состояний у лиц старшего возраста следует соблюсти ряд условий. В первую очередь это касается необходимости учитывать состояние когнитивных функций. Однако, в известных работах на эту тему разделение обследуемых на дементных и недементных проводилось и проводится некорректно (Smith M. et al., 2008 [84]) или не проводилось вовсе (Sandberg O. et al., 1998 [393], Ulfvarson J. et al., 2003 [163], Hendrix C.C. et al., 2003 [497], Smalbrugge M. et al., 2003 [79], Voyer P. et al., 2005 [461], Dale M. et al., 2015-2 [224]).

Методологические и технические проблемы изучения тревоги при деменциях

Задача исследователей осложняется ещё и тем, что, как справедливо отмечал Zaudig M. et al., 1996 [536], в имеющихся классификациях болезней нет дефиниций НПР, в том числе и тревожных расстройств у дементных, что не позволяет унифицировать и анализировать получаемые данные. Garrido R. et al., 1999 [247] при метаанализе работ по этой теме за период с 1990 по 1998 год так и не удалось выяснить, что вкладывалось исследователями в термин «Поведенческие расстройства» из-за отсутствия общей согласованной концепции.

В уже упоминавшихся работах Cummings J.L., et al., 1994 [488] и Reisberg B. Et al., 1996 [423] очерчен круг психопатологических расстройств, наиболее частых и характерных для деменций. При этом тревога оценивается

отдельно от других расстройств, без учёта возможной взаимосвязи между нею и гипотимией, блужданиями, инсомнией. И до настоящего времени исследователи склонны отдельно квалифицировать тревогу и сопутствующее ей беспокойство [421], хотя следовало бы предположить, что это разные симптомы одного состояния. По сути, такой симптоматический подход не соответствует задачам целостного понимания больного.

Большой массив экспериментальных данных о проявлениях тревоги при деменциях был получен на группах с БА [107]. Но и при других ослабоумливающих заболеваниях тревога и связанные с ней расстройства встречаются довольно часто, что подтверждает работа Krasuski J.S., et al., 1994 [162] по изучению НПР и тревоги при васкулярной деменции, и исследование некогнитивных нарушений Rabinstein A.A. et al., 2000 [412] и Fenelon G., 2005 [227] при болезни Паркинсона.

Изучение тревоги при деменциях затрудняется ещё и по причине недостаточной точности «объективных» данных. Ptok U. et al., 2001 [277] отмечали, что сведения от родственников часто бывают противоречивыми и малоинформативными, хотя и очень специфичными. Hendrix C.C. et al., 2003 [497] указывали, что сиделки могут неверно заполнять опросники, и нередко полученные от них данные недостаточно корректны.

В работе с дементными больными нередко использовались и до сих пор используются неподходящие психометрические инструменты, в частности, Wands K. et al., 1990 [57] в работе с дементными больными применяли неадаптированную госпитальную шкалу оценки тревоги и депрессии HADS, являющуюся самоопросником. McGee S.B. et al., 1997 [179] при работе с группой, в которую входили дементные больные, пользовались Шкалой депрессии Гамильтона, также предусматривающей сохранную способность больного к самоотчёту, а когнитивные функции у делириантов оценивали с помощью MMSE, что тоже вряд ли было корректно до завершения не только острого, но и подострого тревожного состояния. Kunik M.E. et al., 2000 [111] при исследовании

НПР при деменциях использовали батарею шкал, среди которых были и те, которые были разработаны для работы с недементными больными шизофренией.

Проблемы типологии тревожных расстройств

С середины 90-х годов прошлого века предпринимались попытки классифицировать НПР при деменциях. Все виды аффектов предлагалось делить на положительные и отрицательные, при этом сравнивались группы дементных и недементных, как это было в работе Lawton M.P. et al., 1996 с соавт. [307]. Другие исследователи объединяли их в синдромы, охватывающие 1) расстройства настроения (с тревогой, повышением активности или агрессией), 2) психотические феномены (бред и галлюцинации), и 3) обусловленные поражением фронтальных отделов головного мозга (апатия, безынициативность, расторможенность) [115; 117; 145; 183; 236; 442; 468]. Найти связь между тревогой, депрессией, возбудимостью, ажитацией раздражительностью и апатией пытались Cummings J.L. et al., 2006 [61] и Prado-Jean A. et al., 2010 [450].

Chemerinski E. et al., 1998 [390] установили, что в группе из 398 пациентов с тревогой только у 5%, тревожные расстройства отвечали критериям ГТР. Авторы отмечали, что тревоге сопутствуют депрессия, раздражительность, агрессия, которые, по всей видимости, невозможно оценивать изолированно от нее. Vilalta-Franch J. et al., 1998 [521] провели эпидемиологическое исследование и установили, что тревожные расстройства, отвечающие критериям обособленных нозологических форм, встречались только в 6,5% случаев.

Ferri C.P. et al., 2004 с соавт. [229] предлагали различать тревогу, развивавшуюся в рамках органического психосиндрома и ту, которая существовала в форме невроза тревоги, не предложив, правда, ясных критериев, которые помогали бы дифференцировать эти, на их взгляд, разные тревожные расстройства.

В 2005 году Schoevers R.A. et al. [187] высказались за то, что при деменциях предпочтительна дименсиональная, а не категориальная классификация тревоги. Количественное измерение, по их мнению, лучше отражало клиническую реальность. Попытки же выделить категории тревожных расстройств обычно не

давали результатов из-за часто взаимного перекрытия с другими некогнитивными, в первую очередь аффективными психическими расстройствами (Bungener C. et al., 1996 [129]).

По мнению Valldeoriola F. et al., 1999 [514] и Varga D., 2000 [517], исследователи могут недооценивать остроту состояния и не придавать значения выраженности тревоги. Особенно трудно это сделать при попытке выделить тревожные симптомы, наблюдаемые при делирии. По мнению Hölttä E. et al., 2011 [491] этот вопрос часто оказывается трудно разрешимыми по той причине, что тревога при делирии окрашивает всю клиническую картину.

Обзорная работа по теме тревоги при деменции была проведена в 2008 году коллективом исследователей Seignourel P.J. et al., 2008 [81], в которой отмечалась актуальность всех указанных выше проблем.

1.10. Перспективные направления исследований тревоги при деменциях

Lenze E.J. et al., 2003 [504] указывали, что имеющаяся научная литература не охватывала вопросов диагностики и лечения тревоги при деменциях позднего возраста. Авторы отмечали, что рекомендации по лечению такой тревоги – это экстраполяция того, что получено в исследованиях на группах больных молодого и среднего возраста.

Проблемы в области изучения некогнитивной психической патологии при деменциях разного типа можно объяснить недостаточно изученными возрастными особенностями данных явлений, кругом ограничений, накладываемых самой болезнью, а также пока ещё нерешенными вопросами синдромологии этих расстройств, неизученностью их структуры и динамики и различиями применяемых методологических подходов.

По мнению González-Abraldes I. et al., 2012 [484] все еще мало доказательных исследований эффективности лекарственных препаратов, а также недостаточно надежных диагностических критериев тревоги при деменциях, в частности при БП. Эту же точку зрения поддерживают, Goodarzi Z. et al., 2016 [258], проанализировавшие 8121 исследований на эту тему. В целом многие

исследователи, как и Qazi A. et al., 2003 [408], сходятся на том, что о лечении тревоги при деменции известно пока не так много, как хотелось бы.

При этом часто возникают ситуации, когда для успокоения дементных больных лечение проводят врачи, мало знакомые с данной патологией (Gulmann N.C., 1984 [259]), что объясняет назначение психотропных препаратов вместо более подходящих для таких случаев соматотропных лекарств (Linden M. et al., 2004 [321]). В подобных случаях дозы нередко бывают неадекватными (как высокими, так и низкими), что в свою очередь приводит к усилению тревоги, ажитации и раздражительности, или, наоборот, к чрезмерной седации (Nirodi P. et al., 2002 [360], López-Pousa S. et al., 2007 [136]). В этом, возможно, кроется одна из причин, заставляющая отказываться от психотропных препаратов при лечении тревоги у дементных (Nygaard H.A. et al., 1999 [369]), хотя такой отказ трудно назвать обоснованным, тем более, что кроме выжидательной тактики (Andrieu M.C. et al., 1994 [138]) или слабо структурированных и малоэффективных нелекарственных методов (Derouesne C. et al., 1998 [188]) сторонниками этого подхода ничего не предлагается.

Так же не разработаны показания, противопоказания и тактика химического стеснения. Kwasny P. et al., 2006 [298] справедливо отмечают, что рост числа пожилых пациентов с деменцией или делирием в стационаре, риск применения психотропных разного рода делают необходимым продолжать исследования в этой области. По их мнению, назначение нейролептиков должно производиться с должным задокументированным обоснованием.

В работе Neal M. et al., 2000 [343] отмечено, что назревшей необходимостью стала валидизация методов терапии. Ощущается потребность в клиническом анализе уже накопленных данных (Goodnick P.J. et al., 2001 [252]). Контролируемые клинические исследования могли бы восполнить нехватку убедительных доказательств [261] противотревожной эффективности применяемых препаратов (Goodarzi Z. et al., 2016 [258]), их безопасности (Crosso E.A. et al., 2017 [383]), а на необходимость исследования эффективности

комбинированной психотропной терапии указывали еще Risse S.C. et al., 1986 [432]. В целом работ по лечению тревоги у людей старше 80 лет [237] пока недостаточно.

Sorensen L. et al., 2001 [192] отстаивали ту точку зрения, в соответствии с которой решающим при выборе психотропного препарата является верное понимание природы психического расстройства, а не общие представления, выраженные в рекомендуемых стандартах. Kieszek S., 1999 [287] высказывался в пользу сочетания лекарств из разных фармакологических групп для того, чтобы снизить дозу каждого из них и общую психотропную нагрузку в целом. По мнению Fahs H. et al., 1999 [71] сочетание лекарств позволяет снизить дозы, как это бывает при лечении хронической тревоги антиконвульсантами в комплексе с СИОЗС (Lebert F. et al., 2000 [308]) или тревожной ажитации – кветиапином с вальпроатами (Chow T.W. et al., 2002 [355]). Некоторые исследователи считают, что повысить эффективность корректирующей терапии можно, сочетая холинэргические средства с препаратами из других групп (Cummings J.L., 2000 [170]), например, по мнению Whitehouse P.J., 1999 [528] и Moretti R. et al., 2006 [94] – с нейролептиками.

Обобщая данные обзора научной литературы можно сказать, что частота, изменчивость и многообразие тревожных симптомов и состояний, возникающих у людей старшего возраста, обуславливают неизменный интерес к ним врачей-практиков и исследователей. Проявления тревоги при деменциях могут быть разнообразными, трудными для выявления и дифференциальной диагностики, и сопровождаться комплексом связанных с ней психопатологических расстройств.

Остаётся неясным, как влияет на клинику и продолжительность тревожных состояний соматическая отягощенность, сопутствующие психические заболевания, интенсивность проводимой терапии, ее комплексный характер.

Диагностические трудности, возникающие в повседневной врачебной практике, часто обусловлены сложностью и неясностью картины психических расстройств, которые у пожилых нередко развиваются на фоне выраженного когнитивного дефицита.

Возможности психометрической оценки тревоги также ограничены. Имеющиеся в настоящее время шкалы или избыточно чувствительны, или не обладают достаточной дискриминантной валидностью, позволяющей дифференцированно оценивать разные стороны сложных тревожных состояний. В силу этого разработка и внедрение удобных психометрических инструментов, пригодных как для первичной диагностики, так и для оценки терапевтической динамики является актуальной задачей.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 462 пациента в возрасте от 49 лет до 101 года ($M=77,16 \pm 8,89$), 188 мужчин (40,7%) и 274 женщины (59,3%).

§ 2.1. Сроки проведения исследования и клинические базы

Обследование больных и проведение терапевтических курсов проводилось в период с 2002 по 2019 год амбулаторно в Пансионате для ветеранов труда №1 (ПВТ), в консультативном отделении МНИИП МЗ РФ, в ПНД №5 г. Москвы и в стационарных условиях: в геронтопсихиатрических отделениях ГКПБ №4 и в стационарных отделениях МНИИП МЗ РФ.

§ 2.2. Критерии включения и исключения

Критерии включения

В исследование включались пациенты с деменциями разного типа с острыми, подострыми и хроническими тревожными состояниями.

Нозологический диагноз устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [32]:

F00.04 Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом (G30.0+)

F00.14 Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом (G30.1+), син. Сенильная деменция альцгеймеровского типа.

F00.24 Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа (G30.8+) (Включается атипичная деменция, тип Альцгеймера).

/F01/ Сосудистая деменция F01.0; F01.1; F01.2; F01.3.

F02.04 Деменция при болезни Пика (G31.0+)

F02.24 Деменция при болезни Гентингтона (G10+)

F02.34 Деменция при болезни Паркинсона (G20+)

F02.84 Деменция при болезни диффузных телец Леви (G31.8+)

Критерии исключения

- шизофрения
- опухоли головного мозга
- нормотензивная гидроцефалия
- алкоголизм или лекарственная зависимость,

- гипотиреоз в стадии декомпенсации
- тяжелая патология внутренних органов

При работе по протоколу критерием исключения была невозможность, по мнению исследователя, выполнять условия протокола.

Преждевременное прекращение участия в исследовании, проводимом по протоколу, могло произойти при ошибочном включении или выбытии пациента из исследования (если пациент уехал, был выписан и т.п.)

§ 2.3. Критерии исследуемых состояний

Критерии психотической тревоги соответствовали требованиям МКБ-10, раздел «Общие положения», подраздел «Невроз и психоз», в соответствии с которым «Термин «психотические» ... указывает на наличие бреда, галлюцинаций или некоторых форм нарушения поведения, таких как резкое возбуждение и гиперактивность...». Выраженная тревога, сопровождающаяся резким возбуждением и гиперактивностью, отвечала критериям психотической тревоги. Наряду с этим термином в дальнейшем используется его синоним – тревожная ажитация. Тревожная ажитация могла развиваться при ясном сознании или при его помрачении.

Делирий

Диагноз делирия устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10 (Делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами, код F05, син. «токсическая делириозная реакция» по Robinson G. (цит. по Шахматов Н.Ф., 1996 [50]) или «спутанность» Шахматов Н.Ф., 1996 [50]).

Понятие тревожной ажитации, протекающей на фоне ясного сознания

Для обозначения этого психотического состояния здесь и далее используются термины «люцидная ажитация» во избежание неоднозначного толкования, возникающего при использовании терминов «старческий делирий» (Жислин С.Г., 1965 [21], Авербух Е.С., 1969 [1]), «сенильная спутанность» (Авербух Е.С., 1969 [1], Букатина Е.Е., 1992 [11]) и «спутанность» у лиц старшего возраста (Колпащиков И.Н., 2014 [26]; Колыхалов И.В., 2017 [28]).

§ 2.4. Процедура набора больных

Скрининг деменции

В первую очередь принимались во внимание факты, указывающие на длительное (более 6 месяцев) выраженное снижение когнитивных функций, сопровождавшееся утратой навыков самообслуживания и приводящее к дезадаптации в повседневной жизни (Критерии ВОЗ [19], NINDS – AIREN [518] и ICD-10 [481]).

При включении в исследование больных, находящихся в психотическом возбуждении и при недостатке убедительных анамнестических сведений окончательное решение о наличии или отсутствии деменции откладывалось до дня выхода из психоза.

Деменция должна была быть диагностирована клинически и, в тех случаях, где это было возможно, подтверждена психометрически. На этапе скрининга проводилось тестирование с помощью Опросника психического состояния Kahn R.L. et al., 1960 [127] (Приложение Б). При сумме баллов меньше **семи** когнитивное снижение считалась клинически значимым и высоковероятно достигающим уровня деменции. Если по каким-либо причинам этого сделать не удавалось, то можно было ограничиться несколькими вопросами, проверяя, в первую очередь память, ориентировку в месте, времени и в собственной личности.

Перечень вопросов при скрининге деменции

Знаете ли Вы, какое сегодня число?

Знаете ли Вы, где Вы находитесь?

Помните ли Вы, что Вы делали сегодня утром, где были накануне?

Скажите, пожалуйста, сколько Вам лет?

Скажите, пожалуйста, есть ли у Вас дети? Если они есть, то где они, и сколько им лет?

Как Вы думаете, кто я?

Если хотя бы один ответ дан с ошибкой, то можно было предполагать клинически значимое ухудшение познавательных функций.

Определение степени когнитивного снижения

При определении степени когнитивного снижения учитывались результаты тестирования с помощью MMSE [232]. В ряде случаев, несмотря на сохранность у больных элементарных навыков самообслуживания и способность сохранять внешне упорядоченное поведение в привычных для них условиях, подобное тестирование выявляло выраженные расстройства памяти на прошлое и настоящее, расстройства счета, чтения, письма. Сумма баллов от 23 до 18 была характерна для начальной стадии слабоумия, от 17 до 10 баллов – для умеренного слабоумия, при сумме 9 и менее баллов – для глубокого. Во всех случаях окончательная квалификация степени деменции проводилась на основе комплексной оценки, учитывающей общее клиническое впечатление, результаты тестирования, степень сохранности навыков самообслуживания, основных понятий и представлений, способности адаптироваться в повседневной жизни или в больничных условиях. При этом также учитывались критерии Клинической рейтинговой шкалы деменции - The Clinical Dementia Rating (CDR) [30; 339,] (Приложение II).

Скрининг тревоги

Скрининг тревоги проводился клинически, с учетом записей в журнале наблюдений или иной релевантной документации, а также сведений, получаемых от медперсонала или тех, кто ухаживал за больным. Признаками вероятной тревоги, в соответствии с критериями DSM-IV-TR, считались чрезмерная обеспокоенность и тревожные опасения, раздражительность, мышечное напряжение и нарушения сна [200]. Обращалось внимание на раздражительность, изменчивость эмоционального состояния, неусидчивость, двигательное беспокойство (часто в виде блужданий), а также повторяющиеся действия, обращения и просьбы, которые, по общему клиническому впечатлению, были связаны с тревогой. Как правило, это касалось вопросов лечения, состояния здоровья, устройства быта и отношений с окружающими и персоналом. При расспросе тревожные больные жаловались на трудности засыпания, частые

пробуждения, на те или иные неприятные ощущения в разных частях тела (например, на дискомфорт в животе, боли в спине).

Скрининг тревоги с применением шкалы NPI.

Скрининг и оценка проявлений тревоги во всех случаях проводились с помощью NPI [488]. Это было сделано для унификации полученных психометрических оценок, необходимой для последующего сопоставления при оценке естественной или терапевтической динамики состояний, а также для того, чтобы избежать больших расхождений в интерпретации и толковании симптомов тревоги. Учитывались сведения, полученные от тех, кто оказывал помощь больному или наблюдал больного 3-4 раза в неделю. При этом принимались в расчет данные медицинской документации и заключения специалистов. Динамика (усиление, редукция, дезактуализация) некогнитивных расстройств квалифицировалась в соответствии с общим клиническим впечатлением.

На этапе работы в ПВТ использовалась версия шкалы для домов-интернатов - NPI-NH, то есть, при тестировании учитывалась степень нагрузки на персонал. В соответствии с порядком процедуры первые три вопроса, которые задавались информанту, касались беспричинного беспокойства обследуемого, периодов напряжения, страха остаться без тех, кому он доверяет. Наличие хотя бы одного из перечисленных симптомов указывало на наличие тревоги. Затем задавались уточняющие вопросы, касающиеся возможных прямых высказываний больного о тревожном настроении, тех или иных ощущениях, связанных с тревогой, а также о тревожном поведении.

Объективные признаки тревоги

Так как способность к самоотчету у этой категории больных частично или полностью утрачена [44; 146; 397], особое значение придавалось соматическому и неврологическому осмотру, которые проводились по стандартной схеме и включали в себя оценку состояния вегетативной нервной системы, сердечнососудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, костно-мышечной системы, нервной системы. Учитывались данные, полученные терапевтом, неврологом, другими

специалистами, а также их окончательные заключения. При этом, в соответствии с задачами исследования, учитывались такие признаки тревожного симптомокомплекса как сухость слизистых, потливость, тревожная тахикардия, подъем артериального давления (АД) (подъем систолического выше 140 мм рт. ст. или диастолического выше 90 мм рт. ст.), учащение пульса (более 80 ударов в минуту), экстрасистолия, учащение дыхания (более 18 дыхательных движений в минуту), неровное дыхание, равномерное оживление сухожильных рефлексов, тревожный тремор (независимо от локализации), тревожное напряжение с повышением мышечного тонуса, изменчивой скованностью в разных группах мышц и вздрагиваниями; дискомфорт в животе, иногда сочетающийся с неприятными ощущениями и изменчивым повышением тонуса мышц, усиливающимся при глубокой пальпации. Некоторые соматические симптомы тревоги могли быть расценены как признаки уже имеющихся хронических заболеваний и, в то же время, симптомы соматических расстройств могли усиливаться тревогой. В соответствии с принципом целостного понимания больного указанные расстройства расценивались как симптомы тревоги. Соматические симптомы, наблюдаемые в рамках описанного выше тревожного симптомокомплекса и меняющиеся в той или иной степени вместе уровнем тревоги, расценивались как её косвенные признаки. Количественная оценка каждого соматического симптома тревоги проводилась по принципу «как он есть», т.е. независимо от силы его связи с психическими симптомами тревоги, т.к. общепринятых критериев оценки такой связи в настоящее время нет.

Оценка выраженности тревоги и связанных с ней других некогнитивных психических расстройств с помощью NPI

Шкала NPI (Cummings J.L., 1994 [488]) применялась не только для скрининга тревоги, но также для оценки её выраженности, как и выраженности других психопатологических феноменов, характерных для тревожных больных. Кроме того, эта шкала была дополнительным инструментом для разграничения психотических и переходных тревожных состояний, а также помогала выявлять ведущие и второстепенные психопатологические расстройства. Выраженность

психических расстройств измерялась в интервале от легкой (1 балл) до тяжелой (3 балла). В каждом домене шкалы предусмотрены различные критерии тяжести, то есть, единых критериев тяжести в данном случае не предусмотрено (см. Приложение Е). Периодичность возникновения тревоги и иных некогнитивных психических расстройств оценивалась в интервале от 1 балла (реже 1 раза в неделю) до 4 баллов (ежедневная, постоянная тревога). Нагрузка на персонал, обусловленная тревогой (также, как и другими некогнитивными расстройствами) оценивалась в интервале от 0 баллов («не вызывает какой-либо нагрузки») до 5 баллов («очень тяжелая нагрузка»). При заключительной оценке баллы по подшкалам «выраженность» и «периодичность» умножались (минимальный балл – 1 балла, максимальный – 12 баллов).

Степень дополнительной нагрузки на персонал и окружающих, возникающей при уходе за больными с поведенческими расстройствами, оценивается в баллах, с помощью шкалы NPI-NH - пункт «нарушение деятельности» - по каждому из 12-ти показателей с последующим расчетом среднего балла (чем выше балл, тем больше нагрузка). Оценка нагрузки на ухаживающих лиц учитывалась при разработке оптимальных терапевтических подходов.

Окончательная квалификация психического состояния проводилась клинически.

Нозологический диагноз

После квалификации синдрома, как тревожного, проводилась нозологическая оценка деменции, основанная на данных, полученных от персонала, сведений из истории болезни, осмотра и беседы с больным, результатов тестирования.

В диагностически трудных случаях, когда имелись данные, указывающие как на атрофическую, так и на мультиинфарктную природу деменции, для разграничения васкулярной деменции (ВД) и БА проводилось тестирование по Ишемической шкале Nachinski V.C. et al., 1975 [135] (см. Приложение 3).

Диагностические критерии деменций позднего возраста приведены ниже.

При диагностике БА

За основу были взяты общие диагностические критерии, разработанные рабочей группой Национального Института Неврологических Коммуникативных расстройств и Инсульта / Ассоциацией болезни Альцгеймера и относящихся к ней нарушений (NINCDS-ADRDA):

1. Слабоумие, установленное в результате клинического обследования и подтвержденное при психометрическом тестировании с использованием таких шкал, как MMSE, Blessed Dementia Scale или других аналогичных обследований.

2. Дефицит, развивающийся в двух или более когнитивных областях, в частности, в виде нарушения ориентировки, внимания, расстройств речи, расстройств визуально-пространственных функций, праксиса, приводящих к нарушению повседневной деятельности больного и изменению стереотипов его поведения.

3. Неуклонное прогрессирование расстройств памяти, речи, двигательных навыков и восприятия.

4. Эти нарушения наблюдаются вне эпизодов помраченного сознания

5. Начало болезни в возрасте от 40 до 90 лет, преимущественно после 65 лет [149]

Дополнительные диагностические критерии БА

Кроме того, при диагностике учитывались облигатные симптомы БА, описанные С.Г.Жислиным, 1965 г. [21] и Е.Е.Букатиной [4; 5; 6; 8]:

1. Ослабление связей с актуальным настоящим, которое возникает, по мнению R.Klein (1930), в результате «первичной утраты чувства настоящего... которое позволяет определять давность прошлых событий» [цит. по 8].

2. Слияние в сознании больного образов людей в соответствии с его отношением к ним, в основе которого лежит утрата больным индивидуально-конкретных представлений, и тенденция к слиянию представлений.

3. Расплывчатость наиболее важных для личности представлений, которая может проявляться в даже едва заметной нечеткости, неуверенности при ответах

на «важные», «главные» вопросы, то есть, на вопросы, касающиеся самых существенных событий личного прошлого и настоящего.

4. Патологическое оживление прошлого опыта со сдвигом ситуации в прошлое (Е.Е.Букатина, 1988, [4; 5; 7; 8]) наиболее ярко проявляющееся при амнестическом старческом делирии, описанном С.Г. Жислиным [21].

Диагностические критерии васкулярной деменции (ВД)

соответствовали таковым МКБ-10 и критериям, установленным рабочей группой Национального Института неврологических расстройств и Инсульта совместно с Международной ассоциацией научных исследований и обучения в области неврологии (NINDS—AIREN) [518]. Учитывались

1. Снижение памяти и нарушение двух или более из следующих когнитивных функций: ориентировки, внимания, речи, оптико-пространственных способностей, моторных функций и праксиса. Деменция должна быть причиной дезадаптации в повседневной деятельности.

2. Указания на наличие цереброваскулярных повреждений - очаговые неврологические симптомы: гемипарез, слабость мускулатуры нижних отделов лица, положительный рефлекс Бабинского, проводниковые расстройства чувствительности, гемианопсия, дизартрия.

3. Наличие временной (3 месяца) и причинно-следственной связи между нарушением мозгового кровообращения и наступлением слабоумия.

Дополнительное диагностическое значение имели выявляемые с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга множественные инфаркты в зонах васкуляризации крупных сосудов или единичные инфаркты в «стратегически значимых» зонах, а также множественные лакуны в базальных ганглиях и белом веществе.

Другими клиническими характеристиками, сопряженными с цереброваскулярной деменцией, являлись нарушения походки, ничем не спровоцированные падения, изменения частоты мочеиспускания, позывов на него, не объясняемых урологическими заболеваниями, псевдобульбарный паралич.

Для васкулярной деменции было характерно внезапное начало и ступенеобразное прогрессирование.

Дополнительные диагностические критерии ВД.

Кроме того, при диагностике ВД учитывался характерный для мультиинфарктного мозгового поражения стереотип снижения уровня личности (концепция А.А.Портнова, 2004 [36]), результаты изучения которого изложены в наших ранних работах [42; 43].

Диагностические критерии смешанной деменции (атипичной БА)

Деменция отличается важными атипичными признаками и отвечает критериям деменций как альцгеймеровского, так и васкулярного типов.

Деменция при болезни Пика

Диагноз болезни Пика выставлялся в тех случаях, когда на начальном этапе появлялись аспонтанность, безучастность или расторможенность, грубая эйфория [51]. При прогрессировании заболевания эти симптомы усиливались, появлялась характерная инициальная немота, становились выраженными эхопраксия, эхолалия, а при возбуждении - речевые стереотипии. При этом не удавалось выявить симптомов, характерных для БА и ВД.

Деменция при болезни Паркинсона

В тех случаях, когда деменция сочеталась с гипокинезией, ригидностью, тремором, нарушением постуральных рефлексов (как минимум с тремя из них), а также с замедленной походкой, ахейрокинезом, согбенной позой, «застываниями», редким миганием, монотонной речью, нарушениями глотания и мочеиспускания, выставлялся диагноз болезни Паркинсона, если при этом не удавалось выявить симптомов, характерных для других слабоумливающих заболеваний.

Деменция при болезни диффузных телец Леви

Деменция при болезни диффузных телец Леви диагностировалась тогда, когда симптомы паркинсонизма, не связанные с приемом нейролептиков, сочетались с нарушением произвольного внимания и зрительно-пространственных способностей, а также с колебаниями выраженности когнитивных нарушений и

повторяющимися зрительными галлюцинациями, и иллюзиями. При этом не удавалось выявить симптомов, характерных для других слабоумливающих заболеваний.

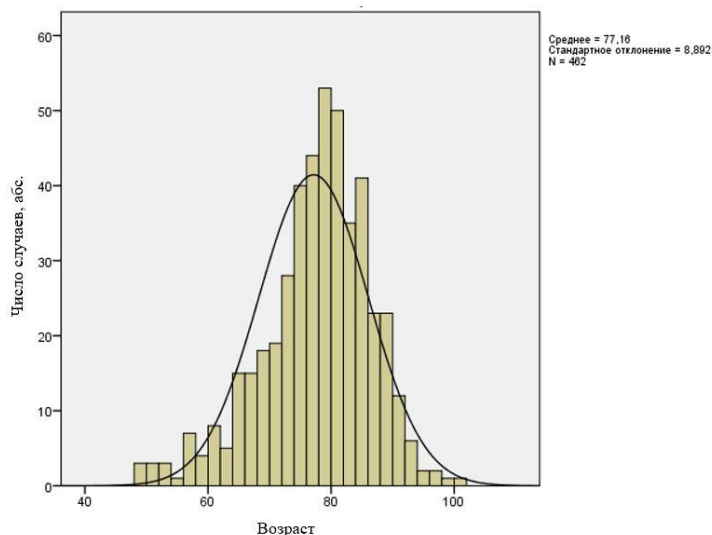
§ 2.5. Общая характеристика объекта исследования

В исследование были включены 462 пациента в возрасте от 49 лет до 101 года (описательная статистика, касающаяся этого параметра, дана в Таблице 1 и графически представлена на Диаграмме 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
Мода	79
Стд. отклонение	8,89
Асимметрия	-0,659
Экссес	0,656
Минимум	49
Максимум	101
Квартили	
25	72
50	78
75	83

Диаграмма 1 - Частотная характеристика возраста обследованных, включенных в исследование



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	250	54,1
Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом	25	5,4
Смешанная деменция	98	21,2
Васкулярная деменция	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.

Для более полного учета анксиогенных факторов принималась в расчет «известная артериальная гипертензия (АГ) до поступления в стационар» (критерии Ишемической шкалы Nachinski V.C. et al., 1975 [135]), а также другие возможные соматогенные причины тревоги, частота которых приведена в Таблице 3.

Таблица 3 – Возможные анксиогенные причины и условия, выявленные у включенных в исследование

Клинически значимые параметры	абс	%
Перенесенное соматическое заболевание	44	9,5
Недостаточная противотревожная терапия	106	22,9
<i>Связанные с возрастом (по Н.Ф Шахматову, 1996)</i>		
Физический и психический упадок	124	26,8
Полиморбидность	63	13,6
<i>Соматоневрологические</i>		
ИБС	28	6,1
Артериальная гипертензия	61	13,2
Поздняя дискинезия	3	0,6
Атаксия	69	14,9
Признаки ЦВЗ	114	24,7
Асимметрия рефлексов	79	17,1
Гемипарез \ гемиплегия	12	2,6
Неврологические очаговые знаки	90	19,5

Примечание: Неврологические очаговые знаки: объективные симптомы, указание на очаги при неврологическом обследовании, например, рефлекс Бабинского, асимметрия лица и т.п.

§ 2.6. 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 наблюдательного проспективного исследования с отбором в соответствии критериями включения/исключения и протоколом, получившим одобрение Локального этического комитета (№9/1 от 14.03.2016).

Апробация ПШОР проводилась сначала в рамках рандомизированного слепого ретроспективного исследования на вновь отобранной группе и такое же - на объединенной группе больных, включавшей использование данных как указанных выше отобранных в исследование на первой стадии, так и тех, которые были включены ранее.

Воспроизводимость разработанных методик оценки и прогнозирования тревожных состояний была подтверждена при апробации и валидации 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 [232] или шкалы Kahn-Goldfarb [127], Приложения В и Б. Первая применялась в тех случаях, когда состояние больного позволяло выполнить тест. Вторая – на этапе предварительной оценки, до того, как тестирования по MMSE становилось возможным. Оценка когнитивных функций проводилась однократно. Если больной включался в исследование, находясь в психозе, тестирование проводилось после стихания обострения, в период наилучшего состояния познавательных функций, во многих случаях это происходило к концу переходного (подострого) периода.

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 валидации 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 в 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

Оценка динамики тревожных состояний проводилась с интервалами, отвечающими задачам каждой стадии исследования. Тестирование проводилось при первичном осмотре и при завершении наблюдения. При проведении валидации ШОТС интервалы между тестированиями 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 уже известными данными литературы о средней продолжительности переходных синдромов (Тиганов А.С., 1983 [46], Шахматов Н.Ф., 1996 [50]).

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 [488; 498]. В последующем состояние больных оценивалось с помощью этой же шкалы на 7-й, 14-й и 28-й день лечения.

Нагрузка на персонал оценивалась на 5-ти балльной шкале (от 0 – «ни в коей мере не создает дополнительных проблем по уходу» до 5 – «в крайне

тяжелой степени мешает окружающим и персоналу»). Затем рассчитывался средний балл и стандартное отклонение.

Длительность динамического наблюдения составляла от 8 дней до 141 дня.

КТ/МРТ

Методы нейровизуализации головного мозга (КТ или МРТ) были применены в случаях, 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 путем расчета коэффициента 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 (нозологичности, 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 в 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.

Неоднородный нозологический состав группы, отобранной для валидации ШОТС был причиной того, что при описании статистических особенностей распределения баллов по одной из субшкал ШОТС (субшкале соматической тревоги (ССТ-Ш)), нельзя было считать нормальным, так как эксцесс эксцесс был равен 4,411, что в 2 раза выше приемлемого. Поэтому для уменьшения влияния аномальных наблюдений, которые могли исказить получаемые результаты, была применена процедура бутстреппинга (модуль IBS SPSS Bootstrapping), которая позволила «оценить распределения статистик не теоретически, а экспериментально» (<http://www.predictive.ru/software/bootstrapping.htm>), и позволила отнести выявленное распределение по этой субшкале к нормальному (полученные данные приведены в § 4.0).

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 то, 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 [34]).

Для компьютерной обработки данных применялся пакет программ SPSS 20.

§ 2.7. Стадии исследования

1 стадия. Исследование структуры и динамики тревожных состояний

Исследование началось со скрининга всех НПР для того, чтобы выяснить частоту тревожных симптомов в общепринятом (конвенциональном) понимании этого феномена. На данной стадии не проводилось разделения по нозологиям и степени деменции. Предположение о тревожной природе иных НПР планировалось проверить с учетом полученных новых данных.

В результате осмотров и опросов больных с применением краткой шкалы Kahn R.L. et al., 1965 [127], а также с учётом общих данных, полученных из медицинской документации и от персонала, касающихся каждого случая, у **215** человек была установлена клинически значимая деменция. Это составило **28,4%** от общего числа осмотренных проживающих (758 человек). В выделенной группе начальная деменция (23-18 баллов по MMSE) была диагностирована в 40,9% случаев, умеренная (17-10 баллов) – в 45,1% и глубокая (менее 10 баллов) – в 14% случаев. Нозологический состав этой группы отражен в Таблице 4.

Таблица 4 - Наиболее частые слабоумливающие заболевания, выявленные у жителей пансионата

нозология	абс	%
Деменция при болезни Альцгеймера с ранним или поздним началом (БА), в том числе сочетающаяся с цереброваскулярным заболеванием (смешанная деменция – СД)	146	67,9
Мультиинфарктная (васкулярная) деменция (МИД или ВД)	42	19,5
Деменция иной этиологии, неустановленной	24	11,2
Деменция при первичных нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Пика, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона) (НД)	3	1,4

Для изучения частоты тревоги и других НПР при деменциях разного типа (§ 3.1) в исследование были включены 143 пациента из 195, находившихся к тому времени в тематической базе данных. В группе было 123 женщины и 20 мужчин, в возрасте от 54 до 100 лет, средний возраст $81 \pm 7,04$ года. Сенильная деменция альцгеймеровского типа (СДАТ) была диагностирована у 103 (72%); васкулярная деменция (ВД) у 20 (14%), смешанная деменция (СД, т.е. сочетание СДАТ и ВД) было выявлено у 17 (12%), иные слабоумливающие заболевания (болезнь Паркинсона, ДТЛ) были диагностированы у 3-х человек (2%).

Признаки психической и соматической тревоги при деменциях (§ 3.2) изучались, первичная типология тревожных состояний (§ 3.3) разрабатывалась на группе из 59 больных (42 мужчины и 17 женщин), отобранных из 206 пациентов, включенных в исследование к этому времени, в возрасте от 51 года до 94 лет (средний возраст $75,8 \pm 9,8$ года). Слабоумие при болезни Альцгеймера было у 25 больных (42,4%), при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием – у 18-ти (30,5%), васкулярная деменция – у 8-ми (13,6%), слабоумие иной природы (болезнь Паркинсона, ДТЛ, болезнь Пика) было также у 8-ми больных (13,6%). Характеристика соматоневрологических особенностей статуса отобранных на этой стадии больных приведена в Таблице 5. В ней же представлены аналогичные данные, относящиеся ко всем пациентам, отобранным в исследование, позволяющие сделать ретроспективный вывод о достаточной репрезентативности отобранной группы по этим параметрам.

Таблица 5 - Сравнительная частота некоторых клинически значимых особенностей соматического и неврологического статуса больных в общей группе и отобранных на данной стадии исследования

Исследуемый параметр	абс	% для 59 пациентов	% для 462 пациентов
Физический и психический упадок	11	18,6	26,8
Полиморбидность	8	13,6	13,6
ЦВЗ	24	40,7	24,7
ИБС	2	3,4	6,1
Артериальная гипертензия (АГ)	14	23,7	13,2
Асимметрия рефлексов	14	23,7	17,1
Атаксия	21	35,6	14,9
Гемипарез \ гемиплегия	5	8,5	2,6
Очаговые знаки	15	25,4	19,5
Поздняя дискинезия	2	3,4	0,6

К началу следующей стадии исследования (§ 3.4) общее число включенных пациентов достигло 221-го. Сбор релевантной информации проводился в условиях динамического наблюдения. Часть данных оценивалась проспективно, в процессе наблюдения, а другая часть – ретроспективно, по сведениям, имеющимся в базе данных. Для более детального изучения психотической тревоги и подострых тревожных состояний были отобраны 32 больных, у которых на тот момент информация о перенесенных психоза была наиболее полной. Это были 25 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 53 лет до 91 года (средний возраст $75,8 \pm 9,21$ года), с психотическими и постпсихотическими тревожными расстройствами. Болезнью Альцгеймера (БА) страдали 11 больных (34,4%), васкулярной деменцией (ВД) – 7 (21,9%), слабоумием при болезни Паркинсона - 1 (3,13%). В 13 случаях (40,6%) болезнь Альцгеймера сочеталась с цереброваскулярным заболеванием (смешанная деменция - СД).

После получения первых данных о клинике переходных тревожных состояний необходимо было провести прицельное изучение их **особенностей** (§ 3.5), и для этого были отобраны 24 стационарных пациента, находящихся в подостром постпсихотическом тревожном состоянии (13 мужчин и 11 женщин), в возрасте от 62 до 90 лет (средний возраст $80 \pm 6,6$ года). На момент отбора данные

анамнеза и динамического наблюдения этих больных позволяли уверенно квалифицировать тревожное состояние как подострое. Нозологическая характеристика исследуемой группы больных приведена в Таблице 6.

Таблица 6 - Нозологическая характеристика больных в отобранной группе

Основное заболевание	число больных
Болезнь Альцгеймера с ранним или поздним началом (БА)	8
Смешанная деменция (СД)	8
Васкулярная деменция (ВД)	7
Деменция при болезни Паркинсона (БП)	1
ВСЕГО	24

Диагностически важные особенности постпсихотических переходных состояний (§ 3.6) изучались на группе из 39 человек, 30 мужчин (76,9%) и 9 женщин (23,1%), в возрасте от 63 до 89 лет (средний возраст $78,55 \pm 6,09$ лет). Из них 17 (43,6%) страдали сенильной деменцией альцгеймеровского типа (СДАТ), 14 (35,9%) – васкулярной деменцией (ВД) и 8 (20,5%) – смешанной деменцией (СД), при которой атрофический процесс был ведущим, а цереброваскулярное заболевание – сопутствующим. Эти пациенты были отобраны из 326, включенных к тому времени в исследование. Для решения поставленной задачи требовалось, чтобы данные историй болезни позволяли уверенно судить о природе перенесенного психоза, а нозологические особенности психического статуса были достаточно выраженными.

Возможности оценки постпсихотических тревожных состояний с помощью шкалы NPI (§ 3.7) изучались на группе из 39 пациентов мужского геронтопсихиатрического отделения, в возрасте от 63 до 89 лет ($78,37 \pm 6,24$), находившихся в постпсихотическом тревожном состоянии. 22 (56,4%) из них страдали сенильной деменцией альцгеймеровского типа (СДАТ), 11 (28,2%) – васкулярной деменцией (ВД), 6 (15,4%) – СДАТ, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием, то есть, смешанной деменцией (СД). В 21 случае пациенты перенесли делирий (сосудистый, интоксикационный или иной

природы), у 18 человек была диагностирована тревожная ажитация, протекавшая без помрачения сознания. Больные наблюдались в психотическом, постпсихотическом состоянии и в ремиссии. Исследование было проспективным.

Изучение клинических признаков окончания переходных тревожных состояний (§ 3.8) проводилось в рамках проспективного наблюдательного исследования. В него были включены 38 мужчин, в возрасте от 63 до 89 лет ($M = 77,75 \pm 6,83$), наблюдавшихся как в постпсихотическом тревожном состоянии, так и в ремиссии. Из них 21 больной (55,3%) страдал сенильной деменцией альцгеймеровского типа (СДАТ), четверо (10,5%) – СДАТ, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием, то есть, смешанной деменцией (СД), иными нейродегенеративными слабоумливающими заболеваниями (НД) – 6 человек (15,8%), в 7 случаях (18,4%) – васкулярной деменцией (ВД). В 17 случаях пациенты перенесли делирий (сосудистый, интоксикационный или иной природы), в 21 случае была диагностирована тревожная ажитация, протекавшая без помрачения сознания (люцидная ажитация).

Скрининг некогнитивных расстройств проводился клинически и с помощью шкалы NPI. Особенностью её применения в данном исследовании было то, что некоторые симптомы, различающиеся по своей природе, но объединенные в шкале (например, «elation/euphoria», «agitation/aggression», «depression/dysphoria»), регистрировались в соответствии с правилами её применения. Это было приемлемо для скрининга того или иного расстройства, а также для подсчета общего балла, необходимого при разграничении разных этапов болезненного процесса (психоза, переходного состояния, ремиссии). Но для верного понимания природы происходящих изменений требовалась, помимо этого, их клинко-психопатологическая квалификация. Это касалось, в первую очередь, таких неоднозначно трактуемых пунктов шкалы, как «бред» (разные его виды), «ажитация или агрессия», «депрессия или дисфория», «раздражительность или лабильность настроения» и «апатия» (первичная или вторичная). Отдельно, и

только клинически, отслеживалась и оценивалась астения, как диагностически и прогностически важный симптомокомплекс.

Начало переходного периода определялось клинически, но при этом дополнительно учитывалась суммарная оценка по шкале NPI, которая к моменту окончания психоза в каждом случае составляла не более 24 баллов (в соответствии с данными, полученными на предыдущих стадиях работы). При установлении факта окончания переходного периода проводилась комплексная оценка, с учетом мнения лечащих врачей, считавших, что больной не нуждается в стационарном лечении, а также на общем клиническом впечатлении исследователя, учитывающего данные клинико-психопатологического обследования и всей доступной медицинской документации. Главным критерием окончания считалась стабильность достигнутого улучшения. В случаях неполной ремиссии, как это и указывалось ранее, допустимым считалось наличие психофармакологически контролируемой тревоги, часто нефиксированной и разлитой. Такая тревога не влияла на поведение, и с ней не были связаны те или иные психические или соматические симптомы. Оценивая результаты терапии с практической точки зрения, можно было сказать, что о ремиссии говорила готовность больного к выписке, подразумевающая как стабильность достигнутого улучшения, так и приемлемость последующего амбулаторного лечения.

Для изучения условий, влияющих на время выхода в ремиссию и ее качество (§ 3.9), из общей группы включенных в исследование пациентов (общее число на тот момент составляло 363 человека) был отобран 31 пациент мужского геронтопсихиатрического отделения, в возрасте от 62 до 89 лет ($M = 72,9 \pm 8,41$ года). Больные наблюдались проспективно в психотическом и постпсихотическом тревожном состоянии. Мультиинфарктная деменция (МИД) была диагностирована у 7 из них (22,6%), нейродегенеративными слабоумливающими заболеваниями (НД) страдали 24 больных (77,4%). Во второй группе, в частности, болезнь Альцгеймера (БА) была диагностирована в 17 случаях (54,8%), смешанная деменция (сочетание БА с цереброваскулярным заболеванием) – в трех (9,7%), другие формы деменции (при болезни Пика, болезни Паркинсона) – в

4 случаях (12,9%). 15 больных (48,4%) перенесли делирий и 16 (51,6%) - люцидную тревожную ажитацию. Для выявления соматической отягощенности учитывались результаты осмотров терапевта и невролога, а также их окончательные заключения. Соматическая патология была разделена, согласно её органно-системной принадлежности, на заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и мочевыделительной систем.

Критерии соматической отягощенности

Соматически отягощенными считались те случаи, когда у больного отмечались: 1) несколько соматических заболеваний, затрагивающих больше одной системы; 2) клинически значимое влияние соматической патологии на психическое состояние; 3) невозможность, в силу обострения, декомпенсации соматической патологии, применения адекватных доз психотропных препаратов.

Окончанием переходного состояния считалось становление психофармакологически контролируемой (не влияющей на адаптацию) тревоги или ее полная редукция при условии, что это состояние оставалась стабильным не менее 3 дней. Полный выход из переходного состояния означал отсутствие какой-либо тревожной симптоматики. Частичным или неполным выходом считался переход тревоги в генерализованную нефиксированную, «свободно плавающую», не влияющую на поведение.

2 стадия. Разработка инструмента клинической оценки тревожных состояний

При разработке Шкалы оценки тревожных состояний при деменции (ШОТС) (§ 4.1) для скрининга некогнитивных расстройств использовалась шкала NPI, а тревожных расстройств - панель параметров, построенная на основе шкалы оценки тревоги Гамильтона - HAM-A [260], шкалы RAID [472] и с учётом критериев генерализованного тревожного расстройства (ГТР) по DSM-IV-TR [200].

Использовалось максимально возможное число источников информации (медицинская документация, сведения, полученные от персонала, лечащего врача, врачей-специалистов и консультантов, данные осмотра и опроса больного).

Симптом оценивался по принципу «как он есть» за исключением случаев с достоверно установленной какой-либо иной (не связанной с тревогой, но способной вызвать его) причиной. Для повышения точности измерений временной интервал ретроспективной оценки был сокращен до 7 дней.

Таким образом, с 2009 по 2016 гг. были изучены 236 случаев острых, подострых и хронических тревожных состояний. В числе отобранных было 82 мужчины и 154 женщины, в возрасте от 53 до 100 лет ($M = 79,26 \pm 7,49$). 110 человек наблюдались в стационарных и 126 – в амбулаторных условиях. Длительность динамического наблюдения колебалась от нескольких дней до 2-3-х лет, в большинстве случаев составляла около двух месяцев. У 108 (45,8%) человек была начальная форма деменции, в 100 случаях (42,4%) – умеренная и у 28 наблюдавшихся (11,9%) – глубокая. Болезнь Альцгеймера с поздним и ранним началом (БА) была выявлена в 152 (64,4%) случаях, васкулярная деменция (ВД) – в 47 (19,9%) и смешанная деменция (СД) – в 37 случаях (15,7%).

Для исследования некоторых диагностических возможностей ШОТС при **разграничении** острых, подострых и хронических тревожных состояний (§ 4.2) были отобраны результаты тестирования 37 пациентов в возрасте от 64 до 93 лет ($M = 809,11 \pm 7,279$), находившихся в постпсихотическом тревожном состоянии. 32 (86,5%) из них перенесли люцидную агитацию, **пять** человек (13,5%) – делирий. У 24 из них была болезнь Альцгеймера с ранним или поздним началом (БА), у 20-ти – смешанная деменция (СД), у двоих – васкулярная, и у одного – лобно-темпоральная деменция (ЛТД).

Возможности использование ШОТС для оценки тяжести состояния и предварительной ретроспективной квалификации природы перенесённого психоза (§ 4.3) изучались на расширенной группе обследованных. Были проанализированы результаты тестирования 49 пациентов, 15 мужчин и 34 женщин, возрасте от 60 до 93 лет ($M = 79,33 \pm 7,814$). Начальная деменция была у 23-х человек (46,9%), умеренная – у 20-ти (40,8%) и у 6-ти (12,2%) – глубокая. БА была выявлена у 29 (59,2%) человек, СД – у 14 (28,6%), ВД – у 2 (4,1%), деменция

при иных нейродегенеративных заболеваниях (НДЗ) – у 4 больных (8,1%). 9 больных перенесли делирий, 40 - люцидную агитацию.

При завершении 2-й стадии работы (§ 4.4), после одобрения Локальным этическим комитетом протокола и сопутствующих ему процедур (протокол №9/1 от 14.03.2016 года), было проведено проспективное наблюдательное исследование – **валидизация** ШОТС для подтверждения надежности и практической целесообразности использования данного психометрического инструмента, как вспомогательного для оценки динамики постпсихотических тревожных состояний и изучения продолжительности подострых состояний.

В исследование включались стационарные пациенты (42 случая), находившиеся в психотическом и постпсихотическом тревожном состоянии. 12 мужчин и 30 женщин, возрасте от 59 до 93 лет ($M = 79,55 \pm 7,712$), были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения по протоколу. Начальная деменция была диагностирована у 19 человек (45,2%), умеренная – у 17 (40,5%) и у 6 (14,3%) - глубокая. Болезнь Альцгеймера с ранним и поздним началом (БА) была выявлена у 30 (71,4%) человек, смешанная деменция (СД) – у 9 (21,4%), васкулярная деменция (ВД) – у 2 (4,8%), лобно-темпоральная деменция (ЛТД) - у 1 больного (2,4%).

Для скрининга некогнитивных расстройств, в частности, тревоги, депрессии и апатии, использовалась NPI [488]. Для проверки конкурентной валидности использовались Шкала оценки тревоги Гамильтона (НАМ-А) [260] и Рейтинговая шкала оценки тревоги при деменции (RAID) [472], а также те пункты шкалы NPI, которые охватывали не только тревогу, но и прямо связанные с ней некогнитивные психические расстройства, входящие в «большой тревожный синдром» (Василенко В.Х., 1983 [17], Снежневский А.В., 1983 [24]), который квалифицировался клинически. НАМ-А использовалась с учётом её условной пригодности, т.к. она была разработана для недементных больных. В силу этого, те или иные симптомы тревоги оценивались не столько на основе самоотчета больных, сколько, главным образом, с учётом данных физикального осмотра, динамического наблюдения и общего клинического впечатления

геронтопсихиатра. Чтобы избежать больших расхождений в толковании феноменов тревоги, тестирование по этой шкале проводилось после тестирования по шкалам NPI и ШОТС.

Также на этой стадии исследования были изучены возможности использования ШОТС на этапе предварительной нозологической диагностики.

С этой целью были отобраны данные тестирования 77 пациентов (41 мужчина - 53,2% и 36 женщин - 46,8%), в возрасте от 60 до 93 лет ($M = 79,48 \pm 7,04$). Из них 50 (64,9%) страдали болезнью Альцгеймера с ранним и поздним началом (БА), 17 (22,1%) – смешанной деменцией (СД) и 10 (13%) - васкулярной деменцией (ВД). У 30 (39%) больных деменция была начальной, у 37 (48,1%) - умеренной, у 10 (13%) – выраженной. Двадцать четыре пациента (31,2%) перенесли делирий, 53 (68,8%) – люцидную агитацию.

Разработка принципов терапии тревожных состояний

При разработке терапевтических принципов ведения больных с деменциями разного типа и различными тревожными состояниями было использовано несколько методологических подходов. В начале исследования сравнивались методы лечения хронических тревожных состояний, которые можно было квалифицировать как неполную ремиссию. 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 ПВТ №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 (описание приведено ниже). В основную группу вошли пациенты, лечение которым назначал исследователь. Выбор препарата определялся психическим статусом больного. Все больные основной группы принимали назначенный исследователем антипсихотик. По возрасту и степени когнитивного дефицита (определялся с помощью MMSE) основная и контрольная группа были сопоставимы (см. Таблицу 7).

Таблица 7 - Сравнение больных основной и контрольной групп по возрасту и глубине слабоумия

	Основная группа, n=23		Контрольная группа n= 26	
	М	SD	М	SD
Возраст	83,1	11,8	82,4	12
MMSE, баллы	21,8	3,09	21,7	2,5

Как было указано выше, традиционный для данного ПВТ терапевтический подход был применен у больных контрольной группы. По поводу часто встречающихся при начальной деменции расстройств сна (79,6%), раздражительности (67,3%) и тревоги (57,1%) назначался один из трех транквилизаторов: нозепам (20 мг в сутки), феназепам (2 мг в сутки) или диазепам (10 мг в сутки). Эти же больные постоянно принимали какой-либо ноотропный или вазоактивный препарат: циннаризин (75 мг в сутки), аминалон (0,75 г в сутки) или пирацетам (1,2 г в сутки). В каждом случае на протяжении 4 недель схема лечения не менялась.

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 агитация/агрессия, отклоняющееся от нормы моторное поведение (блуждания) и раздражительность, среди них оказались маломасштабный бред, галлюцинации, расторможенность. Поэтому в этой группе прежнее лечение (транквилизаторы в сочетании с ноотропами) отменялось, назначались антипсихотики, в дозах и сочетаниях, выбранных в соответствии с общепринятыми рекомендациями Г.Я. Авруцкого с соавт., 1983 [2], Street J.S. et al., 2000 [373], учитывая хлорпромазиновый эквивалент-ХПЭ (Малин Д.И., 2000 [31]) 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).

Перечисленные препараты применялись в виде трех практически оправданных (наиболее эффективных и безопасных) схем:

1) при генерализованной нефиксированной тревоге (ГТ), сочетающейся с маломасштабным бредом ущерба, патогномоничным для СДАТ, назначался НПА в дозе до 75 единиц ХПЭ;

2) при ГТ, сочетающейся с галлюцинациями, характерными для позднего возраста (зрительных, тактильных, обонятельных), отличающимися простой структурой и сопровождающимися рудиментарным галлюцинаторным бредом, лечение проводилось в несколько этапов. На первом этапе назначался ВПА в минимальных эффективных дозах (до 100 единиц ХПЭ). Первые 7 дней оценивалась реакция на препарат, его переносимость и возможности адаптации больного к лекарству. С 8 дня доза могла быть повышена до 150 ед. ХПЭ в сутки (средняя эффективная доза у таких больных). С 15 дня ВПА отменялся, и больным назначался ААП, 75 единиц ХПЭ в сутки или (в случаях с тактильными галлюцинациями) – НПА (50 единиц ХПЭ в сутки);

3) при тревожной ажитации и/или агрессивном поведении больных, сочетавшихся, как правило, с расстройствами сна, назначался НПАС в дозе до 100 единиц ХПЭ в сутки.

Эффективность двух различных схем лечения (**комбинированной нейролептической терапии**, состоящей из этапа купирования и последующего лечения сочетанием двух нейролептиков (дуотерапия) и **нейролептической монотерапии**) психотических и постпсихотических тревожных состояний сравнивалась в рандомизированном открытом исследовании. В основной группе было 16 мужчин и 4 женщины, в возрасте от 57 до 86 лет ($M 75,4 \pm 8,37$), в контрольной – 9 мужчин и 3 женщины, в возрасте от 53 до 91 года ($M 76,5 \pm 10,8$). Нозологический состав основной и контрольной групп отражен в Таблице 8.

Таблица 8 - Нозологическая характеристика основной и контрольной групп

Нозологическая форма	Основная группа, n 20		Контрольная группа, n 12	
	абс	%	абс	%
Болезнь Альцгеймера	6	30	5	41,67
Смешанная деменция	8	40	5	41,67
Васкулярная деменция	5	25	2	16,67
Деменция при БП	1	5	0	0

В основной группе 9 больных (45%) перенесли делирий и 12 (55%) – ажитацию без помрачения сознания. В контрольной группе это были 2 человека (16,7%) и 10 человек (83,3%) соответственно.

Выбор указанных терапевтических подходов был продиктован опытом повседневной практики геронтопсихиатрических отделений. В основной группе больные получали **комбинированную** противотревожную терапию, которая проводилась в 2 этапа. На 1-м этапе больным назначался тиаприд в дозе от 100-300 мг в сутки внутримышечно в течение 3-5 дней, а затем – перорально НПАС в суточной дозе до 150 ед. ХПЭ в течение 25-27 дней (общая продолжительность исследуемого периода терапии составила 30 дней).

В контрольной группе этапа купирования не было, и больные получали НПАС в суточной дозе до 150 ед. ХПЭ в течение месяца.

С 31-го дня лечения больные обеих групп получали НПАС в суточной дозе до 75 ед. ХПЭ в сутки вплоть до завершения переходного состояния. Доза лекарств зависела от переносимости препарата и снижалась в случае лекарственной сверхседации.

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). Слабоумие при болезни Альцгеймера (БА) было у 24 больных (64,9 %), смешанная деменция (СД) - у 6

(16,2%), мультиинфарктная деменция (МИД) – у 3 (8,1%), слабоумие иной нейродегенеративной природы (СНД) - у 4 (10,8%) больных. 14 (37,8%) перенесли делирий и 23 (62,2%) – ажитацию без помрачения сознания.

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.

Выявление параметров, имеющих значение для прогнозирования продолжительности переходных состояний проводилось на этой же группе больных. Незначительные изменения в ней подробно описаны во вступительной части § 5.4.

Для окончательной доработки Прогностической Шкалы для оценки времени становления терапевтической ремиссии при деменциях, созданной на основе изученных и выработанных принципов и подходов лечения тревожных состояний в ретроспективное исследование были отобраны данные 142 пациентов, 87 мужчин (61,3%) и 55 женщины (38,7%), в возрасте от 50 до 95 лет ($M = 76,7 \pm 8,7$) с деменциями разного типа (см. Таблицу 9).

Таблица 9 - Нозологический состав группы больных, включенных в исследование

НОЗОЛОГИЯ	абс	%
Деменция при болезни Альцгеймера (БА), все случаи	80	56,3
Деменция при БА с ранним началом	10	7,0
СДАТ	70	49,3

Васкулярная деменция (ВД) (включаются: мультиинфарктная деменция – МИД, васкулярная деменция с поражением преимущественно подкорковых структур - болезнь Бинсвангера)	27	19,0
БА, сочетающаяся с цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ) – смешанная деменция (СД)	29	20,4
Иные первично-дегенеративные деменции (ПДД) всего	6	4,2
в том числе		
Деменция при болезни Пика	3	2,1
Деменция при болезни Паркинсона (БП)	3	2,1

87 пациентов проходили лечение в мужских отделениях, а 55 – в женских отделениях психиатрического стационара. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от глубины слабоумия. При этом учитывались как результаты психометрического тестирования, так и общее клиническое впечатление, значение которого было решающим. Окончательный вывод о глубине слабоумия можно было сделать лишь в конце переходного постпсихотического периода, когда влияние тревоги на когнитивные функции было минимальным. Начальная деменция была диагностирована у 47 (33,1%), умеренная – у 76 (53,5%), глубокая у 19 (13,4%). 54 пациента перенесли делирий (38%), а 88 - люцидную агитацию – ЛА (62%).

Анализ терапии и разработка принципов лечения проводились на всех стадиях исследования.

ГЛАВА 3. КЛИНИКА И ДИНАМИКА ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

§ 3.0. Первичный скрининг НПР при деменциях разного типа

Скрининг НПР позволил выявить их частоту в 106 случаях деменции разной степени тяжести (из них 75,4% страдали СДАТ и 18,9% - ВД, а 5,66% - слабоумием иной природы), данные приведены в Таблице 10.

Таблица 10 - Частота некогнитивных психопатологических расстройств, выявленных с помощью шкалы NPI у больных, страдающих слабоумием

Группы симптомов, соответствующие доменам шкалы NPI	Частота каждого из выявленных НПР	
	абс	%
Расстройства сна и поведения в ночное время (далее в тексте и таблицах – «расстройства сна»)	58	54,7
«Депрессия/ дисфория» (терминология шкалы), выразившаяся гипотимией. Далее в тексте и таблицах – «гипотимия»	52	49,1
Тревога	52	49,1
Раздражительность/неустойчивость настроения (далее в тексте и таблицах – «раздражительность»)	52	49,1
Апатия/равнодушие (далее – «апатия»)	48	45,3
Расстройство аппетита и пищевого поведения (чаще это были булимия и анорексия)	44	41,5
Бред (маломасштабный бред ущерба и/или преследования, а также галлюцинаторный бред)	28	26,4
Ажитация/агрессия (далее – «агрессия»)	26	24,5
Отклоняющееся от нормы моторное поведение	22	20,8
Подъем настроения/ эйфория (далее – «гипертимия»)	20	18,9
Галлюцинации (слуховые, обонятельные, тактильные, зрительные)	18	17
Расторможенность	14	13,2

В соответствии с критериями шкалы, тревога была в 49% (52), хотя клинически выявлялась чаще. В группу наиболее частых расстройств вошли расстройства сна (инсомния), гипотимия, тревога и раздражительность.

Степень дополнительной нагрузки на персонал и окружающих, возникающей при уходе за больными из этой группы, отражала в определенной степени клиническую значимость той или иной группы симптомов (см.

Таблицу 11, в которой симптомы расположены в порядке убывания среднего балла).

Таблица 11 - Степень дополнительной нагрузки на персонал и окружающих, возникающей при уходе за больными с поведенческими расстройствами, выраженная в баллах (шкала NPI-NH - пункт «нарушение деятельности»)

некогнитивные психические расстройства	Средний балл
Агрессия/ажитация	2,85
Бред	2,5
Расторможенность	2,29
Раздражительность	2,23
Отклоняющееся от нормы моторное поведение	2,09
Галлюцинации	1,89
Тревога	1,58
Гипотимия	1,42
Апатия	1,33
Расстройства сна	1,28
Гипертимия	1
Расстройство аппетита и пищевого поведения	0,41

§ 3.1. Частота тревоги и других НПР при деменциях разного типа

На этой стадии работы предстояло выяснить, как часто встречается тревога у дементных больных, если при ее скрининге в первую очередь руководствоваться общим клиническим впечатлением. При этом нужно было уточнить частоту тех тревожных симптомов, перечень которых отражен в подшкале «тревога» опросника NPI, то есть тех, интерпретация которых в настоящее время не вызывает возражений у большинства исследователей («конвенциональных»); выявить частоту этих проявлений тревоги у больных с разной глубиной когнитивных нарушений; выделить наиболее частые тревожные синдромы, возникающие при деменции; определить наиболее частый тип течения тревоги (постоянная/периодическая); уточнить связь тяжести тревоги с глубиной деменции; выявить те психопатологические расстройства, с которым тревога чаще всего сочетается.

Для решения этих задач были отобраны 143 случая. Тревога была выявлена у 89 больных (62,2%). Для оценки тяжести тревоги и характера ее течения на

разных стадиях слабоумия сравнивались тревожные больные с разной степенью когнитивного снижения. Характеристика выделенных групп приведена в Таблице 12.

Таблица 12 - Характеристика групп тревожных больных с начальной, умеренной и глубокой деменцией

деменция	n	мужчины	женщины	Возраст, лет	Баллы по MMSE
начальная	51	7	44	80 ± 9,93	21,7 ± 1,79
умеренная	29	5	24	82 ± 6,12	15,1 ± 3,0
глубокая	9	0	9	84 ± 9,23	8,11 ± 1,05

Группы были сопоставимы по полу и возрасту и нозологическому составу. При начальной и умеренной деменции психические и соматические симптомы тревоги встречались в 67,1% и 61,7% соответственно, что было чаще, чем при глубокой деменции (45%), но различия между группами были статистически недостоверными.

Частота конвенциональных тревожных феноменов

При начальной и умеренной деменции самыми частыми признаками тревоги были те или иные тревожные опасения, не имевшие под собой соответствующих реальных оснований, т.е. они возникали на фоне стабильных условий проживания и организации распорядка. Кроме того, у больных часто возникали периоды дрожи и невозможности расслабиться (тревожное напряжение), не связанные с какими-либо внешними причинами или обстоятельствами.

При глубокой деменции наряду с приступообразным усилением внутреннего напряжения появлялось избегающее поведение и страх остаться в одиночестве, который проявлялся в стремлении быть рядом с теми, с кем они привыкли проводить большую часть времени. Подпункты раздела «тревога» шкалы NPI-NH, как и полученные данные, приведены в Таблице 13.

Таблица 13 - Частота психических и соматических симптомов тревоги при разной глубине деменции

N = 89	Начальная n = 51	Умеренная n = 29	Глубокая n = 9
	%	%	%
Высказывание опасений по поводу запланированных событий, таких, например, как свидания или визиты родственников	89	93	33,3 ¹
Периоды дрожи в теле, большого напряжения и невозможности расслабиться	61	38	89
Жалобы на ощущение пустоты или замирания в области желудка, учащенное или усиленное сердцебиение	39	14	22
Избегание определенных мест или ситуаций, которые усугубляют психическое («нервное») состояние пациента	22	0 ²	78 ³
Стремление удерживать около себя тех, кому пациент доверяет, усиление тревоги, если он остается один	0 ⁴	0 ⁵	78
Одышка или чувство нехватки воздуха без объяснимой (или видимой внешней) причины.	0	0	0

Почти в каждом случае, при появлении описанной выше тревоги у больных возникал страх за собственное здоровье или имущество, а также опасения по поводу возможного ухудшения их бытовых условий.

Типы течения тревоги

По типу течения тревогу можно было разделить на кратковременную, возникавшую реже 1 раза в неделю, периодическую (несколько раз в неделю, но не ежедневно) и постоянную. Все три типа встречались у больных с разной глубиной когнитивных нарушений. В большинстве случаев (в 55-67% случаев) тревога возникала периодически.

Тяжесть тревоги, других НПР и степень когнитивного снижения

Тяжесть тревоги зависела от глубины слабоумия. При начальной деменции средний балл раздела «тревога» шкалы NPI был равен $5 \pm 2,04$ ($p=0,003$ по сравнению с глубокой деменцией), при умеренной – $5,2 \pm 2,33$ ($p=0,02$ по

¹ P 0,000 по сравнению с начальной и умеренной

² P 0,000 по сравнению с глубокой

³ P 0,003 по сравнению с начальной

⁴ P 0,000 по сравнению с глубокой

⁵ P 0,000 по сравнению с глубокой

сравнению с глубокой деменцией), при глубокой – $7,33 \pm 2,12$. То есть, при глубокой деменции тревога была тяжелее, чем при начальной и умеренной, но с помощью шкалы эти различия улавливались слабо.

Корреляция между степенью когнитивного снижения, выраженной в баллах по MMSE (чем меньше баллов по MMSE, тем сильнее когнитивные расстройства) и тяжестью тревоги (чем выше балл по шкале NPI, тем тяжелее симптом), была статистически значимой, коэффициент $r = - 0,2$ ($p=0,035$). При углублении слабоумия тревога приобретала более грубые формы и значимо влияла на поведение.

Сходная зависимость была выявлена между степенью когнитивного снижения и тяжестью таких расстройств, как депрессия/гипотимия ($r = - 0,38$, $p=0,019$) и раздражительность/лабильность ($r = - 0,28$ $p 0,028$), которые в известной мере зависели от тревоги, поэтому объяснить их утяжеление можно было комплексом имеющихся нарушений.

Удалось выявить некогнитивные расстройства, которые чаще других сопутствовали тревоге. При начальной и умеренной деменции тревога это были раздражительность (до 72 % случаев) и инсомния (до 76% случаев). При глубокой деменции тревога, кроме этого, каждый раз (достоверно чаще, чем в двух других группах, $p < 0,001$) сопровождалась бесцельным блужданием (наиболее характерный симптом) и иными видами патологической двигательной активности: открыванием и закрыванием дверей, собиранием и укладыванием вещей, надеванием и сниманием одежды и т.п.

В связи с этим нельзя не отметить и то, что раздражительность была наиболее ярким и частым симптомом, выделявшим тревожных больных из общего числа отобранных в данное исследование. В группе с тревогой (там, где без труда можно было выявить её общеизвестные проявления) (89 чел.) раздражительность встречалась в 65,2%, а в группе без тревоги (54 чел.) – только в 25,9% ($p < 0,001$).

Подводя итог, можно сказать, что в рамках глубокой деменции тревога встречалась немного реже, чем на ранних стадиях слабоумия. Но при этом она все

чаще сопровождалась блужданием, повторяющимися действиями, что можно считать характерной формой тревожного поведения этих больных.

Тяжесть тревоги статистически достоверно коррелировала со степенью когнитивного дефицита, а также с тяжестью агрессии, депрессии, апатии и раздражительности. Такую содружественную динамику различающихся феноменов можно интерпретировать как утяжеление тревожного синдрома (всех его компонентов) вероятнее всего вследствие расширения и углубления органического процесса. Этим можно было объяснить то, что при деменции шкала NPI менее «чувствительна» к проявлениям тревоги, чем при начальной и умеренной.

Тревога у дементных не отвечала критериям МКБ-10 для какого-либо определенного тревожного расстройства, но по своим проявлениям часто была генерализованной.

§ 3.2. Признаки психической и соматической тревоги при деменциях

На данной стадии работы предстояло выявить наиболее частые проявления психической и соматической тревоги у страдающих деменцией; уточнить частоту тревожных симптомов при начальной, умеренной и глубокой деменции; определить наиболее важные диагностические критерии, позволяющие отличать соматические симптомы тревоги от соматических заболеваний у пожилых, страдающих деменцией.

Психические симптомы тревоги

Симптомы психической тревоги были выявлены у всех 59 обследованных. Наиболее частыми из них были тревожное настроение, идеаторные проявления тревоги, тревожное поведение и инсомния.

Тревожное настроение было отмечено у 52 чел. (88,1%), которое в 72,8% случаев сочеталось с раздражительностью (43 чел.).

Идеаторные проявления тревоги в виде предчувствий и опасений были выявлены у 28 чел. (47,5%). Как правило, они не имели под собой реальных оснований и возникали, например, по поводу возможных, лишь предполагаемых свиданий с родственниками или по поводу якобы имевших место

договоренностей, или невозможности исполнить что-либо привычное, повседневное действие, например, связанное с самообслуживанием.

Тревожное поведение было отмечено у 39 чел. (66,1 % случаев). Наиболее часто (74,4 %) оно проявлялось в виде блуждания (перемещения по отделению, этажу, комнатам без цели) и/или тревожной суетливости (48,7 %), повторяющихся вопросов и действий (43,6%): открыванием и закрыванием дверей, перемещением стульев, предметов и т.п. Повторяющиеся вопросы или обращения касались близких родственников, возможности вернуться домой, необходимости выполнить то или иное мнимое поручение и т.п. Если у больного возникало стремление выйти на улицу, то вскоре оно сменялось страхом какими-либо опасениями обыденного содержания. Необъяснимое желание покинуть комнату лишь ненадолго ослабевало при переходе в другое место.

Инсомния была отмечена у 31 больного (52,5%) и в большинстве случаев проявлялась в виде прерывистого сна (80,6%), а в 51,6% случаев – в виде позднего засыпания.

Соматические симптомы тревоги

Соматические симптомы тревоги были отмечены у 46 обследованных (77,9%). Наиболее частыми у тех, кто имел соматические симптомы, были сердечно-сосудистые (у 73,9%) и мышечные (47,8%) симптомы. Среди сердечно-сосудистых симптомов тревоги выделялась тревожная тахикардия (94,3% случаев), которая не замечалась больными. По заключениям терапевтов какой-либо соматической патологии, способной вызвать тахикардию у больных, при этом не было. Мышечные симптомы тревоги в 86,4% случаев исчерпывались тревожным тремором и равномерным оживлением сухожильных рефлексов. Такой симптом как боль в мышцах можно было выявить, хотя и редко (всего 3 случая, 5,1%), только при пальпации.

Что касается частоты тревожных симптомов у больных с разной глубиной деменции, то каких-либо статистически достоверных различий выявить не удалось. Данные приведены в Таблице 14.

Таблица 14 - Частота проявлений тревоги у больных с разной глубиной деменции

Симптомы тревоги*	Глубина деменции		начальная, n =15		умеренная, n =25		глубокая, n= 19	
	абс	%	абс	%	абс	%		
тревожное настроение	15	100	22	88	15	78,9		
напряжение	6	40	12	48	11	57,8		
страхи	5	33,3	7	28	1	5,2		
инсомния	9	60	12	48	10	52,6		
депрессивное настроение	10	66,6	9	36	5	26,3		
соматические симптомы (мышечные)	6	40	10	40	5	26,3		
соматические симптомы (сенсорные)	3	20	7	28	1	5,3		
сердечно-сосудистые симптомы	6	40	15	60	14	73,7		
респираторные симптомы	2	13,3	3	12	3	15,8		
желудочно-кишечные симптомы	1	6,6	3	12	3	15,8		
мочеполовые симптомы	2	13,3	3	12	3	15,8		
вегетативные симптомы	3	20	4	16	3	15,8		
тревожное поведение	10	66,6	16	64	13	68,4		

Примечания: *-перечень соответствует пунктам шкалы тревоги Гамильтона (НАМ-А)

Значение опроса и осмотра для выявления симптомов тревоги

Субъективные тревожные симптомы (жалобы) уступали место объективным психическим и соматическим симптомам тревоги.

Тревожное напряжение было отмечено у 29 больных, но ни один из них не говорил о чем-то похожем на это. Зато во всех случаях при осмотре можно было выявить тревожное повышение мышечного тонуса. В частности, жалобы на болезненное ощущение напряженности в голове не отмечалось больными ни разу, а тревожное головокружение было только у 1 из 10 с подобной группой симптомов.

В то же время, у этих же больных в 40% встречались легко выявляемые сухость слизистых, бледность, а в 20% - гиперемия лица.

Симптомы из группы респираторных (чувство давления или сжатия грудной клетки, ощущение удушья) встречались в 12-16% случаев, отличалась трудностью их обнаружения в силу утраты больными способности подмечать у себя эти довольно неотчетливые ощущения (1 случай из 4-х). Объективные проявления респираторных симптомов в виде учащения дыхания, частых вздохов и диспноэ были отмечены у 3-х обследованных из 4-х.

Желудочно-кишечные симптомы тревоги встречались в 6-16 % случаев. Тогда, когда удавалось их наблюдать, можно было отметить, что они не отличались разнообразием и яркостью: метеоризм, учащение стула при непсихотической тревоге, снижение или повышение аппетита при психотической или переходной тревоге мало влияли на поведение больных и не замечались ими.

Звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара или холода, ощущение слабости, покалывания, пульсации в сосудах (сенсорные симптомы тревоги) встречались нечасто (в 5-28%), а истощаемость в сочетании с гиперестезией и нарушениями сна была отмечены у 50% больных с сенсорными симптомами тревоги. Надо сказать, что сами больные на это не жаловались.

Таким образом, осмотр и динамическое наблюдение этих больных оказались более информативными, чем расспрос. В меньшей степени это отмечалось при начальной деменции и в наибольшей – при глубокой. При диагностике тревоги у этих больных необходимо было ориентироваться не только на их самоотчет, но и на объективные признаки тревоги.

§ 3.3. Тревожные состояния при деменциях

При анализе тревожных состояний было выяснено, что с практической точки зрения целесообразно подразделять их на острые, подострые и хронические. Когнитивный статус больных в выделенных подгруппах был разным, данные приведены в Таблице 15.

Таблица 15 - Частота психотической, переходной и непсихотической тревоги у больных с разной глубиной слабоумия.

Виды тревожных состояний по остроте	Степень деменции		
	Начальная n =15	Умеренная n =25	Глубокая n= 19
Психотическая тревога, n= 24	13,3%	52%*	47,4%
Переходная тревога, n= 16	26,7%	28%	26,3%
Непсихотическая тревога, n =19	60%**	20%	26,3%

Примечание: * - $p=0,035$ при сравнении частоты психотической тревоги при умеренной и начальной деменции; ** - $p=0,025$ при сравнении частоты непсихотической тревоги при умеренной и начальной деменции

Варианты тревожных состояний при деменциях: психотическое, переходное, непсихотическое

1-й вариант - психотическая тревога (24 случая, 40,7%), которая в каждом случае была ажитированной (принципиальное отличие от непсихотической). Оценка когнитивных функций в этой группе больных производилась в период наименьшей ажитации. Особенности самой тревоги оценивались в период ее наибольшей выраженности.

2-й вариант – «переходная» тревога. Наблюдалась у 16 человек (27,1%), развивалась после острого психоза, завершение которого совпадало с первым эпизодом редукции тревожной ажитации. Следует отметить, что данная тревога могла быть результатом трансформации предшествующей ей психотической тревоги, но клинических данных, позволивших бы сделать такой вывод на данной стадии исследования оказалось недостаточно, т.к. у этих больных психоз закончился еще до начала наблюдения.

3-й вариант – «непсихотическая» тревога (19 человек (32,2%)) была генерализованной, нефиксированной, «свободно плавающей» и во многом подпадавшей под описание генерализованной тревоги, но в этих случаях развивавшейся в рамках слабоумия.

Динамические характеристики тревожных состояний

Во всех случаях тревога отличалась периодическим течением, то есть, она возникала с частотой от 2-х до 4-х раз в неделю, продолжалась от нескольких

часов до суток и перемежалась с относительно спокойным психическим состоянием. Нельзя было отметить какой-либо связи этой тревоги с условиями среды. Тревога угасала по типу «разрядки» или на фоне нарастающего утомления больного.

Связь между типом тревоги и степенью деменции

У больных с начальной деменцией в большинстве случаев (60%) тревога была непсихотической, что было чаще, чем при глубокой (26%) и статистически достоверно чаще, чем при умеренной (20%, $p = 0,025$). При умеренной деменции чаще встречалась психотическая тревога (52%), что было достоверно чаще, чем при начальной деменции (13%, $p = 0,035$). При глубокой деменции психотическая тревога встречалась в 47% и с одинаковой частотой встречались переходная (26%) и непсихотическая тревога (26%).

Клиническое сходство психотических, переходных и непсихотических тревожных состояний

Оно выражалось в том, что самым частым тревожным симптомом было тревожное настроение, обычно, в виде беспокойства с раздражительностью (в 84-94% случаев). Одинаково часто при любой форме тревоги встречались соматические симптомы тревоги (от 74% до 88%), среди которых преобладали сердечно-сосудистые симптомы (от 64 до 74%), главным образом, в виде тревожной тахикардии (от 86,7% до 100%).

Клинические различия психотических, переходных и непсихотических тревожных состояний

При психотической тревоге в 75 % развивалось тревожное хаотичное двигательное возбуждение (ажитированная тревога).

При переходной тревоге в половине случаев можно было отметить тревожное напряжение, которое часто сопровождалось повышением мышечного тонуса, изменчивой скованностью в разных группах мышц, вздрагиванием. Нередко (в 43% случаев) отмечалась астения. У этих же больных были выявлены такие сердечно-сосудистые симптомы тревоги как артериальная гипертензия (в 1/5 случаев) и экстрасистолия (в 11% случаев).

При непсихотической тревоге были частыми блуждания – 79%, инсомния – 74%, гипотимия – 64%. У них же, чаще, чем в других группах (в 64% против 36-39%) был тремор, главным образом в руках.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что нефиксированное беспокойство в сочетании с раздражительностью и тахикардией высоковероятно указывают на тревожность больного, страдающего слабоумием, независимо от степени когнитивного снижения.

Хаотичное двигательное возбуждение, часто возникавшее в рамках психотической тревоги, указывало на утрату сдерживающих механизмов и тенденцию к генерализации тревожного возбуждения, более присущих поздним стадиям деменции. Переходное тревожное состояние часто включало в себя симптомы обратного развития экзогенно-органического психоза.

При непсихотической тревоге беспокойство, возбудимость, раздражительность сочетались с тревожными блужданиями и иными расстройствами, умеренно выраженными и почти не нарушавшими адаптации больных. Эта же тревога сопровождалась нередкими для пожилых людей инсомнией и гипотимией, которые можно было расценить как своего рода фон, на котором легко возникала волнообразно текущая тревога.

§ 3.4. Психотическая тревога и подострые тревожные состояния

Для того, чтобы выяснить возможные причины переходных тревожных состояний, признаки их начала, общие черты и различия, а также особенности их динамики были проанализированы 32 случая (25 мужчин и 7 женщин), в возрасте от 53 лет до 91 года (средний возраст $75,8 \pm 9,21$ года), в историях которых было достаточно сведений о характере перенесённого психоза. Болезнью Альцгеймера (БА) страдали 11 больных (34,4%), васкулярной деменцией (ВД) – 7 (21,9%), слабоумием при болезни Паркинсона - 1 (3,13%). В 13 случаях (40,6%) болезнь Альцгеймера сочеталась с цереброваскулярным заболеванием (смешанная деменция - СД).

Переходная тревога развивалась вслед за делириями (1-я группа, 11 случаев) и после психозов, протекавших с ажитированной тревогой, но без помрачения сознания (2-я группа, 21 случай).

Критерии начала переходного состояния

В 1-й группе переходное состояние начиналось вместе с первым эпизодом прояснения сознания, а во 2-й группе – вместе с полной или частичной редукцией ажитации.

Сходство переходных тревожных состояний

В половине случаев у всех больных можно было отметить тревожное напряжение, которое сопровождалось повышением мышечного тонуса, изменчивой скованностью в разных группах мышц, вздрагиваниями.

Тревожное настроение (главным образом, в виде его крайней изменчивости, раздражительности) было отмечено в 87,5% в 1 группе и в 92,9% во 2-й группе. Тревожное поведение наблюдалось у 75% больных 1-й группы и у 85,7% больных 2-й группы. Самыми частыми его формами были блуждания (72%) и суетливость (61,1%).

Несмотря на нозологические различия, динамика симптомов тревоги в обеих группах была сходной. В частности, в той и другой группе окончание психоза и начало переходного тревожного состояния сопровождалось уменьшением тяжести раздражительности, блужданий и инсомнии

Различия между группами, перенесшими разные психозы

Соматические тревожные симптомы в 1-й группе отмечались у всех обследованных, а во второй группе – в 42,9%. Среди них преобладали сердечно-сосудистые (в 64 и 50 %, соответственно), главным образом, в виде тревожной тахикардии.

Динамика после делирия и люцидной ажитации

В самом начале переходного периода тревога в обеих группах (после делирия и после люцидной ажитации) дополнялась астенией или гипотимией, апатией или крайней изменчивостью настроения, при которой раздражительность и недовольство легко сменялись благодушием.

Нозологическая характеристика групп, перенесших разные психозы, приведена в Таблице 16.

Таблица 16 - Нозологическая характеристика групп больных, перенесших делирий или ажитацию, протекавшую без помрачения сознания

Нозологическая форма	Постделириозная тревога, n = 11		Постажитационная тревога, n = 21	
	абс	%	абс	%
БА	1	9,09	10	47,62
СД	3	27,27	10	47,62
ВД	7	63,64	0	0
Болезнь Паркинсона	0	0	1	4,76

В группе больных, перенесших делирий, было достоверно больше страдавших мозговой сосудистой патологией (больные с васкулярной или смешанной деменцией), чем в группе, перенесших ажитированную тревогу без помрачения сознания (10 из 11 против 10 из 21, $p = 0,044$).

В то же время, в группе перенесших ажитированную тревогу без помрачения сознания было достоверно больше страдавших атрофическим мозговым процессом (болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией), чем в группе перенесших делирий (20 из 21 против 4 из 11, $p = 0,001$).

§ 3.5. Клинические особенности постпсихотических тревожных состояний

В этой части работы предстояло выявить клинические различия между переходными тревожными состояниями и предшествующими им психозами; выделить общие признаки и наиболее значимые отличия разных вариантов переходных тревожных состояний; оценить возможность использования шкалы NPI для отграничения разных по тяжести тревожных состояний.

32 случая, проанализированные ранее (см. § 3.4) были рассмотрены повторно. К этому моменту в исследуемую группу были включены новые пациенты, они были взяты в анализ в дополнение к тем, что уже изучались. Главным условием отбора была возможность сопоставить психическое состояние больного в психозе и постпсихотическом периоде. Всего было отобрано 24

больных, их характеристика дана в главе 2, § 2.6. Как и на предыдущей стадии анализа (§ 3.4), было установлено, что все наблюдаемые психозы можно было квалифицировать или как экзогенно-органические, т.е. делирии (1-я группа, 12 случаев), или как эпизодическую тревожную ажитацию, не сопровождавшуюся помрачением сознания и развивавшуюся в рамках первично-дегенеративного слабоумливающего процесса (2-я группа, также 12 случаев). По полу и возрасту эти группы были сопоставимы. Нозологический состав групп различался, что отражено в Таблице 17.

Таблица 17 - Нозологическая характеристика групп, перенесших делирий или ажитированную тревогу

Нозологическая форма	делирий	ажитация
	абс	абс
БА	0*	8**
СД	5	3
ВД	7*	0**
Болезнь Паркинсона	0	1

Примечание: * - $p=0,007$; ** - $p=0,002$

Вид перенесённого психоза и нозология

Делирий возникал только у тех, кто страдал ВД или СД. Тревожная ажитация развивалась только у страдавших первично-дегенеративным слабоумливающим заболеванием (БА и СД). Роль общего (внецеребрального) соматического неблагополучия в этих случаях выяснить не удалось.

Переходная тревога – этап редукции психотической тревоги

Исходя из предположения, что клиническая картина переходных тревожных состояний во многом зависела от природы предшествующих им психозов, психотическая и постпсихотическая тревога рассматривались как две стадии единого динамического процесса и на первом стадии работы оценивались именно с этой точки зрения.

В силу тех же причин, разные виды постпсихотической тревоги могли существенно отличаться друг от друга, и поэтому на втором стадии исследования они сравнивались между собой.

Динамика основных симптомов при переходе от делирия к постделириозному состоянию

В 1-й группе на фоне седативной нейролептической и гипотензивной и вазоактивной терапии постделириозное переходное состояние начиналось с первыми эпизодами прояснения сознания (рабочий критерий, выбранный ранее и проверяемый на состоятельность на этой и последующих стадиях работы). Результаты сравнения частоты и тяжести клинически значимых психопатологических симптомов при делирии и в постделириозном тревожном состоянии приведены в Таблицах 18 и 19.

Таблица 18 - Частота некогнитивных психических расстройств, сопровождавших тревогу при делирии и в постделириозном состоянии

НПР	делирий		переходное состояние		p
	n=12	%	n=12	%	
ажитация	12	100	3	25	0,001
гипотимия	0	0	7	58,3	0,007
апатия	0	0	6	50	0,018
раздражительность	10	83,3	8	66,7	-
блуждания	12	100	6	50	0,018
инсомния	11	91,7	4	33,3	0,011

Таблица 19 - Тяжесть некогнитивных психических расстройств, сопровождавших тревогу при делирии и в постделириозном состоянии

НПР	делирий		переходное состояние		p
	M	SD	M	SD	
ажитация	8,91	2,23	2,5	0,70	< 0,001
раздражительность	9,1	1,792	2,25	1,16	< 0,001
блуждания	8,16	2,12	2,67	1,86	< 0,001
инсомния	8	2,49	3,5	1,73	0,006

При делирии тревога была ажитированной, сопровождалась раздражительностью, инсомнией и блужданиями.

В переходном состоянии исчезали галлюцинации. Проходила или была непостоянной ажитация. Достоверно реже наблюдались инсомния и блуждания. С

прежней частотой встречалась раздражительность. Появлялись гипотимия и апатия. Тяжесть раздражительности, инсомнии и блужданий уменьшалась. Состояние можно было квалифицировать как тревожное с гипотимией, раздражительностью и, в ряде случаев, с апатией.

Суммарный балл по NPI при оценке делирия и постделириозного состояния

При оценке делириозного состояния по шкале NPI общее количество баллов не превышало 66 и не опускалось ниже 28 и в среднем составляло $45,6 \pm 11$ баллов, а в переходном тревожном состоянии суммарный балл по шкале NPI был менее 26.

Динамика основных симптомов при переходе от люцидной ажитации в подострое тревожное состояние

Во 2-й группе переходный период начинался с урежения эпизодов ажитации, которая уже не была ежедневной.

Результаты сравнения частоты и тяжести клинически значимых психопатологических симптомов при ажитированной тревоге и в постажитационном состоянии приведены в Таблицах 20 и 21.

Таблица 20 - Частота некогнитивных психических расстройств, сопровождавших ажитированную и постажитационную тревогу

НПР	ажитация		переходное состояние		p
	12	%	12	%	
бред	10	83,3	8	66,7	
ажитация	12	100	5	41,7	0,007
раздражительность	12	100	10	83,3	-
благодушие	0	0	6	50	0,018
блуждания	12	100	4	33,3	0,002
инсомния	9	75	2	16,7	0,014

Таблица 21 - Тяжесть некогнитивных психических расстройств, сопровождавших ажитированную и постажитационную тревогу

НПР	ажитация		переходное состояние		p
	M	SD	M	D	
бред	9,1	2,68	3,13	1,88	< 0,001
ажитация	7,92	2,77	2	1	< 0,001
раздражительность	8,25	2,49	2,5	1,43	< 0,001
блуждания	7,42	2,64	3	0,81	0,006

Ажитированная тревога всегда сопровождалась раздражительностью, блужданиями, очень часто – инсомнией и маломасштабным бредом.

В переходном периоде инсомния и блуждания встречались достоверно реже, а раздражительность и бред - с прежней частотой, хотя бред уже не влиял на поведение больных, и тяжесть бреда не зависела от выраженности тревоги.

Появлялось благодушие, которое могло быстро и беспричинно сменяться раздражительностью.

Суммарный балл по NPI при оценке тревожной ажитации и постажитационного тревожного состояния

При оценке психотического состояния этих больных по шкале NPI общее количество баллов не превышало 68 и не опускалось ниже 27 и в среднем составляло $46,8 \pm 13,2$ балла, а в переходном состоянии суммарный балл по шкале NPI был менее 25.

У пожилых, страдающих слабоумием, переходное тревожное состояние наблюдалось не только после окончания острой фазы экзогенно-органического психоза, но и после ажитированной тревоги, протекавшей без помрачения сознания. В первом случае это был делирий вследствие высоковероятных сосудистых или других менее вероятных неустановленных соматических причин. Во втором - состояние соответствовало клинике описанного С.Г. Жислиным «амнестического делирия» [21]. И делириозная, и ажитированная тревога обычно сопровождалась раздражительностью, инсомнией и блужданиями. В переходном тревожном состоянии, независимо от его природы, отмечалась редукция этих расстройств. Раздражительность по-прежнему была частой, но менее тяжелой. Это подтверждает данные, приведенные раньше, когда было показано, что она является наиболее характерным признаком тревоги любого типа у этой категории больных.

Клинические особенности переходных тревожных состояний

Оба вида переходных тревожных состояний имели ряд клинических особенностей, зависящих как от природы перенесенного психоза, так и от характера основного заболевания.

Гипотимия и апатия наблюдались только после делирия. Если учесть, что при этом, как было указано выше, они почти всегда сочетались с раздражительностью, то, в соответствии с концепцией А.А. Портнова, в этом можно усмотреть признаки детерминированного «обратного синдромотаксиса» экзогенно-органических психозов [36, с.48].

Феномен возвращающейся постделириозной ажитации

У части больных, перенесших делирий, ажитация уходила и вновь ненадолго возвращалась. Эти больные страдали смешанной деменцией (СД) в которой атрофический процесс был первичным. Примечательно, что страдающие ВД выходили из делирия без феномена возвратной ажитации.

Благодушие и маломасштабный бред

Группа постажитационных тревожных состояний характеризовалась колебаниями настроения от раздражительности до благодушия и бредовыми идеями малого масштаба. Причем у 10-ти больных из 12-ти бред наблюдался как в психозе, так и в переходном состоянии. Благодушие и маломасштабный бред могли наблюдаться и после делирия, но возникли они только у тех 2-х больных, которые страдали СД, то есть, после делирия у страдавших мозговой атрофией.

О практической применимости шкалы NPI

При оценке психического состояния по шкале NPI сумма баллов менее 24 в любом случае указывала на окончание психоза и начало переходного этапа.

Обобщая полученные клинические данные и следуя алгоритму оценки психического состояния в соответствии со структурой шкалы NPI, можно выделить следующие особенности динамики наиболее значимых психопатологических расстройств в психотическом и постпсихотическом тревожном состоянии.

Маломасштабный бред дезактуализировался. Галлюцинации возникали только в рамках делирия у страдавших васкулярной и смешанной деменцией и полностью редуцировались в переходном состоянии. Ажитация возникала все реже и длилась недолго. Тревожное напряжение постепенно трансформировалось в тревожную мышечную скованность и сопровождалось слезливостью, которая была связана с гипотимией. У страдавших БА раздражительность все больше проявлялась характерной неустойчивостью настроения, когда благодушие сменялось недовольством. Блуждания возникали реже, и в переходном состоянии тревожное поведение все больше характеризовалось суетливостью и повторяющимися действиями. Инсомния, сопровождавшаяся в психозе неадекватной ночной активностью, постепенно принимала форму позднего засыпания, прерывистого сна и ранних пробуждений. В соответствии с концепцией «малых» и «больших» синдромов В.Х. Василенко [17], учитывающей при квалификации «степень генерализации патологического процесса» (Снежневский А.В., 1983) [24], можно сказать, что большой тревожный синдром постепенно становился малым: ажитированная тревога с бредом, галлюцинациями, агрессией или без них постепенно трансформировалась в малый тревожный синдром, когда генерализованная тревога сопровождалась умеренно выраженными и характерными для неё соматическими и психическими симптомами.

Подводя некоторый итог, можно сказать, что переходные тревожные состояния развиваются после делирия и тревожной ажитации, протекающей без помрачения сознания. Делирий возникает, как правило, на фоне очагового (вероятнее всего, мультиинфарктного) поражения мозга, а ажитированная тревога - у страдающих первично-дегенеративным слабоумливающим заболеванием. Переход в постпсихотическое тревожное состояние совпадает или с первым эпизодом прояснения сознания, или с частичной редукцией ажитации. Вслед за этим постепенно нормализуется сон, блуждания становятся редкими и непродолжительными. При этом сохраняется, хотя и в относительно легкой форме, раздражительность. Особенности клинической картины переходных

тревожных состояний зависят от природы как перенесенного острого психоза, так и основного заболевания.

Шкала NPI может быть использована в качестве дополнительного инструмента для разграничения психотических и переходных тревожных состояний.

§ 3.6. Клинико-диагностическое значение наиболее значимых симптомов постпсихотических тревожных состояний

Как было установлено на предыдущих стадиях исследования, в постпсихотическом переходном периоде клинически значимыми, помимо конвенциональных симптомов тревоги, являются благодушие, маломасштабный бред, астения, тревожная раздражительность, гипотимия и возвратная ажитация. Следует учесть, что благодушие, по мнению отечественных исследователей – это признак прогрессирующего сенильного процесса (Букатина Е.Е., 1988 [6; 7], Шахматов Н.Ф., 1996 [50]). Маломасштабный бред ущерба, как считали С.А. Суханов и И.Н. Введенский [цит. по 6], также патогномоничен для БА. Астения, особенно в сочетании с раздражительностью и гипотимией в рамках дисфорий, в соответствии с концепцией А.А. Портнова [36], характерна для обратного синдромотаксиса при экзогенно-органических реакциях. Все это объясняет необходимость исследования структурных элементов подострых тревожных синдромов с учётом как природы основного заболевания, так и перенесённого психоза.

В предыдущих разделах работы (см. § 3.3) уже было показано, что переходные тревожные состояния у дементных развивались после острых психозов 2-х типов: делирия и тревожной ажитации, протекающей без помрачения сознания (люцидной ажитации), в том числе и в виде «старческого амнестического делирия», описанного С.Г. Жислиным.

Для того, чтобы изучить частоту и синдромальную принадлежность клинически значимых симптомов и оценить динамику этих симптомов, уточнить характер уже выявленной взаимосвязи между острым психозом и нозологией, из общего числа пациентов были отобраны 39 стационарных больных, перенёсших

острый психоз и находившихся в переходном состоянии. Правила отбора были выработаны в соответствии с результатами, полученным на предыдущих стадиях исследования (§ 3.4 и § 3.5), поэтому началом постделириозного периода считался первый эпизод прояснения сознания, а постажитационного – первый эпизод редукции психотического возбуждения. Суммарный балл, получаемый при тестировании с помощью NPI, должен быть меньше 25-ти (§ 3.5). Люцидная ажитация (ЛА) чаще развивалась при СДАТ, а делирий – у страдающих ВД и СД (Таблица 22).

Таблица 22 - Частота перенесённых психозов в трёх нозологических группах

Нозология	Делирий		Люцидная ажитация		p
	абс.	%	абс.	%	
СДАТ	4	23,5 #	13	76,5*	0,001*
СД	6	75 #	2	25	-
ВД	12	85,7	2	14,3*	0,001*
итого	22	56,4	17	43,6	-

Примечания: * – коэффициент V Крамера 0,619; # – точный критерий Фишера 0,028; коэффициент V Крамера 0,49

Возвратная ажитация

Данный феномен представлял собой приступообразное непродолжительное (от нескольких часов, до суток) неконтролируемое двигательное беспокойство, возникавшее обычно на фоне адекватной (интенсивной, комбинированной комплексной, по Г.Я. Авруцкому, А.А. Недуве [2]) противотревожной терапии, через 3–5 дней после купирования психотического возбуждения. Связь с внешними причинами или вредностью выявить не удавалось. Данное возбуждение могло быть следствием невыясненных причин, связанных, высоковероятно, с природой основного заболевания.

Всего она наблюдалась в 18 случаях (46,2% от общего числа обследованных), в 9 случаях - после делирия (40,9%) и в 9 случаях - после люцидной тревожной ажитации (52,9%). При анализе частоты этого явления в

разных нозологических группах были получены данные, отражённые в Таблице 23.

Таблица 23 - Частота возвратной ажитации при деменциях разного типа

	СДАТ, n 17		СД, n 8		ВД, n 14		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возвратная ажитация	11	64,7*	4	50	3	21,4*	0,016

Примечания: * – коэффициент V Крамера 0,433.

Различия по частоте этого симптома при СДАТ и ВД были достоверны. Контраст становился ещё более выраженным, когда из сравнения были исключены страдающие СД и оставлены только группа СДАТ и группа ВД. В первой группе мультиинфарктный мозговой процесс был минимален, а во второй, наоборот, был ведущим. Из них были отобраны только те, кто перенес делирий, полученные данные приведены в Таблице 24.

Таблица 24 - Частота возвратной ажитации в разных нозологических группах

	больные СДАТ, перенесшие делирий n = 4		больные ВД, перенёсшие делирий n = 12		p
	абс.	%	абс.	%	
Возвратная ажитация	4	100*	3	25*	0,019

Примечания: * - коэффициент V Крамера 0,655

Динамический маломасштабный бред.

Усиливающийся или актуализирующийся маломасштабный бред был условно обозначен как динамический. Он отсутствовал или был мало выражен в психозе, то есть, не определял поведения больного и даже не влиял на него. По мере убывания ажитации такой бред начинал выходить на первый план, появлялся чаще, держался дольше, влиял на поведение больного и в тяжёлых

случаях мог определять его, что указывало на обратный характер его связи с тревогой.

При сравнении всех больных по этому показателю, независимо от нозологии, удалось выяснить, что после тревожной ажитации, протекавшей без помрачения сознания, динамический бред встречался чаще (в 10 случаях, 58,8%), чем после делирия (в 5 случаях, 22,7%), ($p=0,022$).

Если же по этому показателю сравнивались больные с разными заболеваниями (Таблица 25), то получалось, что при СДАТ и при СД этот симптом наблюдался достоверно чаще, чем при ВД, что указывало на его связь с атрофическим процессом.

Таблица 25 - Частота динамического бреда при разных заболеваниях

	СДАТ n 17		СД n 8		ВД n 14		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Динамический бред	11	64,7	4	50	0	0	0,01

Благодушие

Этот симптом отличался тем, что в переходном состоянии парадоксально сочетался с гипотимией и раздражительностью, и поэтому был квалифицирован как **неконгруэнтный**. Оно было отмечено во всех трёх группах: при СДАТ – у 8 больных (47,1%), при СД – у 2 (25,0%), при ВД – у 1 (7,1%, достоверно реже, чем при СДАТ, $p= 0,021$). У тех, кто перенес делирий, неконгруэнтное благодушие встречалось редко, независимо от нозологии. После тревожной ажитации картина была иной. Отмечалась его высокая частота в группах СДАТ (8 случаев из 13, 61,5%) и СД (1 случай, 50%) и отсутствие его в группе ВД (различия недостоверны из-за малого числа наблюдений).

Астения

В рамках постделириозных состояний наиболее значимой была астения, которая отмечалась в 20 случаях (90,9%), в то время как после ажитации она была лишь в 1 случае (5,9%, $p < 0,001$). У страдающих СДАТ она отмечалась в 4-х

случаях (23,5%), что было достоверно реже, чем при СД – в 6 (75%, $p=0,028$) и при ВД – в 11 (78,6%, $p=0,004$).

Резидуальный бред

При сравнении нозологических групп по этому показателю были выявлены некоторые различия, а именно: при ВД он отмечался в семи случаях (50%), а при СДАТ и СД встречался одинаково редко, то есть в двух случаях (11,8%, $p=0,044$) и в одном случае (12,5%, $p>0,05$) соответственно.

Подобное можно было объяснить тем, что бред был галлюцинаторным и встречался чаще у тех, кто перенес делирий. В силу того, что галлюцинации были зрительными отрывочными, эпизодическими, элементарными или бытовыми по содержанию, бред был конкретным, простым по структуре и убывающим.

Простое сравнение постделириозных и постажитационных состояний без учёта нозологии показало, что в первой группе убывающий бред встречался чаще, чем во 2-й, то есть в 8 случаях (36,4%) против 2 (11,8%) (различия статистически недостоверны).

Чтобы сделать сопоставление более корректным и по возможности исключить возможное влияние сенильно-атрофического мозгового процесса на динамику галлюцинаторного бреда, из сравнения были исключены все страдающие СДАТ и СД, перенёвшие делирий и потенциально способные продуцировать нарастающий маломасштабный бред, затухающий то, что осталось от психоза (т.е. галлюцинаторный бред). Таким образом, рассматривались только больные СДАТ, СД и ВД, перенёвшие агитацию, которые сравнивались с больными ВД, перенёвшими делирий и, следовательно, высоковероятно способными формировать галлюцинаторный бред. Всего таких случаев оказалось 29. В отобранной группе перенёвших делирий (**12 чел.**) резидуальный бред был у 7 (58,3%), а в группе перенёвших агитацию без помрачения сознания (**17 чел.**) – в 2 случаях (11,8%, $p=0,014$), критерий Крамера 0,496, коэффициент сопряжённости 0,444.

Апатия

Апатия была реже у страдающих СДАТ (6 случаев – 35,3%), чем при СД – 5 (62,5%) и ВД – 10 (71,4%). Вероятно, потому, что у них реже возникали делирии. Чтобы проверить данное предположение, надо было сравнить частоту апатии у тех, кто перенес делирий с частотой у тех, у кого его не было. При этом следовало исключить всех, страдающих СДАТ и СД, перенёсших делирий, так как в этих случаях апатия могла быть скрыта за сенильной суебливостью или неконгруэнтным благодушием. В свою очередь, больные ВД могли быть сами по себе отгороженными и апатичными и без связи с делирием. Поэтому, те из них, кто перенес тревожную ажитацию без помрачения сознания, тоже не подходили для сопоставления.

Таким образом, для сравнения были оставлены все страдающие СДАТ и СД, перенёсшие ажитацию (в сумме 15 больных), которые сравнивались с больными ВД, перенёсшими делирий (всего 12 больных), результаты отражены в Таблице 26.

Таблица 26 - Частота апатии в переходном состоянии в наиболее различающихся по этому параметру группах

	группа ВД и перенесших делирий, n=12		группа СДАТ и СД и перенесших ажитацию без помрачения сознания, n=15	
	абс.	%	абс.	%
Апатия	9	75	5	33,3

Примечания: $p=0,031$, Хи-квадрат Пирсона – 0,031, точный критерий Фишера – 0,054, коэффициент V Крамера – 0,41.

Общие симптомы

Часто у обследованных больных встречались гипотимия и тревожная раздражительность. Гипотимия отличалась очевидной связью с тревогой, по мере угасания которой она синхронно редуцировалась, и поэтому была расценена как вторичная. Частота этих симптомов не зависела от нозологии или природы перенесённого острого психоза. Данные приведены в Таблицах 27 и 28.

Таблица 27 - Частота тревожной раздражительности и вторичной гипотимии после делирия и тревожной ажитации

НПР	после делирия, n =22		после ажитации, n= 17	
	абс.	%	абс.	%
Тревожная раздражительность	18	81,8	14	82,4
Вторичная гипотимия	10	45,5	8	47,1

Таблица 28 - Частота тревожной раздражительности и вторичной гипотимии у больных с разными заболеваниями

НПР	СДАТ, n =17		СД, n= 8		ВД, n= 14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тревожная раздражительность	15	88,2	6	75	11	78,6
Вторичная гипотимия	9	52,9	3	37,5	6	42,9

Диагностическая значимость клинико-динамических особенностей некоторых симптомов

Разделение симптомов по их принадлежности к сквозному (благодушие, маломасштабный бред, возвратная ажитация) или этапному (астения, резидуальный бред, апатия) синдрому оказалось практически полезным, потому что при таком подходе картина переходного состояния могла быть легко подвергнута анализу и структурированию.

У страдающих СДАТ ажитация развивалась в 3/4 случаев, и её трудно было связать с какой-либо соматической вредностью. Гораздо легче её можно было объяснить действием таких специфических провоцирующих факторов, как смена обстановки, вынужденная обездвиженность, сенсорная депривация (Букатина Е.Е. [8]). При СД и ВД наиболее вероятными причинами ажитации были цереброваскулярные расстройства, связь с ними могла быть прослежена клинически, с учётом данных неврологического обследования и заключений специалистов. Высокий коэффициент V Крамера 0,619 (Таблица 22) говорит о вероятной выраженной связи между нозологией и перенесённым психозом.

Неконгруэнтное благодушие характерно для СДАТ

Контраст по частоте этого симптома между группами СДАТ и ВД был ожидаемым, т.к. связь благодушия с мозговой атрофией (а не с цереброваскулярным заболеванием) хорошо известна из клинического опыта (Букатина Е.Е., [6; 7; 8]). Допуская, что благодушие может появляться на фоне гипотимии, легче выявить этот диагностически важный симптом.

Диагностически важные динамические характеристики

Следует отметить такую особенность переходного состояния как его нестабильность. На это указывали данные, полученные ранее, и это же соотносится с точкой зрения С.Г. Жислина, считавшего, что малая вредность обуславливает нестабильность постпсихотической симптоматики [21]. Менее тяжёлым психозом в исследуемых группах была ажитация без помрачения сознания, которая чаще всего развивалась у страдавших сенильно-атрофическим процессом.

Квалификация симптома должна учитывать особенности его динамики

Бред мог быть убывающим или нарастающим. При описании резидуального бреда С.Г. Жислин [21] не отмечал его динамических характеристик. Данное исследование показало, что такой бред мог сочетаться и постепенно замещаться нарастающим маломасштабным бредом ущерба, что создавало иллюзию стабильности бредовых расстройств. Взаимоисключающее влияние патологических процессов отмечалось С.Г. Жислиным тогда, когда он описывал нетипичные картины психозов, возникавшие из-за синхронного действия диаметрально противоположных процессов старения и острого психоза. Теперь же, анализируя полученные данные, можно сказать, что разная природа исследуемых феноменов обуславливала их разную динамику (нарастание и убывание), и учёт этого, а также характера бреда позволяло судить о природе перенесённого психоза и основного ослабоумливающего заболевания.

Тревожная раздражительность и вторичная гипотимия создавали тот фон, учитывая который можно было понять некоторые характерные феномены. В частности, после делирия они сочетались с астенией в рамках дисфорий, а после

ажитации, у страдающих мозговой атрофией, обуславливали неконгруэнтное благодушие.

Результаты данной стадии исследования позволяют говорить, что клиника постпсихотических переходных состояний складывается из симптомов основного ослабоумливающего процесса и перенесённого психоза. Нестабильность, неконгруэнтность и особая динамика симптомов – клинически важные особенности этих состояний. После экзогенно-органического психоза (делирия) в переходном периоде частыми наблюдаются астения, резидуальный галлюцинаторный бред и апатия. У больных, страдающих сенильно-атрофическим процессом, характерными признаками переходного состояния можно считать возвратную ажитацию, динамичный маломасштабный бред и неконгруэнтное благодушие. Для всех переходных тревожных состояний, независимо от типа деменции, при которой оно развивается, характерна тревожная раздражительность.

§ 3.7. Возможности оценки постпсихотических тревожных состояний с помощью шкалы NPI

В § 3.5. было показано, что шкала NPI может быть полезным вспомогательным инструментом при разграничении острой и подострой стадий психотического эпизода. Было установлено, что по окончании психоза суммарный балл по этой шкале, отражающий общую выраженность некогнитивных расстройств, не превышает 24. Скрининг симптомов с помощью этой шкалы позволил выявить характерный признак указанных состояний – раздражительность или неустойчивость настроения. Но структура переходного тревожного синдрома, которая, как предполагается, в значительной мере зависит от нозологии и природы перенесённого психоза, недостаточно изучена. Уверенная квалификация ведущих некогнитивных расстройств позволила бы подобрать адекватную симптоматическую терапию, а предполагаемый нозологический диагноз – определить направления раннего патогенетического лечения. На данной стадии работы предстояло уточнить возможности оценки

тревожных состояний с помощью шкалы NPI, выявить с её помощью наиболее частые симптомы, наблюдаемые в переходных тревожных состояниях, провести сравнительную психометрическую оценку тяжести этих состояний и выделить наиболее характерные для этих случаев симптомокомплексы.

Наиболее частые НПР в структуре переходных тревожных состояний

Наиболее частыми симптомами в структуре тревожных состояний после делирия (21 случай) и ажитации (18 случаев) были раздражительность, апатия и гипотимия. Их частота в выделенных группах была сходной, данные приведены в Таблице 29.

Таблица 29 - Частота симптомов после делирия и ажитации

НПР	После делирия, n=21		После ажитации, n=18	
	абс	%	абс	%
Бред	9	42,9	11	61,1
Галлюцинации	0	0	1	5,6
Ажитация	9	42,9	10	55,6
Гипотимия	13	61,9	11	61,1
Тревога	21	100	18	100
Эйфория	1	4,8	3	16,7
Апатия	16	76,2	12	66,7
Расторможенность	1	4,8	2	11,1
Раздражительность	17	81	17	94,4
Блуждания	8	38,1	8	44,4
Нарушения сна и поведения в ночное время	9	42,9	9	50
Изменения аппетита и пищевого поведения	4	19	3	16,7

Такое сходство могло быть объяснено смешанным нозологическим составом сравниваемых групп. Поэтому для более корректного сравнения всех пациентов следовало разделить с учетом не только вида перенесённого психоза, но и основного заболевания, см. Таблицу 30.

Таблица 30 - Нозологический состав групп, перенесших делирий или ажитацию

Перенесённый психоз	СДАТ, n =22		СД, n= 6		ВД, n =11	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Делирий, n =21	7	33,3	4	19,1	10	47,6
Ажитация без помрачения сознания, n =18	15	83,3	2	11,1	1	5,6

В группе перенесших ажитацию подавляющее большинство страдало СДАТ или СД. Единичный случай такого рода у страдающего ВД был исключен из дальнейшего анализа как клинически неясный. Следовательно, структура постажитационных состояний изучалась у страдающих сенильно-атрофическим процессом (в чистой или смешанной форме). Изучаемые постделириозные состояния наблюдались во всех трёх нозологических группах.

Сравнение частоты и выраженности некогнитивных психических расстройств, наблюдаемых при СДАТ и СД после делирия (7 и 4 случая, соответственно) и после ажитации (15 и 2 случая, соответственно) не выявило значимых различий. В обеих группах ведущим болезненным процессом был атрофический, а клиническая картина сосудистого делирия не отличалась от картины делирия иной природы. Поэтому группы СДАТ и СД были объединены и в последующем рассматривались как группы страдающих болезнью Альцгеймера, с ранним или поздним началом, в том числе и атипичной (БА-СД), перенесших делирий или тревожную ажитацию без помрачения сознания.

Сравнение частоты некогнитивных психических расстройств, наблюдавшихся после делирия или после ажитации при БА и ВД, выявило, что блуждания чаще встречались у страдающих мозговой атрофией, данные приведены в Таблице 31.

Таблица 31 - Частота симптомов после ажитации и делирия в группах, страдающих БА и ВД

НПР	БА-СД, ажитация n 17		БА-СД, делирий n 11		ВД, делирий n 10	
	абс	%	абс	%	абс	%
Бред	10	58,8	5	45,5	4	40
Галлюцинации	1	5,9	0	0	0	0
Ажитация	10	58,8	5	45,5	4	40
Гипотимия	11	64,7	5	45,5	8	80
Тревога	17	100	11	100	10	100
Эйфория	3	17,6	1	9,1	0	0
Апатия	11	64,7	8	72,7	8	80
Расторможенность	2	11,8	1	9,1	0	0
Раздражительность	16	94,1	9	81,8	8	80
Блуждания	8	47,1	7	63,6*	1	10*
Поведение в ночное время, инсомния	9	52,9	5	45,5	4	40
Изменение аппетита и пищевого поведения	3	17,6	1	9,1	3	30

Примечание. *- при сравнении группы атрофических Хи-квадрат Пирсона 6,390, значимость двусторонняя 0,011. Точный критерий Фишера, точная значимость 2-стор. 0,024.

При оценке выраженности симптомов у перенесших **делирий** значимых различий между нозологическими группами выявлено не было (средний суммарный балл по шкале NPI составил $16,18 \pm 5,724$ и $15,1 \pm 5,021$ при БА и при ВД соответственно).

Но выраженность симптомов после **ажитации** при БА была достоверно больше, чем после **делирия** у страдающих ВД. Средний балл по шкале NPI был $19,18 \pm 3,695$ и $15,1 \pm 5,021$, соответственно ($p=0,023$).

Полученные результаты указывали на бóльшую тяжесть некогнитивных психических расстройств после ажитации, чем после делирия. В то же время, клиницистам хорошо известно, что делирий и возникает, и протекает в жесткой связи с той или иной соматической вредностью (интоксикацией, артериальной гипертензией, нарушением мозгового кровообращения, инфекционным заболеванием, воспалением, лихорадкой, констипацией и т.д.) и, в силу этого, постделириозные психические расстройства, тесно связанные с соматическими, нисколько не уступают по тяжести постажитационным.

Поэтому основным методом дальнейшего анализа был клинико-психопатологический, а шкала NPI использовалась как вспомогательный инструмент для скрининга и предварительной сравнительной оценки каждого симптома.

Выделение синдромов СТА и СТИ

Окончательная квалификация состояния проводилась с учётом наиболее вероятных патогенетических связей между симптомами.

Первый вариант переходного состояния включал в себя, помимо тревоги, раздражительность, короткие периоды ажитации и частые блуждания (здесь и далее симптомы перечислены в соответствии со степенью убывания их клинической значимости). Этот комплекс можно было квалифицировать как синдром тревожной активации (СТА).

Второй вариант переходного тревожного состояния включал в себя апатию, гипотимию и инсомнию, и его можно было охарактеризовать как синдром тревожного истощения (СТИ).

У страдающих БА, перенесших тревожную ажитацию, достоверно чаще, чем после делирия при ВД, преобладали признаки тревожной активации. И наоборот, признаки тревожного истощения были значимо чаще после делирия у страдающих ВД. Своего рода промежуточные показатели отмечались в группе страдавших БА и перенесших делирий, результаты приведены в Таблице 32.

Таблица 32 - Частота состояний тревожной активации и состояний истощения

нозологическое состояние	синдром тревожной активации		синдром тревожного истощения	
	абс.	%	абс.	%
БА-СД после ажитации, n =17	14	82,35*	3	17,65*
БА-СД после делирия, n = 11	7	63,64	4	36,36
ВД после делирия, n =11	2	18,18*	9	81,82*

Примечания: *- p= 0,003

При сравнении частоты симптомов в рамках разных переходных состояний, без учёта нозологических форм, различий выявить не удалось. Последующий анализ показал, что при этом необходимо было учитывать не только перенесённый психоз, но и нозологию, и тогда различия становились заметными. В частности, постажитационные состояния в подавляющем большинстве случаев наблюдались при БА и не были характерны для ВД. Блуждания также были типичны для больных с сенильно-атрофическими заболеваниями и сравнение разных нозологических групп, перенесших делирий, наглядно показало это.

Сравнивая постпсихотические состояния и учитывая при этом нозологию, можно было выявить различия в общей выраженности некогнитивных расстройств. При БА-СД после тревожной ажитации сумма баллов была достоверно выше, чем после делирия при ВД, что, конечно же, нужно было учитывать, но при этом нельзя было не отметить несовпадения с общим клиническим впечатлением, что указывало на недостатки психометрической оценки переходных тревожных состояний с помощью NPI и вновь подтверждало роль клинико-психопатологического метода, как основного.

В рамках этого метода, при использовании синдромального подхода и опираясь на общее клиническое впечатление, подкрепленное тестированием по NPI, можно было выявить ведущие симптомы, естественным образом объединяющиеся в синдромы, обладающие большей специфичностью. Естественная группировка симптомов по принципу активации – инактивности/истощения позволяла увидеть разницу между постажитационными и постделириозными состояниями.

Синдром тревожной активации чаще наблюдался после ЛА и вообще у страдающих БА. К тому же, он структурно был сходен с предшествующим ему психозом и перекликался с последующей хронической генерализованной тревогой, характерной для БА. В этих случаях правильнее было бы говорить о количественных, а не качественных различиях между этими этапами одного болезненного эпизода.

Синдром тревожного истощения чаще встречался после делирия. Его структура совпадала со структурой этапного состояния, наблюдаемого при обратном развитии экзогенно-органических реакций, что согласуется с концепцией А.А. Портнова об «обратном синдромотаксисе экзогенно-органических реакций» [36].

Обобщая, можно сказать, что многие симптомы, характерные для БА, надежно выявляются с помощью шкалы NPI. Некоторые симптомы, характерные для постделириозных состояний, в данной шкале не представлены и поэтому не могут быть учтены при психометрической оценке. Синхронное проявление симптомов этапного и осевого расстройств, разных по своей природе, приводило к полиморфизму клинической картины. В комплексе феноменов можно было увидеть сочетание признаков угасающего временного расстройства и относительно стабильных симптомов слабоумия. Недостаточная точность шкалы NPI заставляла использовать синдромальный подход, позволяющий квалифицировать типичные в этих случаях сложные тревожные комплексы как синдромы тревожной активации (СТА) и тревожного истощения (СТИ).

§ 3.8. Клинические признаки окончания переходных тревожных состояний

Несмотря на уже полученные результаты, оставались недостаточно ясными диагностические критерии завершения переходного тревожного состояния и начала ремиссии. В качестве одного из них считалась возможность психофармакологического контроля тревоги. В то же время, довольно часто (до 62,2%, § 3.1) в лекарственной и нелекарственной ремиссии можно было наблюдать конституциональную личностную тревожность или ситуационную тревогу

Известно, что для построения прогноза, как ближайшего, так и отдаленного, необходимо учитывать природу перенесённого психоза и нозологию, на которые, в частности, указывают некоторые диагностически важные особенности статуса. В ещё большей степени этому помогает анализ структуры выделенных переходных тревожных синдромов (СТА и СТИ), которые претерпевают ряд

недостаточно хорошо изученных изменений. Большой тревожный синдром становится малым, при этом связи между образующими его симптомами могут утрачиваться, или их редукция происходит синхронно, что требует дополнительного изучения. Вероятно, что шкала NPI, удобный и широко распространенный вспомогательный инструмент, может быть использована для отграничения не только психоза от перехода, но и перехода от ремиссии.

В этой части работы предстояло уточнить структуру и динамику тревожных переходных синдромов; провести сравнительную психометрическую оценку некогнитивных расстройств в **подостром периоде и в ремиссии** с помощью шкалы NPI и уточнить её возможности при разграничении этих двух этапов болезненного эпизода.

Частота описанных ранее диагностически важных симптомов в переходном периоде сравнивалась с их частотой в ремиссии. Сначала сопоставлялись данные, полученные в группах, страдавших разными слабоумливающими заболеваниями, при этом вид перенесённого психоза не учитывался. Было установлено, что у страдающих СДАТ, СД и НД при становлении ремиссии отмечались сходные тенденции: значимо реже выявлялись инсомния и тревога, полностью редуцировалась астения и возвратная ажитация. Раздражительность сменялась клинически незначимой неустойчивостью настроения (не влияющей на поведение), которая при этом все же оставалась самым частым некогнитивным расстройством (76 – 85,7%).

Это позволило объединить указанные три группы в одну и сравнить полученные в ней результаты с результатами в группе ВД, см. Таблицу 33.

Таблица 33 - Частота диагностически важных симптомов в переходном состоянии и в ремиссии в группе первично-дегенеративных слабоумливающих заболеваний (ПДЗ) и при ВД

	ПДЗ, n = 31				p	ВД, n = 7				p
	переходное состояние		ремиссия			переходное состояние		ремиссия		
	абс	%	абс	%		абс	%	абс	%	
бред	16	51,6	6	19,4	0,017	2	28,6	1	14,3	-

возвратное возбуждение	24	77,4	0	0	<0,001	3	42,9	0	0	0,193
гипотимия	17	54,9	10	32,3	-	4	57,1	4	57,1	-
тревога	31	100	10	32,3	<0,001	7	100	1	14,3	0,007
благодущие	5	16,1	4	12,9	-	0	0	0	0	-
апатия	20	64,5	15	48,4	-	5	71,4	3	42,9	-
раздражительность	28	90,3	24	77,4	-	7	100	6	85,7	-
инсомния	16	51,6	0	0	<0,001	2	28,6	0	0	-
астения	12	38,7	0	0	<0,001	7	100	0	0	<0,001

Как видно из приведенных данных, в группе страдающих ВД тенденции были схожи с теми, которые описаны выше (различия касались только такого специфического симптома, как маломасштабный бред ущерба), но малое число наблюдений (7 случаев) не позволило уточнить, насколько значимы различалась частота того или иного симптома на разных стадиях болезненного эпизода.

Так как в отобранной группе больных указанные тенденции были сходными в разных нозологических группах (различия в отношении изучаемых симптомов СТА и СТИ были незначимыми), все случаи рассматривались без учёта нозологии, но с учётом перенесённого психоза (делирия или ЛА). При этом допускалось, что в какой-то мере изучаемые компоненты могут зависеть от природы основного заболевания, но принималось, что степень этой зависимости оценить и учесть трудно.

При сравнении частоты диагностически важных симптомов в переходе и ремиссии у перенесших разные психозы (но без учёта нозологии), удалось выявить сходную динамику тех же симптомов (см. Таблицы 34 и 35).

Таблица 34 - Частота диагностически важных симптомов в переходном состоянии и в ремиссии у перенесших делирий

После делирия	в переходном состоянии, n = 17		в ремиссии, n = 17		p
	абс	%	абс	%	
Возвратное возбуждение	11	64,7	0	0	<0,001
Тревога	17	100	3	17,6	<0,001
Раздражительность	16	94,1	15	88,2	-
Инсомния	7	41,2	0	0	0,011
Астения	15	88,2	0	0	<0,001

Таблица 35 - Частота диагностически важных симптомов в переходном состоянии и в ремиссии у перенесших люцидную агитацию

После люцидной агитации	в переходном состоянии, n = 21		в ремиссии, n = 21		p
	абс	%	абс	%	
Возвратное возбуждение	16	76,2	0	0	<0,001
Тревога	21	100	8	38,1	<0,001
Раздражительность	19	90,5	15	71,4	-
Инсомния	11	52,4	0	0	<0,001

Следует отметить, что астения, редко встречающаяся после люцидной агитации, не могла быть ориентиром для разграничения перехода и ремиссии у этой категории больных.

Кроме того, другие клинически значимые симптомы, например, блуждания, апатия, вторичная гипотимия терялись в общей массе расстройств. Следовательно, посимптомная оценка, проведенная с учётом или только нозологии, или только природы острого психоза, давала лишь некоторое представление о приближающейся ремиссии.

Анализ динамики СТИ и СТА

Ранее было показано (§ 3.7), что структура тревожного синдрома (тревожного истощения или тревожной активации) в определенной мере отражает как природу основного заболевания, так и природу перенесенного острого психоза. Следовательно, преодолеть возникшие трудности, связанные с посимптомной оценкой, можно было путем анализа динамики синдромов, т.к. при этом два указанных важнейших параметра в определенной мере учтены. Синдром тревожного истощения чаще наблюдался после делирия (15 человек, 71,4%), чем после люцидной агитации (6 случаев, 28,6%), $p < 0,001$. Нозологический состав группы был следующим: СДАТ - 8 случаев (38,1%), СД - 3 (14,3%), ВД - 7 (33,3%), НД - 3 (14,3%). Частота компонентов СТИ приведена в Таблице 36.

Таблица 36 - Частота компонентов синдрома тревожного истощения (СТИ) в переходном состоянии и в ремиссии (без учёта нозологии)

в переходном состоянии n= 21			в ремиссии n= 21			p
НПР	абс	%	НПР	абс	%	
Резидуальный бред	9	42,9	Резидуальный бред	2	9,5	0,035
Возвратное возбуждение	14	66,7	Возвратное возбуждение	1	4,76	<0,001
Вторичная гипотимия	15	71,4	Первичная гипотимия	10	47,6	0,119
Тревога	21	100	Тревога	6	28,6	<0,001
Вторичная апатия	17	81	Первичная апатия	13	61,9	-
Раздражительность	19	90,5	Раздражительность	17	81	-
Инсомния	10	47,6	Инсомния	1	4,76	0,003
Астения	17	81	Астения	1	4,76	<0,001

Полученные результаты не позволяли сделать окончательного суждения о структуре этого синдрома. Известная нозологическая специфичность бреда ущерба, трудность квалификации бредовых расстройств в переходных состояниях, а также частая встречаемость апатии в межпсихотический период у страдающих НД, заставили отобрать для сравнения только страдающих ВД, у которых эти явления обычно выражены в наименьшей степени (см. Таблицу 37)

Таблица 37 - Частота компонентов СТИ в переходном состоянии и в ремиссии у страдающих ВД

В переходном состоянии, n =7			В ремиссии, n =7			p
Компоненты СТИ	абс	%	Компоненты СТИ	абс	%	
вторичная гипотимия	7	100	первичная гипотимия	4	57,1	-
тревога	7	100	тревога	1	14,3	<0,001
вторичная апатия	5	71,4	первичная апатия	3	42,9	-
раздражительность	7	100	раздражительность	6	85,7	-
астения	7	100	астения	0	0	<0,001

Итак, симптомами, определяющими психическое состояние этих больных, помимо тревоги, были раздражительность, астения, вторичная гипотимия и апатия.

Надо отметить, что некоторые качественные изменения можно было выявить только клинически. В частности, так была отмечена трансформация вторичной гипотимии в первичную и постделириозной безынициативности в апатию, присущую основному болезненному процессу при ВД.

Синдром тревожной активации наблюдался у 15 человек, перенесших люцидную агитацию (88,2%) и у двух, перенесших делирий (11,8%), $p < 0,001$. Нозологический состав группы был следующим: страдающих СДАТ - 13, СД - один обследуемый, НД - трое больных.

Симптомы, определявшие их психический статус, были выделены клинко-психопатологически. Ими, помимо тревоги, оказались раздражительность, возвратная агитация, блуждания, инсомния, частота их отражена в Таблице 38.

Таблица 38 - Частота компонентов СТА в переходном состоянии и частота этих компонентов в ремиссии

в переходном состоянии, n 17			в ремиссии, n 17			p
Компоненты СТА	абс	%	Компоненты СТА	абс	%	
возвратная агитация	13	76,5	возвратная агитация	0	0	<0,001
тревога	17	100	тревога	5	29,4	<0,001
раздражительность	16	94,1	раздражительность	13	76,5	
блуждания	10	58,8	блуждания	4	23,5	0,081
инсомния	9	52,9	инсомния	0	0	0,002

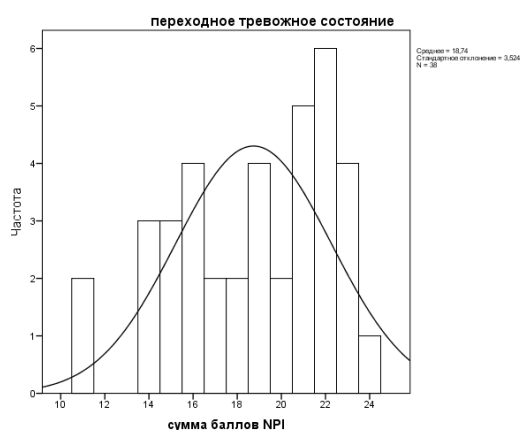
При наступлении ремиссии тревога, блуждания, возвратная агитация и инсомния редуцировались по частоте и выраженности, а благодушие становилось конгруэнтным.

Суммарный балл по NPI в переходном состоянии и ремиссии

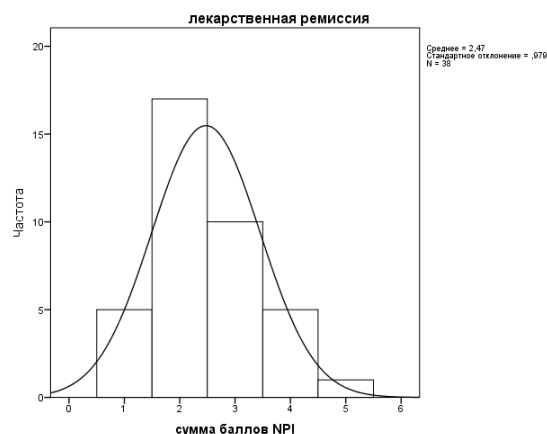
Сумма баллов по NPI у всех, находящихся в переходном тревожном состоянии была не выше 24 и не менее 11 баллов ($M = 18,74 \pm 3,52$), а у

находящихся в лекарственной ремиссии составляла менее 6 баллов ($M = 2,47 \pm 0,979$), $p < 0,001$. Полученные данные отражены на Гистограммах 1 и 2.

Гистограмма 1
Сумма баллов по NPI
у находящихся в переходном состоянии



Гистограмма 2
Сумма баллов по NPI
у находящихся в ремиссии



Проведенное исследование показало важность дополнительной психопатологической оценки выявляемых шкалой NPI некогнитивных расстройств. В частности, необходимо было разделять резидуальный (галлюцинаторный) бред и динамический маломасштабный бред ущерба. Ажитация могла быть люцидной или развивалась при помрачении сознания. Гипотимия была либо вторичной по отношению к тревоге, либо первичной, если сохранялась после редукции тревоги. Также требовали более точной клинической квалификации разные формы приподнятого настроения, которые в шкале NPI отнесены к «elation/euphoria». Во всех случаях, соответствующих критериям этого домена шкалы, наблюдалось благодушие, которое встречалось, главным образом, у страдающих сенильно-атрофическим слабоумием.

Апатия, которая в подостром периоде могла быть объяснена «истощением», наблюдавшимся у перенесших делирий, становилась самостоятельным расстройством у тех, кто находился в ремиссии и оставался безынициативным в силу особенностей основного заболевания (главным образом, страдающие ВД и НД).

Периоды возбуждения, именуемые нами как возвратные, наблюдающиеся в переходе при ПДЗ или ВД, имея внешнее сходство, различались по своей природе. В случаях ПДЗ – это была кратковременная возвратная люцидная агитация. При ВД возбуждение сопровождалось раздражительностью и пониженным настроением, что больше соответствовало феномену дисфории, клиническая картина которого ещё требует изучения.

Ряд симптомов встречался в ремиссии с той же частотой, что и в переходном периоде, но уже в ином качестве. Например, во всех группах самой частой оставалась раздражительность, которая теряла оттенок недовольства или гневливости и больше соответствовала критериям неустойчивого (быстроменяющегося) настроения.

При БА и СД с прежней частотой встречался маломасштабный бред, который в ремиссии мог выйти на первый план («динамический бред»), и благодушие, которое становилось конгруэнтным.

У страдающих ВД постоянным расстройством была гипотимия, а у страдающих НД – апатия, которые, при наступлении ремиссии из вторичных (т.е. зависящих или от уровня тревоги, или от степени постпсихотической астенизации) становились первичными, т.е. существующими без какой-либо связи с другими некогнитивными расстройствами, но в силу природы основного заболевания.

Урежение таких симптомов, как тревога, инсомния, возвратное возбуждение и блуждания в любом случае с большой долей вероятности указывало на завершение переходного состояния и становление ремиссии. В большинстве случаев тревога полностью редуцировалась, но в некоторых она оставалась в виде лекарственно контролируемой (то есть, клинически незначимой при поддерживающей терапии малыми дозами седативных нейролептиков). При этом важно отметить, что такая остаточная тревога являлась генерализованной, нефиксированной, и встречалась у страдающих первично-дегенеративными слабоумливающими заболеваниями (ПДЗ).

В соответствии с общим клиническим впечатлением синдром тревожного истощения «рассыпался»: исчезали такие центральные феномены, как астения и возвратные дисфории, асинхронно с ними и, теряя связи между собой, уходили резидуальный бред, инсомния и вторичная апатия. Динамика синдрома тревожной активации, наоборот, скорее напоминала одновременное угасание его компонентов при сохранности внутренних связей.

При оценке состояния пациентов, находящихся в ремиссии, с помощью шкалы NPI было установлено, что суммарный балл на этом этапе болезненного эпизода не превышал десяти.

3.9. Завершение переходного тревожного состояния: факторы влияния и взаимосвязи

В настоящее время нет достаточной ясности относительно того, какие причины и условия могут влиять на продолжительность подострых тревожных состояний и качество ремиссии после них. В определенной степени это может зависеть от природы перенесённого психоза и косвенно – от нозологии. На предыдущей стадии работы было показано, что после ЛА компоненты СТА равномерно редуцируются, но полная ремиссия достигается не всегда (частота таких форм генерализованной фоновой тревоги в ремиссиях была выявлена на начальных стадиях исследования). Чуть раньше было показано, что ЛА чаще возникает при СДАТ и СД (здесь для удобства они объединены в группу первичных нейродегенеративных деменций – НД), чем при ВД. Обратное соотношение было выявлено в отношении делирия, что указывает на определенную связь вида психоза с природой основного заболевания.

Известно, что экзогенно-органические психозы часто возникают у соматически ослабленных больных или при определенных обстоятельствах (специфических вредностях) у относительно соматически благополучных, но страдающих определенными формами деменции (чаще всего при диффузном корковом поражении). Следовательно, и соматическая отягощенность, и природа основного заболевания должны учитываться при построении прогноза.

В этой части работы предполагалось исследовать характер взаимосвязи между временем становления ремиссии, соматической отягощенностью, видом острого психоза и нозологией, а также уточнить особенности влияния трёх указанных параметров на качество выхода из переходного тревожного состояния.

При сравнении групп, перенесших делирий или ажитацию, без разграничения по нозологии и без учёта соматической отягощенности, различий в продолжительности переходного состояния выявлено не было ($M = 32,8 \pm 14,4$ и $M = 32,5 \pm 14,85$ дней соответственно).

Также не удалось выявить взаимосвязи между нозологией и продолжительностью подострого состояния, если при этом не учитывалась соматическая отягощенность. Данные были получены при сопоставлении только тех, кто перенес делирий, т.к. при васкулярной деменции случаев тревожной ажитации без помрачения сознания не было. При ВД оно продолжалось примерно столько же, сколько и при НД ($36,86 \pm 18,99$ и $29,86 \pm 9,15$ дней соответственно).

Сравнение всех соматически отягощенных и неотягощенных, без нозологического разграничения, не позволило выявить различия в продолжительности переходного состояния. Не выявлено различий по этому показателю и при сравнении соматически отягощенных и неотягощенных в группе страдающих НД.

Зависимость вида психоза от нозологии была исследована ранее, но здесь дополнительно уточнялась при сопоставлении групп, страдающих наиболее контрастными по своей природе заболеваниями: ВД (7 случаев) и БА (17 случаев). Все страдающие ВД перенесли делирий, а при БА он был лишь в 6 случаях (35,3%). Тревожная ажитация без помрачения сознания была диагностирована только при НД и, в частности, из них в 11 случаях - при БА (64,7%). По этим параметрам группы ВД и БА значительно различались ($p = 0,015$, коэффициент V Крамера 0,59).

Была выявлена зависимость между качеством выхода и видом перенесённого психоза. После делирия полная редукция тревоги наблюдалась в

11 случаях (73,3%), в то же время, у перенесших люцидную агитацию это было отмечено лишь в 5 случаях (31,3%), $p = 0,047$, коэффициент V Крамера 0,421.

Группы соматически отягощенных (16 чел.) и неотягощенных (15 чел.) были сопоставимы по нозологическому составу. Но у первых достоверно чаще был делирий (73,3% и 31,3% соответственно, $p = 0,047$, коэффициент V Крамера 0,421).

В то же время, в группе страдающих ВД соматически неотягощенные **быстрее** выходили в ремиссию, чем отягощенные ($20,67 \pm 12,66$ и $49,0 \pm 12,49$ дней соответственно, $p = 0,032$).

Таким образом, прогнозирование продолжительности переходного состояния должно строиться с учётом не столько природы перенесённого острого психоза, но также нозологии и соматической отягощенности.

Особенно это важно учитывать в случаях ВД, когда клинически значимое неблагополучие в соматической сфере определено замедляет становление ремиссии.

Построение прогноза вероятной **продолжительности** переходного тревожного состояния должно включать в себя первоначальную нозологическую квалификацию и последующую оценку соматической отягощенности. Величина коэффициента V Крамера указывает на умеренную связь между качеством выхода из подострого состояния и природой перенесённого психоза. Наиболее ярко это было выражено в случаях ВД. Вместе с тем, вид острого психоза зависит от соматической отягощенности и нозологии (коэффициенты V Крамера равны 0,421 и 0,59 соответственно). Следовательно, алгоритм построения прогноза **качества** выхода в ремиссию должен включать в себя 1) квалификацию нозологии, 2) оценку соматической отягощенности и 3) квалификацию острого психоза.

ГЛАВА 4. ШКАЛА ОЦЕНКИ ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

§ 4.0. Шкала оценки тревожных состояний при деменциях

Тревожные состояния при деменциях разного типа отличаются нестабильностью симптоматики [110; 479], и «мозаичным» набором клинических проявлений (см. § 3.6). Особенно ярко это выражено в постпсихотический период, так как переходные тревожные синдромы не только являются результатом трансформации психотической тревоги, но также включают в себя признаки этапного и сквозного расстройств. Оценка структуры и динамики этих состояний предусматривает соблюдение определенного алгоритма и правил. Этим объясняется необходимость разработки удобного инструмента клинической оценки тревожных состояний.

В описываемой здесь работе по созданию такого инструмента необходимо было уточнить круг подлежащих оценке диагностически значимых параметров психического статуса; провести группировку симптомов тревожного состояния в соответствии с алгоритмом клинического обследования больного; разработать дизайн шкалы и алгоритм расчета клинической значимости каждого из симптомов, включенных в нее; путем пробного тестирования оценить диагностические возможности такого вспомогательного инструмента.

Ниже описан процесс его создания, изложены теоретические положения и практические находки, использованные при этом, приведен рабочий алгоритм, а также изложены результаты пробного применения шкалы.

Первоначальная тестовая панель

Полученные ранее результаты позволили выявить 12 симптомов тревоги, наиболее характерных для этой категории больных (см. Таблицу 39)

Таблица 39 - Первоначальная панель психических и соматических и симптомов тревоги при деменциях разного типа

Перечень симптомов	Наиболее характерное проявление и особенности
Тревожное настроение	волнение, неустойчивость настроения или раздражительность
напряжение	неспособность расслабиться
инсомния	затрудненное засыпание, частые пробуждения, раннее пробуждение
интеллектуальные нарушения	тревожная рассеянность
гипотимия	отмечаемая самим обследуемым или выявляемая при расспросе
мышечные симптомы	тревожный тремор
астения	быстрая утомляемость, объективно отмечаемая или в виде жалоб на усталость
сердечно-сосудистые симптомы	тревожная тахикардия
учащение дыхания	больше 18 дыхательных движений в минуту
мочеполовые симптомы	учащенное мочеиспускание
вегетативные симптомы	сухость кожных покровов, сухость во рту или потливость
тревожное поведение	тревожные блуждания

При исследовании структуры постпсихотических состояний этот перечень был дополнен симптомами или тесно связанными с тревогой, или характерными для переходных состояний. Так в шкалу были введены «вторичные» (по отношению к тревоге) и «первичные» (обусловленные основным ослабоумливающим процессом) гипотимия и апатия. Была уточнена диагностическая значимость и пересмотрена интерпретация целого ряда симптомов. В частности, резидуальный бред, астения, эйфория и дисфория были характерны для перенесших экзогенно-органический психоз, а возвратная ажитация, неконгруэнтное благодушие, маломасштабный динамический бред отмечались при сенильно-атрофическом слабоумии. Изучалась обоснованность и возможность включения этих симптомов в основной перечень шкалы.

Окончательный вариант шкалы оценки тревожных состояний (ШОТС)

В процессе практического применения рабочего варианта ШОТС был установлен наиболее удобный порядок тестирования, соответствующий естественному ходу осмотра и опроса. В первую очередь учитывались результаты предварительного наблюдения, давалась клиническая оценка внешнего вида и поведения больного, что помогало лучше организовать предстоящий физикальный осмотр и последующую беседу. После этого можно было оценить клиническую значимость каждого из симптомов и затем квалифицировать синдром. Все симптомы были разделены на три группы: а) выявляемые в процессе динамического наблюдения и предварительного анализа случая; б) при соматоневрологическом осмотре; в) выявляемые во время беседы с больным.

Правила расчета баллов

Клиническая значимость выявленных симптомов была основным параметром, т.к. именно это позволяло определить ведущие расстройства и квалифицировать синдром. Под клинической значимостью понимался удельный вес симптома в синдроме, который влиял на принятие клиницистом решения при постановке диагноза и выборе терапии.

Если скрининг не выявлял симптома, это отмечалось в таблице как **0** баллов. При наличии симптома, оценивалось его влияние на поведение больного (**Вл**). Оно оценивалось в один балл, если симптом отмечался, но не влиял, двумя баллами - если влиял, но не определял его, и тремя, если определял поведение. Принцип оценки сходен с тем, что был реализован в шкале NPI, но там это называлось тяжестью симптома, что, на наш взгляд, не совсем корректно.

Выраженность симптома зависела от его частоты и устойчивости. Сначала оценивалась частота явления. Здесь, учитывая недостатки уже имеющихся подходов, вместо критерия «часто/редко» был введен критерий «ежедневно / не каждый день», и данные по этому показателю оценивались в 2 и 1 балл соответственно. Затем давалась оценка устойчивости симптома в течение дня, а именно: симптом отмечался весь день (2 балла) или только часть дня (1 балл). Вслед за этим рассчитывалась **выраженность (В)** признака, для чего баллы,

отражающие частоту (**Ч**) и устойчивость (**У**), складывались. Получаемые значения могли равняться 2, 3 или 4 баллам. Двумя баллами оценивались те случаи, когда симптом отмечался не каждый день и при этом был нестойким. Три балла – когда он отмечался ежедневно и длился только часть дня ИЛИ же появлялся не каждый день, но при этом наблюдался в течение всего дня. Четыре балла означали, что симптом отмечался каждый день и был стойким на протяжении всего дня.

Затем баллы, отражающие **выраженность** симптома, умножались на баллы, отражающие его **влияние** на поведение. В результате вычисленная по формуле $Кл = (Ч + У) \times Вл$ оценка по каждому пункту могла меняться от 0 до 12 баллов. Окончательный дизайн рабочего бланка ШОТС приведен ниже.

Шкала оценки тревожных состояний (ШОТС)

	Клиническая значимость 2*5	Наличие/ влияние на поведение	Частота	Устойчив ость	Выражен ность 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-в) 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 Произведение наличия/влияния и выраженности	Наличие/влияние на поведение 0 - отсутствует 1 – отмечается, не влияет 2 – влияет на поведение, но не определяет 3 – определяет поведение	Частота ежедневно (2 балла) не каждый день (1 балл)	Устойчивость весь день (2 балла) часть дня (1 балл)	Выраженность Частота + устойчивость
--	--	--	--	---

Первоначальная проверка некоторых дополнительных диагностических возможностей при использовании ШОТС

В предыдущем разделе работы (3.7) было показано, что переходные тревожные состояния у этих больных проявляются в виде синдрома либо тревожного истощения (СТИ), либо тревожной активации (СТА).

Первый из них включает облигатные (выделены **жирным шрифтом**) и факультативные симптомы: возвратное дисфорическое возбуждение, выраженные вегетативные симптомы, **раздражительность**, эйфорию, **астению**, вторичные **гипотимию** и **апатию**, а также резидуальный бред (пункты 3а, 5б, 12в, 14в, 15в, 16в, 18в, 21в). Этот комплекс чаще встречается в постделириозном периоде. Второй проявляется **блужданиями** (облигатные симптомы выделены), **инсомнией**, возвратной **ажитацией**, **раздражительностью**, неконгруэнтным благодушием, динамическим маломасштабным бредом (пункты 1а, 2а, 3а, 12в, 13в, 20в), что обычно бывает при сенильно-атрофическом слабоумии.

Субшкала, оценивающая соматические симптомы тревоги (ССТ-Ш), включала пункты 5б, 6б, 7б, 8б, 9б (вегетативные, сердечно-сосудистые, респираторные, мочеполовые и мышечные симптомы). Оценка психических симптомов тревоги (СПТ-Ш) проводилась по пунктам 1а, 2а, 3а, 10б, 11в, 12в, 18в (тревожное поведение, инсомния, возвратная ажитация, тревожное напряжение, тревожная рассеянность внимания, раздражительность, вторичная гипотимия).

Для проверки чувствительности шкалы как вспомогательного инструмента при выявлении этих синдромов, а также в процессе предварительной

нозологической диагностики при дальнейшей разработке шкалы были проанализированы данные тестирования 40 обследуемых - 35 мужчин и 5 женщин, в возрасте от 62 до 89 лет (в среднем $78,32 \pm 6,53$), наблюдавшихся в стационарных условиях. Начальная деменция была у 10 (25%), умеренная – у 24 (60%), глубокая у 6 (15%). БА была в 26 случаях (65%), ВД – в 10 (25%), СД – в 4 случаях (10%). 17 (42,2%) из них находились в переходном состоянии после делирия, 23 (57,5%) перенесли люцидную агитацию.

Квалификация типа тревожного синдрома проводилась с учётом преобладания суммы баллов какой-либо из субшкал: либо по пунктам, отражающим СТИ, либо - СТА. Описательная статистика шкалы в целом, по субшкалам СТА, СТИ, психической и соматической тревоги приведена в Таблице 40.

Таблица 40 - Описательная статистика результатов, полученных при пробном тестировании с помощью ШОТС

	Общее число	Мин.	Макс	Средняя	М	Асимметрия	Ст. ошибка	Эксцесс	Ст. ошибка
Общий балл	40	16	78	37,13	13,321	0,785	0,374	1,062	0,733
Балл СТИ	40	0	33	13,02	9,542	0,747	0,374	-0,715	0,733
Балл СТА	40	0	28	13,60	6,180	0,068	0,374	-0,256	0,733
ССТ-Ш	40	0	24	6,78	4,515	1,505	0,374	4,411	0,733
СПТ-Ш	40	8	36	18,52	6,552	0,229	0,374	-0,230	0,733

Пояснения: «Считается, что распределение с эксцессом (kurtosis) в диапазоне от -1 до +1 примерно соответствует нормальному виду. В большинстве случаев вполне допустимо считать нормальным распределение с эксцессом, по модулю не превосходящим 2». «Положительная асимметрия (skewness) указывает на сдвиг распределения в сторону меньших значений» (Наследов А.Д., [34, стр. 107])

Даже при тестировании без разделения больных по нозологии или типу перенесённого психоза было выявлено, что по четырем параметрам из пяти эксцесс распределения был в интервале от -1 до +1, что указывало на нормальность распределения полученных данных. Баллы по субшкале соматической тревоги (ССТ-Ш) отличались меньшими значениями (положительная асимметрия была наибольшей), и распределение нельзя было считать нормальным (эксцесс 4,411), что могло объясняться неоднородным нозологическим составом общей группы. Поэтому для уменьшения влияния

аномальных наблюдений, которые могли исказить получаемые результаты, была применена процедура бутстреппинга (модуль IBS SPSS Bootstrapping), чтобы «оценить распределения статистик не теоретически, а экспериментально» (<http://www.predictive.ru/software/bootstrapping.htm>). Полученные данные приведены в Таблице 41.

Таблица 41 - Описательные статистики данных, полученных при тестировании с помощью ШОТС, после процедуры бутстреппинга

		статистики	Стандартная ошибка	Бутстреп*			
				Байесовская коррекция	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Общий балл	N	40		0	0	40	40
	Асимметрия	0,785	0,374	-0,116	0,405	-0,093	1,412
	Эксцесс	1,062	0,733	-0,352	1,163	-0,896	3,204
Балл СТИ	N	40		0	0	40	40
	Асимметрия	0,747	0,374	-0,008	0,287	0,226	1,355
	Эксцесс	-0,715	0,733	0,089	0,666	-1,469	1,025
Балл СТА	N	40		0	0	40	40
	Асимметрия	0,068	0,374	-0,017	0,312	-0,565	0,658
	Эксцесс	-0,256	0,733	-0,062	0,436	-1,043	0,722
ССТ-Ш	N	40		0	0	40	40
	Асимметрия	1,505	0,374	-0,333	0,712	-0,181	2,249
	Эксцесс	4,411	0,733	-1,467	2,674	-0,728	8,661
СПТ-Ш	N	40		0	0	40	40
	Асимметрия	0,229	0,374	-0,071	0,358	-0,568	0,848
	Эксцесс	-0,230	0,733	-0,168	0,662	-1,430	0,910

Примечание: *- если не оговорено иное, результаты бутстреппинга основаны на данных 1000 бутстреп-случаев (<https://garstats.wordpress.com/2018/01/23/bias-correction/>)

Из приведенных данных видно, что скорректированный в процессе бутстреппинга эксцесс для ССТ-Ш стал также ближе к значению, характерному для нормального распределения.

Сравнительная частота преобладания баллов по субшкалам СТИ и СТА в подгруппах с разными заболеваниями отражена в Таблице 42.

Таблица 42 - Нозологические формы и вид перенесённого психоза в группах с разным типом переходного тревожного состояния

Исследуемый параметр (нозология или перенесённый психоз)	СТИ, n = 17		СТА, n = 23		p
	абс	%	абс	%	
БА	7	41,2	19	82,6	0,017
СД	3	17,6	1	4,3	-
ВД	7	41,2	3	13,0	-
Делирий	13	76,5	4	17,4	<0,001
Люцидная ажитация	4	23,5	19	82,6	<0,001

Как видно из таблицы, при БА и после ЛА СТА встречался чаще, чем СТИ. После делирия достоверно чаще встречался СТИ.

Средние баллы по субшкалам соматической и психической тревоги в разных нозологических группах приведены в Таблице 43.

Таблица 43 - Соматические и психические симптомы тревоги в разных нозологических группах

нозология	Соматические симптомы тревоги		Психические симптомы тревоги	
	М	SD	М	SD
БА, n = 26	5,85***	3,437	18,92***	6,033
СД, n = 4	11	8,756	22	9,899
ВД, n = 10	7,50	4,353	16,10	6,315

Примечания: ***p < 0,001

Соматические и психические симптомы тревоги были одинаково выражены во всех трёх группах. Отличительной особенностью было то, что баллы по субшкале психических симптомов всегда превышали сумму баллов по субшкале соматической тревоги, и особенно это было выражено при БА.

Данные, полученные на этой стадии исследования, позволили сформулировать критерии и правила оценки изучаемых явлений. Прежде всего следует сказать, что в имеющихся шкалах для оценки тяжести симптома используются понятия «дистресса», «обременения» («bother»). Они, действительно, отражают суть того, что является клинически значимым, но и они

же абсолютно неприемлемы при опросе больного или сиделки, т.к. ответы во многом будут зависеть от культуральных особенностей и ситуационных факторов, учесть которые довольно трудно. Следовательно, мерой выраженности должны служить иные критерии. С клинической точки зрения наиболее адекватной является оценка **влияния** того или иного симптома на состояние в целом. Симптом может отмечаться и не быть значимым или он может оказывать некое влияние на общее состояние, но не доминировать, а в других случаях он может быть центральным, определяющим.

При тестировании, как и в повседневной практике, необходимо определить ведущие и второстепенные компоненты синдрома. Метод поиска путем простого перебора, без диагностической антиципации, является неадекватно громоздким и затратным. Естественным и наиболее эффективным является герменевтический подход, требующий «предпонимания», когда «...целое понимается из отдельного, но и отдельное может быть понято только из целого» (Шлейермахер Ф., 1829), и «...толкование феномена возможно только тогда, когда понимающий заранее имеет представление о данном феномене» (Зайцева З.Н., 1989 [23], Тищенко П.Д., 1989 [47]).

«Герменевтический круг» может быть применен при оценке всех сторон психического статуса.

1. Этап прохождения от общего к частному заключается в клиническом определении состояния как тревожного/нетревожного (общее). Здесь, как и при диагностике деменции, тревога «выявляется клинически и подтверждается психометрически». Выраженность тревожных симптомов и общая тяжесть расстройств позволяют определить, на каком этапе болезненного эпизода (в обострении, подостром состоянии или в ремиссии) находится больной (частное).

2. Получив некое представление об остром или подостром характере тревожного состояния и углубляясь в детали (частное), можно судить о связи тех или иных симптомов с тревогой, то есть разделить их на первичные и вторичные, определить симптомы основного заболевания и стихающего психоза. Это последний этап необходимого анализа.

3. Затем, группируя симптомы в синдромы, характерные для того или иного вида психоза и даже нозологии, можно отвергнуть или подтвердить первоначальный диагноз, т.е. перейти от частного к общему, но уже на новом уровне, и завершить, таким образом, диагностический «герменевтический круг».

§ 4.1. Возможность оценки тяжести состояния с помощью ШОТС

Во время пробного применения ШОТС на первой стадии обследования проводилось тестирование с помощью шкалы NPI, для того, чтобы отграничить подострое состояние, как от психоза, так и в неясных случаях, от ремиссии. В соответствии с полученными ранее данными (см. § 3.5) сумма баллов по этой шкале считалась дополнительным критерием оценки тяжести психического состояния и в данной группе составляла не менее 11 и не больше 24 ($M = 19,7 \pm 3,479$). Было установлено, что общий балл по ШОТС был в интервале от 18 до 58 ($M = 36,81 \pm 7,842$). Распределение было с эксцессом 1,203 (стандартная ошибка 0,759), что позволяло считать его нормальным. Коэффициент корреляции Пирсона, 2-сторонний, между общим баллом по NPI и общим баллом по ШОТС составил 0,439 ($p = 0,007$).

Полученные результаты позволяли рассматривать общий балл по шкале ШОТС, по аналогии с общим баллом по NPI, как один из показателей, отражающих тяжесть состояния в целом, зависящий во многом от этапа болезненного эпизода и, следовательно, позволяющий в какой-то степени оценивать динамику тревожного состояния.

§ 4.2. Использование ШОТС для оценки остроты состояния и природы перенесённого психоза

На данной стадии работы необходимо было продолжить исследование с помощью ШОТС выраженности тревоги, её психических и соматических симптомов при разных заболеваниях и после разных психозов, а также уточнить диагностическую значимость синдромов тревожного истощения (СТИ) и тревожной активации (СТА).

Как было показано в § 4.1, общий балл по NPI (ОБ-NPI) соотносится с тяжестью психического состояния и прямо коррелирует с общим баллом по ШОТС (ОБ-Ш). В дальнейшем, на другой группе исследуемых, это нашло своё подтверждение: коэффициент корреляции между этими показателями был статистически значимым и составил $r=0,413$, $p=0,003$.

Как предполагалось ранее в тех разделах работы, которые касались возможностей использования NPI для оценки тревожных состояний (§ 3.7), значительная часть симптомов из разных доменов этой шкалы в той или иной степени связана с симптомами из домена «тревога». Сравнение ОБ-NPI с общим баллом по субшкале тревоги ШОТС (СТ-Ш), $r = 0,292$ ($p= 0,042$) и баллом по субшкале психических симптомов тревоги ШОТС (СПТ-Ш), $r= 0,382$ ($p= 0,007$) подтверждает это. Следовательно, если ОБ-NPI соотносится с тяжестью тревожного состояния и его остротой, как это было установлено ранее, то можно сказать, что баллы по СТ-Ш и по СПТ-Ш также позволяют хотя бы приблизительно судить о том же.

Результаты исследования взаимосвязи между типом тревожных синдромов (СТА или СТИ), природой перенесённого психоза, глубиной деменции и нозологией приведены в Таблицах 44 и 45.

Таблица 44 - Глубина деменции, нозологический состав и вид перенесённого психоза в группах с преобладанием баллов по СТИ и по СТА

Исследуемые параметры	Преобладание баллов по СТИ, n = 21		Преобладание баллов по СТА, n = 28	
	абс	%	абс	%
Начальная деменция	10	47,6	13	46,4
Умеренная деменция	8	38,1	12	42,9
Глубокая деменция	3	14,3	3	10,7
БА	12	57,1	17	60,7
СД	5	23,8	9	32,1
ВД	1	4,8	1	3,6
НДЗ	3	14,3	1	3,6
Делирий	7	33,3	2*	7,1,
Люцидная ажитация	14	66,6	26*	92,9

Примечания: * - $p < 0,001$

Таблица 45 - Частота преобладающих тревожных синдромов и нозологический состав групп, перенесших делириум и люцидную агитацию

Преобладающий тревожный синдром и нозология	Перенесшие делириум, n = 9		Перенесшие люцидную агитацию, n = 40	
	абс	%	абс	%
СТИ	6	66,7	1	2,5
СТА	3	33,3	39	97,5
БА	1	11,1	28	70,0
СД	5	55,6	9	22,5
ВД	2	22,2	0	0
НДЗ	1	11,1	3	7,5

Учитывая значимую корреляцию общего балла ШОТС (ОБ-Ш) с ОБ-NPI, можно использовать этот показатель ШОТС для оценки тяжести и остроты переходного тревожного состояния, поскольку эти два параметра связаны между собой. В тех случаях, когда соматические симптомы тревоги выражены незначительно, суммарный балл по субшкале СПТ-Ш, который также значимо коррелирует с ОБ-NPI, может служить косвенной характеристикой остроты и тяжести тревожного состояния.

Высокие оценки по субшкале СТИ чаще отмечаются после экзогенно-органических психозов. Преобладание баллов по субшкале СТА с высокой вероятностью указывает на то, что перенесённый психоз протекал без помрачения сознания.

Клинический пример №1

Обследуемый Л., 67 лет. Родители были психически здоровы. Раннее развитие проходило без особенностей. Образование высшее медицинское, доктор медицинских наук, работал по специальности до января 2015 года.

В течение последних 15-ти лет периодически повышалось артериальное давление до 180 и 100 мм рт.ст. Гипотензивная терапия проводилась нерегулярно, только в периоды явных ухудшений состояния.

В ноябре 2013 года впервые упал на улице (предшествующие обстоятельства и особенности эпизода неизвестны), после этого

непродолжительно (около месяца) амбулаторно наблюдался неврологом, получал лечение (данных нет) по поводу шаткости походки, с хорошим эффектом. С того же времени близкие стали замечать за ним некоторую медлительность, незначительные нарушения памяти в виде трудностей припоминания, которые он тоже мог заметить и исправить. Тогда же появились колебания настроения, легко возникала раздражительность, часто выражал недовольство детьми, иногда в форме вербальной агрессии. В целом изменилось отношение к близким: в семье вел себе отстраненно.

За полгода до госпитализации (с конца 2014 года) без видимых причин вновь заметно ухудшилась координация движений, походка стала неуверенной, несколько раз терял равновесие и падал. Все чаще забывал текущие события, раздражительность возникала часто и без причин. Временами случалось недержание мочи, на которое он не обращал должного внимания. От обследования и лечения отказывался, считал себя здоровым. В январе 2015 года уволился с работы (причина такого решения неизвестна).

28.04.2015 на фоне повышенного АД (180 и 90 мм.рт.ст.) резко изменилось поведение: в течение часа сидел неподвижно, на вопросы не отвечал. Экстренная гипотензивная терапия оказалась неэффективной, ночного сна не было, до утра сохранялся мутизм, после чего был госпитализирован в неврологическое отделение, где при КТ головного мозга от 29.04.2015 были выявлены признаки «дисциркуляторной энцефалопатии», но данных за ОНМК не обнаружено. В течение последующих 2-х недель Л. получал гипотензивное и вазоактивное лечение в общетерапевтическом отделении, где когнитивные расстройства стали явными: не запоминал текущие события, был амнестически дезориентирован в месте и времени, часто отвечал невпопад или не мог понять, о чем его спрашивают. При этом считал, что у него нормальное здоровье, что в лечении он не нуждается. Если начинал о чем-то говорить, не мог подобрать нужного слова, или фразы были аграмматичными.

Все время пребывания в стационаре был физически ослаблен, малоактивен даже в пределах постели, в результате на левой пятке образовался пролежень. АД

колебалось от 140 и 80 до 170 и 90 мм.рт.ст., число дыхательных движений (ЧДД) составляло около 18 минут, пульс был учащенным, до 100 ударов в минуту. По органам и системам клинической значимой патологии не выявлялось.

В начале третьей недели стационарного лечения обследуемый был переведен в ГКПБ№4, где невролог отметил у Л. нарушение походки, неспособность стоять и сохранять позу.

Обследуемый был дезориентирован в месте и времени, не мог сказать, в каком городе находится, не знал текущей даты. Контакт с ним был малопродуктивным в силу выраженных расстройств мышления и речи. Во время беседы по несколько раз возвращался к одной и той же теме, некоторый интерес проявлял только к условиям пребывания, говорил, что ему не нравится больничная пища. Речь была замедленной, а суждения конкретными.

На протяжении последующих 4-х недель Л. был астенизирован, ночью спал плохо, с частыми пробуждениями. На фоне постоянной *тревожности* часто впадал в раздражительность. Сам замечал, что настроение у него плохое. Большую часть дня оставался пассивным, с постели поднимался неохотно. Иногда с посторонней помощью пересаживался в кресло-каталку, но сидя в коридоре. интереса к происходящему не проявлял. При обращении к нему отвечал неохотно, в беседе быстро уставал. Полностью обслуживался персоналом, физиологические отправления не контролировал.

При неврологическом осмотре выявлялось нарушение рефлекса позы, равномерное повышение мышечного тонуса, атаксия.

Спустя полтора месяца после острого психоза, находясь в подостром тревожном состоянии, оставался амнестически дезориентированным во времени, частично ориентировался в месте. Понимал, что находится в больнице, но не мог запомнить район, в котором она находится.

В ответ на вопрос о настроении признавался, что оно у него плохое. С интересом отнесся к осмотру и когда узнал, что его пульс больше 100 ударов в минуту, сказал: «Я ничуть не удивляюсь, что это признаки тревоги, я нервничаю. Это не секрет для меня... У меня есть тревога, беспокойство и внутреннее

напряжение». Свою тревогу объяснял тем, что он находится в больнице, и ему в ней не нравится.

Все вопросы, касающиеся его психического здоровья, усиливали изначальную настороженность обследуемого. При этом он говорил не столько об имеющихся проблемах с памятью, сколько о том, что ему неприятно, что он оказался в психиатрической больнице. Из отрывочных высказываний Л. было понятно, что он не хотел бы, чтобы о нем думали плохо, или о говорили, что он ведет себя «неподобающим образом».

На все вопросы о других возможных неприятных переживаниях отвечал уклончиво или не в плане заданного («это другие обо мне так говорят, но ведь о каждом человеке что-то говорят»).

К этому периоду болезни обследуемый частично осознавал собственную когнитивную и бытовую несостоятельность. При проверке памяти и расспросах об этом тревога усиливалась.

Во время беседы не запоминал заданных ему вопросов. Фиксационная амнезия сочеталась с заместительными конфабуляциями: рассказывал, что регулярно встречался в больнице с друзьями, что его навещал коллега (содержание беседы с ним передать затруднялся, заметив, что темы были «житейскими»).

Перенесенный психотический эпизод также выпал из памяти, воспоминания о нем были отрывочными.

При проверке памяти на события далекого прошлого можно было выяснить, что его представления о профессиональной деятельности сохранены лишь в общих чертах. Описывая ее, он ограничивался общими фразами: «Занимался ...отчасти научной работой, ...оценивал состояния тех, кто работал в особых условиях, ... в основном клинически». Не мог вспомнить должность, которую занимал: «Это сложнее...точное название должности не воспроизведу...».

Неправильно определял свой возраст («примерно 50 лет») и возраст детей. Пытался высчитать его, но ни в уме, ни на бумаге сделать этого не смог, сказал, что «нервничает». Свою несостоятельность пытался объяснить внешними

причинами: «Я не очень понимаю..., почему со мной так разговаривают... будто бы я совершил не ... очень хорошее... мне так кажется, как будто я ... веду себя ...не лучшим ...образом...»

Речь, как и мышление, была замедленной. С трудом подбирая слова, мог построить фразу, но заканчивая ее, забывал, о чем хотел сказать, поэтому смысл часто терялся. В речи отмечалось много оговорок, вводных слов, вербальных парафазий (например, «...у меня пошатнулось понимание»). Временами обеднение речи доходило до олигофазии. Ответы становились односложными, и чтобы поддерживать беседу приходилось постоянно задавать уточняющие вопросы. Обеднение ассоциаций сопровождалось конкретностью мышления, редкие суждения были поверхностными.

Особенностью эмоциональной сферы обследуемого можно было считать относительную сохранность манер, обходительности и соблюдение норм этикета.

Явным было желание скрыть собственную интеллектуальную несостоятельность, когда он пытался объяснять провалы в памяти давностью событий, а ошибки при тестировании - предвзятым отношением к нему рейтера.

Вместе с тем, он интересовался прогнозом своего заболевания. Сомневался, что перенес инсульт, и говорил, что знает об этом только со слов других. Считал, что его память постоянно улучшается, что он сможет самостоятельно выходить на прогулки, в то время, когда он с трудом и поддержкой ходил по отделению и нуждался в постоянном контроле и помощи при самообслуживании.

Особенностями расстройств памяти было то, что личностно значимые обстоятельства своей жизни и жизни своих близких он помнил немного лучше, чем иное. Например, из всех станций метро называл только ту, рядом с которой проживал, а из всех районов города назвал только тот, в котором проживали его мать и брат.

Клинический пример №1. Результаты первого тестирования ШОТС (через полтора месяца после перенесённого делирия)

	Клиническая значимость 2*5	Наличие/влияние на поведение	Частота	Устойчивость	Выраженность 3+4
	1	2	3	4	5
1-а) Тревожные блуждания /суетливость	2	1	1	1	2
2-а) Инсомния	3	1	2	1	3
3-а) Ажитация возвратная	0	0	0	0	0
4-а) Дисфория постделириозная	0	0	0	0	0
5-б) Вегетативные симптомы - сухость / потливость	0	0	0	0	0
6-б) Сердечно-сосудистые симптомы - тахикардия / нестабильность артериального давления, эпизоды экстрасистолии	4	1	2	2	4
7-б) Респираторные симптомы - учащенное дыхание	0	0	0	0	0
8-б) Мочеполовые симптомы - учащение / недержание мочи/ дискомфорт в мочеполовой сфере	3	1	2	1	3
9-б) Мышечные симптомы - тремор	0	0	0	0	0
10-б) Тревожное напряжение - скованность	6	2	2	1	3
11-б) Интеллектуальные нарушения - трудности сосредоточения внимания, частично обусловленные тревогой	3	1	2	1	3
12-в) Тревожное настроение - неустойчивость настроения / раздражительность	6	2	2	1	3
13-в) Благодушие неконгруэнтное	0	0	0	0	0
14-в) Эйфория постделириозная или лобная	0	0	0	0	0
15-в) Астения - повышенная утомляемость, истощаемость	8	2	2	2	4
16-в) Апатия постделириозная	2	1	1	1	2
17-в) Апатия первичная (как результат первично-дегенеративного процесса)	0	0	0	0	0
18-в) Гипотимия вторичная	6	2	2	1	3
19-в) Первичная гипотимия (эндогенная депрессия или депрессия неустановленной этиологии, предположительно имевшаяся в прошлом и/или до наступления острого психоза)	0	0	0	0	0
20-в) Бред маломасштабный динамический	0	0	0	0	0
21-в) Бред галлюцинаторный (резидуальный)	0	0	0	0	0
Суммарный балл	43				
Суммарные баллы по субшкалам ШОТС					
Тревога общий балл	33				
психические симптомы тревоги	26				
Соматические симптомы тревоги	7				
Признаки перенесенной ЛА	8				
Признаки перенесенного делирия	16				
СТА	8				
СТИ	14				

На фоне комбинированной противотревожной терапии, сочетавшейся с антидементной, проводившейся в течение последующих **трех** месяцев, удалось в значительной мере улучшить физическое и психическое состояние больного.

Постепенно восстановился контроль сфинктеров, и он мог обходиться без

памперсов. Начал самостоятельно ходить, но походка оставалась шаткой, с особенностями: опирался на пятки, почти не отрывал ноги от пола, широко их расставляя, шаги были короткими. Во время ходьбы придерживался за опору, на стул садился почти падая.

В психическом статусе преобладали раздражительность и недовольство. Постоянная настороженность, тревога сопровождались подозрительностью и малодоступностью. При проверке памяти часто не хотел отвечать, на вопросы о жалобах говорил уклончиво: «Я лежу в больнице... Я бы не хотел себя обозначать в негативном свете». При дальнейшем расспросе отвечал односложно, неопределенно, например, «более-менее» или «не нажимайте на меня», «не напрягайте меня».

Избегал объяснений того, что с ним случилось, и почему он попал в психиатрическую больницу, говорил, что не будет «ставить себе диагнозы». Считал, что его состояние близко к тому, «что было до болезни».

В процессе беседы удавалось выявить, что события недавнего прошлого помнил плохо: считал, что раньше он с врачом не беседовал, но допускал, что мог видеть его «издалека». Через три минуты после того, как врач назвал себя, он вновь просил его представиться. Еще через некоторое время во время беседы вновь стал спрашивать, где работает врач и никак не мог согласиться, что это уже обсуждалось.

Период пребывания в больнице оценивал с ошибкой, но близко к тому, что было на самом деле (считал, что находится здесь три месяца, хотя на самом деле – четыре).

Обстоятельств своего поступления в больницу не помнил. Опять подчеркивал, что об «инсульте» знает только со слов других. Не мог объяснить, по какой причине находился в психиатрической больнице, так как себя «ненормальным» не считал. При попытке проверить его память говорил: «С какой стати вы проверяете мой уровень знаний?». Свою тревогу, раздражительность, недовольство окружающими и родственниками, а также провалы в памяти считал незначительными отклонениями от нормы.

Строя планы на будущее, считал, что сможет «тренировать» младшего сына, учить кататься на горных лыжах, обходя вниманием тот факт, что сам ходит и даже стоит с трудом. С убежденностью говорил: «Я хочу вести ту же жизнь, что и до госпитализации. Водить сына в школу, кататься на горных лыжах».

В течение всего времени пребывания в отделении с окружающими не общался, держался особняком, мог часами сидеть за столом без какого-либо дела. При посещении родственников или отчитывал старшего сына за мнимые проступки или, если приходила жена, молча сидел рядом.

Клинический пример №1. Результаты второго тестирования ШОТС (через три месяца после перенесённого делирия)

	Клиническая значимость 2*5	Наличие/влияние на поведение	Частота	Устойчивость	Выраженность 3+4
	1	2	3	4	5
1-а) Тревожные блуждания /суетливость	0	0	0	0	0
2-а) Инсомния	0	0	0	0	0
3-а) Ажитация возвратная	0	0	0	0	0
4-а) Дисфория постделириозная	0	0	0	0	0
5-б) Вегетативные симптомы - сухость / потливость	0	0	0	0	0
6-б) Сердечно-сосудистые симптомы - тахикардия / нестабильность артериального давления, эпизоды экстрасистолии	0	0	0	0	0
7-б) Респираторные симптомы - учащенное дыхание	0	0	0	0	0
8-б) Мочеполовые симптомы - учащение / недержание мочи/ дискомфорт в мочеполовой сфере	0	0	0	0	0
9-б) Мышечные симптомы - тремор	0	0	0	0	0
10-б) Тревожное напряжение - скованность	2	1	1	1	2
11-б) Интеллектуальные нарушения - трудности сосредоточения внимания, частично обусловленные тревогой	0	0	0	0	0
12-в) Тревожное настроение - неустойчивость настроения / раздражительность	2	1	1	1	2
13-в) Благодушие неконгруэнтное	0	0	0	0	0
14-в) Эйфория постделириозная или лобная	0	0	0	0	0
15-в) Астения - повышенная утомляемость, истощаемость	0	0	0	0	0
16-в) Апатия постделириозная	0	0	0	0	0
17-в) Апатия первичная (как результат первично-дегенеративного процесса)	2	1	1	1	2
18-в) Гипотимия вторичная	0	0	0	0	0
19-в) Первичная гипотимия (эндогенная депрессия или депрессия неустановленной этиологии, предположительно имевшаяся в прошлом и/или до наступления острого психоза)	2	1	1	1	2
20-в) Бред маломасштабный динамический	0	0	0	0	0
21-в) Бред галлюцинаторный (резидуальный)	0	0	0	0	0
Суммарный балл	8				
Суммарные баллы по субшкалам ШОТС					
Тревога общий балл	4				
психические симптомы тревоги	4				

Соматические симптомы тревоги	0
Признаки перенесенной ЛА	4
Признаки перенесенного делирия	0
СТА	2
СТИ	0

Анализ случая.

Обследуемый много лет страдал артериальной гипертензией. В 65 лет (2013 г) перенес первый клинически явный инсульт, после которого стали ступенеобразно снижаться когнитивные функции. Обследование (КТ головного мозга) показало, что на фоне давней ГБ в прошлом высоковероятно происходили многократные нарушения мозгового кровообращения, что привело к мультиинфарктному поражению.

Характер течения болезни, особенности когнитивного дефицита, нарастающая дезадаптация в следствие этого, а также изменения личности по васкулярному типу были характерны для МИД (по ишемической шкале [135] более 7 баллов).

После очередного ОНМК, на третьем году заболевания, поступил в психиатрическую больницу в подостром постпсихотическом состоянии, которое явилось следствием перенесённого инсульта. На четвертой неделе постпсихотического этапа при неврологическом осмотре выявлялось нарушение рефлекса позы, повышение мышечного тонуса, атаксия, утрата контроля сфинктеров. Психический статус определялся тревогой, астенией, вторичной гипотимией, раздражительностью, инсомнией, когнитивными нарушениями, которые оценивались клинически как выраженные и не позволяли провести психометрическое тестирование. Реакция личности на болезнь, особенности расстройств памяти, характерная для васкулярной деменции динамика и редукция мотивов и побуждений могли расцениваться как дополнительные диагностические критерии, позволявшие с уверенностью поставить диагноз

В целом, комплекс симптомов, связанных с тревогой, и других, характерных для мультиинфарктного поражения мозга (помимо неврологических), снижения уровня личности по васкулярному типу позволяли квалифицировать состояние

как синдром тревожного истощения (СТИ).

Диагноз Мультиинфарктная деменция, постделириозное тревожное состояние, синдром тревожного истощения.

В конце переходного периода значительно улучшилась ориентировка, ушла постинсультная астения, наладился контроль сфинктеров.

К моменту последнего осмотра оставалась шаткость походки с элементами атаксии. Психический статус определялся грубым снижением уровня личности по васкулярному типу, сопровождающимся эгоцентрацией и малодоступностью. Наряду с волевыми расстройствами и апатией выявлялась характерная для МИД избирательная минимизация энергозатрат. Когнитивные расстройства были выраженными. При проверке памяти и мышления особенно заметным было снижение памяти на текущее и события отдаленного прошлого, а также утрата основного запаса профессиональных знаний и несостоятельность суждений.

§ 4.3. Валидизация ШОТС

Для валидизации ШОТС необходимо было 1) оценить способность шкалы улавливать и оценивать тревогу, её психические и соматические симптомы в сравнении с уже имеющимися шкалами и изучить конкурентную и внутреннюю валидность этой её части; 2) проверить дискриминантную валидность ШОТС, т.е. показать, что корреляция между суммарными баллами, характеризующими два разных типа тревожных синдромов, отсутствует; 3) исследовать способность шкалы отражать и учитывать выраженность симптомов, имеющих разную природу (тревожные расстройства, симптомы редуцирующегося острого психоза, симптомы основного заболевания); 4) подтвердить межрейтерскую и тест-ретест надежность ШОТС.

Теоретическая основа конструкта

Теоретической основой конструкта ШОТС было предположение, в соответствии с которым переходное тревожное состояние является комплексом симптомов, обусловленных тревогой, основным заболеванием и последствиями перенесённого этапного расстройства. С помощью испытуемой шкалы

оценивались соматические и психические симптомы тревоги (см. ниже данные, касающиеся конструктивной валидности), а также а) некоторые симптомы основного заболевания и б) остаточные явления перенесённого психоза. К подгруппе (а) были отнесены неконгруэнтное благодушие, лобная эйфория, маломасштабный динамический бред, первичная апатия, а к подгруппе (б) - постделириозная дисфория или эйфория, астения, вторичная апатия и резидуальный бред. Весь перечень симптомов и принцип организации шкалы изложены в параграфе (4.1) этой главы. Там же подробно приведены правила подсчета баллов.

Состав рейтееров, особенности тренинга и процедура тестирования

Трое из четырех рейтееров были геронтопсихиатрами, один – медицинским психологом, имевшим многолетний опыт работы в данной области. Рейтееры были ознакомлены с применением шкалы путем общей для всех инструкции и просмотра нескольких интервью, проведенных главным исследователем. В последующем больше половины интервью проводились таким образом, что на них присутствовали 2 или 3 рейтеера. При первом тестировании после обсуждения случая и согласованной оценки по шкале NPI, рейтееры независимо друг от друга, проводили тестирование по ШОТС. При проверке тест-ретест надежности шкалы учитывалось первое и второе тестирование у конкретного больного, проведенное одним тем же рейтеером в разные отрезки времени и в разных местах. При исследовании межрейтеерской надежности учитывались тестирования, проведенные разными рейтеерами, в то же время и в том же месте. При тестировании с помощью ШОТС на заполнение бланка уходило около 7 минут. Общее время тестирования по NPI и ШОТС занимало около 15 минут.

Пациенты, выбывшие из исследования и потерянные данные

Все 42 участника были протестированы по шкалам ШОТС, NPI, НАМ-А и RAID на первом визите. В последующем 4 пациента были исключены из исследования как ошибочно включенные (динамическое наблюдение позволило установить, что их состояние соответствовало ремиссии). Во всех 38 оставленных

для анализа случаях все результаты, полученные на первом визите, были признаны пригодными к оценке. БА была диагностирована у 26 (68,4%) человек, СД – у 9 (23,7%), ВД – у 2 (5,3%), ЛТД - у 1 больного (2,6%). Больные наблюдались в подостром (переходном) состоянии, после делирия (5 человек, 13,2%) и люцидной ажитации (33 случая, 86,8%). В последующем 5 пациентов были потеряны для наблюдения после первого тестирования, т.к. были выписаны из стационара. В 20 случаях были отобраны результаты независимого тестирования разными исследователями, которые использовались для оценки межрейтерской надежности. В 29 случаях удалось провести ретест. Данные, полученные в рамках, обозначенных протоколом, могли быть использованы для оценки динамики тревожных расстройств. Но в этой части работы больше половины случаев были утеряны по независящим от исследователей причинам из-за преждевременного завершения пациентами исследования вследствие выписки из стационара.

Данные, полученные при тестировании с помощью ШОТС

Главными показателями, колебания которых оценивались, были суммарные баллы по шкале в целом (он мог указывать на тяжесть психического статуса) и субшкале тревоги. Их характеристики приведены в Таблице 46.

Таблица 46 - Характеристика главных показателей, полученных при использовании ШОТС

Показатели	N	Минимум	Максимум	Среднее	SD
ШОТС					
Общий балл	38	18	54	35,28	7,983
Субшкала тревоги	38	7	46	27,08	7,599

Валидность ШОТС по содержанию была достигнута путем отбора в перечень пунктов из известных шкал, охватывающих весь спектр некогнитивных расстройств, наблюдаемых при деменциях позднего возраста: NPI, HAM-A и RAID. Кроме того, в неё были включены все те феномены, которые удалось

выявить в процессе многолетнего обсервационного исследования тревожных состояний у этой категории больных.

Конвергентная (конкурентная) валидность.

В субшкалу ШОТС, оценивающую группу тревожных симптомов, вошли такие её психические проявления, как тревожное блуждание, инсомния, возвратная ажитация, тревожное напряжение, интеллектуальные нарушения, связанные с тревогой, тревожное настроение, вторичная гипотимия. Из соматических симптомов тревоги в ней были представлены вегетативные, сердечно-сосудистые, респираторные, мочеполовые и мышечные симптомы.

В шкале НАМ-А к группе психических симптомов тревоги были отнесены тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, депрессивное настроение и поведение при осмотре. К соматическим симптомам тревоги - мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, респираторные, гастроинтестинальные, мочеполовые и вегетативные.

В шкале RAID беспокойство и озабоченность, оцениваемые в первых пяти пунктах шкалы, а также тревожное ожидание и напряжение, оцениваемые пп. 6-9 шкалы трактовались как психические симптомы тревоги. К соматическим симптомам мы отнесли двигательные и вегетативные симптомы, оцениваемые пп. 10-18.

В шкале NPI скрининг и оценка тревоги предусмотрена лишь по одному из 12-ти доменов. Но, как показали данные предыдущих стадий исследования, с тревогой у этих больных часто связаны ажитация, гипотимия, раздражительность/лабильность настроения, блуждания, инсомния. Являясь, по сути, психическими симптомами тревоги, они составляли «большой тревожный синдром». Данные, отражающие конвергентную валидность ШОТС приведены в Таблицах 47 и 48.

Таблица 47 - 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

Таблица 48 - Корреляция сходных пунктов, отражающих психические и соматические симптомы тревоги в ШОТС, NPI (психические симптомы тревоги), HAM-A и RAID

ШОТС	Психические симптомы тревоги		
	NPI	HAM-A	RAID
Субшкала оценки психических симптомов тревоги	0,403	0,603	0,473
Значимость 2-сторонняя	p= 0,012	p < 0,001	p=0,003
Соматические симптомы тревоги			
	NPI	HAM-A	RAID
Субшкала оценки соматических симптомов тревоги	-	0,785	0,657
Значимость 2-сторонняя	-	p < 0,001	p < 0,001

Пояснения: 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

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.

Внутренняя валидность с учётом нозологии.

Наибольшее число отобранных пациентов (n=26) страдали БА и перенесли люцидную агитацию. У них была выявлена приемлемая согласованность между тревожным напряжением, интеллектуальными нарушениями, обусловленными тревогой, неустойчивостью настроения/раздражительностью и вторичной гипотимией, α Кронбаха составила 0,709.

Внутренняя валидность с учётом перенесённого психоза.

При учете природы перенесённого психоза удалось выяснить, что после делирия (всего 5 человек, из которых один - с ЛТД, двое – с СД, двое – с ВД), согласованность между дисфорией, астенией и вторичной апатией была приемлемой ($\alpha = 0,795$), а между астенией и вторичной апатией – хорошей ($\alpha = 0,814$).

При исключении из группы случая с ЛТД α возрастала до 0,912, и ещё больше – при исключении из перечня вторичной апатии. Тогда согласованность между дисфорией и астенией была на высоком уровне ($\alpha = 0,983$). Также хорошая согласованность была выявлена у этих больных между вегетативными и респираторными симптомами тревоги и симптомами, часто наблюдаемые после делирия: дисфорией, вторичной апатией и астенией ($\alpha=0,83$). 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.

При исследовании конструктивной валидности помимо проверки двух её основных типов - конвергентной и дискриминантной - изучалась возможность с помощью ШОТС адекватно оценивать как тяжесть психического состояния, так и особенности статуса, которые являются характерными для переходных тревожных состояний у этой категории больных. Ранее было установлено, что снижение баллов по шкале NPI соотносится с редукцией тревоги. Это же удалось

подтвердить в данном исследовании: коэффициент корреляции Спирмана между суммарными баллами ШОТС и NPI составил 0,437, $p = 0,006$.

Как было показано ранее, переходное состояние определялось не только тревогой, но и вторичными по отношению к ней симптомами, а также симптомами, указывающими на трансформацию (редукцию) острого психоза и проступающими или усиливающимися симптомами основного заболевания.

Эти три группы симптомов позволяли предварительно квалифицировать этап болезненного эпизода (на что указывает выраженность тревоги), вид перенесённого психоза (в первую очередь - делирия, если преобладают баллы по субшкале СТИ), и сделать предположение о первично-дегенеративной природе основного заболевания (если накапливаются баллы по субшкале СТА).

Средний балл по субшкале СТА ($10,19 \pm 3,805$), преобладал над баллом по субшкале СТИ ($1,69 \pm 3,234$), $p < 0,001$, у страдающих БА и перенесших люцидную агитацию (для проверки был использован метод одновыборочного t -критерия). Сравнить средние баллы по субшкале СТИ и СТА у перенесших делирий не удалось, т.к. всего таких случаев было 5, из них двое – с СД, один – с ЛТД и двое – с ВД.

Известно, что наиболее ярко СТИ выражен именно у страдающих ВД, т.к. при диффузной мозговой атрофии эти расстройства сочетаются с другими, присущими основному болезненному процессу и нередко затушевываются ими. В предыдущих параграфах данной главы (§ 3.8) нами было показано, что при БА и у перенесших люцидную агитацию СТА встречался достоверно чаще, чем СТИ, а у перенесших делирий, наоборот, чаще встречался СТИ, чем СТА.

Межрейтерская надежность

проверялась путем расчета коэффициентов корреляции между результатами, полученными разными рейтерами при тестировании одного и того же больного, данные приведены в Таблице 49.

Таблица 49 - Корреляция данных, полученных при тестировании одних и тех же больных разными рейтерами ШОТС

Разделы (субшкалы) ШОТС	Коэффициент корреляции Спирмана, n =20
Общий балл	0,837***
Субшкала тревоги	0,83***
Субшкала психических симптомов тревоги	0,849***
Субшкала соматических симптомов тревоги	0,934***
Субшкала синдрома тревожного истощения	0,991***
Субшкала синдрома тревожной активации	0,753***

***. Корреляция значима на уровне $p < 0,001$ (2-сторонняя).

Тест-ретест надежность

При проверке тест-ретест надежности также рассчитывались коэффициенты корреляции. Измерение считалось надежным, если сходные результаты тестирования по ШОТС (общий балл) один и тот же рейтер мог получить в другие отрезки времени и в других местах. 29 больных были протестированы повторно в течение 2-7 дней после первого тестирования, коэффициент корреляции Спирмана r был равен 0,791, $p < 0,001$.

Подводя некоторые итоги данной стадии исследования, следует учитывать, что, основной проблемой, стоящей перед разработчиками психометрических инструментов, пригодных для адекватной оценки психического состояния при деменциях разного типа, является отсутствие эмпирически обоснованной рабочей концепции. Нет согласия среди исследователей и в том, первична ли деменция, сопровождающаяся тревогой, или тревожные расстройства подчиняются иным законам возникновения и развития. Вторая точка зрения лишена доказуемого основания. Поэтому единственно приемлемым следует считать особый характер тревожных состояний, который зависит от природы основного заболевания. В этой части исследования была предпринята попытка преодолеть существующие трудности, положив в основу клинический метод, позволяющий выявлять и учитывать причинно-следственные связи при анализе психического статуса. В результате вновь было получено подтверждение того, что поиск «тревожных расстройств», соответствующих критериям МКБ-10 в этих случаях

бесперспективен, так как с началом деменции клиника тревожных состояний во многом (но не целиком) определяется природой основного (сквозного) ослабоумливающего процесса. Следовательно, результаты, полученные при изучении смешанного контингента больных, без разделения их на дементных и недементных, следует считать некорректными.

Так как ШОТС создавалась опытным путем, она отвечает требованиям клинического, синдромального и нозологического подхода, её применение требует особой подготовки исследователей, а также соблюдения вспомогательных процедур, повышающих точность и согласованность действий рейтеров (в частности, тренинги и взаимопроверки в течение всего срока исследования).

При соблюдении указанных условий и правил удалось повысить точность тестирования, значительно сократить его время, а также экспериментально подтвердить воспроизводимость такого подхода.

Высокая корреляция между суммарным баллом по шкале, баллом по субшкале тревоги и суммарным баллом по NPI, описывающим «большой тревожный синдром» позволяет считать ШОТС достаточно чувствительной и полно описывающей все стороны психического статуса у больных, неспособных к самоотчету и находящихся в переходном тревожном состоянии. В каждом случае с её помощью удастся выявить как тревогу, так и её отдельные компоненты (надо сказать, что ни в одном случае не пришлось прибегать к расширению перечня симптомов, чтобы учесть все психопатологические феномены).

Эта же корреляция позволяет рассматривать ШОТС как универсальный вспомогательный инструмент для оценки как тяжести состояния в целом, так и выраженности отдельных тревожных симптомов. Шкала позволяет учитывать и оценивать психические и соматические симптомы тревоги и выявлять, какой из двух наиболее частых видов тревожных синдромов является ведущим в каждом случае. Кроме того, уменьшение общего балла ШОТС может указывать на положительную динамику состояния.

Тестирование, соответствующее естественному ходу обследования и опроса больного, позволяет сразу же фиксировать найденные отклонения. А бинарный

способ оценки частоты и выраженности повышает объективность измерений и минимизирует потери данных, которые высоковероятны при последующем занесении данных в ИРК. Повышению качества тестирования способствует и то, что окончательное заполнение самого бланка занимает около 5 минут.

Практически важным можно считать двухэтапное тестирование, когда измерениями с помощью ШОТС предшествует тестирование с помощью NPI. Это связано с тем, работа с исследуемой шкалой предполагает предварительную квалификацию синдрома. Общий балл по NPI позволяет судить о стадии болезненного эпизода (он был не менее 10 и превышал 24).

Предварительное ранжирование симптомов позволяет выделить среди них ведущие и второстепенные. На основе уже сложившегося впечатления, опираясь на диагностическую антиципацию, можно на практике реализовать герменевтический подход, позволявший выделять и прицельно исследовать наиболее характерные отдельные симптомы и, учитывая эти особенности психического статуса, подкреплять или уточнять диагностическую концепцию, которая из рабочей постепенно становится окончательной.

Внутренняя согласованность субшкалы тревоги относительно невысока (в группе с БА α Кронбаха 0,437), но сопоставима с таковой при тестировании с помощью НАМ-А (0,445). Это объясняется сложной, мозаичной структурой постпсихотических тревожных состояний. Улучшение этого параметра возможно лишь за счет дублирующего оценивания одного и того же конструкта, как это реализовано в шкале RAID и что нельзя считать обоснованным. К тому же, расчеты показали, что коэффициент α , полученный для этой шкалы, был равен 0,66, что допустимо для эксплораторных целей, но все-таки недостаточно для давно применяемой шкалы.

В данном исследовании среди общеизвестного перечня тревожных симптомов выделен комплекс, включающий в себя тревожное напряжение, интеллектуальные нарушения тревожной природы, раздражительность и вторичную гипотимию. Внутренняя согласованность этой эмпирически

полученной субшкалы была удовлетворительной даже для конфирматорных целей ($\alpha=0,724$).

§ 4.4. Возможности использования ШОТС на этапе предварительного нозологического диагноза

Ранее (§ 4.2) было показано, что общий балл ШОТС, так же, как и общий балл NPI, является одним из показателей, отражающих тяжесть/остроту психического состояния. Не столько о тяжести, сколько об остроте можно судить по величине суммарных баллов субшкал тревоги (СТ-Ш) и её психических симптомов (СПТ-Ш, см. § 4.1). Тревожные синдромы разного типа (СТА и СТИ), позволяющие судить о природе перенесённого психоза, особенно если он был экзогенно-органической природы, также можно оценить с помощью соответствующих субшкал (см. § 4.1). На данной стадии исследования проводилась проверка возможности использования ШОТС для оценки диагностически значимых тревожных синдромов и нозологически специфичных симптомов, что практически важно при постановке синдромального и предварительного нозологического диагноза.

Главным аналитическим приемом было сопоставление суммарных баллов по указанным субшкалам для выявления связи между преобладанием какого-либо из них и типом деменции. Средний балл по СТИ был достоверно выше при СД ($4,35 \pm 4,42$) и ВД ($9,0 \pm 4,99$), чем при БА ($1,18 \pm 2,34$), $p < 0,001$, в обоих случаях. Можно было предполагать, что преобладание балла по субшкале СТИ характерно для СД и ВД. При БА средний балл по СТА ($10,0 \pm 4,79$) был достоверно больше, чем при ВД ($4,4 \pm 2,01$), $p < 0,001$. Преобладание балла по СТА характерно для БА.

В сомнительных случаях, когда преобладание было незначительным, для принятия окончательного решения необходимо было учитывать дополнительные, нозологически специфичные симптомы. И, таким образом, учитывались баллы по пунктам ШОТС, характерны для ЦВЗ или ПД.

На вероятность ЦВЗ, играющего значимую роль в формировании СД и центральную – при ВД, указывали гипотимия, не связанная с тревогой (**первичная**, п. **19в** ШОТС и тревожные сердечно-сосудистые симптомы (пункт **6б** ШОТС).

Для случаев первично-дегенеративных ослабоумливающих процессов (ПД) были характерны не только те симптомы, которые вошли в СТА, но также первичная апатия (АП, пункт **17в** ШОТС).

Средний балл по субшкале СТИ ($2,9 \pm 4,23$) не коррелировал со средним баллом по субшкале ЦВЗ ($3,55 \pm 2,51$), $r = -0,205$, $p < 0,073$, что согласуется с выявленной ранее закономерностью, заключающейся в том, что экзогенно-органический психоз в своей психопатологической структуре не несет симптомов качественно сходных с таковыми у основного ослабоумливающего заболевания, на фоне которого он развился (гетерономность сквозного и этапного синдромов).

Средний балл по СТА был равен $8,95 \pm 4,62$ и положительно коррелировал со средним баллом по субшкале ПД ($9,23 \pm 5,73$), $r = 0,756$, $p < 0,001$).

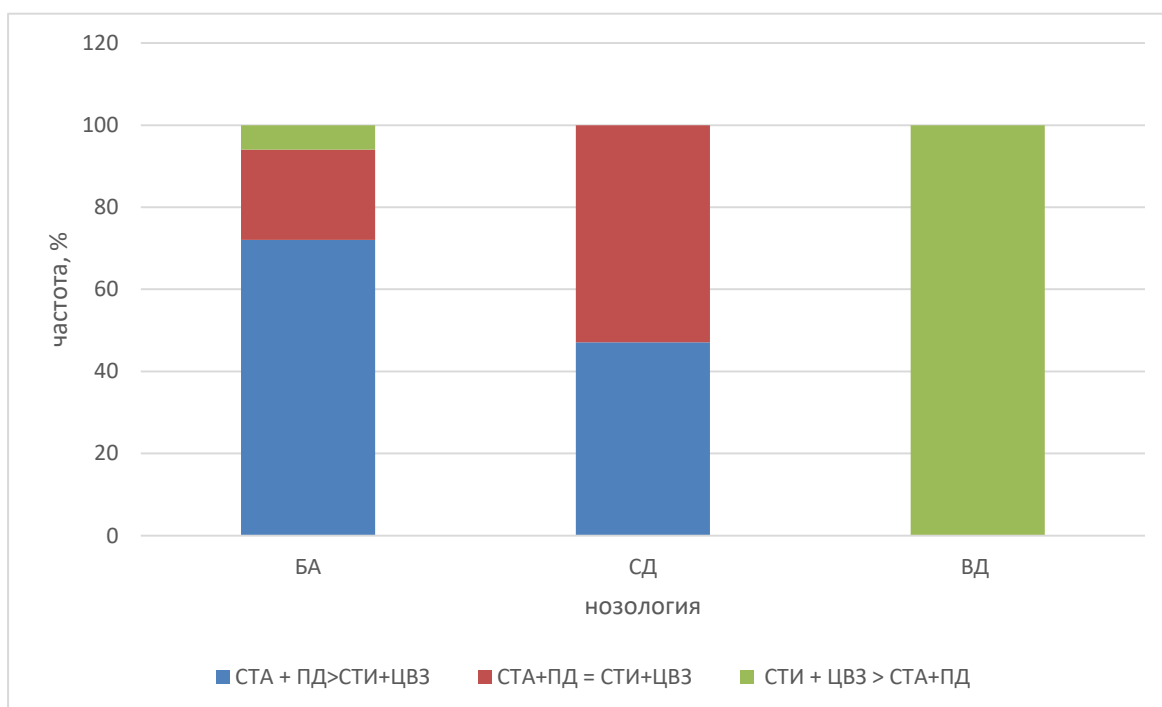
Суммарные баллы двух подшкал (СТИ+ЦВЗ) в первой группе и двух подшкал (СТА+ПД) во второй выглядели контрастно, что позволяло уверенно судить о преобладании какого-либо из них, на основании чего можно было сделать предварительные выводы о природе основного заболевания (БА, СД или ВД). Результаты, касающиеся соотношения суммарных баллов по шкалам СТИ и ЦВЗ (1-я группа признаков) и СТА и ПД (2-я группа признаков) при разных заболеваниях приведены в Таблице **50** и графически отображены на Диаграмме **2**.

Таблица 50 - Преобладание суммарных баллов по субшкалам, отражающим природу основного заболевания (атрофическую, смешанную или васкулярную) в разных нозологических группах

Результат сопоставления суммарных баллов 1-й и 2-й групп	Преобладание 1-й группы признаков (сумма баллов по субшкалам СТА + ПД больше суммы баллов по субшкалам СТИ+ЦВЗ СТА+ПД > СТИ+ЦВЗ		Отсутствие преобладания между 1-й и 2-й группами сумма баллов по субшкалам СТА + ПД равна сумме баллов по субшкалам СТИ+ЦВЗ или отличается от неё незначительно СТА+ПД = СТИ+ЦВЗ		Преобладание 2-й группы признаков суммы баллов по субшкалам СТИ + ЦВЗ больше суммы баллов по субшкалам СТА+ПД СТИ+ЦВЗ > СТА+ПД	
	абс	%	абс	%	абс	%
Нозология						
БА, n= 50	36	72***	11	22	3	6***
СД, n =17	8	47,1	9	52,9*	0	0
ВД, n =10	0	0***	0	0*	10	100***

Примечания: * - $p = 0,017$; *** - $p < 0,001$

Диаграмма 2 - Преобладание суммарных баллов по субшкалам, отражающим природу основного заболевания (атрофическую, смешанную или васкулярную) в разных нозологических группах



У тех, кто перенес делирий, суммарный балл по субшкале синдрома тревожного истощения (СТИ) чаще преобладал над СТА, а после люцидной агитации соотношение было обратным. Структура СТИ обусловлена природой делирия и его обратным синдромотаксисом, и это чаще отмечалось при ВД и СД.

Можно сказать, что высокие баллы по субшкале СТА, а также их преобладание над суммарным баллом по СТИ указывают на атрофическую природу основного ослабоумливающего заболевания. Симптомы, входящие в состав СТА, во многом качественно однородны с основным диффузно-атрофическим ослабоумливающим процессом.

В недостаточно ясных случаях дополнительным критерием разграничения нозологий может служить сопоставление суммарного балла СТА и пункта Первичная апатия ШОТС и суммарного балла СТИ +ЦВЗ, что позволяет сделать различия контрастными и более пригодными для интерпретации.

Таким образом, ШОТС может быть полезным вспомогательным инструментом на этапе построения предварительного нозологического диагноза.

Клинический пример №2

Обследуемая П., 74 лет. Сведений о наследственной отягощенности нет. Раннее развитие проходило с задержкой (говорить стала с трех лет). Родители погибли, когда она была ребёнком (обстоятельства неизвестны). Воспитывалась родственницей. Окончила среднюю школу и техникум. Работала в НИИ инженером, на пенсию вышла по возрасту. Трижды была замужем. От первого брака имеет сына. Проживала вместе с ним.

Пять лет назад у нее начала снижаться память. Происходило это постепенно, без видимых причин. Стала забывать лично значимые события: не могла сказать, что произошло с её мужем (умер несколько лет назад), и где он, считала, что погибший много лет назад брат жив. Периодически становилась тревожной. Иногда полностью нарушался суточный ритм, и тогда ночами она принималась что-то делать по дому, шумела, не обращая внимания на объяснения и уговоры.

Около года назад стал путать родственников, навещавших ее, забывала их имена. Последние полгода утратила многие навыки самообслуживания, разучилась пользоваться газовой плитой и часто не выключала воду. Каждый день в тревоге пыталась уйти из дома, и если ей удавалось открыть дверь, то она оставляла квартиру незапертой.

В течение месяца до поступления в больницу несколько раз путала сына с кем-то другим, то принимала его за «любовника» или за квартиранта, то – за незнакомого мужчину и тогда пыталась выгнать его из дома. Была осмотрена психиатром и по его рекомендации в течение недели принимала кветиапин в небольших дозах, но без заметного улучшения.

За день до поступления в стационар состояние значительно ухудшилось: тревога стала ажитированной, больная не находила себе места, пыталась уйти из дома, разбрасывала вещи, некоторые при этом сломала, пыталась оторвать электропроводку. Бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в ГКПБ№4 и госпитализирована.

В отделении в первые три дня получала тиапридал внутримышечно 200 мг в сутки (200 ед. ХПЭ). При этом ночами не спала, ходила по палате, собирала постельное белье в узлы, считала, что все эти вещи принадлежат ей, что она находится в пути и едет домой. Днем выговаривала окружающим, что те воруют у нее, что они «бандиты». Говорила, что уже вызвала такси, ждала, когда за ней приедут.

При первых признаках наступающего успокоения, т.е. через 2 дня, тиаприд был заменён на галоперидол в дозе 6 мг в сутки (около 200 ед. ХПЭ), внутрь, и на третий день её пребывания в больнице психоз завершился.

Переходное тревожное состояние определялось периодически усиливающейся тревогой, приступы которой постепенно укорачивались. Раздражительность и волнение сочетались с непродолжительным благодушием. Временами без видимых причин возникали приступы возвратной тревожной ажитации, с усилением тех переживаний, которые были

во время психоза. Длились они по несколько часов, сопровождались повторяющимися действиями, вербальной агрессией, блужданием и нестойкими бредовыми идеями ущерба. По этой причине наблюдение за ней было усилено. Ночной сон был с частыми пробуждениями. К 38-му дню стационарного лечения тревожная симптоматика редуцировалась полностью, и можно было говорить о завершении подострого состояния. Из всех НПР можно было отметить только благодушие. Результаты тестирования шкалам NPI и ШОТС в переходном состоянии и в ремиссии приведены ниже.

Клинический пример №2. Результаты тестирования с помощью NPI в переходном тревожном состоянии, на второй неделе переходного тревожного состояния и в ремиссии

НПР	10-14-й день переходного тревожного состояния	Результаты тестирования в ремиссии
бред	1	0
галлюцинации	0	0
ажитация	6	0
депрессия/гипотимия/дисфория	0	0
тревога	6	0
гипомания/эйфория	3	1
апатия	0	0
расторможенность	0	0
раздражительность/лабильность	3	0
аберрантное моторное поведение	2	0
поведение в ночное время	1	0
изменение аппетита и пищевого поведения	0	0
Общий балл	22	1

Клинический пример № 2. Результаты первого тестирования ШОТС (на второй неделе переходного тревожного состояния и в ремиссии)

	10-14-й день переходного тревожного состояния	Результаты тестирования в ремиссии
1-а) Тревожные блуждания /суетливость	4	0
2-а) Инсомния	4	0
3-а) Ажитация возвратная	4	0
4-а) Дисфория постделириозная	0	0
5-б) Вегетативные симптомы - сухость / потливость	0	0
6-б) Сердечно-сосудистые симптомы - тахикардия / нестабильность артериального давления, эпизоды экстрасистолии	0	0
7-б) Респираторные симптомы - учащенное дыхание	0	0

8-б) Мочеполовые симптомы - учащение / недержание мочи/ дискомфорт в мочеполовой сфере	0	0
9-б) Мышечные симптомы - тремор	2	0
10-б) Тревожное напряжение - скованность	0	0
11-б) Интеллектуальные нарушения - трудности сосредоточения внимания, частично обусловленные тревогой	3	0
12-в) Тревожное настроение - неустойчивость настроения / раздражительность	4	0
13-в) Благодушие неконгруэнтное	2	0
14-в) Эйфория постделириозная или лобная	0	0
15-в) Астения - повышенная утомляемость, истощаемость	0	0
16-в) Апатия постделириозная	0	0
17-в) Апатия первичная (как результат первично-дегенеративного процесса)	2	2
18-в) Гипотимия вторичная	0	0
19-в) Первичная гипотимия (эндогенная депрессия или депрессия неустановленной этиологии, предположительно имевшаяся в прошлом и/или до наступления острого психоза)	0	0
20-в) Бред маломасштабный динамический	2	0
21-в) Бред галлюцинаторный (резидуальный)	0	0
Суммарный балл	27	2

Суммарные баллы по субшкалам ШОТС

Тревога общий балл	21	2
психические симптомы тревоги	19	0
Соматические симптомы тревоги	2	0
Признаки перенесенной ЛА	14	2
Признаки перенесенного делирия	0	0
СТА	12	2
СТИ	0	0

К моменту становления ремиссии на первый план в психическом статусе вышли грубые когнитивные расстройства. Фиксационная амнезия сопровождалась заместительными конфабуляциями и амнестической афазией. Стали очевидными нарушенная способность к счету, агнозия, признаки апраксии, речевые стереотипии (персеверации).

Вместе с тем были выражены облигатные для сенильно-атрофического процесса, нарушения: разрыхление связей с актуальным настоящим, патологическое оживление прошлого опыта со сдвигом ситуации в прошлое, слияние образов родственников (сына, брата, мужа) и расплывчатость основных понятий и представлений.

В частности, не могла назвать свой возраст, считала, что ей около 40 лет. Также не знала возраста сына. Забыла, что её муж умер, что брата тоже нет в

живых, объединяла воспоминания о них какими-то неясными для неё сходными обстоятельствами исчезновения. Не смогла вспомнить, сколько раз была замужем, как складывалась её личная жизнь.

Оставалась благодушной, считала, находится «здесь..., на работе», где каждый день выполняет «производственные поручения». Идеи ущерба полностью редуцировались. Пыталась шутить, когда ей говорили, что она находится в психиатрической больнице, а на вопрос о том, не брала ли она чьи-то деньги, долго пыталась оправдываться, т.е. проба Рингера была положительной.

Анализ случая. Постепенное начало, прогрессивное течение, отсутствие связи с какими-либо иными причинами снижения памяти и утраты навыков, устойчивость когнитивных нарушений, приведших к дезадаптации в повседневной жизни позволяет с уверенностью говорить о деменции. Множественный когнитивный дефицит, преобладание корковых расстройств височно-теменной локализации и ярко выраженные специфичные симптомы делают диагноз Сенильной деменции альцгеймеровского типа высоковероятным. Главной причиной госпитализации послужило психотическое состояние, центральным расстройством в котором была люцидная тревожная ажитация. Тестирование, проведённое с помощью ШОТС в постпсихотическом периоде, подтверждало это, т.к. сумма баллов по субшкале ЛА преобладала над суммой баллов по субшкале делирия. Такое же соотношение отмечалось между субшкалами СТА и СТИ.

В отделении после периода купирования тревожного возбуждения и на фоне последующего длительного (в течение трёх месяцев) лечения высокопотентным нейрорептиком в малой дозе и комбинацией низкопотентных нейрорептиков в средних дозах СТА редуцировался. При сопоставлении данных тестирования можно было отметить, что при наступлении ремиссии значительно уменьшались суммарные баллы по шкалам NPI и ШОТС, прекращались блуждания, уходили отрывочный маломасштабный бред ущерба, тревога,

раздражительность. Благодушие становилось конгруэнтным общему, более спокойному фону настроения, налаживался ночной сон. Отклонений в соматоневрологическом состоянии не было.

По мере угасания НПР на первый план вышли когнитивные расстройства в виде фиксационной амнезии, с заместительными конфабуляциями, а также рядом симптомов, облигатных для деменции при болезни Альцгеймера.

ГЛАВА 5. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

Тактика лекарственной коррекции тревожных расстройств у пожилых, страдающих слабоумием, остается недостаточно разработанной. Что касается терапии постпсихотических состояний, то здесь намечены лишь общие направления, в то время как точных рекомендаций меньше, чем хотелось бы.

§ 5.1. Психофармакотерапия хронических тревожных состояний

Исследуемые в данной части работы тревожные состояния представляли собой сочетание тревоги с другими НПР, такими, как ажитация, блуждания, инсомния. В предыдущих разделах работы было показано, что каждое из этих расстройств должно быть квалифицировано как НПР, связанное с тревогой.

Динамика нагрузки на персонал в основной и контрольной группах на протяжении 4 недель терапии

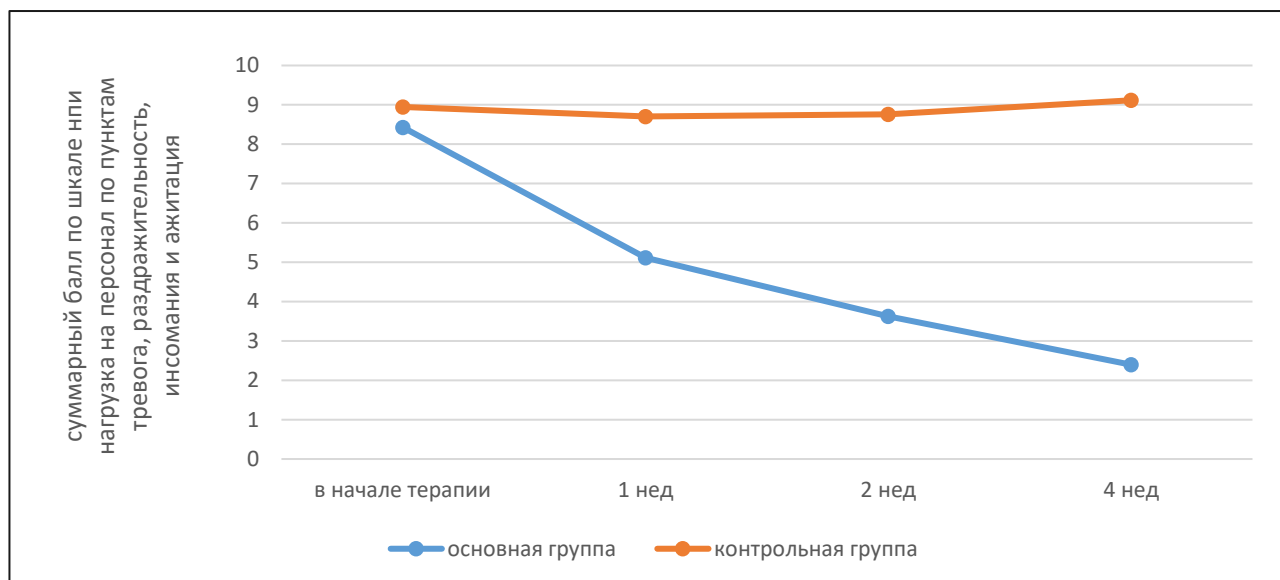
На фоне приема малых и средних доз антипсихотиков к 7 дню терапии в основной группе, по сравнению с контрольной (лечение бензодиазепинами в сочетании с ноотропами и вазоактивными препаратами), наблюдалось заметное снижение нагрузки на персонал вследствие редукции прямых и косвенных признаков агрессии (отказ от сотрудничества): $M = 1,36 \pm 0,86$ и $M = 2,28 \pm 0,9$ соответственно, $p = 0,045$, (здесь и далее приведенные величины, если это не оговорено, выражены в баллах). Данное улучшение сохранялось на протяжении последующих 3-х недель.

К 14 дню лечения снизилась нагрузка на персонал, вызванная раздражительностью больных $M = 0,9 \pm 0,77$ (основная группа) и $M = 1,82 \pm 1,029$ (контрольная группа), $p = 0,024$ и это улучшение также сохранялось до конца терапии.

К 28 дню лечения в основной группе (1-й показатель) по сравнению с контрольной (2-й показатель) значительно снизилась нагрузка на персонал, связанная тревогой – $M = 0,33 \pm 0,33$ и $M = 1,64 \pm 0,71$, $p = 0,023$; расстройствами сна – $M = 0,56 \pm 0,53$ и $M = 1,33 \pm 1,38$, $p = 0,035$. Нагрузка на персонал, обусловленная тревогой, раздражительностью, инсомнией и ажитацией, выраженная суммарным

средним баллом по этим доменам шкалы NPI отражена графически на Диаграмме 3.

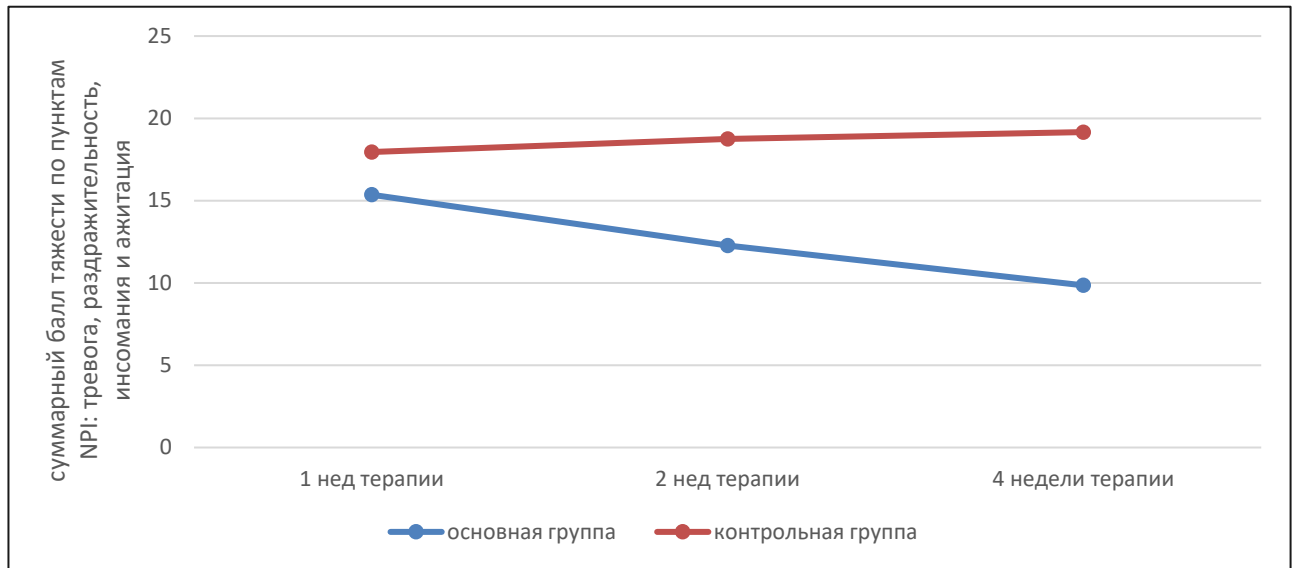
Диаграмма 3 - Динамика нагрузки на персонал, обусловленной тревогой и ассоциированными с ней НПР, на протяжении 4-х недель терапии



Динамика тяжести расстройств в основной и контрольной группах на протяжении 4 недель терапии

К 14 дню терапии у больных основной группы значительно уменьшилась тяжесть (по сравнению с контролем) абортивной агрессии, выразившейся преимущественно, отказом от сотрудничества (часто связанной с тревогой/раздражительностью) – $M = 2 \pm 2,1$ и $M = 4,88 \pm 2,8$ соответственно, $p = 0,02$. Данный эффект сохранялся до 28 дня лечения ($M = 2 \pm 2,45$ против $M = 5,13 \pm 2,59$, $p = 0,03$). К 28 дню терапии у пациентов основной группы (первый из приведенных ниже показателей) наметился целый ряд положительных эффектов: гораздо менее тяжелыми по сравнению с контролем стали раздражительность – $M = 1,88 \pm 1,36$ и $M = 4,28 \pm 2,42$, $p = 0,02$; расстройства сна – $M = 2,31 \pm 2,77$ и $M = 4,33 \pm 1,72$, $p = 0,02$, данные отражены на Диаграмме 4.

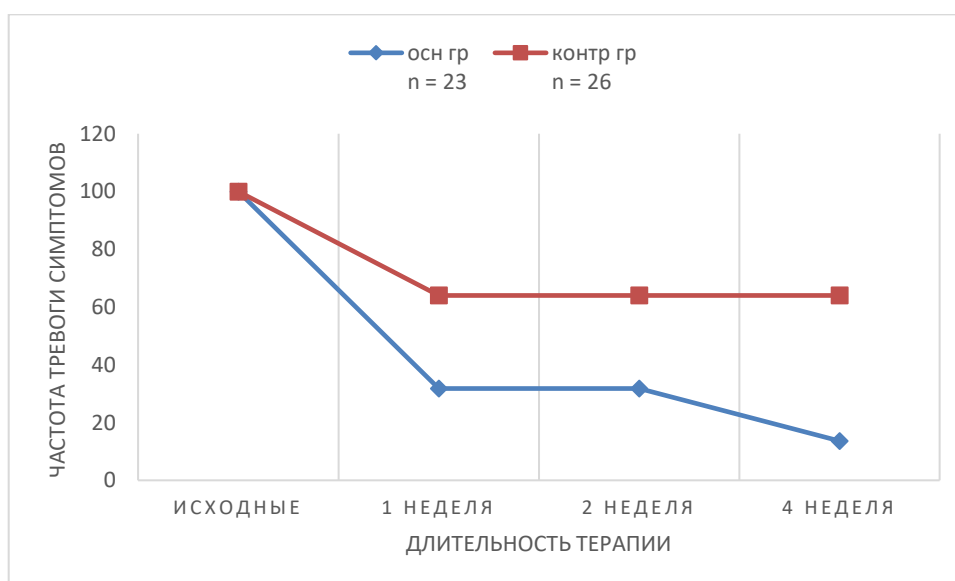
Диаграмма 4 - Динамика тяжести тревоги и ассоциированных с ней НПР на протяжении 4-х недель терапии



Динамика частоты тревоги

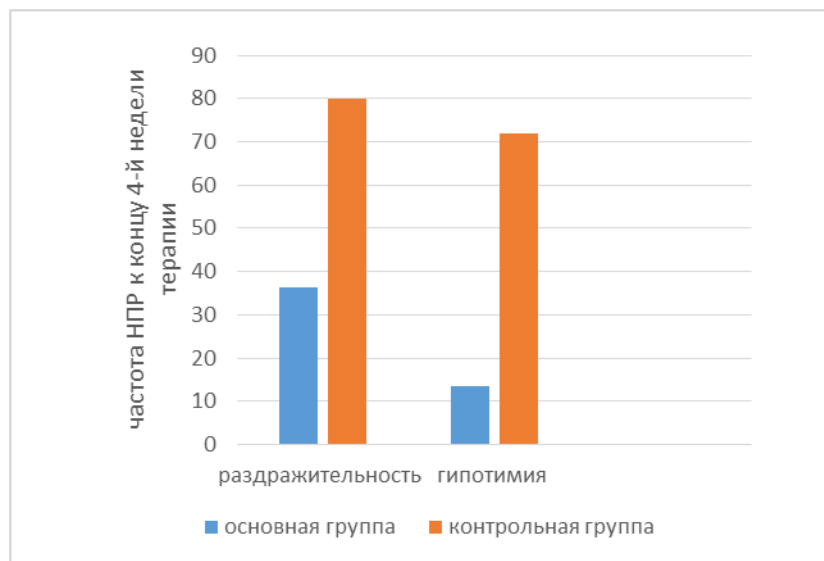
Динамика частоты тревоги в основной и контрольной группах, выявляемой при скрининге с помощью шкалы NPI, на протяжении 4-х недель терапии отражена на Диаграмме 5.

Диаграмма 5 - Динамика частоты тревоги в основной и контрольной группах в процессе 4-х недельного курса противотревожной терапии



К концу 4-й недели терапии в основной группе, по сравнению с контрольной, наблюдалось значимое урежение не только тревоги (13,6% против 64%, соответственно, $p = 0,001$), но также гипотимии (13,6% против 72%, соответственно, $p < 0,001$) и раздражительности (36,4% против 80%, соответственно, $p = 0,006$), данные отражены на Диаграмме 6.

Диаграмма 6 - Частота раздражительности и гипотимии в основной и контрольной группе к концу 4-й недели терапии



И гипотимия, и раздражительность являлись психическими симптомами тревоги, именно так они учитываются в шкале тревоги Гамильтона НАМ-А. У этих больных гипотимия была вторичной, уходила вслед за тревогой и, что важно подчеркнуть, на фоне лечения нейролептиками, а не антидепрессантами. Раздражительность представляла собой вариант тревожной неустойчивости настроения, характерный для деменции.

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что различия по частоте изучаемых явлений в основной и контрольной группах становились явными к концу четвертной недели терапии. Как видно из приведенных данных, гораздо раньше можно было отметить другие изменения: во-первых, почти сразу снижалась нагрузка на персонал (в конце первой недели) и чуть позже (на второй неделе) – уменьшение тяжести тревожного симптомокомплекса. Так как редукция

тяжести наблюдалась уже в начале терапии, а уменьшение частоты лишь в конце первого месяца, можно сказать, что изучаемые симптомы убывали постепенно, то есть, на это требовалось определенное время, сократить которое при таком терапевтическом подходе не удавалось.

Отмена транквилизаторов и использование нейролептиков у больных с деменцией, находящихся в хроническом тревожном состоянии, в 40-60% случаев позволяло редуцировать тревогу, раздражительность и дисфорию, а также уменьшало частоту и выраженность возможной кратковременной агрессии и отрывочного бреда.

Лечение таких больных нейролептиками заметно снижало нагрузку на персонал, особенно тех случаях, когда в клинической картине преобладали раздражительность и бред.

§ 5.2. Комбинированная нейролептическая терапия острых и подострых тревожных состояний

До начала терапии тяжесть тревоги, развившейся в рамках делирия была сопоставима с таковой при люцидной ажитации и составила по шкале NPI $5 \pm 1,18$ и $6,38 \pm 2,99$ балла, соответственно. Это позволило исследовать динамику тревоги без учёта вида перенесённого психоза.

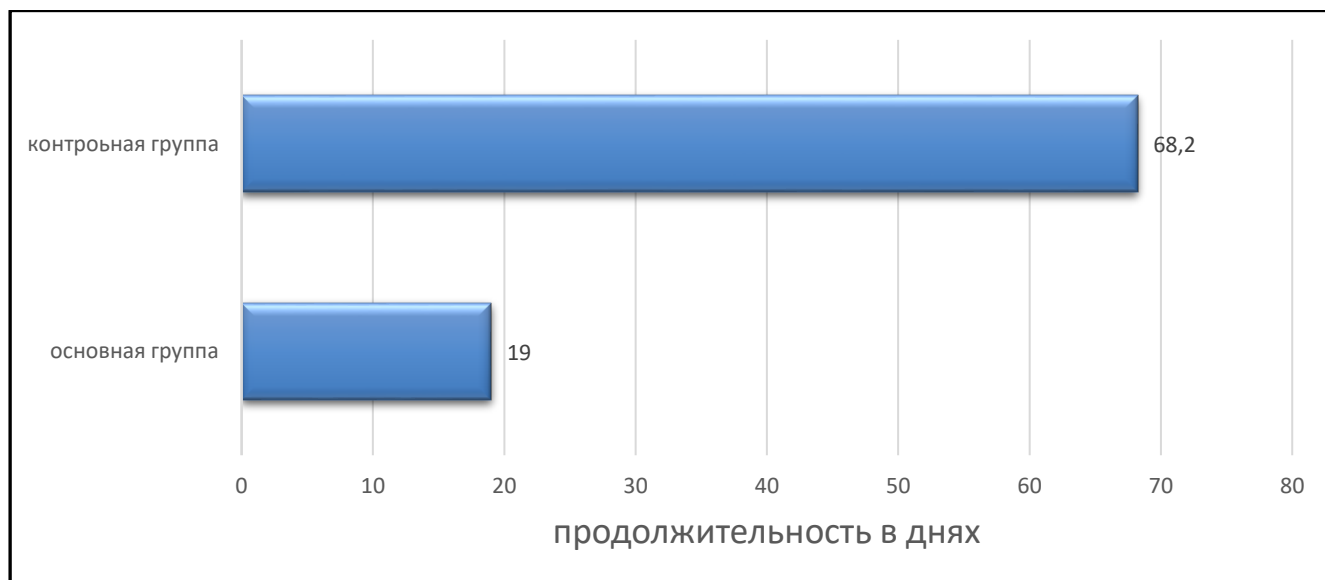
Тяжесть тревоги в основной и контрольной группе до начала терапии и в конце первого месяца лечения приведена в Таблице 51.

Таблица 51 - Тяжесть тревоги в начале и в конце 1-го месяца терапии, в основной и контрольной группах

	Основная группа n = 20	Контрольная группа n = 12	p
	M ± SD	M ± SD	
Тяжесть тревоги перед началом терапии в баллах шкалы NPI, домен «тревога»	5,7 ± 2,43	6,25 ± 2,9	0,568
Тяжесть тревоги к концу первого месяца терапии в баллах шкалы NPI, домен «тревога»	1,4 ± 1,23	3 ± 2,17	0,012

Средняя суммарная продолжительность психотического и переходного тревожного периодов в основной группе составила 19 ± 12 дней, а в контрольной - $68,2 \pm 36,7$ дня, $p < 0,001$, графически данные отражены на Диаграмме 7.

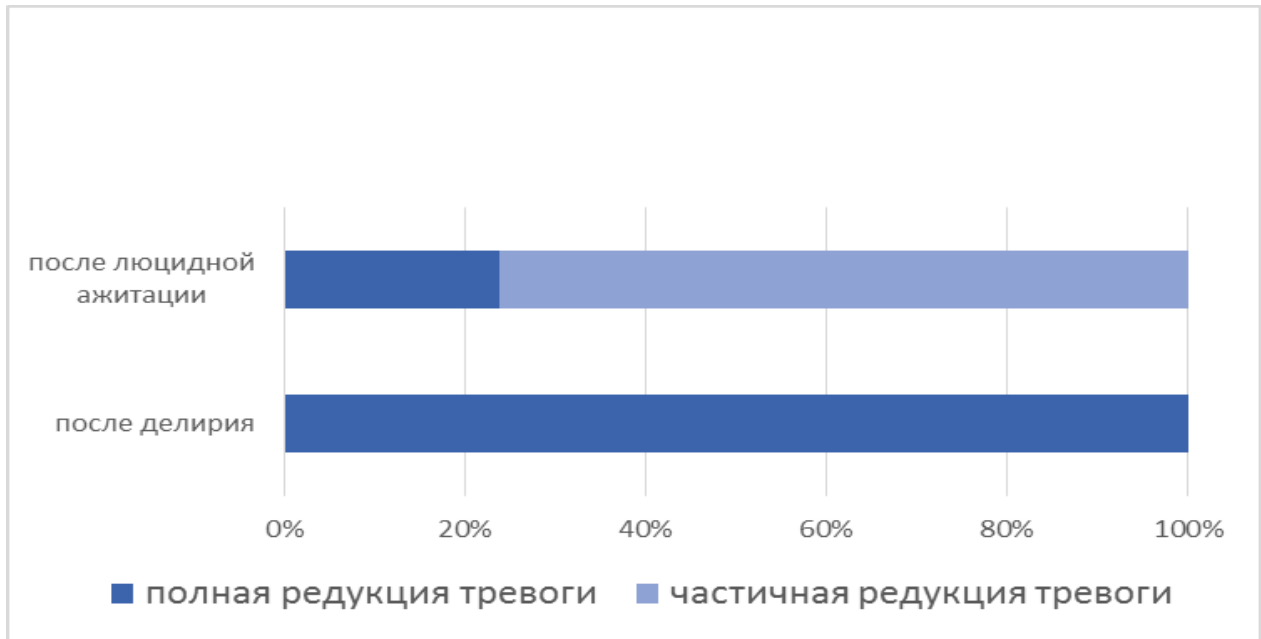
Диаграмма 7 - Средняя суммарная продолжительность психотического и подострого тревожного состояния в основной и контрольной группах



В процессе лечения тревожные расстройства полностью редуцировались или трансформировались в генерализованную «свободно плавающую» тревогу с постепенно убывающей астенией, легко выраженным тревожным тремором, периодической инсомнией и блужданиями.

Если сравнивать группы перенесших разные формы психозов, то можно отметить, что постделириозная переходная тревога полностью завершилась во всех случаях. Постажитационная в 16 случаях перешла в генерализованную непсихотическую (из них 9 человек с БА, 6 человек – с СД, один – с БП) и в 5 случаях полностью завершилась (из них один с БА, и четверо – с СД), см. Диаграмму 8.

Диаграмма 8 – Степень редукции тревожных проявлений на стадии выхода в ремиссию после психозов разного типа



Комбинированная противотревожная терапия, включающая в себя этап кратковременного парентерального введения седативного нейролептика, позволяет в каждом случае достичь клинически значимой редукции тревоги и ускоряет становление ремиссии. На фоне противотревожной нейролептической терапии начинается редукция агитации, блужданий, инсомнии, раздражительности, и это совпадает с завершением психотического этапа и перехода тревожного состояния в подострое. Переходное состояние завершается полной редукцией или трансформируется в генерализованную нефиксированную тревогу.

§ 5.3. Влияние патогенетической терапии на продолжительность переходных тревожных состояний

Как было показано ранее (§ 5.1), в случаях хронически текущих тревожных состояний деменции того или иного типа наиболее оправданной была терапия малыми и средними дозами нейролептиков (вместо лечения анксиолитиками). В случаях стационарных форм указанной психической патологии у больных с разной степенью деменции была доказана эффективность одной из модификаций такой терапии, включающей использование нейролептика в адекватных и

безопасных дозах для **купирования** психотической тревоги и последующего ее лечения средними дозами седативных нейролептиков. Такого рода комбинированная терапия тоже даёт гораздо лучшие результаты, чем терапия анксиолитиками (§ 3.4). Другим путем повышения эффективности лечения может стать сочетание нейролептической терапии с патогенетической. При этом следует учитывать, что если вазоактивные и ноотропные средства применяются в сочетании с транквилизаторами, то при первично-дегенеративных ослабоумливающих процессах это не дает желаемого результата (в исследовании, результаты которого изложены в § 5.1, пациенты контрольной группы принимали препараты именно в таком сочетании, о чем было указано в главе 2, подглаве «Разработка принципов терапии тревожных состояний»). Возможно, использование ингибиторов холинэстеразы (роль и значение которых в патогенезе деменций разного типа изучены относительно неплохо) или в виде монотерапии (Букатина Е.Е. с соавт, 1995 [14]; Levy M.L. et al., 1999 [317]; Cummings J.L. et al., 2000 [170]; Gallarda T. et al., 2000 [245]; Minger S.L., et al., 2000 [141]; Гаврилова С.И., 2001, 2005 [18; 35]; Колыхалов И.В. 2017 [28]) или в сочетании с нейролептиками (Колыхалов И.В. с соавт, 2012 [27]), является одним из перспективных направлений лечения НПР у этой категории больных. Эффективность такого **комплексного** подхода нуждается в проверке и уточнении, в частности, при лечении постпсихотической тревоги, когда следует попытаться сократить, насколько это возможно, время выхода в ремиссию.

Зависимость времени выхода в ремиссию от вида терапии

Было установлено, что в основной группе, получавшей комплексную (**нейролептики и антидементные препараты**) терапию, переходное тревожное состояние длилось $27,86 \pm 10,34$ дней, а в контрольной (**только нейролептики**) - $41,06 \pm 20,6$ дней, $p = 0,029$.

Страдающие первично-дегенеративными заболеваниями головного мозга (БА, СД, СНД) преобладали и в основной (80,5%), и в контрольной группе (93,6%).

При этом следовало учитывать, что страдающие ВД могли выходить в ремиссию быстрее других в силу особенностей основного заболевания, отличающегося парциальностью поражения и, возможно, более быстрой постпсихотической динамикой. Поэтому для большей корректности сравнения из расчетов были исключены **трое** пациентов с ВД, перенесшие делирий.

При анализе отобранных случаев в основной группе (19 чел.) переходное состояние завершалось быстрее, чем в контрольной (15 чел.) - $28,16 \pm 10,436$ и $41,47 \pm 21,26$ дней соответственно, $p = 0,038$.

Эффективность терапии могла зависеть от природы этапного расстройства, поэтому все больные были условно разделены на две группы, в зависимости от того, какой психоз они перенесли (делирий или люцидную агитацию).

В группе перенесших ЛА и получавших **комплексную** терапию (11 чел.) длительность переходного периода составила в среднем $27,27 \pm 11,86$ дней, а в контрольной группе (12 чел.) - $38,92 \pm 21,77$ дней, $p = 0,131$.

Среди тех, кто перенес делирий и вошёл в основную группу (всего 10 случаев) продолжительность переходного периода составила в среднем $28,5 \pm 8,97$ дней. В контрольной группе таких случаев было четыре, и у них переходная тревога длилась в среднем $47,5 \pm 17,61$ дней, $p = 0,018$.

Чтобы исключить возможность влияния на результаты сопоставления такой особенности мультиинфарктного мозгового процесса, как очаговость поражения, из расчетов вновь были исключены больные с ВД и учитывались только страдавшие БА, СД и СНД.

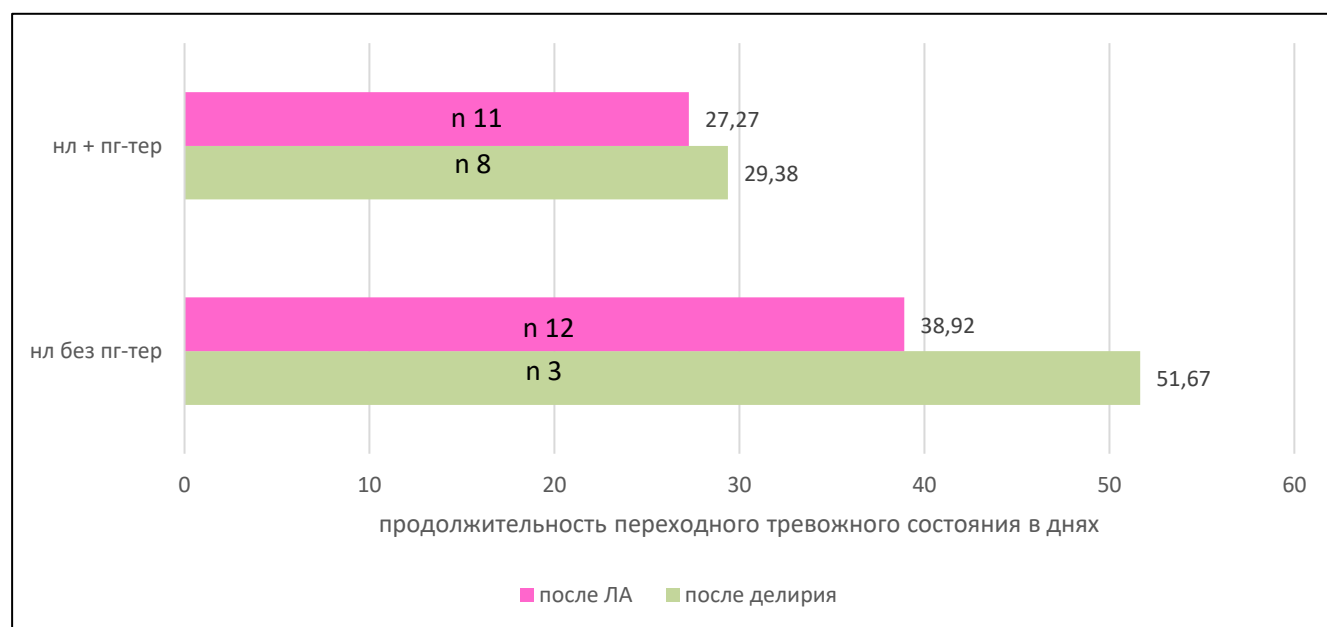
Но и в этом случае была подтверждена значимость комплексной терапии для перенесших делирий, т.е. эти больные быстрее выходили из переходного тревожного состояния (от 14 дней до 41 дня, $M = 29,38 \pm 8,717$), чем те, кто получал только нейролептики (от 33 дней до 71 дня, $M = 51,67 \pm 19,01$), $p = 0,021$.

Зависимость времени выхода в ремиссию от нозологии и природы перенесенного психоза

Наиболее ярко положительное влияние холинэргической терапии проявлялось в **постделириозных** состояниях при первично-дегенеративных ослабоумливающих заболеваниях (ПДЗ).

Пациенты с ПДЗ, перенесшие разные психозы (8 чел. - делирий и 11 чел. – ЛА) и получавшие комплексное лечение (нейролептики в сочетании с патогенетической терапией, «НЛ+ПГ-тер»), находились в переходном тревожном состоянии примерно равное время ($29,38 \pm 8,71$ и $27,27 \pm 11,86$ дней соответственно). Для сравнения, в группе больных с ПДЗ, не получавших патогенетическую терапию («НЛ без ПГ-тер») (3 случая – после делирия и 12 – после ЛА), выход в ремиссию был заметно дольше, в среднем $51,67 \pm 19,01$ и $38,92 \pm 21,77$ дней, соответственно, см. Диаграмму 9.

Диаграмма 9 – Продолжительность переходного тревожного периода у больных с ПДЗ, получавших разные виды терапии



При сопоставлении продолжительности постпсихотических состояний заметна бóльшая продолжительность постделириозных состояний, что может указывать на их относительно бóльшую тяжесть. Для лучшей наглядности диаграммы, отражающие продолжительность постпсихотических тревожных

состояний у больных с ПДЗ, получавших и не получавших патогенетическую терапию, показаны отдельно для тех, кто перенес ЛА (Диаграмма 10) и делирий (Диаграмма 11).

Диаграмма 10 – Время выхода в ремиссию у больных с ПДЗ в основной и контрольной группах, перенесших ЛА

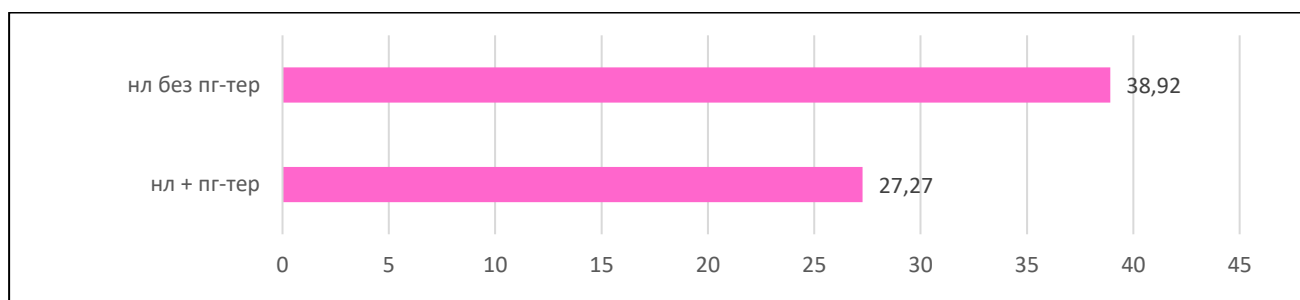
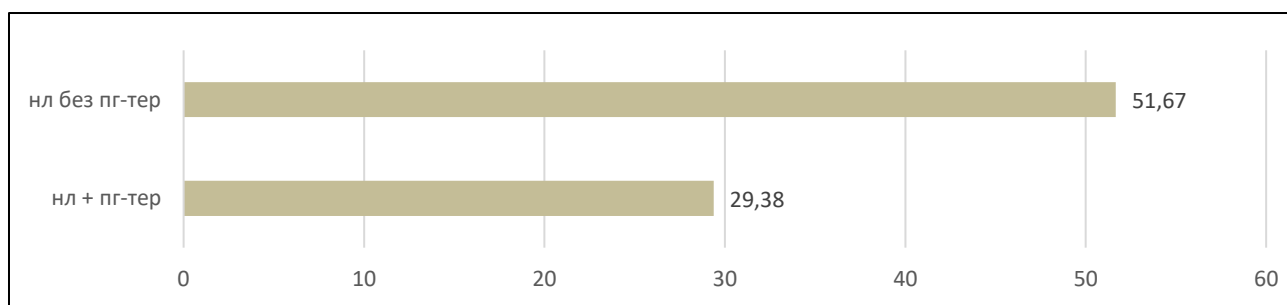


Диаграмма 11 - Время выхода в ремиссию у больных с ПДЗ в основной и контрольной группах, перенесших делирий



Так как холинэргическая терапия в некоторых случаях заметно улучшала результаты противотревожной терапии, результаты комплексного лечения следует прогнозировать, учитывая природу перенесённого психоза. В случаях с делирием при ПДЗ, компенсируя холинэргический нейромедиаторный дефицит, можно рассчитывать на более быструю редукцию тревоги.

§ 5.4. Прогноз продолжительности переходных тревожных состояний

Безопасное купирование психоза и скорейшее достижение ремиссии – практически важные и, в то же время, естественные задачи любой врачебной практики (Мосолов С.Н., 1996 [33], Краснов В.Н. с соавт., 1999 [25]).

В работе с пожилыми, страдающими слабоумием, возможности геронтопсихиатров во многом ограничены целым рядом хорошо известных особенностей данной категории больных. Приходится учитывать относительно быстрое развитие соматоневрологических нежелательных явлений, связанных с терапией, а также парадоксальные реакции на психотропные препараты. Некогнитивные психические расстройства, их интенсивность и дезадаптирующее влияние определяют сроки стационарирования таких больных. Широко распространены такие терапевтические подходы, которые предусматривают минимизацию когнитивных нежелательных явлений, хотя тактически, стратегически и даже практически это неоправданно. Нет надежных данных о том, что психотропная терапия ухудшает течение слабоумия. Есть данные, говорящие о соматических проблемах, связанных с этим, но в этом и состоит задача психиатра – получение максимальной пользы при минимизации неизбежного вреда. Выработка правил и принципов безопасной и эффективной терапии тревожных состояний при деменциях разного типа была задачей данной стадии работы.

На предыдущих стадиях исследования удалось выявить терапевтические преимущества нейролептиков перед бензодиазепиновыми анксиолитиками в случаях лечения хронических тревожных состояний (§ 5.1). Сравнительное лечение антипсихотиками обострений тревоги показало, что купирующая и последующая комбинированная нейролептическая терапия психотических и подострых состояний у этих больных гораздо эффективнее монотерапии субоптимальными дозами этих препаратов (§ 3.4). Дальнейшие исследования позволили выявить, что в некоторых случаях продолжительность переходных состояний зависела от нозологии, вида перенесённого психоза, наличия или отсутствия адекватной патогенетической терапии (особенно заметно – после делириев у больных с ПДЗ, § 5.3), а также сопутствующей соматической отягощенности (главным образом, это имело значение в случаях ВД, § 3.9).

До начала этой стадии работы удалось обосновать критерии разграничения переходных состояний, психоза и ремиссии. Ими стали не только клинически

выявляемые симптомы, но и психометрические параметры, в частности, суммарный балл по шкале NPI (§ 3.5) и суммарный балл ШОТС (§ 4.1). В результате появилась возможность с большей уверенностью отграничивать переходные состояния, повысить репрезентативность выборки и, таким образом, с помощью дополнительных надежных критериев, точнее определять продолжительность переходных состояний и выявлять условия, влияющие на нее.

В этой части исследования предстояло уточнить максимальную и минимальную продолжительность переходных тревожных состояний у страдающих разными формами деменций и перенесших острый психоз, выявить значимые параметры, определить характер их взаимодействия и на основе полученных данных разработать шкалу прогнозирования времени становления ремиссии. Для этого исследовалась та же группа больных, которая была описана в параграфе 3.8.

Признаками окончания тревожного состояния считались полная редукция астении и возвратной ажитации. В случаях неполной ремиссии, как это и указывалось ранее (§ 3.8), допустимым считалось наличие психофармакологически контролируемой тревоги. При наличии вторичных (постделириозных) гипотимии и апатии о наступлении ремиссии говорила или полная их редукция, или трансформация этих симптомов в самостоятельные, не зависящие от тревоги, т.е., первичные.

В случаях синдрома тревожного истощения, наблюдавшегося в подостром периоде, о переходе в ремиссию говорило исчезновение патогенетических связей между симптомами (§ 3.8).

Синдром тревожной активации, проявлявшийся, помимо тревоги, блужданиями и возвратной ажитацией, равномерно редуцировался по частоте и выраженности, сохраняя сходную с хроническим тревожным состоянием структуру (§ 3.8). При наступлении ремиссии суммарная оценка по шкале NPI не превышала 10 баллов (см. § 3.8).

Повторный анализ клинической картины некоторых неясных случаев позволил внести незначительные изменения в характеристику нозологического

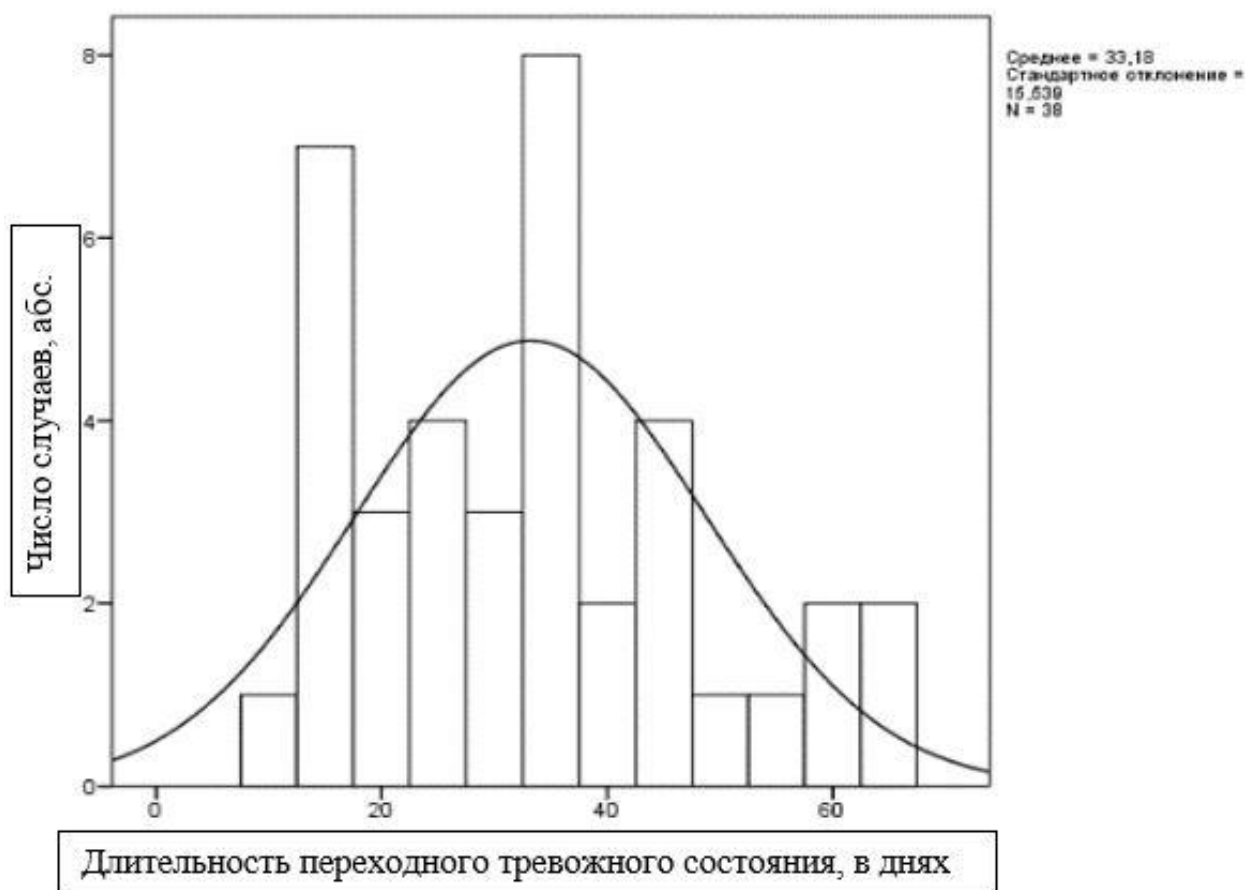
состава группы, которая была описана в § 3.8. Болезнью Альцгеймера (БА), страдали 20 (52,6%) человек, четверо (10,5%) – смешанной деменцией (СД), 7 человек (18,4%) – иными нейродегенеративными слабоумливающими заболеваниями (НД) и столько же (7 чел., 18,4%) – васкулярной деменцией (ВД).

У 10 пациентов (26,3%) когнитивный дефицит соответствовал уровню начальной деменции, в 22 случаях (57,9%) – умеренной и в 6 случаях (15,8%) – глубокой. В 17 случаях пациенты перенесли делирий, в 21 случае – люцидную тревожную ажитацию.

Часть 1. Продолжительность перехода в общей группе и выделение трёх подгрупп

В первую очередь необходимо было статистически описать продолжительность переходных состояний в общей группе. Здесь она не превышала 67 дней и была не менее 10 дней. То, с какой частотой в исследуемой группе встречалась переходное тревожное состояние той или иной продолжительности, отражена на Гистограмме 3

Гистограмма 3 - Частота переходных состояний разной продолжительности в исследуемой группе



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 менее 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. Частота переходных тревожных состояний различной продолжительности отражена на Гистограмме 4 для *подгруппы 1*, Гистограмме 5 - для *подгруппы 2* и Гистограмме 6 - для *подгруппы 3*.

Гистограммы 4, 5 и 6 распределения частот продолжительности переходного тревожного состояния для подгрупп 1, 2 и 3



Описательная статистика продолжительности переходных состояний (в днях) в общей группе и выделенных подгруппах приведена в Таблице 52.

Таблица 52 - Продолжительность переходного тревожного состояния (в днях) в общей группе и подгруппах 1, 2 и 3.

	Все случаи	Подгруппа 1 менее 21 дня	Подгруппа 2 21-40 дней	Подгруппа 3 более 40 дней
N	38	9	17	12
Среднее	33,18	15,11	29,65	51,75
Медиана	33	16	32	47,5
Мода	33а	14 а	33	44
Стд. отклонение	15,539	2,667	5,454	10,056
Асимметрия	0,608	-0,61	-0,377	0,445
Эксцесс	-0,35	0,518	-1,506	-1,674
Минимум	10	10	21	41
Максимум	67	19	37	67
Квартили				
25	20,5	13,5	23,5	43,25
50	33	16	32	47,5
75	43,25	17	34	61,75

Примечания: а-Имеется несколько мод. Показана наименьшая.

Подгруппа 1. Отрицательная асимметрия равная -0,61 указывает на сдвиг распределения в сторону больших значений. Ее нахождение в пределах от +1 до -1 позволяет считать распределение нормальным. Эксцесс положительный, равен 0,518, что указывает на плосковершинное распределение. Так как эксцесс меньше 5, можно сказать, что *вокруг среднего находится больше значений*, чем по краям распределения (Наследов А.Д., [34, стр. 107]). Эксцесс по модулю меньше 1, т.е. 0,518, что примерно соответствует нормальному виду распределения. 25% значений не превышают 13,5 дней, половина – 16 дней, и 75% не превышают 17 дней.

Подгруппа 2. Отрицательная асимметрия равная -0,377 указывает на сдвиг распределения в сторону больших значений. *Эксцесс отрицательный*, равен -1,506, что указывает на островершинное распределение. Так как эксцесс меньше 5, можно сказать, что *вокруг среднего находится больше значений*, чем по краям распределения. Эксцесс по модулю более 1, т.е. -1,506, и это не соответствует нормальному виду распределения, но «в исследованиях, не требующих высокой точности результатов, нормальным можно считать распределение с эксцессом, по

модулю не превосходящим 2» [34, стр. 107]. 25% значений не превышают 23,5 дней, половина – 32 дней, и 75% не превышают 34 дней.

Подгруппа 3. Положительная *асимметрия*, равная 0,445 указывает на сдвиг распределения в сторону *меньших* значений. Распределение является нормальным. *Эксцесс отрицательный*, равен -1,674, что указывает на *островершинное* распределение. Так как эксцесс меньше 5, можно сказать, что *вокруг среднего находится больше значений*, чем по краям распределения. Эксцесс по модулю больше 1, что обычно не соответствует нормальному виду распределения, но «в исследованиях, не требующих высокой точности результатов, нормальным можно считать распределение с эксцессом, по модулю не превосходящим 2» [34, стр. 107]. 25% значений не превышают 43,25 дней, половина – 47,5 дней, и 75% не превышают 61,75 дня.

Часть 2. Описательная статистика трёх подгрупп

При последующем анализе выделенные подгруппы сравнивались по нескольким параметрам, выбор которых определялся данными уже проведенных ранее исследований, показавших зависимость продолжительности переходного периода от нозологии и вида перенесённого психоза. Подгруппы 1, 2 и 3 были сопоставимы по возрасту ($M = 78,94 \pm 6,232$; $M = 76,41 \pm 5,594$ и $M = 78,72 \pm 8,854$, соответственно), нозологическому составу и виду перенесённого психоза (данные приведены в Таблице 53).

Таблица 53 - Нозологический состав и вид перенесённого психоза в группах 1, 2 и 3

Нозология и психоз	Группа 1, n = 9		Группа 2, n = 17		Группа 3, n = 12	
	абс	%	абс	%	абс	%
БА	3	33,3	10	58,8	7	58,3
СД	2	22,2	2	11,8	0	0
МИД	2	22,2	1	5,9	4	33,3
НД	2	22,2	4	23,5	1	8,3
Делирий	4	44,4	7	41,2	6	50
Люцидная ажитация	5	55,6	10	58,8	6	50

Часть 3. Выделение семи параметров оценки

Как уже было отмечено выше (§ 5.2), переходное тревожное состояние у этой категории больных завершалось быстрее в тех случаях, когда лечение было активным (в соответствии с динамическим подходом, по Авруцкому Г.Я., Недуве А.А., 1981 [2]), комбинированным, комплексным, то есть, в сочетании с патогенетической терапией. На данной стадии работы, в результате всестороннего клинического анализа историй болезни было выявлено, что перенесшие делирий быстрее выходили в ремиссию. Исключение составляли страдавшие СДАТ, которые, наоборот, дольше выходили в ремиссию после делирия. Выявляя в каждом случае клинически значимые особенности, удалось установить, что 6 параметров в той или иной степени были связаны с более быстрым и один – с замедленным выходом из переходного состояния. Все они приведены в Таблице 54.

Таблица 54 - Условия, влияющие на скорость выхода в ремиссию, и их частота в подгруппах 1, 2 и 3

Условия, ускоряющие выход в ремиссию	Группа 1, n = 9		Группа 2, n = 17		Группа 3, n = 12	
	абс	%	абс	%	абс	%
Этап купирования психотической тревоги	7	77,8**	13	76,5**	3	25**
Комплексная антипсихотическая терапия	8	88,9***	8	47,1***	1	8,3***
Патогенетическая терапия	6	66,7	11	64,7	3	25
Отсутствие признаков болезни Альцгеймера с ранним началом	8	88,9	10	58,8	9	75
Относительное соматическое благополучие	8	88,9	11	64,7	5	41,7
Делирий при СД, НД или ВД	4	44,4	3	17,6	4	33,3
Условие, замедляющее выход в ремиссию						
Делирий при СДАТ	0	0	3	17,6	2	16,7

Примечание: - **p = 0,01, ***p = 0,001

При сопоставлении частоты того или иного фактора в какой-либо подгруппе с аналогичным показателем в других подгруппах были выявлены статистически значимые различия по такому показателю, как «этап купирования психотической тревоги» между подгруппой 3 и двумя другими подгруппами.

Получавших комплексное лечение в подгруппе 2 было меньше, чем в подгруппе 1, а в подгруппе 3 – достоверно меньше, чем в подгруппах 1 и 2.

По остальным пяти параметрам сформированной шкалы различия были статистически недостоверными, хотя тенденция, подтверждающая первоначальное предположение о позитивном или негативном влиянии факторов, прослеживалась. В частности, в подгруппе 1 не было случаев делирия, развившегося у страдающих СДАТ, после которого выход в ремиссию был замедленным, в то же время, в эту группу попали те, кто перенес делирий, но страдал СД или ВД.

Следует отметить, что доля соматически неотягощенных случаев уменьшалась от подгруппы 1 к подгруппе 3.

Выделение фактора, замедляющего становление ремиссии, которым являлась или БА с ранним началом, было продиктовано тем, что в случаях такого рода пациенты медленнее других выходили в ремиссию, даже тогда, когда проводимая терапия была адекватной (трехкомпонентной, т.е. с этапом купирования психотической тревоги, последующим лечением минимальными эффективными дозами антипсихотиков, сочетающимся с патогенетической терапией). Среди этих 11 больных всего 1 был из подгруппы 1 (9%), 7 – из подгруппы 2 (63%), $p = 0,027$, и 3 случая из подгруппы 3 (28%). Все перечисленные факторы представлены в виде шкалы (см. ниже).

Часть 4. Прогностическая шкала оценки. Корреляция между средним баллом и длительностью переходного состояния.

Наличие в каждом случае любого из первых 6 условий оценивалось в 1 балл, баллы суммировались. После делирия при СДАТ сумма уменьшалась на 1 балл.

Прогностическая шкала оценки скорости выхода в ремиссию (ПШОР)

балл	Условия, влияющие на скорость становления ремиссии
1	1.Раннее начало, купирование, быстрая смена препарата (динамический подход по Г.Я. Авруцкому, А.А. Недуве [2])
1	2.Комплексность (одновременное применение двух нейролептиков, сочетание нейролептиков и антидепрессантов)
1	3.Патогенетическая терапия (холинэргические препараты)

1	4.Отсутствие признаков БА с ранним началом
1	5. Отсутствие клинически значимой соматической отягощенности
1	6. Делирий при ВД, СД, НД (кроме СДАТ)
-1	7. Делирий при СДАТ (от полученный суммы баллов следует отнять 1 балл)

Проведя оценку каждого случая с использованием перечня условий, приведенных в Таблице 54, и суммируя баллы, применяя ПШОР, удалось высчитать средние показатели по данной шкале для каждой из выделенных подгрупп (см. Таблицу 55).

Таблица 55 - 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		

В последующем суммарные баллы, полученные при оценке каждого случая по данной шкале, были сопоставлены с длительностью переходных состояний. В результате между ними была выявлена отрицательная корреляция, различия высоко достоверны, $r = -0,711$, $p < 0,001$.

Подводя итог этой части работы следует отметить, что особое прогностическое значение имеет наиболее частая и своеобразная форма деменции – деменция при БА. В других случаях нозологические особенности мало влияли на скорость выхода из психоза, что можно было объяснить примерно сходными неспецифическими возрастными изменениями в головном мозгу при деменциях разного типа.

Вид перенесённого психоза следует учитывать при прогнозировании, т.к. природа двух наиболее частых из них сильно различается. Люцидная агитация характерна для сенильно-атрофических процессов, а делирии возникают лишь при наличии экзогенной вредности. Так как первый вид психоза подчиняется общим закономерностям диффузной мозговой атрофии, а второй завершается по

законам обратного синдромотаксиса экзогенно-органических реакций (Портнов А.А., 2004) [36], можно предполагать разную скорость их протекания.

Хотя противотревожная терапия людей старшего возраста отличается целым рядом широко известных особенностей, следует признать, что и в этой группе применимы, хотя и с оговорками, критерии адекватной динамической психотропной терапии [2].

Удалось установить, что купирование психотической тревоги было одним из условий успеха, и его особенности требуют отдельного пояснения и описания. Помимо широко применявшихся инъекций тиаприда в первые 2-3 дня терапии, использовались и другие нейролептики (хлорпромазин или клопиксол), парентеральное введение которых оказывало купирующее действие. При этом эффект от применения разных антипсихотиков был сопоставимым, что можно было объяснить их хлорпромазиновой эквивалентностью (Davis J.M., 1974 [175]). Анализ применявшейся методики купирования показал, что оно достигалось не только применением оптимальных доз (100-300 ед. ХПЭ, если его рассчитывать, исходя из рекомендаций Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система), 2013 [48]), но и парэнтеральностью введения, а также быстрой сменой препарата. Безопасность терапии обеспечивалась ее кратковременностью.

Сочетание двух и более нейролептиков позволяло снизить дозу каждого из них и, благодаря взаимному потенцированию действия, получить лучший результат в кратчайшие сроки.

В рамках патогенетической терапии при БА применялись ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Место вазоактивных средств и селективных блокаторов N-метил-D-аспартат (NMDA) - глутаматных рецепторов при лечении постпсихотических тревожных состояний оставалась неясной, и её предстояло уточнить в последующем (см. § 5.5).

В предыдущих разделах работы (§ 3.6) было указано, что соматическая отягощенность клинически значима тогда, когда сопутствующая патология не позволяет применять оптимальные дозы психотропных препаратов. Возможно,

что это главная причина замедленного становления ремиссии в соматически осложнённых случаях, хотя нельзя исключить сомато-психических влияний, обуславливающих персистенцию тревоги.

Практическое применение ПШОР

Прогностическое значение каждого фактора было очевидным, но удельный вклад - недостаточным. Практическое значение имела совокупность факторов, поэтому только суммарные баллы статистически значимо отрицательно коррелировали с продолжительностью переходного состояния. То есть, можно было сказать, что при невысоком суммарном балле пациент дольше выходил в ремиссию, что позволяло хотя бы приблизительно оценить вероятный срок стационарного лечения. Сложность изучаемых явлений не позволяла решить поставленную задачу без углубленного клинико-психопатологического анализа. Какими бы точными ни были инструменты, измеряющие те или иные психические расстройства, окончательное решение оставалось за клиницистом, который мог учесть все особенности случая.

§ 5.5. Применение Прогностической Шкалы для оценки времени становления ремиссии

Во многих геронтопсихиатрических исследованиях последних лет, направленных на разработку эффективных психофармакологических подходов, авторы в первую очередь исходят из того, что при деменциях спектр некогнитивных расстройств и тактика лечения в значительной мере зависят от глубины когнитивного дефицита (Practice guideline..., АПА, 2007 [65], Колыхалов И.В., 2017 [28]). Исходя из вероятности появления тех или иных психопатологических симптомов, наиболее вероятных для каждой из стадий слабоумия, авторы предлагают общие рекомендации, выделяя предпочтительные подходы (нелекарственные интервенции, средовые воздействия, психофармакотерпию) и группы психотропных препаратов (небензодиазепиновые анксиолитики, атипичные антипсихотики, антидепрессанты, тимоаналептики, антидементные препараты).

При кажущейся простоте такого подхода его применение в каждом случае сопряжено с целым рядом трудностей. Во-первых, следуя данным общей статистики, касающейся эффективности и безопасности психотропных препаратов, приходится считаться с большим перечнем указаний и ограничений, которые нередко носят неоднозначный характер и даже могут противоречить друг другу.

Во-вторых, каждый, кто имеет в своем распоряжении некий набор общих рекомендаций, понимает, что они составлены без учёта особенностей психического статуса конкретного больного (то есть, посимптомно, без учёта иерархии симптомов, их спектра и патогенетических связей между ними).

В-третьих, при анализе массива уже имеющейся литературы по этому вопросу выясняется, что в подавляющем большинстве работ не учитывается такой клинически важный критерий, как острота психического состояния.

Роль и значение нейрорепитивной симптоматической терапии ННР при деменциях была показана в работах Banazak D.A., 1996 [98], Frenchman I.B., et al., 1997 [238], Goldberg R.J. et al., 1997 [251], Devanand D.P., 1997 [193], Barcia D. et al., 1999 [430], Irizarry M.C., et al., 1999 [257], Lopez O.L. et al., 1999 [398], Daniel D.G., 2000 [174], Hock C. et al., 2000 [198], Goodnick P.J. et al., 2001 [252], Hemels M.E., et al., 2001 [147], Колыхалова И.В. с соавт. [27; 28; 37; 40] и Круглова Л.С. с соавт. [20]. Эффективность патогенетической терапии при лечении некогнитивных расстройств, характерных для деменций позднего возраста, отмечалась в работах с конца 90-х годов прошлого века [214]. В предыдущих разделах (§§ 5.1, 5.2, 5.4) помимо этих прогностически важных параметров был выделен целый ряд других, которые удалось объединить в Прогностической шкале оценки времени становления ремиссии (ПШОР). Было установлено, что средний балл по этой шкале отрицательно и статистически достоверно коррелировал со средней продолжительностью переходного тревожного состояния (ПТС). Тогда же были выделены временные интервалы, позволяющие разделять случаи быстрого (до 21 дня), замедленного (21-40 дней) и затяжного выхода в ремиссию (более 40 дней).

Требовалось апробировать ПШОР в качестве вспомогательного инструмента, применяемого при краткосрочном терапевтическом прогнозировании. При этом необходимо было оценить точность получаемых с его помощью результатов, касающихся наиболее вероятной продолжительности переходного тревожного состояния, наблюдаемого после острых психозов при деменциях разного типа. Для этого **нужно** было изучить зависимость времени становления терапевтической ремиссии от нозологии, вида перенесённого психоза и глубины деменции, разработать методику исчисления ожидаемой продолжительности переходного тревожного состояния и определить вероятность положительного результата при прогнозировании с помощью ПШОР сроков становления терапевтической ремиссии.

При расчете продолжительности постпсихотических тревожных состояний применялись критерии, позволяющие определять моменты их начала (§ 3.4) и окончания (§ 3.8), разработанные на предыдущих стадиях исследования.

Все пациенты наблюдались в психозе, в начале переходного состояния и при его завершении.

Такие факторы, как «интенсивность терапии», «комбинированная терапия», «патогенетическая терапия», влияющие на скорость выхода в терапевтическую ремиссию, были прицельно исследованы в этой работе и должны быть оговорены особо.

Противотревожная терапия считалась интенсивной тогда, когда обоснованно практиковался парентеральный путь введения нейролептиков, в терапевтически эффективных и безопасных дозах, при адекватной продолжительности самого этапа купирования психоза, а также тогда, когда своевременно проводилась смена недостаточно эффективного нейролептика на другой (динамический подход, по Г.Я. Авруцкому [2]).

Комбинированная терапия представляла собой сочетание двух нейролептиков, которое применялось на протяжении более чем трети переходного постпсихотического периода. О необходимости и целесообразности, а также адекватности такого подхода говорилось в параграфе 5.4.

Патогенетическая терапия зависела от природы перенесённого острого психоза и основного ослабоумливающего заболевания. К тому моменту исследования к патогенетически значимым интервенциям в случаях деменций первично-дегенеративной природы были отнесены назначения препаратов с антихолинэстеразным действием (АХЭС) и блокаторов NMDA-рецепторов. В случаях ВД делирий был сосудистым, и поэтому патогенетически обоснованным считалось лечение, включавшее применение вазоактивных препаратов, АХЭС, блокаторы NMDA-рецепторов, гипотензивной терапии, улучшение реологических свойств крови, нормализация сердечного ритма. В случаях интоксикационного делирия – это был комплекс дезинтоксикационных мероприятий и нормализации водно-солевого баланса, при инфекционном делирии - раннее назначение этиотропной терапии, комплекс интенсивных вмешательств, при необходимости перевод в специализированное отделение с последующим продолжением лечения в условиях психиатрического стационара.

Критерии понятия соматической отягощенности соответствовали тем, которые были впервые введены и изложены в § 3.6.

Отсутствие соматической отягощенности оценивалось как положительный прогностический фактор.

Учитывалась нозологическая форма, в первую очередь – деменция при БА с ранним началом, так как в большинстве случаев переходное состояние у этих больных принимало затяжной характер и часто длилось заметно дольше, чем при СДАТ. Кроме того, делирий, развивавшийся при БА с поздним началом, также завершался переходом в затяжное тревожное состояние. И, наоборот, при СД или ВД после делирия тревожное состояние было непродолжительным.

Для проверки надежности прогнозирования с помощью ПШОР на данной стадии работы, помимо дополнительно отобранных 104 больных, были протестированы те 38 пациентов, анализ которых позволил первоначально выделить значимые прогностические факторы и объединить их в рамках указанной шкалы (см. § 5.4). Для этого на завершающей стадии исследования каждый случай был возвращен в общую базу данных отобранных больных, и

сведения, относящиеся к каждому такому случаю, извлекались исследователем в случайном порядке, при закрытии доступа к уже известным результатам.

Чтобы убедиться, насколько такой подход был объективным, данные тестирования в этой группе в последующем сравнивались с данными, полученными на группе больных, отобранных первично и протестированных в случайном порядке.

Главным критерием отбора дополнительных 104 пациентов (помимо общих критериев отбора) было наличие необходимых данных в истории болезни и рабочей карте, которые позволяли оценить перечисленные выше прогностически важные факторы, установить время начала и окончания ПТС, рассчитать его реальную продолжительность.

Продолжительность психозов составляла от 1-го до 33 дней ($M = 5,3 \pm 5,69$), переходные тревожные состояния длились от 5-ти до 122 дней ($M = 35,5 \pm 20,7$). По своей природе психозы были экзогенно-органическими (делирии) или протекали без помрачения сознания (люцидная агитация - ЛА), сравнение их по длительности приведено в Таблице 56.

Таблица 56 - Продолжительность делирия и люцидной агитации

	Делирий, n = 54			Люцидная агитация, n = 88		
	Мин/макс	M	SD	Мин/макс, дни	M	SD
Продолжительность (в днях)	От 1 до 16	3,89	3,289	От 1 до 33	6,20	6,618
Пояснения: критерий равенства дисперсий Ливиня F был равен 10,6, $p = 0,01$, и распределение отличалось от нормального, по этой причине применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий)						
Критерий Манна-Уитни						
Делирий, n = 54			Люцидная агитация, n = 88			
Средний ранг	Сумма рангов		Средний ранг	Сумма рангов		
63,46	3427,00		76,43	6726,00		

Пояснения: Статистика U Манна-Уитни = 1942; $p = 0,065$

Продолжительность ЛА была выше, чем делириев (средние ранги 76,43 и 63,46, соответственно), но это различие не достигало статистической значимости ($p = 0,065$). Описательная статистика двух групп приведена в Таблице 57.

Таблица 57 - Сравнение групп, перенесших делирий или люцидную ажитацию по полу, глубине деменции, нозологическому составу

	После делирия, n = 54		После ажитации, n = 88	
	n	%	n	%
Мужчины	41	75,9	47	53,4
женщины	13	24,1	41	46,6
Степень деменции				
начальная	17	31,5	30	34,1
умеренная	33	61,1	43	48,9
глубокая	4	7,4	15	17,0
Нозология				
СДАТ	9	16,7***	61	69,3***
СД	18	33,3**	11	12,5**
ВД	24	44,4***	3	3,4***
БА	3	5,6	7	8,0
ЛТД	-	-	3	3,4
БП	-	-	3	3,4

Пояснения: ЛТД – лобно-темпоральная деменция (болезнь Пика), БП – деменция при болезни Паркинсона; ** - $p = 0,006$; *** - $p < 0,001$

Так как проведенные сравнения групп, перенесших разные психозы, показали их сопоставимость по полу, степени деменции и продолжительности, а различия нозологического состава объяснялась уже известными закономерностями (ЛА чаще развивалась при диффузно-атрофических процессах, а делирий, будучи универсальной экзогенно-органической реакцией, тем не менее, чаще встречался при мультиинфарктном мозговом заболевании), которые можно было учесть в последующем, как независимые факторы, все больные были разделены только по длительности перенесенного ими переходного тревожного состояния.

Как уже отмечалось выше (§ 3.4), при ВД и СД в делирий развивался заметно чаще, чем ЛА, а при СДАТ соотношение было обратным. За исключением помеченных различий в остальном эти две группы были сходны.

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на три группы (Таблица 58)

Таблица 58 - Продолжительность переходного тревожного состояния в группах 1, 2 и 3.

	группа 1, менее 21 дня	группа 2, 21- 40 дней	группа 3, более 40 дней
численность групп	n = 30	n = 75	n = 37
Продолжительность (в днях) M, SD	14,4 ± 4,7	30,8 ± 5,4	62,2 ± 21,2

Группы 1, 2 и 3 были сопоставимы по возрасту ($M = 79,0 \pm 6,757$; $M = 76,4 \pm 9,3$ и $M = 75,9 \pm 8,1$, соответственно). Нозологический состав и виды перенесённых психозов в этих группах отражены в Таблице 59.

Таблица 59 - Сравнение групп 1, 2 и 3 по полу, степени деменции, нозологии и виду перенесённого психоза

Исследуемый параметр		Группа 1, n = 30		Группа 2, n = 75		Группа 3, n = 37	
		абс	%	абс	%	абс	%
Пол	мужчины	22	73,3	46	61,3	20	54,1
	женщины	8	26,7	29	38,7	17	45,9
Степень деменции	начальная	5	16,7	27	36,0	15	40,5
	умеренная деменция	18	60,0	39	52,0	19	51,4
	глубокая	7	23,3	9	12,0	3	8,1
Нозология Нозологическая форма	СДАТ	13	43,3	35	46,7	22	59,5
	СД	4	13,3	20	26,7	5	13,5
	МИД	11	36,7	10	13,3	6	16,2
	ЛТД	2	6,7	1	1,3	-	-
	БП	-	-	2	2,7	1	2,7
	БА	-	-	7	9,3	3	8,1
Перенесённый психоз	делирий	12	40,0	30	40,0	12	32,4
	люцидная ажитация	18	60,0	45	60,0	25	67,6

Сравнение полученных данных не позволяло выявить каких-либо значимых различий.

На предыдущей стадии исследования (см. § 5.4) были выявлены тенденции, указывающие на клиническую значимость семи факторов, влияющих на время становления терапевтической ремиссии. Достоверные различия по этим показателям между группами 1, 2 и 3 были получены только для параметров «наличие этапа купирования» и «комплексность терапии». Теперь же, когда число

наблюдений увеличилось втрое, удалось статистически подтвердить различия между тремя группами по каждому из прогностически важных факторов (данные приведены в Таблице 60).

Таблица 60 - Факторы, влияющие на время становления терапевтической ремиссии, и их частота в группах 1, 2 и 3

Факторы, ускоряющие выход в терапевтическую ремиссию	Группа 1 n = 30		Группа 2 n = 75		Группа 3 n = 37		Статистическая значимость различий, №№ групп, значение p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Этап купирования	21	70,0	39	52,0	7	18,9	1-3, p < 0,001 2-3, p = 0,002
Комплексность	23	76,7	32	42,7	6	16,2	1-2, p = 0,003 2-3, p = 0,01 1-3, p < 0,001
Патогенетическая терапия	25	83,3	52	69,3	15	40,5	1-2, p = 0,222 2-3, p = 0,007 1-3, p < 0,001
Отсутствие нозологии, при которой замедлен выход из психоза (БА с ранним началом)	27	90,0	48	64,0	9	24,3	1-2, p = 0,015 2-3, p < 0,001 1-3, p < 0,001
Относительное соматическое благополучие	28	93,3	57	76,0	20	54,1	1-3, p = 0,001
Делирий при СД, НД или ВД	14	46,7	23	30,7	7	18,9	1-3, p = 0,03
Фактор, замедляющий выход в терапевтическую ремиссию							
Делирий при СДАТ	0	0	69	92,0	33	89,2	1-2,3, p < 0,001

Далее требовалось проверить пригодность ПШОР как вспомогательного инструмента для прогнозирования срока наступления терапевтической ремиссии. Для удобства восприятия предлагаемого материала здесь приводится сама шкала (с незначительными уточнениями, сделанными в течение первого года её практического применения, Таблица 61).

Таблица 61 - 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,[2])

2	1	2.Комплексность (одновременное применение двух нейрорептиков)
3	1	3.Патогенетическая терапия (холинэргические препараты и этиопатогенетическое лечение, см. раздел «объект исследования и методы»)
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.

Как и в работе с группой из 38 человек (см. § 5.4), здесь также было установлено, что средние баллы по ПШОР для каждой из групп заметно различались, см. Таблица 62.

Таблица 62 - Средний балл по ПШОР в группах 1, 2 и 3

	Группа 1 n = 30		Группа 2 n = 75		Группа 3 n = 37	
	М	СО	М	СО	М	СО
Баллы по ПШОР	4,6	1,07	3,28	0,89	1,62	0,59
Значимость (2-сторонняя)	p < 0,001			p < 0,001		

Пояснения. Критерий равенства дисперсий Ливиня (F) при сопоставлении групп 1 и 2 равен 2,82, p = 0,093, а при сопоставлении групп 2 и 3 F 3,43, p = 0,066 (таким образом, применение t-критерия корректно)

Полученные результаты подтверждали обоснованность выделения семи прогностически важных критерия, но для оценки практической пригодности ПШОР требовалось убедиться в том, что с помощью данного инструмента можно прогнозировать вероятное время становления терапевтической ремиссии. Поэтому на завершающей стадии этой части исследования 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, самое позднее - в течение недели после намеченной даты. Здесь следует пояснить порядок расчета вероятной продолжительности подострого состояния. На первой стадии работы (на группе из 38 пациентов с известной продолжительностью ПТС, описательная статистика которой приведена в разделе см. § 5.4), была высчитана средняя продолжительность ПТС (в днях) для групп, набравших 1, 2, 3, 4, 5 и 6 баллов, см. Приложение К.

Для упрощения дальнейших расчетов полученные результаты были округлены до целых чисел, Таблица 63.

Таблица 63 – Средняя удельная продолжительность ПТС в группах с разным количеством баллов по ПШОР (округленно, 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
Удельная 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 в формулу расчета был введен поправочный коэффициент, равный 3-м, выведенный опытным путем (в формулу последовательно подставлялись коэффициенты от 1 до 5 каждый раз рассчитывался процент совпадений расчетной продолжительности и фактической).

Формула расчета приняла следующей вид: $ОБ \times К + 3 = Д$. Повторные расчеты и сопоставления показали, что указанное выше расхождение отмечалось только в 4% случаев, что было приемлемо с практической точки зрения.

Возвращаясь к анализу данных, полученных на группе из 142 пациентов, следует пояснить, что для проверки надежности ПШОР из общего числа были исключены те 38 случаев, которые использовались при первоначальной разработке инструмента. Для каждого из 104-х оставшихся случаев рассчитывалась ожидаемая продолжительность ПТС. Затем она сопоставлялась с реальной продолжительностью и, если последняя не превышала расчетную или превышала её не более чем на 7 дней, результат расценивался как положительный.

Обобщенные данные приведены в Таблице 64, в ней же отражены результаты по первым 38 пациентам, которые оценивались повторно и уже ретроспективно (только по данным, отраженным в первичной документации), а также обобщенные результаты, полученные на объединенной группе из 142 человек.

Таблица 64 - Частота положительных результатов при прогнозировании времени становления лекарственной ремиссии с помощью ПШОР

	Данные, полученные при рандомизированном ретроспективном тестировании с помощью ПШОР, n = 104		Данные, полученные при повторном ретроспективном тестировании с помощью ПШОР первоначальной группы из 38 пациентов, n = 38		Обобщенные данные, полученные для группы из 142 человек, n = 142	
	абс	%	абс	%	абс	%
Число положительных результатов прогнозирования	91	87,5	32	84,2	123	86,6

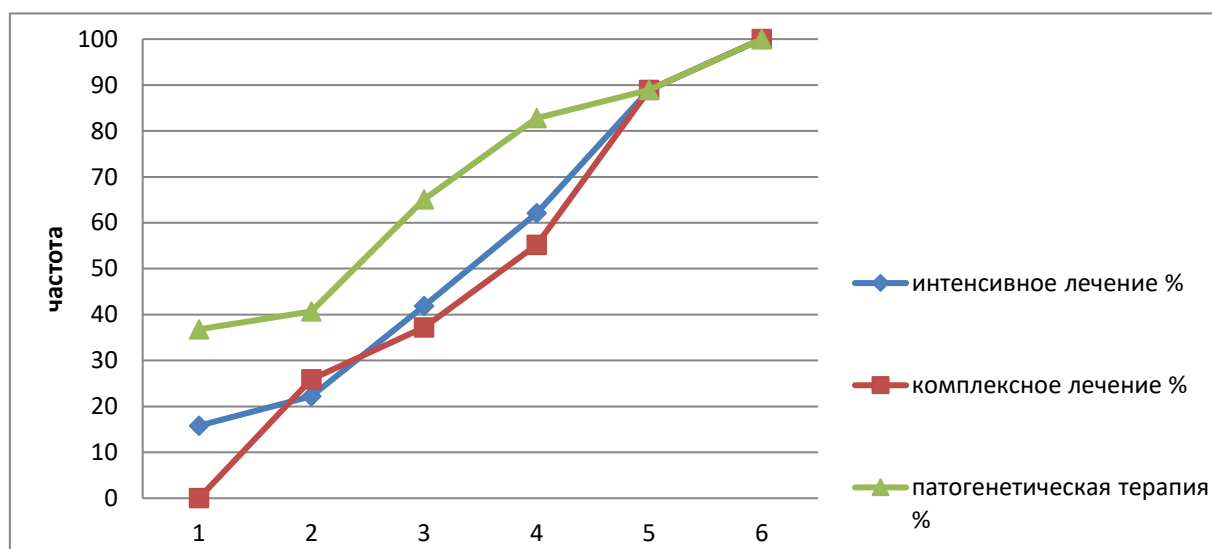
Учитывая высокую частоту положительных результатов тестирования, следует предположить, что ПШОР может быть полезным вспомогательным инструментом для оценки адекватности проводимой психофармакотерапии. В качестве ориентировочной продолжительности переходных тревожных состояний можно использовать те, что были получены в данном исследовании. Средняя продолжительность ПТС в группах с разным суммарным баллом приведена в Таблице 65.

Таблица 65 - Средняя продолжительность ПТС в группа с суммарным баллом по ПШОР от 1 до 6-ти

Группы набравших от 1 до 6 баллов по ПШОР	1 балл n = 19	2 балла n = 27	3 балла n = 43	4 балла n = 29	5 баллов n = 18	6 баллов n = 6
Средняя продолжительность ПТС в днях	60,1 ± 19,3	51,3 ± 23,2	30,4 ± 13,3	28,6 ± 7,3	17,9 ± 3,5	9 ± 3,7

Особенности проводимой терапии в значительной мере обуславливали сроки становления ремиссии. Как показано на Диаграмме 12, в группах с наибольшим суммарным баллом ПШОР (т.е. наиболее быстрым выходом в ремиссию) лечение велось по нескольким направлениям одновременно.

Диаграмма 12 - Частота исследуемых видов терапии в группах с суммарным баллом по ПШОР от 1-го до 6-ти



Как показывают результаты данного исследования, терапевтический подход должен строиться не только с учётом нозологии, но и вида перенесённого психоза. Верно квалифицируя природу основного ослабоумливающего заболевания, можно подобрать соответствующую антидементную терапию и разработать терапевтическую стратегию. Учитывая природу острого психоза, удастся выбрать оптимальную тактику купирования. Целостное понимание больного заставляет принимать в расчёт соматическую отягощенность, что позволяет должным образом индивидуализировать лечение.

При этом следует помнить, что при деменциях разного типа психозы возникают по многим причинам, но психотический ответ ограничивается двумя типами расстройств: экзогенно-органическим психозом или ажитацией без помрачения сознания. Как это уже было показано ранее, между природой основного заболевания и видом острого психоза, прослеживается отчётливая связь. Учёт этого обстоятельства облегчает не только диагностический поиск, но подбор терапии.

Подострые тревожные состояния являются самой частой причиной, по которой эти больные попадают в поле зрения психиатров. Они не отличаются синдромологическим разнообразием. Структура ПТС в первую очередь определяется уровнем тревоги и спектром связанных с ней расстройств. Динамические характеристики этих состояний были описаны в §§ 3.3 и 3.6 и, как было установлено, подчинялись закономерностям обратного синдромотаксиса экзогенно-органических реакций или основного заболевания (§§ 3.6 и 5.4), что также должно определять выбор терапевтической тактики и стратегии. Убедительное подтверждение прогностической значимости выделенных семи параметров позволяет рассматривать ПШОР, как инструмент, достаточный по содержанию.

Следует отметить, что между отдельными пунктами предложенного перечня легко прослеживается взаимосвязь: интенсивная терапия также, как и комплексная, должна проводиться с учётом соматической отягощенности/неотягощенности. Кроме того, применение двух нейролептиков одновременно (дуотерапия) продиктовано стремлением снизить риск нежелательных явлений, а также повысить вероятность лекарственного «перекрытия» разных по своей природе видов психической патологии у конкретного больного.

Клинический пример №3

Обследуемый Т., 85 лет. Сведений о наследственности и периоде раннего развития собрать не удалось. Образование высшее военное инженерное. С 1966

года был демобилизован по сокращению и до выхода на пенсию работал инженером. Был дважды женат, от первого брака есть дочь, отношения с которой никогда не поддерживал.

Много лет отмечалось периодическое повышение артериального давления. Наблюдался кардиологом, принимал гипотензивную терапию.

Ранее к психиатрам не обращался. В течение последних 4-х лет у него постепенно ухудшалась память. Также стали заметны проблемы с походкой, которая ухудшалась при повышении АД (максимальные цифры - 200 и 100 мм.рт.ст.). Около двух месяцев назад забывчивость обследуемого стала более выраженной, хотя видимых причин для этого не было. За 3 недели до поступления в стационар провалы в памяти стали особенно заметными. Это сопровождалось постоянной раздражительностью обследуемого, беспокойным поведением. Был недоволен женой, бранил ее, несколько раз пытался ударить. Во время некоторых эпизодов беспокойства называл жену именем матери, несколько раз в возбуждении собирался куда-то, говорил, что поедет «на родину». Первые подобные приступы самопроизвольно прекращались. Артериальное давление было нестабильным, менялось от 150 и 90 до 170 и 100 мм.рт.ст. Каких-либо соматических жалоб в тот период у него не было.

За несколько дней до госпитализации нарушился сон, чрезмерно усилилось беспокойство, которое сопровождалось повторяющимися действиями, раздражительностью, вербальной агрессией, приступами тревоги, которые чередовались с периодами слабости.

Накануне поступления в больницу не спал, жену не узнавал, постоянно ходил по квартире, несколько раз падал. На высоте тревожного возбуждения стал агрессивным, ударил жену, пытался выгнать ее из квартиры, говорил, что «подожжет дом». Была вызвана полиция и бригада СМП. Во время врачебного осмотра было выявлено повышение артериального давления до 200 и 100 мм.рт.ст. Для обследования и уточнения диагноза был экстренно доставлен в соматический стационар, где при КТ головного мозга выявилось,

что «субарахноидальное ликворное пространство расширено...латеральные щели широкие... плотность белого вещества больших полушарий неоднородно понижена». Каких-либо объемных образований или грубых структурных изменений вещества мозга не обнаружено. Для дальнейшего лечения был переведен в геронтопсихиатрическое отделение ГКПБ№4. Терапевт и невролог приемного отделения не выявили значимой соматической патологии, кроме учащения пульса до 100 уд в минуту и дискоординации движений.

По поводу тревожной ажитации был назначен тералиджен 5 мг на ночь. Но следующий день был амнестически дезориентирован в месте и времени, не мог вспомнить обстоятельств поступления в больницу и того, что было накануне этого, жаловался на ухудшение памяти. Тералиджен не улучшил ночного сна и не уменьшил тревожного возбуждения, поэтому был заменен на хлорпротиксен в дозе 30 мг в сутки. На протяжении последующих пяти дней обследуемый оставался тревожным, не спал, к вечеру развивалась тревожная ажитация, при этом он начинал снимать одежду, рвал ее, срывал памперсы, в тревоге куда-то стремился, речь была бессвязной. На следующий день после этого была явной астения, большую часть времени проводил в постели. Настроение было неустойчивым, раздражительность сочеталась со слезливостью.

Наряду с тревожным возбуждением выявлялась заметная истощаемость, во время беседы быстро уставал и начинал говорить тише, речь становилась невнятной, маломодулированной, похожей на бормотание. Через несколько минут, оставленный без внимания, вновь оживлялся, речь ускорялась, в голосе появлялись модуляции.

В конце первой недели лечения, в виду малой эффективности хлорпротиксена, наличия эпизодической тревоги, бессонницы, гипотимии, астении и ночного возбуждения был назначен рисперидон в каплях в дозе 0,5 мг в сутки с повышением до 1 мг в сутки через 2 дня в сочетании с 12,5 мг промазина на ночь. С этого же дня была начала инфузионная терапия с добавлением в раствор 30 мл церебролизина. На этой терапии в течение последующих двух недель тревога частично редуцировалась, исчезли периоды двигательного

беспокойства, наладился ночной сон. Еще через 5 дней поведение стало стабильно контролируемым. Тревога полностью редуцировалась. По мере успокоения больного в психическом статусе начинали преобладать когнитивные нарушения. Фиксационная амнезия сочеталась с заместительными конфабуляциями обыденного содержания. Стали явными симптомы амнестической афазии, которая сочеталась с агнозией. Не мог узнать большинства из предлагаемых обычных вещей, которые лежали перед ним. Расстройства счета были грубыми: если начинал высчитывать свой возраст, то начинал прибавлять к числу и месяцу рождения (утрата основных понятий) один день и получал неверную сумму (акалькулия). При этом повторял, что у него лишь незначительные проблемы с памятью, если и он и ошибается в определении текущей даты, то только на 1-2 дня, хотя в действительности он был полностью дезориентирован во времени.

На этой стадии лечения спонтанная активность повысилась, и поэтому его откликаемость стала более заметной: встречал в разговоры окружающих, начинал отвечать на отдельные фразы, услышанные в разговоре других и при этом благодушно оживлялся. Многократно возвращался к одной и той же теме, например, персеверативно пытался высчитать собственный возраст.

Облигатные для сенильно-атрофического процесса симптомы проявлялись ярко. Вследствие разрыхления связей с актуальным настоящим у обследуемого постоянно менялось представление о том, где он находится: в течение нескольких минут он мог соглашаться с врачом, что находится в больнице, при этом конфабуляторно заполнял пробелы в памяти в соответствии с этой версией его представлений о происходящем («был на процедурах», «сдавал кровь на анализ», «ожидаю результатов исследования»). Через несколько минут на тот же вопрос о его местонахождении в данный момент не задумываясь отвечал, что находится в «конторе», что это «электромонтажное управление или диспетчерская служба», считал, что врач – это диспетчер, что на нем не халат, а «роба». После напоминания о том, где он, равнодушно соглашался, что находится в психиатрической больнице, а через несколько минут – что он в

«краснопресненской больнице». Подобное могло повторяться многократно.

Расплывчатость основных понятий и представлений была ярко выраженной, считал, что ему 57 лет, что его дочери около 60 лет, не находил противоречий в этом. Отмечался характерный феномен слияния образов родственников: говорил, что его жена с 1902 года рождения, называл её именем матери. Содержание конфабуляций часто отражало выраженное оживление прошлого опыта. Когда он пытался объяснить (после соответствующего вопроса об этом), почему он был раздражен, говорил, что мог повздорить с «подрядчиком», который неправильно выполнил работу.

При расспросах о здоровье бывал благодушен и себя характеризовал, как мужчину средних лет, физически крепкого «с крепкими кулаками», сидя в кресле-каталке, хвалился, что «самое хорошее оружие у него – это кулак».

Анализ проведенной терапии

Первоначальное назначение малых доз алимемазина (5 мг на ночь) не дало какого-либо заметного эффекта, больной не спал, оставался тревожным, двигательно беспокойным.

Замена алимемазина хлорпротиксеном в дозе 30 мг в сутки (45 ед. ХПЭ) и даже выжидательная тактика в течение 5 дней также не дали ощутимого результата, тревожное возбуждение оставалось на прежнем уровне.

На 7-й день лечения вместо одного низкопотентного нейролептика были назначены рисперидон до 1 мг (35 ед. ХПЭ) в сочетании с небольшим количеством промазина (12,5 мг). Одновременно с этим была начата инфузионная терапия (регидратация для достижения нормоволемии и нейротрофная терапия (30 мл церебролизина внутривенно капельно), которая продолжалась 2 недели.

К концу первой недели лечения по новой схеме заметно уменьшилась постделириозная астения, прошла тревожная суетливость, наладился ночной сон. Сам обследуемый стал отмечать улучшение самочувствия: «Я чувствую себя спокойнее, у меня было небольшие проблемы, теперь мне лучше». С этого времени психический статус определялся только когнитивными расстройствами и облигатными для сенильно-атрофического процесса симптомами. Для сравнения ниже приведены данные тестирования этого больного в подостром тревожном состоянии и в ремиссии с помощью двух разных инструментов, чтобы сделать

более наглядной динамику отдельных симптомов и синдрома тревожного истощения (СТИ).

Клинический пример №3. Результаты тестирования с помощью NPI в переходном тревожном состоянии, на второй неделе переходного тревожного состояния и в ремиссии

НПР	8-й день переходного тревожного состояния	Результаты тестирования в ремиссии
бред	0	0
галлюцинации	0	0
ажитация	3	0
депрессия/гипотимия/дисфория	0	0
тревога	3	0
гипомания/эйфория	1	3
апатия	4	1
расторженность	0	0
раздражительность/лабильность	2	0
аберрантное моторное поведение	3	0
поведение в ночное время	3	0
изменение аппетита и пищевого поведения	0	0
Общий балл	19	4

Клинический пример № 3. Результаты первого тестирования ШОТС (на второй неделе переходного тревожного состояния и в ремиссии)

	8-й день переходного тревожного состояния	Результаты тестирования в ремиссии
1-а) Тревожные блуждания /суетливость	2	0
2-а) Инсомния	2	0
3-а) Ажитация возвратная	4	0
4-а) Дисфория постделириозная	0	0
5-б) Вегетативные симптомы - сухость / потливость	0	0
6-б) Сердечно-сосудистые симптомы - тахикардия / нестабильность артериального давления, эпизоды экстрасистолии	2	0
7-б) Респираторные симптомы - учащенное дыхание	0	0
8-б) Мочеполовые симптомы - учащение / недержание мочи/ дискомфорт в мочеполовой сфере	3	0
9-б) Мышечные симптомы - тремор	0	0
10-б) Тревожное напряжение - скованность	4	0
11-б) Интеллектуальные нарушения - трудности сосредоточения внимания, частично обусловленные тревогой	4	0
12-в) Тревожное настроение - неустойчивость настроения / раздражительность	2	0
13-в) Благодушие неконгруэнтное	2	0
14-в) Эйфория постделириозная или лобная	0	0
15-в) Астения - повышенная утомляемость, истощаемость	12	
16-в) Апатия постделириозная	8	0

17-в) Апатия первичная (как результат первично-дегенеративного процесса)	0	2
18-в) Гипотимия вторичная	0	0
19-в) Первичная гипотимия (эндогенная депрессия или депрессия неустановленной этиологии, предположительно имевшаяся в прошлом и/или до наступления острого психоза)	0	0
20-в) Бред маломасштабный динамический	0	0
21-в) Бред галлюцинаторный (резидуальный)	0	0
Суммарный балл	45	2

Суммарные баллы по субшкалам ШОТС

Тревога общий балл	23	2
психические симптомы тревоги	18	0
Соматические симптомы тревоги	5	0
Признаки перенесенной ЛА	12	2
Признаки перенесенного делирия	20	0
СТА	8	2
СТИ	12	0

Анализ истории заболевания и особенностей развития данного обострения позволял предполагать наличие у больного длительно протекающего цереброваскулярного заболевания, которое привнесло в клиническую картину ряд особенностей.

Постепенное неуклонное снижение памяти и появление НПР в клинической картине было осложнено экзогенно-органической вредностью (повышением артериального давления), которая послужила причиной развития сосудистого делирия у больного с сенильно-атрофическим слабоумливающим заболеванием.

В последующем такое сочетание двух разных по своей природе процессов позволило с высокой долей вероятности поставить диагноз смешанной деменции (СД), т.е. СДАТ, сочетающейся с ЦВЗ.

Данные проведенного КТ головного мозга полностью согласовывались с этой диагностической концепцией.

Ответ больного на три разных типа противотревожной терапии также подтверждали правильность установленного диагноза.

Быстрая редукция обострения была возможна при соблюдении основных правил противотревожного лечения у таких больных

Ниже приведены данные оценки наиболее вероятной продолжительности

постделириозного тревожного состояния, проведенной по шкале ПШОР.

Клинический пример № 3. Оценка предполагаемой продолжительности постделириозного тревожного состояния с помощью ПШОР и её сопоставление с фактическим временем выхода в ремиссию

Факторы, ускоряющие выход в терапевтическую ремиссию	
Этап купирования	0
Комплексность	1
Патогенетическая терапия	1
Отсутствие нозологии, при которой замедлен выход из психоза (БА с ранним началом)	1
Относительное соматическое благополучие	1
Делирий при СД, НД или ВД	1
Фактор, замедляющий выход в терапевтическую ремиссию	
Делирий при СДАТ	0
Суммарный балл	5
коэффициент	3
Ожидаемая продолжительность переходного тревожного состояния (в днях)	15
Фактическая продолжительность переходного тревожного состояния (в днях)	11

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демографическое старение населения сопряжено с ростом числа заболеваний, связанных с возрастом. Значительную часть из них составляют психические, среди которых центральное место занимает деменция. Доля деменций в последние десятилетия неуклонно растет, и оказание помощи таким больным становится приоритетной задачей как системы здравоохранения, так и социальной защиты.

Наибольшее бремя для самих больных и тех, кто оказывает им помощь, связано с некогнитивными психическими симптомами деменций, и одно из первых мест среди них занимают симптомы тревожной природы. Известно, что некогнитивные психические расстройства (НПР) – это самая частая причина институционализации больных с деменцией. Так как тревога, и связанные с ней НПР отмечаются у таких больных чаще всего, можно сказать, что именно эта психическая патология должна быть в центре внимания геронтопсихиатров. Частота этих расстройств среди лиц старшего возраста не уменьшается, несмотря на рост объема общей медицинской помощи пожилому населению. Этим объясняется внимание к этой проблеме как исследователей, так и специалистов первичного звена и организаторов медицинской помощи. При этом тревога нередко скрывается за фасадом сопутствующих соматических заболеваний, может трактоваться, как неболезненная эмоциональная реакция в ответ на те или иные факторы или, если возникает в рамках деменции, не считается первостепенной проблемой больного. Поэтому в области изучения тревоги при деменциях остаётся целый ряд нерешенных проблем. До сих пор нет единого мнения по поводу роли ослабоумливающего процесса в возникновении тревожных симптомов, о взаимосвязи или той роли, которую играют биологические, социальные и психологические причины и условия в возникновении тревоги. Нет единого мнения и о том, каков спектр тревожных симптомов при деменции, неясно, какова структура тревожных состояний, какими должны быть критерии их дифференциальной диагностики и следует ли учитывать при проведении

комплексной оценки тревожного состояния степень когнитивного дефицита. Поэтому имеющиеся данные о ведении таких больных, их лечении и возможностях прогнозирования не получили должного рассмотрения и применения в повседневной практике.

Вместо научного синтеза имеющихся данных, необходимого для целостного понимания больного, предпринимаются попытки кластеризации НПР без выделения группы тревожных состояний. Разработка и научный уровень лечебных и профилактических рекомендаций лишь частично отвечают требованиям практики, вопросы адъювантной терапии остаются нерешенными, данные о применении новых и даже хорошо известных препаратов достаточно противоречивы.

Стадии и направления исследования

1 стадия

Исследование проводилось по нескольким направлениям одновременно. Для изучения проявлений хронических тревожных состояний отбирались больные с разными ее типами, проживавшие в пансионате для ветеранов труда (ПВТ). В результате сплошного обследования проживавших там были выявлены 393 обеспечиваемых (из 758 проживавших в тот момент в ПВТ №1 г. Москвы), у которых, в соответствии с общим клиническим впечатлением, предполагалось снижение когнитивных функций. В последующем у **215** из них была установлена клинически значимая деменция. Они составили группу с различными некогнитивными расстройствами. В последующем из неё были выделены те, у кого удалось провести тестирование по NPI (106 человек). В последующем из неё были выделены те, чье состояние было квалифицировано как тревожное (89 человек). Большая часть из них находилась в состоянии неполной ремиссии.

После первичного анализа психопатологии, наблюдаемой у этих больных, были выделены наиболее характерные проявления тревожных состояний, а именно: раздражительность, блуждания, гипотимия, инсомния, тревожное мышечное напряжение. Выявлялась наиболее частая и характерная некогнитивная психопатология при деменциях разного типа.

В последующем продолжался набор пациентов, проходивших стационарное лечение в геронтопсихиатрических отделениях ГКПБ №4 и наблюдавшихся в амбулаторной практике. Исследуемая группа была увеличена до 143 пациентов. Удалось установить, что тревожные состояния при деменциях разделяются на острые (психотические), подострые (постпсихотические) и хронические (состояния неполной ремиссии). На основе данных, полученных на этой стадии работы, разрабатывались критерии их разграничения. Для решения поставленных задач набор пациентов проводился вплоть до 2019 года и к завершению работы в рабочую базу данных вошли **462** случая.

2 стадия

На второй стадии разрабатывалась и апробировалась Шкала оценки тревожных состояний при деменции (ШОТС) с целью усовершенствования их оценки и терапевтического прогнозирования. В последующем, после одобрения Локальным этическим комитетом протокола и сопутствующих ему процедур (протокол 9/1 от 14.03.2016 года), на группе из 42 человек было проведено проспективное обсервационное исследование – валидизация ШОТС для подтверждения надежности и практической целесообразности использования данного психометрического инструмента, как вспомогательного на этапе предварительной нозологической диагностики.

Анализ терапии, разработка её принципов и путей оптимизации

На всех стадиях работы проводился анализ терапии, применявшейся в тех учреждениях, где находились больные. Амбулаторные формы лечения проводились в ПВТ, консультативном отделении МНИИП МЗ РФ, ПНД№5 г.Москвы, методы купирования и долечивания тревожных состояний – в стационарных отделениях ГКПБ №4 г.Москвы. В результате были изучены возможности оптимизации диагностики и выработаны принципы лечения острых, подострых и хронических тревожных состояний при деменциях позднего возраста.

Результаты решения поставленных задач

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

§ 3.0. На первоначальной стадии работы скрининг тревоги проводился только с учетом ее конвенциональных критериев, включенных в шкалу NPI. Даже при таком пробном анализе удалось выявить, что тревога в типичных её формах входит в группу наиболее частых НПП и встречается в 49,1% случаев.

Следует отметить, что сходная частота была отмечена в отношении других НПП, которые тесно связаны с тревогой (инсомнии – 54,7%, гипотимии – 49,1% и раздражительности – 49,1%), что позволяло предположить, что при таком подходе была произведена оценка разных компонентов большого тревожного синдрома.

Кроме того, было отмечено, что тревога, изолировано оцениваемая с помощью NPI, по роли и значению в психическом статусе больного как будто уступала таким симптомам, как агрессия/ажитация, расторможенность, раздражительность и блуждания, что не соответствовало общему клиническому впечатлению. Ажитация, раздражительность и блуждания были тесно связаны с тревогой. Отсюда следовало предположение, что именно в таких формах она проявляется у этих больных, и меры по уменьшению тревоги должны привести к редукции связанных с ней симптомов.

§ 3.1. 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%). Если принимать в расчёт только симптомы, которые включены в домен «тревога» шкалы NPI, то можно было выявить, что тревога чаще всего проявлялась тревожными опасениями (до 93%) по поводу запланированных событий, таких, например, как свидания или визиты родственников, периодической невозможностью расслабиться (до 89%) и избегающим поведением (до 78%).

Независимо от степени когнитивного снижения в большинстве случаев (67%) тревожное состояние отличалась нестабильностью, тревога возникала периодически (несколько раз в неделю, но не ежедневно).

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 ($M = 5 \pm 2,04$, $p = 0,003$) и умеренной ($M = 5,2 \pm 2,33$, $p = 0,02$). Это отражало тенденцию к генерализации возбуждения с вовлечением двигательной сферы и характерную для деменции неустойчивость, изменчивость, неравномерность эмоциональных реакций, отражающую их дисрегуляцию, что являлось достаточно характерным и поэтому могло иметь определенное диагностическое значение.

В пользу этого предположения говорила отчетливо выраженная положительная корреляция между глубиной деменции (в данном случае её отражала степень когнитивного дефицита), тяжестью тревоги и в той же степени – тяжестью гипотимии и раздражительности (возбудимости, неустойчивости настроения), которые, усиливаясь, приобретали иные качественные характеристики, становясь «самостоятельными».

Шкала NPI, в которой эта особенность тревоги при деменциях не учитывалась, была менее чувствительна у больных с протрагированными формами ослабоумливающего процесса.

На этой стадии исследования можно было отметить важную клиническую особенность тревожных состояний – они отвечали критериям нефиксированной генерализованной тревоги и, если следовать имеющимся теоретическим моделям, лучше описывались в рамках дименсионального, чем категориального подхода, что в полной мере соответствовало точке зрения Starkstein S.E. et al., 2007 [471].

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

§ 3.2. Психические симптомы тревоги можно было выявить во всех случаях. Тревожное настроение отмечалось в 86,4%, и оно часто сочеталось с раздражительностью, которая была отчетливой в 82,7%. Гораздо реже из группы тревожного настроения удавалось обнаружить «предчувствия» и «опасения» (47,5%). Можно было бы объяснить это имеющимся у больных когнитивным

дефицитом, но последующее сравнение групп с разной глубиной деменции показало, что такой зависимости нет. 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 в виде сердечно-сосудистых (73,9%) и мышечных симптомов (47,8%), тревожной тахикардии (94,3%) и тревожного тремора (86,4%). Главная тенденция, которая прослеживалась при анализе выявленных особенностей, заключалась в том, что субъективные тревожные симптомы уступали место объективным. Внутренняя напряженность или не отмечались больными вовсе или, если такое случалось, о ней говорили только у 8-15% обследованных. Тревожное напряжение обычно проявлялось в равномерном повышении мышечного тонуса и невозможности расслабить мышцы. Такие сложные для описания симптомы, как болезненное ощущение напряженности в голове или тревожное головокружение отмечались у 1 из 10 с теми или иными признаками внутреннего напряжения. В то же время ярко проявлялись вегетативные симптомы тревоги (сухость слизистых, бледность или гиперемия лица), которые можно было выявить в 20 - 40% случаев.

Об ощущении нехватки воздуха больные не сообщали, в то же время тревожное учащение дыхания, диспноэ, частые вздохи можно было легко заметить при осмотре больного.

Желудочно-кишечные симптомы тревоги встречались реже, чем ожидалось (в 6-16%), и часто не отмечались больными. Но при глубокой пальпации живота выявлялся имевшийся дискомфорт, который представлял собой неопределенные «неприятные» ощущения.

Звон в ушах, нечёткость зрения, ощущение покалывания где-либо, (сенсорные симптомы тревоги) были трудны для идентификации.

Таким образом, на основе уже имеющихся данных можно было говорить о том, что выявление тревоги у данной категории больных необходимо было

проводить в режиме динамического наблюдения, активного опроса и осмотра, позволяющего проследить связь соматических и психических симптомов тревоги.

§ 3.3. Первичный анализ тревожных состояний позволил разделить их на острые, подострые и хронические. Главное, что отличало психотическую тревогу – это наличие ажитации. Также стало очевидным то, что оценка когнитивных функций должна проводиться при наименьшем уровне тревоги, так как она вызывала трудности сосредоточения («ухудшение внимания», в соответствии с перечнем психических симптомов тревоги, включенных в шкалу НАМ-А).

На этой стадии исследования впервые было введено понятие «переходная тревога» и сделано предположение, что она формируется в процессе редукции психотической 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. К началу этой стадии исследования еще не были разработаны критерии отграничения подострого тревожного состояния и неполной ремиссии. Вместе с тем, удалось подтвердить, что тревога чаще всего отличается изменчивой интенсивностью, усиливаясь без особых на то причин и ослабевая вплоть до полного исчезновения на короткое время.

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%).

Эти данные согласуются с предположением, что на поздних стадиях слабоумия генерализация возбуждения и формирование «большого тревожного синдрома» происходят легче. Это становится заметно уже на стадии умеренного слабоумия.

На данной стадии анализа стало возможным выделение наиболее частых и типичных для этой категории больных признаков тревоги. Независимо от тяжести психического состояния на ее наличие с высокой долей вероятности указывали беспокойство внутреннее и двигательное, раздражительность (в 84-94%) и такой соматический симптом, как тревожная тахикардия (от 86% до 100%). Можно сказать, что эти симптомы были универсальными.

При этом удалось выявить ряд различий, позволяющих клинически разграничивать разные по тяжести и остроте и, возможно, представляющие собой разные этапы непрерывной конинуальной динамики тревожных состояний. Тревожная ажитация позволяла сразу же квалифицировать состояние как психотическое. Редукция ажитации указывала на завершение психотического тревожного состояния и начало переходного периода, в котором тревога была подострой. К этому моменту работы ещё не было достаточно убедительных данных о том, должна ли эта редукция быть стойкой, или экспоненциально угасающие возвратные вспышки допустимы в процессе постепенного перехода в ремиссию.

Важными существенным дополнением к перечню критериев отграничения было установление того факта, что подострые тревожные состояния представляют собой комплекс не только угасающих тревожных симптомов, но и в ряде случаев (43%) несут в себе признаки (остатки) перенесённого психоза в виде астении и сердечно-сосудистых (тревожной тахикардии, нестабильности артериального давления) симптомов.

Непсихотическое тревожное состояние, которое можно было назвать и межприступным, больше отвечающим критериям неполной ремиссии с генерализованной тревогой, представляла собой комплекс, с наибольшей степени соответствующий конвенциональным критериями хронической тревоги.

Обобщая полученные на этой стадии исследования результаты, можно сказать, что в каждом случае, отмечая у больного с деменцией разного типа и разной степенью когнитивного снижения нефиксированное беспокойство, раздражительность и связанную с возбуждением тахикардию, можно

квалифицировать его состояние как тревожное. Генерализация возбуждения с развитием различных форм тревожной ажитации позволяет говорить о психотической форме тревоги. Наличие в структуре подострого тревожного состояния симптомов угасающего экзогенно-органического психоза или иных признаков разнородности состояния, указывает на недавно перенесённый психоз, природу которого следует учитывать. Отсутствие признаков обострения или остаточных симптомов предшествующего психоза, а также типичная картина тревожного состояния с нефиксированной генерализованной тревогой позволяет считать тревожное состояние хроническим.

§3.4. 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, то есть психотической, тревоги, протекавшей без помрачения сознания и для удобства изложения обозначаемой в дальнейшем как «люцидная ажитация» (ЛА).

При отсутствии общепризнанных критериев окончания психотического этапа болезненного эпизода в качестве рабочих были приняты однозначно понимаемые признаки, которые, в соответствии с общим клиническим впечатлением высоковероятно указывали на стихание обострения. Таким образом, первый эпизод прояснения сознания у делирантов и впервые отмеченная полная или частичная редукция тревожной ажитации, считались клиническими признаками начала переходного состояния.

Наиболее типичным и универсальным признаком подострых тревожных состояний было тревожное напряжение (от 87,5% до 92,5% в разных группах), сочетавшееся с тревожными мышечными симптомами. Вторым по диагностической значимости можно было считать характерное для этих больных тревожное поведение (от 75% до 85,7%), обычно в виде блужданий и суетливости.

С момента окончания психоза любое переходное тревожное состояние менялось по тяжести и претерпевало ряд структурных изменений. Признаками

положительной динамики были уменьшающаяся частота и выраженность раздражительности, как наиболее частой и характерной формы тревожного настроения, инсомнии и тревожного поведения (блужданий, в первую очередь).

На этой стадии исследования ещё не было достаточных оснований для уверенного анализа гетерогенной структуры переходных состояний, учитывающего то, при каком заболевании оно развивалось. Исходя из имеющихся данных, можно было лишь отметить нередкое присутствие в клинической картине признаков, недостаточно ясных по своему происхождению: астении, гипотимии и апатии, а также одновременного сосуществования таких неконгруэнтных друг другу симптомов, как раздражительность с недовольством и благодушия. Оставалось неясным, в каких случаях и в связи с чем отчётливое клиническое значение имели сердечно-сосудистые симптомы тревоги, такие, как лабильность артериального давления и пульса.

Естественным было предположить, что значительная часть клинического своеобразия переходных тревожных состояний была обусловлена природой основного заболевания. 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, $p = 0,001$).

§ 3.5. При изучении клинических особенностей постпсихотических тревожных состояний было подтверждено, что делирии возникали только в тех случаях, где цереброваскулярное заболевание играло важную роль в формировании слабоумия (ВД или СД). На предыдущей стадии был сделан предварительный вывод о том, что вид острого тревожного состояния и клиника переходных тревожных состояний зависят от природы основного заболевания (речь шла о гетерогенной структуре синдромов). Но для подтверждения этого

имеющихся данных было недостаточно. Поэтому было выбрано иное направление исследования, позволявшее работать с уже накопленным клиническим материалом. Предполагалось, что психотическое и постпсихотическое тревожное состояние должны в первую очередь рассматриваться как две стадии единого болезненного эпизода, и для изучения всех возможных взаимосвязей и закономерностей редукции следовало аналитически сравнить их структуру. Также необходимо было выявить различия между возможными переходными тревожными состояниями разного типа.

Сравнение структуры психотического тревожного состояния, наблюдаемого в рамках делирия, со структурой того, что возникало после него, выявило не только количественные изменения в виде редукции ажитации, инсомнии и блужданий. В подостром состоянии появлялись качественно иные компоненты тревожного состояния: гипотимия и апатия. Но пока ещё нельзя было с уверенностью сказать, насколько эти два симптома были обусловлены перенесенным психозом.

После ЛА динамика переходного состояния в основном исчерпывалась количественными изменениями уже имеющихся симптомов, но и здесь были исключения: если инсомния и блуждания редуцировались, то раздражительность отмечалась так же часто. Появление благодушия, не соответствующего фоновой раздражительности, могло быть объяснено только постепенно выходящими на первый план симптомами, характерными для сенильно-атрофического процесса.

На этой же стадии впервые удалось опытным путем установить минимальные и максимальные суммарные баллы по шкале NPI, характерные для групп как психотических, так и подострых тревожных состояний и подтвердить вывод о том, что при деменциях разного типа переходные тревожные состояния развиваются не только после экзогенно-органических психозов, но и после люцидной ажитации.

Общими и самыми частыми симптомами этих тревожных состояний были раздражительность, инсомния и тревожные блуждания.

Важная особенность постделириозных тревожных состояний заключалась в том, что они включали в себя признаки астении и апатии, сочетавшихся с раздражительностью, чем напоминали этапы обратного синдромотаксиса экзогенно-органических психозов в соответствии с концепцией А.А. Портнова [36, с.48].

На этой же стадии удалось выявить и описать феномен «возвратной ажитации», пока только у тех, кто перенес делирий, хотя ведущим ослабоумливающим процессом у этих пациентов был сенильно-атрофический (случаи СД). Это позволяло предположить, что при БА этот феномен также может развиваться, что объясняло необходимость его дальнейшего изучения.

Изучая динамику постпсихотических тревожных состояний, удалось выявить отчетливую тенденцию, предварительное толкование которой было сделано уже на стадии анализа спектра тревожных симптомов (§ 3.5), и которая позволяла говорить о том, что по мере угасания тревожного возбуждения большой тревожной синдром (тревога и другие, связанные с ней НПП, имеющие достаточную клиническую значимость), становился малым (генерализованной нефиксированной тревогой), что согласуется с концепцией В.Х. Василенко - А.В. Снежневского, опирающейся на представление об «уменьшении» синдромов вместе с уменьшающейся «генерализацией патологического процесса» [17, стр.91] и [24, стр. 81,82].

§ 3.6. 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 ажитация придавали изучаемым состояниям структурную неоднородность, затрудняя интерпретацию наблюдаемых явлений.

Для изучения синдромальной принадлежности указанных симптомов и уточнения характера взаимосвязи между ними, перенесенным психозом и нозологией, из общего числа пациентов были отобраны 39 стационарных случаев, отвечающих поставленным задачам. Из них 17 (43,6%) страдали сенильной

деменцией альцгеймеровского типа (СДАТ), 14 (35,9%) – васкулярной деменцией (ВД) и 8 (20,5%) – смешанной деменцией (СД)

Эти нозологические формы отличались наибольшей специфичностью и, вместе с тем, были наиболее контрастными по отношению друг к другу именно в той части психических феноменов, изучение которых предстояло провести на данной стадии. Часть из них была типична для случаев сенильной атрофии, и в первую очередь, следовало внимательно рассмотреть феномен возвратной ажитации. Как и ожидалось, при СДАТ она встречалась достоверно чаще, даже если сравнивались только те, кто перенес делирий. Это позволяло считать данный феномен характерным для случаев диффузной мозговой атрофии.

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 ажитация) или этапному расстройству (постделириозная астения, резидуальный бред, вторичные апатия и гипотимия) позволило структурировать гетерономные переходные тревожные состояния.

Кроме того, были отмечены такие важные особенности тревожных состояний, как нестабильность симптоматики. Это проявлялось не только в феномене динамического маломасштабного бреда, но и в эпизодах возвратной ажитации, а также в непостоянстве других симптомов, которые менялись по интенсивности в течение дня или возникали периодически. Последнее не раз отмечалось другими исследователями и нашло отражение в критериях оценки этих симптомов при создании психометрических инструментов, о чем речь пойдёт ниже.

Результаты данной стадии исследования позволяли заключить, что клиника постпсихотических переходных состояний складывалась из симптомов основного ослабоумливающего процесса и перенесённого психоза. Нестабильность, неконгруэнтность и особая динамика симптомов были клинически важными особенностями этих состояний.

3. Возможности психометрической оценки изучаемых состояний, и разработка ШОТС

§ 3.7. Изученные возможности практического использования шкалы NPI позволяли рассматривать её в качестве вспомогательного инструмента на этапе скрининга НПР и при оценке тревожного состояния при разграничении острой и подострой стадий болезненного эпизода. На следующей стадии исследования предстояло изучить возможности использования данной шкалы не только для выявления наиболее частых НПР, связанных с тревогой, но и тех, которые в значительной мере обусловлены непрерывно идущими болезненными процессами или представляют собой остаточные явления перенесенного экзогенно-органического психоза.

При разделении больных по нозологиям (СДАТ, ВД и СД) удалось выявить, что из 18-ти человек, перенесших люцидную агитацию, у 17-ти была СДАТ или СД. В группе перенесших делирий были представлены все три нозологические группы. В связи с этим возникало предположение, что ЛА в значительной степени обусловлена сенильно-атрофическим процессом, в отличие от делирия, являющегося неспецифичной экзогенно-органической реакцией.

Анализ частоты и выраженности НПР при СДАТ и СД (атипичной формы БА) после делирия и после агитации не позволил выявить различий между этими двумя нозологическими группами и, учитывая, что ведущая роль в формировании клинической картины принадлежала лежащему в основе этих заболеваний диффузному атрофическому процессу, эти группы были объединены, чтобы в последующем избежать «распыления» полученных данных. Такое укрупнение группы позволило сделать сравнение частоты НПР при наиболее ярко различающихся по своей природе типах деменции контрастным. Предположение,

что блуждания, характерные для больных с сенильно-атрофическим диффузным процессом, отмечались достоверно чаще именно в этой группе больных, чем в группе ВД (63% против 10%, соответственно, $p = 0,011$), даже у перенесших делирий. Последнее обстоятельство подкрепляло предположение, что тревожные блуждания в большей степени обусловлены нозологией, чем природой острого психоза.

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 ажитации при БА оно было тяжелее, чем после делирия при ВД ($M = 19,18 \pm 3,695$ и $M = 15,1 \pm 5,021$, соответственно, $p = 0,023$). Это противоречило общему клиническому впечатлению, в соответствии с которым 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 ажитацию, 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.

Отсюда следовало, что дальнейшее изучение переходных тревожных состояний должно проводиться клиничко-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» (Портнов А.А. [36], стр. 44), 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, $p = 0,003$).

§ 3.8. В соответствии с полученными результатами можно было сделать вывод, что выделенные диагностически важные особенности переходных тревожных состояний необходимо учитывать при построении ближайшего и отдаленного прогноза. Дополнительное исследование динамики СТА и СТИ может сделать прогнозирование более надежным. Помимо уже отмеченной трансформации большого тревожного синдрома в малый, которую необходимо учитывать при интерпретации наблюдаемых феноменов и оценке степени редукции, следует допустить наличие иных значимых особенностей синдромальной динамики. Возможно, что тестирование с помощью шкалы NPI может быть полезно при отграничении подострых и хронических тревожных состояний или ремиссии.

Оценка только лишь динамики тревоги не могла служить надежным критерием окончания переходного состояния, поэтому при разграничении переходного состояния и ремиссии был применен комплексный подход, при котором учитывалось изменение целого ряда диагностически важных симптомов, синдромов в целом, а также принимались во внимание результаты тестирования по шкале NPI.

Было установлено, что на стадии формирования ремиссии у больных с разным типом деменции отмечалось не только общее успокоение (редукция

тревоги по частоте и выраженности), но и урежение инсомнии, не было периодов ажитации, уходила астения. На протяжении всего подострого постпсихотического периода у больных со СДАТ, СД и НД частота диагностически значимых, выделенных ранее симптомов, была сходной, поэтому в дальнейшем для получения более наглядных результатов все эти случаи были объединены в группу с первично-дегенеративными слабоумливающими заболеваниями (ПДЗ).

Частота тревоги и ассоциированных с ней диагностически важных симптомов в этой объединенной группе в подостром состоянии сравнивалась с частотой в ремиссии. Было установлено, что ряд симптомов заметно редуцируются (маломасштабный бред, возвратное возбуждение, инсомния, астения), но нельзя было с уверенностью судить, зависело ли это от природы перенесённого психоза, как это можно было сказать применительно к астении, или же возникало в результате естественной динамики основного заболевания (как это было с динамическим маломасштабным бредом ущерба).

В силу того, что посимптомная оценка, как показали предварительно проведенные расчеты, не давала должного представления об особенностях динамики симптомов, была исследована динамика СТИ и СТА. Анализ динамики СТИ показал, что наиболее характерные его формы можно было отметить при ВД, после делирия. Помимо тревоги в него входили раздражительность, астения, вторичная гипотимия и апатия. Важными клиническими находками были характерные трансформации вторичной (по отношению к тревоге) гипотимии в первичную и постделириозной безынициативности в апатию. В ремиссии компоненты синдрома тревожного истощения теряли внутреннюю связанность (синдром как бы «рассыпался»).

СТА включал в себя, помимо тревоги, возвратную ажитацию, раздражительность, инсомнию и блуждания. Все компоненты синхронно редуцировались по частоте и выраженности (происходил своего рода «синдромолизис»). Благодушие, если оно было в подостром периоде, при становлении ремиссии становилось конгруэнтным.

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.

§ 3.9. Выделение наиболее надёжных клинических признаков окончания переходных тревожных состояний, позволяло с большей уверенностью очертить предельные сроки, в течение которых они завершаются. Естественным становился вопрос о причинах и условиях, которые могли в той или иной мере оказывать влияние на продолжительность подострого периода. В определенной степени это могло зависеть от природы перенесённого психоза и нозологии. В соответствии с уже полученными результатами можно было с уверенностью сказать, что ЛА чаще возникала при СДАТ и СД, а делирий – при ВД, что СТА мог редуцироваться полностью или частично, и тогда качество ремиссии зависело и от нозологии, и от перенесённого психоза. Делирий являлся ответом на экзогенную вредность, которая чаще значима для соматически ослабленных больных, но не всегда была явной в случаях сенильно-атрофического слабоумия.

Не имея возможности охватить весь спектр причин и условий, влияющих на продолжительность тревожных состояний и качество выхода из них, следовало ограничиться наиболее частыми и очевидными, то есть, в отношении которых уже накоплены достаточные для анализа сведения. Поэтому с прогностической точки зрения были рассмотрены нозология, вид психоза и соматическая отягощенность (её критерии были подробно изложены в **Главе 2**).

В процессе исследования было установлено, что сам по себе вид психоза, если его рассматривать безотносительно к нозологии, не имел какого-либо прогностического значения ($M = 32,8 \pm 14,4$ и $M = 32,5 \pm 14,85$ дней для перенесших делирий и ЛА соответственно). Не было ясности и тогда, когда помимо вида психоза учитывалась нозологическая форма (в данном случае – делирий при ВД и НД) ($M = 36,86 \pm 18,99$ и $M = 29,86 \pm 9,15$ дней

соответственно). Сопоставление соматически отягощенных и неотягощенных, проведенное без учёта двух первых факторов тоже ничего не выявило.

Поэтому для выявления степени влияния факторов была изменена последовательность анализа: для начала все больные были разделены по нозологиям. Как это уже было показано, делирий чаще возникал при ВД. Затем было установлено, что после делирия качество выхода в ремиссию было гораздо выше, чем у тех, кто перенес ЛА. И потом удалось выяснить, что соматически отягощенные больные заметно дольше выходили в ремиссию, чем неотягощённые.

Таким образом, это позволило сделать вывод, что построение прогноза вероятной **продолжительности** переходного тревожного состояния должно включать в себя первоначальную нозологическую квалификацию и последующую оценку соматической отягощенности. Вместе с тем, алгоритм построения прогноза **качества** выхода в ремиссию должен включать в себя квалификацию нозологии, оценку соматической отягощенности и квалификацию острого психоза.

§ 4.0. После накопления достаточного количества аналитического материала были сделаны необходимые промежуточные обобщения, и эти основания позволили перейти к следующей стадии работы, которая предусматривала создание вспомогательного психометрического 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 (на основе результатов, изложенных в §§ 3.2, 3.5, 3.6): 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 § 4.0 и § 4.1 было показано, что этот перечень должен быть дополнен и несколько видоизменен. В частности, в него необходимо было включить апатию, первичную или вторичную, и гипотимию, которая тоже должна оцениваться в зависимости от её связи с тревогой как первичная или вторичная.

Также в него нужно было включить те симптомы, которые обязательно присутствовали в психическом статусе и зависели как от особенностей нозологии, так и природы перенесённого психоза. Речь шла о наиболее характерных видах бреда: резидуальном и маломасштабном бреде ущерба, эйфории, дисфории, благодушии.

После того, как все диагностически важные симптомы были отобраны, они были внесены в перечень в том порядке, который соответствовал естественному ходу осмотра, т.е. сначала шли те, которые можно было выявить на предварительном этапе, при анализе уже имеющейся информации и при динамическом наблюдении, потом – при соматоневрологическом осмотре и во время беседы с больным.

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 ($V=Ч+У$) его проявлений. Аналоговая шкала (больше/меньше) была заменена на бинарную (да/нет, каждый день/ не каждый день, весь день/ часть дня). В результате Шкала стала включать в себя 21 пункт. Все они были расположены в указанном выше порядке, 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 структуре Шкалы были выделены субшкалы, отражающие клиническую значимость симптомов (облигатных и факультативных), 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).

Практическое значение имело также выделение субшкал, которые объединяли бы психические (пункты 1а, 2а, 3а, 10б, 11б, 12в, 18в) и соматические (пункты 5б, 6б, 7б, 8б, 9б) симптомы тревоги.

Результаты пробного тестирования показали, что предложенная структура и метод оценки верно отражали 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.

Применение этой шкалы показало, что использование ШОТС возможно только при условии предварительного понимания тестирующим основных особенностей конкретного психического состояния и больного в целом. То есть, тестирующий должен быть профессионально подготовленным и способным дать предварительную оценку каждого случая. Тогда, в соответствии с герменевтическим подходом, переходя от общего к частному, уточняя и лучше понимая особенности случая, обобщая на более высоком качественном уровне полученные данные (идя от частного к общему), он может дать полную и верную квалификацию не только состояния больного, но также обосновать предположение о наиболее вероятном типе острого психоза и природе основного заболевания.

4. Апробация и валидизация ШОТС

§ 4.1. Пробное практическое использование ШОТС необходимо было для того, чтобы предварительно оценить то, насколько этот инструмент мог быть полезен при оценке тяжести тревожного состояния. Важно было выяснить, можно ли ориентироваться на общий балл, получаемый при тестировании, для разграничения острых, подострых и хронических тревожных состояний.

В качестве инструмента сравнения использовалась NPI, свойства которой известны и количественные результаты, получаемые с её помощью, пригодны для сопоставления и статистической обработки.

Было установлено, 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. При этом распределение результатов соответствовало нормальному, что позволило сопоставить идентичные индикаторы обеих шкал, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона, который был равен 0,439 ($p = 0,007$). Это позволяло считать, что суммарный балл ШОТС, так же, как и суммарный балл NPI, можно рассматривать как дополнительный критерий оценки тяжести тревожного состояния в постпсихотическом периоде. Так же, как и в отношении шкалы NPI, используемой для отграничения одной стадии болезненного эпизода от другой, общий балл ШОТС, приближающийся к 60-ти, можно было считать одним из признаков недавнего окончания психоза и начала переходного тревожного состояния, а суммарный балл, близкий к 18, указывал на вероятное завершение переходного состояния и скорое наступление ремиссии.

§ 4.2. Первые результаты практического применения ШОТС подтвердили перспективность ее использования. В то же время, для проверки надежности инструмента, изучения появляющихся при этом дополнительных возможностей требовалось опробовать его в работе с большими по численности контингентами больных. Расширив группу исследуемых и изменив ее состав, вновь удалось подтвердить, что общий балл ШОТС (ОБ-Ш) прямо коррелирует с общим баллом NPI (ОБ-NPI) $r = 0,413$, $p = 0,003$. Такие же прямые статистически значимые корреляции были выявлены между ОБ-NPI, баллом по субшкале тревоги ШОТС (СТ-Ш) и субшкале психических симптомов тревоги ШОТС (СПТ-Ш).

Это позволяло рассматривать каждый из этих показателей в качестве индикаторов остроты и тяжести тревожного состояния, что приобретало особое значение тогда, когда соматические симптомы тревоги были невыраженными.

§ 4.3. Конструкт ШОТС был построен в соответствии с предположением, что переходное тревожное состояние (ПТС) является комплексом симптомов, обусловленных тревогой, основным заболеванием и последствиями перенесённого этапного расстройства.

Многочисленные проверки связей тех или иных симптомов, всегда входящих в состав ПТС убедительно показали, что у больных с атрофическим

ослабоумливающим процессом часто встречались неконгруэнтное благодушие или лобная эйфория, маломасштабный динамический бред, первичная апатия. Для постделириозных случаев были характерны, постделириозная дисфория или эйфория, астения, вторичная апатия и резидуальный бред.

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

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 66.

Таблица 66 - 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)

При учете природы перенесённого психоза, удалось выяснить, что после делирия (всего 5 человек, из которых один - с ЛТД, двое – с СД, двое – с ВД), согласованность между дисфорией, астенией и вторичной апатией была приемлемой ($\alpha = 0,795$), а между астенией и вторичной апатией – хорошей ($\alpha = 0,814$).

Для проверки дискриминатной 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. Коэффициент корреляции Спирмана между ними составил $0,437$ ($p = 0,006$).

Исследовалась чувствительность шкалы в отношении диагностически важных синдромов СТИ (преобладание суммы по этой субшкале говорило о том, что перенесённый психоз был экзогенно-органической природы) и СТА (высокие баллы по этой субшкале были характерны для случаев деменции атрофической природы). Она была подтверждена для случаев глобального слабоумия. Более широкую проверку провести не удалось из-за малого числа перенесших делирий (всего 5 во всех отобранной группе).

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 $0,791$, $p < 0,001$.

Содержательная валидность ШОТС была достаточной, так как ни в одном случае не пришлось прибегать к расширению перечня, чтобы описать все особенности тревожного статуса.

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.

На данной стадии работы была подтверждена высокая чувствительность ШОТС в отношении как «большого», так и «малого» тревожного синдрома. Оценка их с помощью единого инструмента снимала проблему предварительной квалификации, т.к. окончательное решение можно было вынести, сопоставляя суммарные баллы по субшкалам и выдвигая, на основании этого, наиболее вероятные диагностические версии.

§ 4.4. В заключительной части работы, касающейся оценки ШОТС, как вспомогательного инструмента предварительной синдромальной и нозологической оценки было проведено сопоставление трёх групп больных с деменциями разного типа (БА, СД и ВД). При этом учитывались только суммарные баллы по субшкалам СТА и СТИ. Это было обусловлено тем, что они зависели от вида перенесённого психоза и нозологической формы.

Было установлено, что в сомнительных случаях, когда преобладание какого-либо из суммарных баллов (по СТИ или СТА) было незначительным, для принятия окончательного решения необходимо было учитывать дополнительные, нозологически специфичные симптомы. И, таким образом, учитывались баллы по пунктам ШОТС, характерны для ЦВЗ или ПД. В этих случаях суммарные баллы двух подшкал (СТИ+ЦВЗ) в первой группе и двух подшкал (СТА+ПД) во второй выглядели контрастно, что позволяло уверенно судить о преобладании того или другого, на основании чего можно было сделать предварительные выводы о природе основного заболевания (БА, СД или ВД).

Таким образом, в этой части работы, как и на предыдущих стадиях исследования, было показано, что у перенесших делирий баллы по СТИ были выше, чем по СТА. Среди этих больных преобладали те, у кого были ВД или СД. Более высокий балл по СТИ говорил о большей вероятности мультиинфарктной природы основного процесса.

Преобладание баллов по субшкале СТА над баллами по субшкале СТИ чаще выявлялось там, где высоковероятной была мозговая атрофия.

Для повышения надежности предварительной диагностики, учитывающей результаты тестирования с помощью ШОТС и, в частности, суммы баллов по субшкалам СТА и СТИ, следовало дополнительно учитывать суммарные баллы по таким субшкалам ШОТС, как субшкала ЦВЗ и субшкалы НД. В таком случае различия между суммарными баллами тех субшкал, которые охватывали симптомы, более характерные для диффузно-атрофических ослабоумливающих заболеваний, могли заметно отличаться от противоположных им суммарных баллов по тем субшкалам, которые лучше отражали симптомы очагового (мультиинфарктного) церебрального поражения.

Полученные результаты позволяли рассматривать данные тестирования с помощью ШОТС, как один из дополнительных критериев предварительной оценки психического состояния больных с деменциями разного типа, перенесших психоз и находящихся с подростом переходном тревожном состоянии.

5. Наиболее значимые факторы, влияющие на динамику постпсихотических тревожных состояний

В настоящее время исследования в области психофармакотерапии НПР при деменциях направлены на 1) определение главных мишеней, 2) разработку критериев выбора противотревожных препаратов, 3) лечение всего спектра НПР без учёта структуры синдрома. При этом ставится задача как можно более раннего (через 1-3 недели) снижения дозировок и даже отмена препаратов. Другое направление предписывает использовать нелекарственные подходы, но при этом не оговаривается срок такого лечения. Тревога редко рассматривается в качестве основной мишени терапии. Допускается, что она во многом «психологически понятна», объяснима обстоятельствами и не требует вмешательства. Такой подход нельзя считать позитивным и этичным.

§ 5.1. При изучении возможностей психофармакотерапии хронических тревожных состояний исследовались больные, находящиеся в неполной ремиссии. Ведущей в статусе была генерализованная нефиксированная тревога,

которая вызывала инсомнию, блуждания, проявлялась раздражительностью и другими НПР, связь которых с тревогой прослеживалась клинически.

Безопасная, эффективная противотревожная нейролептическая терапия, назначенная геронтопсихиатром рандомизированно, 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.

Безопасность метода была очевидной, подтверждалась на протяжении всех четырех недель лечения и обеспечивалась всесторонней оценкой соматического и неврологического статуса, учётом заключений специалистов, постоянным мониторингом жизненно важных показателей (артериального давления, пульса, ЭКГ-характеристик в рамках запланированных профилактических осмотров или если это предписывал специалист).

Следует отметить, что эффективность испытуемого метода оценивалась всесторонне, и первым признаком положительной динамики было снижение нагрузки на персонал и окружающих. Сами больные испытывали затруднения при оценке происходящего с ними, и осознание того, что их беспокойство и напряжение пошли на убыль приходило медленно. Это позволило сделать вывод, что объективные симптомы могут рассматриваться как наиболее раннее, и данные осмотра должны учитываться при оценке противотревожного лечения.

Удалось получить не прямое подтверждение ранее сделанному выводу о том, что раздражительность является наиболее характерным проявлением тревожного настроения. Она уходила вместе с тревогой и не возвращалась до тех пор, пока противотревожная терапия продолжала оказывать нужный эффект.

Абортивная агрессия, выразившаяся чаще всего отказом от сотрудничества, тесно связанная с раздражительностью, теряла свою интенсивность, и это можно было объяснить уменьшением болезненного возбуждения. Поэтому она была вторым по значимости индикатором лекарственной редукции тревожного

состояния. Такое охранительное торможение сохранялось на протяжении всех 4-х недель и расценивалось как желательное.

Исследование динамики тревоги и гипотимии позволило подтвердить наличие связи между ними и подкрепило выявленную в процессе наблюдательного наблюдения вторичную природу гипотимии у тревожных больных с деменцией.

§ 5.2. Для проверки предположения, что эффективность двух различных схем лечения (**комбинированной 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).

Различия в терапевтических подходах оказались существенными, потому что уже к концу 1-го месяца терапии тяжесть тревоги в основной группе была несомненно меньшей, чем в основной группе ($M = 1,4 \pm 1,23$ и $M = 3 \pm 2,17$, соответственно, $p = 0,012$). Выявляемые клинически особенности тревожных состояний отличались разнообразием. Как было оговорено чуть выше, больные не были разделены на группы перенесших разные виды психозов. Поэтому в результате у выздоравливающих можно было отметить и постепенно убывающую астению (что было характерно для перенесших делирий), и аберрантное моторное поведение, т.е. тревожные блуждания, типичные для перенесших люцидную агитацию. Изначально допускалось не принимать это в расчёт, т.к. ближайшей задачей было не детальное описание посимптомной динамики, а изучение качества выхода в ремиссию.

Были получены важные сведения о том, насколько полной могла быть редукция тревожного состояния. Оказалось, что после делирия переходная

тревога полностью завершалась, и ремиссия во всех случаях оказалась полной. В сравнении с этим постажитационная тревога в 2/3 случаях перешла в генерализованную, нефиксированную, что в последующем было учтено при разработке критериев прогнозирования.

Вопреки мнению о преимуществах выжидательной тактики при лечении тревожных состояний при деменциях было установлено, что непродолжительное лекарственное воздействие малыми или средними дозами (100-300 ед. ХПЭ) антипсихотиков, вводимых внутримышечно, заметно повышало эффективность лечения по сравнению с терапией без этапа купирования. Отсутствие клинически значимых нежелательных явлений, сопровождающих такое лечение, позволяло рассматривать его как безопасное.

§ 5.3. 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 НПАС 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** терапию (**антипсихотики в сочетании с антидементными препаратами**), 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, $p = 0,018$.

Обращало на себя внимание то, что холинэргическая терапия способствовала значимому сокращению продолжительности именно этих состояний. Такая отчётливая положительная динамика постделириозной тревоги в ответ на коррекцию нейромедиаторного дефицита была сходна с той, которую удавалось наблюдать при лечении психопатологических расстройств в рамках экзогенно-органических реакций у больных молодого возраста, не страдающих слабоумием (О.С. Зайцев, 2011 [22]).

6. Принципы оптимизации лечения психотических и постпсихотических тревожных состояний

§ 5.4. Безопасное купирование и сокращение сроков лечения являются важнейшими задачами клинической практики. Геронтопсихиатры к тому же, обязаны учитывать ограничения, налагаемые возрастными изменениями. На предыдущих стадиях работы было показано, что при индивидуально ориентированной противотревожной терапии при деменциях разного типа преимущество нейролептиков над анксиолитиками довольно очевидно. Кроме того, их комбинация и сочетание с патогенетической терапией открывает дополнительные возможности повышения качества лечения. Опираясь на уже разработанные критерии разграничения разных этапов болезненного эпизода и зная продолжительность тревожных состояний, можно было выявить условия, влияющие на нее. В этой части работы исследовались данные той же группы пациентов, которая была объектом изучения при определении клинических признаков окончания постпсихотических тревожных состояний (§ 3.8).

Сначала была статистически описана продолжительность переходных состояний в общей группе. Здесь 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 следовало учитывать при оценке возможных перспектив противотревожного лечения. К ним были отнесены шесть прогностически благоприятных: наличие этапа купирования психотической тревоги и комплексность лечения (лечение двумя антипсихотиками в минимальных эффективных дозах), патогенетическая терапия (антидементная при НД, вазоактивная при ЦВЗ, сочетание этих двух видов при СД, этиопатогенетическая при делириях), отсутствие признаков БА с ранним началом, соматическое благополучие, делирий при смешанной или васкулярной деменции. Один параметр был расценен, как прогностически неблагоприятный - делирий при СДАТ.

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

На данной стадии разработки Прогностической шкалы требовалось изучить частоту и клиническую значимость каждого из предполагаемых важных

параметров у каждого больного в отдельности, то есть, необходимо было произвести оценку каждого клинического случая с использованием составленного перечня. 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 21 дня, от 21 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 67).

Таблица 67 - 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 БА. Постделириозное переходное тревожное состояние при СДАТ отличалось затяжным течением, при БА с ранним началом выход в ремиссию замедлялся, независимо от вида перенесенного психоза.

Следует признать, что при лечении тревожных состояний при деменциях у лиц старшего возраста применимы, хотя и с оговорками, критерии адекватной динамической психотропной терапии (Авруцкий Г.Я., 1983, [2]), которая предполагала парентеральное введение препарата, оптимизацию дозы до минимальной эффективной, быструю смену препарата. Комбинация препаратов позволяла снизить дозу каждого из них, использовать феномен потенцирования,

что соответствовало данным других исследователей-геронтопсихиатров Сысоева В.П., 2015 [45].

Возможности патогенетической терапии требовали дальнейшего изучения, т.к. наряду с несомненной пользой от сочетания нейролептиков с ингибиторами АХЭС, пока не была ясна роль вазоактивных препаратов и блокатора NMDA-рецепторов мемантина.

В ПШОР также нашёл отражение критерий соматической отягощенности, прогностическое значение которого было изучено на предыдущих стадиях исследования (§ 3.9).

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

Таким образом, что общее клиническое впечатление было решающими при принятии окончательного суждения о роли параметров, ускоряющих или замедляющих выход в ремиссию.

Обобщая эту часть полученных результатов, можно сказать, что адекватно подобранная комбинация нейролептиков, в сочетании с патогенетической терапией во многих случаях ускоряла выход в ремиссию. Соматическая отягощенность и некоторые сопутствующие психические заболевания могли замедлять становление ремиссии. Учёт всех выявленных параметров и суммарная оценка по шкале ПШОР позволяла предварительно оценивать вероятную продолжительность переходного постпсихотического периода.

7. Пробное применение Прогностической шкалы оценки времени становления ремиссии

§ 5.5. Принципы терапии тревоги при деменции (Рекомендации АПА 2007 и 2016 гг.) [65; 465] нуждаются в пересмотре и коррекции, а вопросы лечения тревожных состояний до настоящего времени должным образом не разрабатывались. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой терапия НПР должна подбираться в первую очередь с учетом степени

когнитивного дефицита. При начальной деменции – это психотерапия, копинг-методики, средовые воздействия, противодементная терапия (АХЭС) антидепрессанты (СИОЗС), атипичные антипсихотики и ЭСТ [65]. При умеренной деменции – антипсихотики, антидепрессанты и нормотимики. При глубокой – все перечисленные подходы при учете соотношения риск-польза.

Как можно заметить, несмотря на разделение больных по степени деменции, перечень возможных вмешательств почти одинаков для каждой из групп. Вопросы психофармакотерапии как НПР вообще, так и тревожных состояний в частности, далеки от разрешения. Вследствие этого на практике возникают большие трудности, так как показания и ограничения для применения уже имеющихся препаратов, обладающих отчетливым или в качестве дополнительного, противотревожным эффектом, часто противоречат друг другу. Одно из объяснений такого положения – симптоматологическая нацеленность рекомендаций, которые составлены без учета остроты тревожного состояния.

Проведенные исследования позволили проверить обоснованность некоторых известных принципов терапии тревожных состояний и дополнить их проверенными подходами, сложившимися в рамках клинической практики. Клинико-психопатологический метод позволил выработать перечень условий, от которых зависит эффективность лечения. На основе полученных результатов была разработана ПШОР. Опыт ее применения позволил выработать правила интерпретации оценок, получаемых при тестировании. После этого появилась возможность ориентироваться на общий балл ПШОР, который позволял судить о предполагаемой скорости редукции тревожного возбуждения. При высоком суммарном балле можно было ожидать, что переходное тревожное состояние будет непродолжительным.

На этой стадии исследований предстояло выяснить, насколько интерпретация результатов оценки по этой шкале могла меняться при деменциях разного типа, после психозов разной природы и у больных с разной степенью когнитивного дефицита. Для этого нужно было разработать методику исчисления

ожидаемой продолжительности и оценить вероятность положительного результата прогнозирования.

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. Перечень терапевтических вмешательств, являющихся, по сути, патогенетическим лечением, нуждался в уточнении и расширении в виду многофакторности причин, условий возникновения и развития тревожных состояний. В силу этого, наряду с ингибиторами АХЭС к патогенетически направленной терапии были отнесены меры по нормализации мозговой гемодинамики, дезинтоксикационные мероприятия, антибактериальная терапия. Особое внимание было уделено уточнению характеристик соматической отягощенности, которые были сформулированы ранее (§ 3.6), а также перечню тех особенностей психического статуса и заболевания в целом, которые могли рассматриваться, как прогностически неблагоприятные.

Методологической особенностью данной стадии исследования было то, что помимо дополнительно отобранных **104** больных были протестированы те **38** пациентов (см. § 5.4), анализ которых позволил выделить значимые прогностические параметры и объединить их в рамках указанной шкалы. Для того, чтобы убедиться, насколько предлагаемый подход был объективным, данные тестирования в этой группе в последующем сравнивались с данными, полученными на группе больных, отобранных для тестирования по ПШОР первично и протестированных в случайном порядке (**106** случаев, два из которых в последующем были исключены из анализа из-за недостатка необходимых сведений).

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.

На данной стадии, когда число наблюдений увеличилось втрое, удалось статистически подтвердить различия между тремя группами по каждому из прогностически важных семи параметров.

Для проверки пригодности ПШОР как вспомогательного инструмента прогнозирования срока наступления терапевтической ремиссии требовалось убедиться, что при проведении слепого ретроспективного тестирования случаев с уже известной продолжительностью переходного тревожного состояния, прогнозируемые сроки их завершения с приемлемой точностью совпадали с имевшими место в действительности.

Для этого 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 недели после расчетной даты.

Сначала потребовалось определить порядок перевода баллов ПШОР в количество дней ПТС. Для этого использовались данные 38 пациентов с известной продолжительностью ПТС, описательная статистика которой приведена в § 5.4. Так была высчитана удельная 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 68.

Таблица 68 - Средняя удельная 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) \times 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: $ОБ \times К + 3 = Д$. 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.

Учитывая высокую частоту подтвержденных прогнозов, построенных с помощью ПШОР, можно предполагать, что эта шкала может быть полезным вспомогательным инструментом для оценки вероятной длительности переходного тревожного состояния, но и адекватности проводимой психофармакотерапии.

Проведенное исследование показало, что терапия ПТС должна проводиться с учётом нозологии и вида перенесённого психоза (стратегия и тактика). Выбор терапии в значительной мере должен зависеть от остроты состояния и соответствовать структуре переходного тревожного синдрома.

Подводя итоги, можно сказать, что параметрами, влияющими на время становления терапевтической ремиссии, являются интенсивность терапии, её комплексность и патогенетическая направленность. При прогнозировании сроков становления такой ремиссии необходимо учитывать наличие соматической отягощенности, природу основного заболевания и перенесённого психоза. Суммарный балл по ПШОР коррелирует с продолжительностью переходного тревожного состояния и может использоваться в качестве прогностического критерия. Практическая надежность результатов тестирования с помощью ПШОР

является достаточной (подтвержденный прогноз отмечается более, чем 80% случаев).

Научно-практическое значение полученных результатов

При изучении наиболее характерных психических и соматических признаков тревоги при деменциях разного типа установлено, что в силу разного рода когнитивных нарушений (трудностей вербализации переживаний, речевых расстройств и снижения памяти на текущие события) их клинические проявления отличаются своеобразием, и приемы выявления этих симптомов необходимо модифицировать. Относительно большую значимость имеют данные, получаемые при динамическом наблюдении и осмотре пациента, чем при опросе.

Настроение у этих больных отличается изменчивостью, нестабильностью и почти всегда окрашивается раздражительностью. Это согласуется с позицией тех авторов, которые отмечают неустойчивость настроения/раздражительность как одну из форм тревожного настроения (критерии ГТР DSM-4-TR-4 [200], НАМ-А [260]). Такой подход вполне обоснован, т.к. тревога – это «универсальная реакция организма, направленная на сопротивление и бегство» (Лапин И.П., 1998 [29]), то есть, являет собой быстро меняющееся негативное переживание. Зная общие закономерности диссолюции психической деятельности (в частности, ослабление или утрата сдерживающих механизмов, изменчивость и чрезмерность эмоциональных реакций) можно рассматривать повышенную возбудимость, раздражительность, всегда встречающуюся у этих больных, как наиболее типичную форму тревожного настроения у них.

По мере прогрессирования болезни тревога приобретает конкретные и непосредственные, «объективные» формы. Например, тревожное напряжение все больше проявляется в виде мышечного и все менее осознается как внутреннее. На это указывает повышенный тонус мышц грудной клетки, живота, рук, ног, шеи. Убедиться в том, что это связано с тревогой, можно путем отвлечения внимания больного, когда мышечное напряжение на время исчезает. Другие симптомы тревоги также принимают выявляемую при осмотре форму. Например,

дискомфорт в мочеполовой сфере сменялся жалобами на частые позывы к мочеиспусканию.

Полученные в результате исследования данные позволяют считать, что оценка выраженности и клинической значимости тревоги необходима для квалификации стадии болезненного эпизода, выявления иерархии симптомов и последующей квалификации тревожного синдрома.

Исследование особенностей клиники тревоги показало, что при более выраженном когнитивном дефиците её проявления принимают нетипичную форму. «Малый тревожный синдром», включавший перечисленные симптомы, чаще встречается на начальных стадиях деменции. При выраженном когнитивном дефиците он бывает «большим», то есть отражает характерную для этих случаев, легко возникающую генерализацию тревожного возбуждения с вовлечением в процесс возбуждения двигательной сферы (что проявляется в виде блужданий либо тяжелого двигательного возбуждения), большей амплитудой и частотой колебаний настроения, квалифицируемых как возбудимость, лабильность, раздражительность.

Типы тревожных состояний обусловлены, главным образом, выраженностью тревоги и разделяются на состояния ажитированной тревоги (психотической), постпсихотические тревожные синдромы (подострые) или исчерпываются генерализованной нефиксированной тревогой (состояния неполной ремиссии).

Подострые тревожные состояния возникают вслед за психозами разной природы. При всем многообразии возможных причин этих психозов выявлены только два их вида: делирий или ажитация, возникающая в рамках слабоумливающего процесса и протекающая без помрачения сознания.

Так как эти психозы не были затяжными, развитие после них переходных тревожных состояний можно объяснить рядом причин и условий (в числе прочих), определяющих, по мнению Н.Ф. Шахматова, 1996 [50], клинику психических расстройств в позднем возрасте, таких как «высокая податливость соматическим влияниям, ... тенденция к констелляции неблагоприятных

факторов...» упрощение психопатологических проявлений, уменьшение их масштаба.

Вид психоза в определенной мере зависит от природы ослабляющего процесса, в рамках которого он развивается. Там, где есть признаки цереброваскулярного заболевания, чаще возникают делирии. В случаях мозговой атрофии, протекающей без клинически значимых нарушений мозгового кровообращения, развивается люцидная агитация.

После делирия переходная тревога редуцируется полностью, что можно объяснить, пользуясь терминологией А.А. Портнова, предопределенностью обратного синдромотаксиса, характерного для экзогенно-органических психозов [36]. После люцидной агитации переходное состояние в ряде случаев трансформируется в генерализованную тревогу, которая нередко отмечается при сенильно-атрофическом процессе вне обострений. В этих случаях наблюдаются не столько качественные, сколько количественные различия тревожных состояний.

Обобщая вышесказанное, можно было заключить, что тревожные состояния при деменциях имеют сложную структуру, разделялись на острые (психотические), подострые (переходные) и хронические и могут быть стадиями обострения (эпизода) основного ослабляющего заболевания.

По всей видимости, именно переходные тревожные состояния обуславливают необходимость стационарного лечения этой категории больных, поэтому, практически важно знать клинические признаки их завершения. При построении ближайшего прогноза необходимо учитывать не только структуру этих состояний, но также следует обращать внимание на качественную и количественную их динамику. Это позволяет своевременно учитывать трансформацию большого тревожного синдрома в малый и, следовательно, разграничивать психотический и постпсихотический этапы единого болезненного эпизода, выбирать верную тактику и стратегию терапии.

Изучение возможности психометрической оценки структуры и тяжести тревожных состояний при деменциях разного типа показало, что в качестве

дополнительных вспомогательных инструментов, помимо широко известной NPI, может использоваться ШОТС. С её помощью удастся всесторонне оценить психический статус, общую тяжесть психических нарушений, а также выраженность симптомов, вторичных по отношению к тревоге, симптомов основного заболевания и остаточные постпсихотические явления. При этом можно разграничивать типы тревожных синдромов, оценивать остроту состояния, квалифицировать этап болезненного эпизода, проводить предварительную нозологическую диагностику, ретроспективно квалифицировать перенесённый психоз.

Выявленные наиболее значимые параметры, влияющие на динамику постпсихотических тревожных состояний, следует учитывать при разработке принципов лечебной тактики и стратегии. Выведенные в результате исследования правила оптимизации лечения постпсихотических тревожных состояний, нашли своё отражение в разработанной Прогностической шкале оценки времени становления ремиссии.

Все результаты проведенного исследования являются принципиально новым существенным дополнением теории и практики оценки, ведения и прогнозирования тревожных состояний при деменциях разного типа.

Возможные научно-практические перспективы

Перспективы использования полученных результатов определяются тем, что позволяют усовершенствовать диагностику и лечение тревожных состояний при деменциях разного типа затруднена. В большинстве случаев деменции выявляются на поздних стадиях, когда клиническая картина сформировалась, возникший когнитивный и эмоционально-волевой дефицит необратим, и основным ресурсом в терапевтической работе становится нормализация работы неповрежденных структур. Здесь большую роль играет антидементное лечение, направленное на восполнение нейромедиаторных дефицитов, нейропротекция и эффективная компенсация тревожных состояний. В этом случае практически важным становится профилактика обострений тревоги, эффективное и безопасное лечение психотических эпизодов, рациональное долечивание в сложившихся

условиях. Разработанные правила и принципы позволяют индивидуализировать терапевтические подходы и повысить качество геронтопсихиатрической помощи.

Предполагается, что правильно подобранная противотревожная психотропная терапия при деменциях разного типа не только позволит повысить эффективность и качество противодементной терапии, но также улучшит экономические показатели результатов такого лечения за счет сокращения его сроков, уменьшения косвенных затрат, понижения уровня болезненности среди тех, кто работает с такими больными.

Благодаря результатам проведенного исследования появляются новые перспективы в работе с такими больными:

усовершенствованная методика оценки тревожных состояний позволяет выработать индивидуализированные рекомендации по ведению таких больных;

верная оценка остроты состояния позволяет выбрать адекватную лечебную тактику: купирование, комбинированную или комплексную терапию, или поддерживающее противодементное лечение.

Полученные новые данные о клинико-динамических особенностях постпсихотических тревожных состояний позволят улучшить возможности ретроспективной диагностики, главным образом, нозологической, что облегчит выбор патогенетического лечения.

Использование предлагаемых методов оценки тревожных состояний, позволяет разрабатывать меры терапевтической профилактики возможных обострений.

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, вторичную гипотимию и апатию. В 70% случаев он развивается после делириозной тревожной ажитации.

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

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

6. Психометрическая оценка постпсихотических тревожных состояний при деменциях разного типа должна проводиться с учетом выраженности тревоги, 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, для 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 передо 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 продолжительности переходного тревожного состояния.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACID	The anxiety in cognitive impairment and dementia scales
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease
BPSD	Behavioral And Psychological Symptoms In Dementia
DSM-4-TR	Diagnostical and Statistical Manual – 4th Text Revision,
GADS	Goldberg Scale of Anxiety
GAI	Geriatric Anxiety Inventory
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale - Шкала тревоги Гамильтона
Kahn-Goldfarb Scale	Шкала оценки когнитивных функций Kahn – Goldfarb
MMSE	Mini Mental State Examination – Краткая шкала оценки когнитивных функций
NPI, NPI-NH	Neuropsychiatry Inventory, Neuropsychiatry Inventory Nursing Home -Нейропсихиатрический перечень (для домов-пансионатов)
NRS	The neurobehavioural rating scale
RAID	Rating Anxiety in Dementia – шкала оценки тревоги при деменции
ААП	Атипичный антипсихотик
АПА	Американская психиатрическая ассоциация
АХЭС	Антихолинэстеразные средства, ингибиторы ацетилхолинэстеразы
БА	Болезнь Альцгеймера с ранним или поздним началом
БА-2	Пресенильная деменция альцгеймеровского типа, син. Болезнь Альцгеймера, тип 2
БП	Болезнь Паркинсона
ВД	Васкулярная деменция
ВПА	Высокопотентный антипсихотик
ГТ	Генерализованная нефиксированная тревога
ГТР	Генерализованное тревожное расстройство
Д	Делирий
ДТЛ	Деменции с тельцами Леви
КТ	Компьютерная томография
ЛА	Люцидная житация
ЛТД	Лобно-темпоральная деменция, Болезнь Пика
МИД	мультиинфарктная деменция
МКБ-10	Международная классификация болезней, 10-й пересмотр
МКС	Мягкое когнитивное снижение
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НД	Нейродегенеративные слабоумливающие заболевания

НПА	Низкопотентный антипсихотик
НПАС	Низкопотентный седативный антипсихотик
НПР	Некогнитивные психические расстройства при деменции
ПВТ	Пансионат для ветеранов труда
ПД	Первично-дегенеративные слабоумливающие процессы
ПДЗ	Первично-дегенеративные слабоумливающие заболевания
ПШОР	Прогностическая шкала оценки времени становления ремиссии
СД	Смешанная деменция (болезнь Альцгеймера с ранним или поздним началом, сочетающаяся с цереброваскулярным заболеванием)
СДАТ	Сенильная деменция альцгеймеровского типа (син. Болезнь Альцгеймера с поздним началом)
СИОЗС	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СТА	Синдром тревожной активации
СТИ	Синдром тревожного истощения
ХПЭ	Хлорпромазиновый эквивалент

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербух, Е. С. Расстройства психической деятельности в позднем возрасте / Е. С. Авербух. – Л. : Медицина, 1969. – 286 с.
2. Авруцкий, Г. Я. Лечение психически больных : Руководство для врачей / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. – М. : Медицина, 1981. – 496 с.
3. Амиридин – первый отечественный препарат для лечения болезни Альцгеймера / Э. Ф. Лаврецкая, А. В. Упадышева, Н. Д. Григорьева [и др.]. – Текст : электронный // Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии : материалы II Рос. конф. (Москва, 18-20 окт. 1999 г.) / ФГБНУ НЦ психического здоровья ; под ред. С. И. Гавриловой. – URL: <http://www.psychiatry.ru/lib/1/book/1/chapter/20> (дата обращения: 02.02.2019).
4. Букатина, Е. Е. Клиническое обоснование связи некоторых возрастных особенностей психики пожилых с атрофическим процессом в головном мозге / Е. Е. Букатина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1982. – Т. 82, № 2. – С. 231–236.
5. Букатина, Е. Е. Общее в проявлениях нормального психического старения и сенильной деменции / Е. Е. Букатина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1986. – Т. 86, № 9. – С. 1362–1366.
6. Букатина, Е.Е. Старческое слабоумие, отношение к естественному старению и эндогенным психическим заболеваниям: дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.18/Букатина Елизавета Евгеньевна. – Л., 1987. – 418 с.
7. Букатина, Е. Е. Старческое слабоумие, отношение к естественному старению и эндогенным психическим заболеваниям: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.18/Букатина Елизавета Евгеньевна. – Л., 1987.– 37 с.
8. Букатина, Е. Е. Ранняя диагностика старческого слабоумия, отграничение от психических нарушений при церебральном атеросклерозе и от эндогенных психических заболеваний в позднем возрасте : Метод. рекомендации / Е. Е. Букатина. – М., 1988. – 16 с.

9. Букатина, Е. Е. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа / Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, Е. И. Сокольчик // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 9. – С. 53–58.
10. Букатина, Е. Е. Эффективность амиридина при мультиинфарктной деменции / Е. Е. Букатина, О. Р. Смирнов, И. В. Григорьева // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – Т. 2, № 2. – С. 126–133.
11. Букатина, Е. Е. Шкала оценки психического состояния дементных больных пожилого возраста / Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, О. Р. Смирнов // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – Т. 2, № 4. – С. 29–37.
12. Букатина, Е. Е. Клиническое испытание тиаприда при психических заболеваниях в позднем возрасте / Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, О. Р. Смирнов // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – Т. 4, № 4. – С. 115–119.
13. Букатина, Е. Е. Сопоставление влияния амиридина на мультиинфарктную и сенильную деменцию альцгеймеровского типа / Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, О. Р. Смирнов // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – Т. 4, № 2. – С. 100–105.
14. Букатина, Е. Е. Применение амиридина при слабоумливающих заболеваниях позднего возраста : Пособие для врачей / Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, О. Р. Смирнов. – М., 1995. – 14 с.
15. Букатина, Е. Е. Фармакологическая терапия когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера: достижения и перспективы / Е. Е. Букатина // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997. – Т. 7, № 3. – С. 136–150.
16. Валидность и возможности шкалы оценки психического состояния дементных больных пожилого возраста / Е. Е. Букатина, И. В. Григорьева, Е. И. Сокольчик [и др.] // Материалы XIII съезда психиатров России (Москва, 10-13 окт. 2000 г.) / Рос. о-во психиатров ; отв. ред. В. Н. Краснов. – М., 2000. – С. 154.
17. Василенко, В. Х. Общая методология диагноза / В. Х. Василенко // Пропедевтика внутренних болезней : Учебник для студ. мед. ин-тов / под ред. В.

Х. Василенко, А. Л. Гребнева. – М. : Медицина, 1983. – С. 90–94. – (Учебная литература).

18. Гаврилова, С. И. Современные стратегии патогенетической терапии болезни Альцгеймера / С. И. Гаврилова, Г. А. Жариков // Вестник РАМН. – 2001. – № 7. – С. 13–18.

19. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения, Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. – 2012. – 112 с. – URL: https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/ru/ (дата обращения: 03.02.2019).

20. Динамика уровня функционирования в процессе терапии тиопридом явлений психической спутанности при церебрально-органической патологии в позднем возрасте / Л. С. Круглов, Т. М. Беленцова, В. С. Беленцова, И. В. Горбачев // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 3. – С. 80–84.

21. Жислин, С. Г. Очерки клинической психиатрии / С. Г. Жислин. – М. : Медицина, 1965. – С. 168, 178–179.

22. Зайцев, О. С. Психопатология тяжёлой черепно-мозговой травмы / О. С. Зайцев. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 336 с.

23. Зайцева, З. Н. Герменевтика М. Хайдеггера и медицина / З. Н. Зайцева // Философия и медицина (историко-философский процесс и теоретические проблемы медицины) / под общ. ред. А. М. Анохина. – М., 1989. – С. 153–168.

24. Клиническая психопатология / [А. В. Снежневский, М. Е. Вартамян, К. К. Монахов [и др.] // Руководство по психиатрии : в 2-х т. / под ред. А. В. Снежневского. – М. : Медицина, 1983. – Т. 1. – С. 82.

25. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / под ред. В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича. – М. : Моск. НИИ психиатрии, 1999. – 224 с.

26. Колпащиков, И. Н. Состояния спутанности у больных пожилого и старческого возраста: современное состояние проблемы / И. Н. Колпащиков // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. – № 3. – С. 31–39.

27. Колыхалов, И. В. Лечение поведенческих и психотических симптомов деменции во внебольничных условиях : Метод. рекомендации / И. В. Колыхалов. – М., 2012. – 43 с.
28. Колыхалов, И. В. Некогнитивные психические расстройства при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, клиничко-психопатологические, прогностические и терапевтические аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук 14.01.06/ Колыхалов Игорь Владимирович. – М., 2017. – 47 с.
29. Лапин, И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакотерапии / И. П. Лапин // Тревога и обсессии / под. ред. А. Б. Смулевича. – М., 1998. – С. 12–20.
30. Локшина, А. Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений / А. Б. Локшина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 1. – С. 54–60.
31. Малин, Д. И. Побочное действие психотропных средств / Д. И. Малин. – М. : Вуз. книга, 2000. – 208 с.
32. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств : МКБ-10/УСД-10 : Клинич. описания и указания по диагностике / ВОЗ ; пер. на рус. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. – СПб. : Адис, 1994. – 303 с.
33. Мосолов, С. Н. Основы психофармакотерапии / С. Н. Мосолов. – М. : Восток, 1996. – 288 с.
34. Наследов, А. Д. IBM SPSS 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. – СПб. : Питер, 2013. – 416 с.
35. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера / С. И. Гаврилова, Я. Б. Калын, И. В. Колыхалов [и др.] // Психиатрия. – 2005. – № 2. – С. 39–47.
36. Портнов, А. А. Общая психопатология / А. А. Портнов. – М. : Медицина, 2004. – 272 с.

37. Рисполепт в терапии некогнитивных симптомов болезни Альцгеймера / И. В. Колыхалов, Н. Д. Селезнева, Я. Б. Калын, С. И. Гаврилова // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2002. – Т. 4, № 6. – С. 226–230.
38. Селезнева, Н. Д. Терапия деменции при болезни Альцгеймера : автореф. дис. ... д-ра мед. наук 14.00.18/Селезнева Наталья Дмитриевна. – М., 2002. – 32 с.
39. Селигманн, Р. Демографический переход: какие уроки может извлечь Россия из опыта других стран / Р. Селигман. – Текст : электронный // Коммерсантъ. – 2020. – № 26. – 13 февр. – URL: <https://www.vsemirnyjbank.org/ru/news/opinion/2020/02/13/demographic-transition-what-russia-can-learn-from-other-countries> (дата обращения: 04.04.2020).
40. Сероквель в лечении психотических и поведенческих симптомов болезни Альцгеймера / И. В. Колыхалов, Я. Б. Калын, Н. Д. Селезнева, С. И. Гаврилова // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2002. – Т. 4, № 6. – С. 218–222.
41. Сиденкова, А. П. Психосоциальная модель поздних деменций : автореф. дис. ... д-ра мед наук 14.01.06/Сиденкова Алена Петровна. – Екатеринбург. – 2010. – 44 с.
42. Смирнов, О. Р. Клиника деменций позднего возраста / О. Р. Смирнов // Очерки клинической нейропсихиатрии / О. Р. Смирнов ; под ред. И. В. Доровских [и др.]. – М. : Граница, 2010. – С. 112–136.
43. Смирнов, О. Р. О структуре одного из осевых психопатологических расстройств при мультиинфарктной деменции / О. Р. Смирнов // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – Т. 2, № 1. – С. 22–27.
44. Старостина, Е. Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике / Е. Г. Старостина // РМЖ. Неврология. Психиатрия. – 2004. – Т. 12, № 22. – С. 1277–1284.
45. Сысоева, В. П. Тревожные состояния в пожилом возрасте : дис. ... канд. мед. наук 14.01.06/ Сысоева Вероника Петровна – М., 2015. – 199 с.

46. Тиганов, А. С. Симптоматические психозы / А. С. Тиганов // Руководство по психиатрии : в 2-х т. / под ред. А. В. Снежневского. – М. : Медицина, 1983. – Т. 2. – С. 233–234.
47. Тищенко, П. Д. Рациональный смысл герменевтического понимания болезни (проблемы герменевтики в Гарвардской медицинской школе) / П. Д. Тищенко // Философия и медицина (историко-философский процесс и теоретические проблемы медицины) / под общ. ред. А. М. Анохина. – М., 1989. – С. 180–190.
48. Фауст, С. Психические расстройства после черепно-мозговых травм / С. Фауст // Клиническая психиатрия / под ред. Г. Груле [и др.]. – М. : Медицина, 1967. – С. 351.
49. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, С. П. Голицина [и др.]. – М. : Человек и лекарство, 2013. – Вып. XIV. – 995 с.
50. Шахматов, Н. Ф. Психическое старение / Н. Ф. Шахматов. – М. : Медицина, 1996. – С. 129–135.
51. Штернберг, Э. Я. Геронтологическая психиатрия / Э. Я. Штернберг. – М. : Медицина, 1977. – С. 91–92.
52. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease / D. L. Sultzer, H. S. Levin, M. E. Mahler [et al.] // The American journal of psychiatry. – 1993. – Vol. 150, № 12. – P. 1806–1812.
53. A current review of olanzapine's safety in the geriatric patient: from pre-clinical pharmacology to clinical data / J. S. Kennedy, F. P. Bymaster, L. Schuh [et al.] // International journal of geriatric psychiatry. – 2001. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. S33–S61.
54. A longitudinal evaluation of behavioural and psychological symptoms of probable Alzheimer's disease / A. Eustace, R. Coen, C. Walsh [et al.] // International journal of geriatric psychiatry. – 2002. – Vol. 17, № 10. – P. 968–973.

55. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease / M. H. Breitve, M. J. Hynninen, K. Brønnick [et al.] // *Alzheimer's research and therapy*. – 2016. – Vol. 8, № 3.
56. A portable autonomous multisensory intervention device (PAMID) for early detection of anxiety and agitation in patients with cognitive impairments / S. Rajasekaran, C. Luteran, H. Qu, C. Riley-Doucet // *Conference proceedings*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 4733–4736.
57. A questionnaire investigation of anxiety and depression in early dementia / K. Wands, H. Merskey, V. C. Hachinski [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1990. – Vol. 38, № 5. – P. 535–538.
58. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care / C. G. Lyketsos, L. Lindell Veiel, A. Baker, C. Steele // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1999. – Vol. 14, № 7. – P. 520–525.
59. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease / D. J. Hart, D. Craig, S. A. Compton [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2003. – Vol. 18, № 11. – P. 1037–1042.
60. Aarsland, D. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease / D. Aarsland, J. L. Cummings, J. P. Larsen // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 184–191.
61. ADCS Prevention Instrument Project: behavioral measures in primary prevention trials / J. L. Cummings, R. Raman, K. Ernstom [et al.] // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2006. – Vol. 20, № 4, Suppl. 3. – P. S147–S151.
62. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria / Z. Ismail, J. Gatchel, D. R. Bateman [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 185–196.
63. Aharon-Peretz, J. Behavioral differences between white matter lacunar dementia and Alzheimer's disease: a comparison on the neuropsychiatric inventory

/ J. Aharon-Peretz, D. Kliot, R. Tomer // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2000. – Vol. 11, № 5. – P. 294–298.

64. Almeida, O. P. Perception of cognitive deficits and behavior disorders in patients with Alzheimer's disease / O. P. Almeida, E. I. Crocco // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2000. – Vol. 58, № 2A. – P. 292–299.

65. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition / P. V. Rabins, D. Blacker, B. W. Rovner [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 2007. – Vol. 164, № 12, Suppl. – P. 5–56.

66. Amisulpride in the treatment of behavioural disturbances among patients with moderate to severe Alzheimer's disease / M. Mauri, A. Manciola, V. Rebecchi [et al.] // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2006. – Vol. 114, № 2. – P. 97–101.

67. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients / E. B. Boeker, K. Ram, J. E. Klopotoska [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. – 2015. – Vol. 79, № 4. – P. 548–557.

68. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia / S. M. Dyer, S. L. Harrison, K. Laver [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 295–309.

69. Andersen, F. Shouting by elderly patients with dementia / F. Andersen, A. P. Lysgaard // *Ugeskrift for læger*. – 1989. – Vol. 151, № 50. – P. 3394–3395.

70. Anderson, K. E. Behavioral symptoms associated with Huntington's disease / K. E. Anderson, F. J. Marshall // *Advances in neurology*. – 2005. – Vol. 96. – P. 197–208.

71. Anticonvulsants in agitation and behavior disorders in demented subjects. Report of 8 cases / H. Fahs, G. Potiron, J. L. Senon, E. Perivier // *L'Encéphale*. – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 169–174.

72. Antipsychotic prescription amongst hospitalized patients with dementia / P. Gallagher, D. Curtin, A de Siún [et al.] // *QJM*. – 2016. – Vol. 109, № 9. – P. 589–593.

73. Anxiety and Alzheimer's disease / L. Ferretti, S. M. McCurry, R. Logsdon [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 52–58.
74. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment / D. Gallagher, R. Coen, D. Kilroy [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 166–172.
75. Anxiety and nighttime behavioral disturbances. Awakenings in patients with Alzheimer's disease / S. M. McCurry, L. E. Gibbons, R. G. Logsdon, L. Teri // *Journal of gerontological nursing*. – 2004. – Vol. 30, № 1. – P. 12–20.
76. Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease / H. Hashimoto, L. Monserratt, P. Nguyen [et al.] // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 521–528.
77. Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis / B. Gulpers, I. Ramakers, R. Hamel [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2016. – Vol. 24, № 10. – P. 823–842.
78. Anxiety disorders after stroke: results from the Perth Community Stroke Study / P. W. Burvill, G. A. Johnson, K. D. Jamrozik [et al.] // *The British journal of psychiatry*. – 1995. – Vol. 166, № 3. – P. 328–332.
79. Anxiety disorders in nursing homes: a literature review of prevalence, course and risk indicators / M. Smalbrugge, A. M. Pot, K. Jongenelis [et al.] // *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*. – 2003. – Vol. 34, № 5. – P. 215–221.
80. Anxiety in Alzheimer's disease: prevalence, and comorbidity / L. Teri, L. E. Ferretti, L. E. Gibbons [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. – 1999. – Vol. 54, № 7. – P. M348–M352.
81. Anxiety in dementia: a critical review / P. J. Seignourel, M. E. Kunik, L. Snow [et al.] // *Clinical psychology review*. – 2008. – Vol. 28, № 7. – P. 1071–1082.
82. Anxiety is not associated with the risk of dementia or cognitive decline: the Rotterdam study / R. F. de Bruijn, N. Direk, S. S. Mirza [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2014. – Vol. 22, № 12. – P. 1382–1390.

83. Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in subjects with mild cognitive impairment / I. A. Ramakers, F. R. Verhey, P. Scheltens [et al.] // *Psychological medicine*. – 2013. – Vol. 43, № 5. – P. 911–920.
84. Anxiety symptoms among assisted living residents: implications of the "no difference" finding for participants with and without dementia / M. Smith, Q. M. Samus, C. Steele [et al.] // *Research in gerontological nursing*. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 97–104.
85. Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women / A. M. Kassem, M. Ganguli, K. Yaffe [et al.] // *Aging and mental health*. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 474–482.
86. Anxiety symptoms in mild cognitive impairment / L. Rozzini, B. V. Chilovi, M. Peli [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 300–305.
87. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations / C. Ballard, D. Neill, J. O'Brien [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2000. – Vol. 59, № 2. – P. 97–106.
88. Apolipoprotein E genotype influences presence and severity of delusions and aggressive behavior in Alzheimer disease / W. M. van der Flier, S. Staekenborg, Y. A. Pijnenburg [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 42–46.
89. Arran, N. J. Illness perceptions, coping styles and psychological distress in adults with Huntington's disease / N. J. Arran, D. Craufurd, J. Simpson // *Psychology, health, and medicine*. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 169–179.
90. Asada, T. Predictors of severity of behavioral disturbance among community-dwelling elderly individuals with Alzheimer's disease: a 6-year follow-up study / T. Asada, T. Motonaga, T. Kinoshita // *Psychiatry and clinical neurosciences*. – 2000. – Vol. 54, № 6. – P. 673–677.
91. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale / D. I. Kaufer, J. L. Cummings,

D. Christine [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1998. – Vol. 46, № 2. – P. 210–215.

92. Assessment of anxiety in dementia: an investigation into the association of different methods of measurement / L. E. Gibbons, L. Teri, R. G. Logsdon, S. M. McCurry // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 202–208.

93. Assessment of behavioral and affective symptoms in Alzheimer's disease / M. B. Patterson, A. H. Schnell, R. J. Martin [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 1990. – Vol. 3, № 1. – P. 21–30.

94. Atypical neuroleptics as a treatment of agitation and anxiety in Alzheimer's disease: risks or benefits / R. Moretti, P. Torre, R. M. Antonello, G. Pizzolato // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2006. – Vol. 6, № 5. – P. 705–710.

95. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study / P. Aalten, E. van Valen, M. E. de Vugt [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 3–17.

96. Awareness in dementia: a review of clinical correlates / P. Aalten, E. van Valen, L. Clare [et al.] // *Aging and mental health*. – 2005. – Vol. 9, № 5. – P. 414–422.

97. Ballard, C. Anxiety disorders in dementia sufferers / C. Ballard, A. Boyle, C. Bowler // *International Journal of geriatric psychiatry*. – 1996. – Vol. 11, № 11. – P. 987–990.

98. Banazak, D. A. Difficult dementia: six steps to control problem behaviors / D. A. Banazak // *Geriatrics*. – 1996. – Vol. 51, № 2. – P. 36–42.

99. Barquilla Ávila, C. Therapeutic massage on behavioral disturbances of elderly patients with dementia / C. Barquilla Ávila, J. Rodríguez-Mansilla // *Atencion primaria*. – 2015. – Vol. 47, № 10. – P. 626–635.

100. Bassett, S. S. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study / S. S. Bassett, M. F. Folstein // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 1993. – Vol. 6, № 2. – P. 105–111.

101. Bazin, N. Alzheimer type dementia: is early diagnosis significant? / N. Bazin, P. Fremont // *Presse médicale*. – 2000. – Vol. 29, № 15. – P. 871–875.

102. Beaudreau, S. A. Late-life anxiety and cognitive impairment: a review / S. A. Beaudreau, R. O'Hara // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2008. – Vol. 16, № 10. – P. 790–803.
103. Becker, D. Psychopathology in dementia / D. Becker, G. Ben Amitay, R. Mester // *The Israel journal of psychiatry and related sciences*. – 1997. – Vol. 34, № 2. – P. 98–107.
104. Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia / M. J. Chiu, T. F. Chen, P. K. Yip [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2006. – Vol. 105, № 7. – P. 556–562.
105. Behavioral alterations and vascular dementia / R. Moretti, P. Torre, R. M. Antonello, G. Cazzato // *The neurologist*. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 43–47.
106. Behavioral and psychologic symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL.FR study / M. Benoit, P. Staccini, P. Brocker [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2003. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 319s–324s.
107. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion / M. Benoit, I. Dygai, O. Migneco [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 1999. – Vol. 10, № 6. – P. 511–517.
108. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease / M. Piccininni, A. Di Carlo, M. Baldereschi [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2005. – Vol. 19, № 5-6. – P. 276–281.
109. Behavioral changes associated with different apolipoprotein E genotypes in dementia / R. Cacabelos, B. Rodriguez, C. Carrera [et al.] // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 1997. – Vol. 11, Suppl. 4. – P. S27–S34.
110. Behavioral disturbances and pharmacological treatment of patients with dementia in family caregiving: a 2-year follow-up / S. Elmstahl, I. Stenberg, L. Annerstedt, B. Ingvad // *International psychogeriatrics*. – 1998. – Vol. 10, № 3. – P. 239–252.

111. Behavioral disturbances in geropsychiatric inpatients across dementia types / M. E. Kunik, J. C. Huffman, N. Bharani [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2000. – Vol. 13, № 1. – P. 49–52.
112. Behavioral disturbances, not cognitive deterioration, are associated with altered food selection in seniors with Alzheimer's disease / C. E. Greenwood, C. Tam, M. Chan [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. – 2005. – Vol. 60, № 4. – P. 499–505.
113. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory / P. Aalten, M. E. de Vugt, R. Lousberg [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2003. – Vol. 15, № 2. – P. 99–105.
114. Behavioral profile of Alzheimer's disease in Chinese elderly – a validation study of the Chinese version of the Alzheimer's disease behavioral pathology rating scale / L. C. Lam, W. K. Tang, V. Leung, H. F. Chiu // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2001. – Vol. 16, № 4. – P. 368–373.
115. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates / G. B. Frisoni, L. Rozzini, A. Gozzetti [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 1999. – Vol. 10, № 2. – P. 130–138.
116. Behavioral, psychological and physical symptoms in group homes for older adults with dementia / J. Onishi, Y. Suzuki, H. Umegaki [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 75–86.
117. Behaviour changes in dementia. 2: Are there behavioural syndromes? / T. Hope, J. Keene, C. Fairburn [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1997. – Vol. 12, № 11. – P. 1074–1078.
118. Behavioural disorders in Alzheimer's disease. Data from a populational study / M. de Toledo, F. Bermejo-Pareja, S. Vega-Quiroga, D. Munoz-Garcia // *Revista de neurologia*. – 2004. – Vol. 38, № 10. – P. 901–905.
119. Behavioural pathology in Alzheimer's disease with special reference to apolipoprotein E genotype / T. Gabryelewicz, D. Religa, M. Styczynska [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 208–212.

120. Bidzan, M. Neurobehavioral manifestation in early period of Alzheimer disease and vascular dementia / M. Bidzan, L. Bidzan // *Psychiatria polska*. – 2014. – Vol. 48, № 2. – P. 319–330.
121. Birkhofer, A. Heart and brain – the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability / A. Birkhofer, G. Schmidt, H. Forstl // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2005. – Vol. 73, № 4. – P. 192–205.
122. Birks, J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia / J. Birks, E. V. Grimley, M. Van Dongen // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2002. – Vol. 4, CD003120.
123. Birks, J. Selegiline for Alzheimer's disease / J. Birks, L. Flicker // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2003. – Vol. 1, CD000442.
124. Bohlken, J. High prevalence of antipsychotic medication use in dementia patients in german neuropsychiatric practices / J. Bohlken, A. Booker, K. Kostev // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2017. – Vol. 85, № 6. – P. 345–351.
125. Borroni, B. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment / B. Borroni, C. Agosti, A. Padovani // *Archives of gerontology and geriatrics*. – 2008. – Vol. 46, № 1. – P. 101–106.
126. Borson, S. Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's disease / S. Borson, M. A. Raskind // *Neurology*. – 1997. – Vol. 48, № 5, Suppl. 6. – P. S17–S24.
127. Brief objective measures for the determination of mental status in the aged / R. L. Kahn, A. I. Goldfarb, M. Pollack, A. Peck // *The American journal of psychiatry*. – 1960. – Vol. 117. – P. 326–328.
128. Brown, R. G. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease / R. G. Brown, B. MacCarthy // *Psychological medicine*. – 1990. – Vol. 20, № 1. – P. 77–87.
129. Bungener, C. Affective disturbances in Alzheimer's disease / C. Bungener, R. Jouvent, C. Derouesne // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1996. – Vol. 44, № 9. – P. 1066–1071.

130. Burn, D. J. Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease / D. J. Burn, I. G. McKeith // *Movement disorders*. – 2003. – Vol. 18, Suppl. 6. – P. S72–S79.
131. Caregiver burden and prevalence of depression, anxiety and sleep disturbances in alzheimer's disease caregivers in China / S. Liu, C. Li, Z. Shi [et al.] // *Journal of clinical nursing*. – 2017. – Vol. 26, № 9-10. – P. 1291–1300.
132. Caron, W. Family boundary ambiguity predicts Alzheimer's outcomes / W. Caron, P. Boss, J. Mortimer // *Psychiatry*. – 1999. – Vol. 62, № 4. – P. 347–356.
133. Case-controlled study of nursing home residents referred for treatment of vocally disruptive behavior / B. Draper, J. Snowdon, S. Meares [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2000. – Vol. 12, № 3. – P. 333–344.
134. Cazas, A. Psychiatrists and Alzheimer's disease / A. Cazas, E. Flame, D. Ginestet // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 1989. – Vol. 43, № 7. – P. 501–504.
135. Cerebral blood flow in dementia / V. C. Hachinski, L. D. Iliff, E. Zilhka [et al.] // *Archives of neurology*. – 1975. – Vol. 32, № 9. – P. 632–637.
136. Characterisation and prevalence of the psychological and behavioural symptoms in patients with dementia / S. López-Pousa, J. Vilalta-Franch, J. Garre-Olmo [et al.] // *Revista de neurologia*. – 2007. – Vol. 45, № 11. – P. 683–688.
137. Characterization of depression in Alzheimer's disease by the CERAD Behavior Rating Scale for Dementia (BRSD) / M. R. Jacobs, M. E. Strauss, M. B. Patterson, J. L. Mack // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 1998. – Vol. 6, № 1. – P. 53–58.
138. Chemotherapy in Alzheimer's disease. Retrospective study in a specialized hospital center / M. C. Andrieu, G. Allegre, N. Poisson [et al.] // *Encephale*. – 1994. – Vol. 20, № 4. – P. 437–444.
139. Chen, J. C. Stage-specific prevalence of behavioral symptoms in Alzheimer's disease in a multi-ethnic community sample / J. C. Chen, S. Borson, J. M. Scanlan // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 123–133.

140. Cheston, R. Group psychotherapy and people with dementia / R. Cheston, K. Jones, J. Gilliard // *Aging and mental health*. – 2003. – Vol. 7, № 6. – P. 452–461.
141. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia / S. L. Minger, M. M. Esiri, B. McDonald [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 10. – P. 1460–1467.
142. Chou, K. R. Assaultive behavior in geriatric patients / K. R. Chou, M. J. Kaas, M. F. Richie // *Journal of gerontological nursing*. – 1996. – Vol. 22, № 11. – P. 30–38.
143. Chou, Y. C. Application of individual reminiscence therapy to decrease anxiety in an elderly woman with dementia / Y. C. Chou, Y. H. Lan, S. Y. Chao // *Hu li za zhi. The journal of nursing*. – 2008. – Vol. 55, № 4. – P. 105–110.
144. Class, C. A. Optimal management of behavioural disorders associated with dementia / C. A. Class, L. Schneider, M. R. Farlow // *Drugs and aging*. – 1997. – Vol. 10, № 2. – P. 95–106.
145. Classification of neuropsychiatric symptoms requiring antipsychotic treatment in patients with Alzheimer's disease: analysis of the CATIE-AD study / T. Nagata, S. Shinagawa, S. Nakajima [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. – 2016. – Vol. 50, № 3. – P. 839–845.
146. Clément, J. P. Psychiatric disorders in non demented elderly people / J. P. Clément, J. M. Leger // *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. – 2006. – Vol. 190, № 6. – P. 1175–1185.
147. Clinical and economic factors in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia / M. E. Hemels, K. L. Lanctot, M. Iskedjian, T. R. Einarson // *Drugs and aging*. – 2001. – Vol. 18, № 7. – P. 527–550.
148. Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey / R. M. Clarnette, O. P. Almeida, H. Forstl [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 168–174.
149. Clinical diagnosis of Alzheimer`s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task

Force on Alzheimer`s disease / G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein [et al.] // *Neurology*. – 1984. – Vol. 34, № 7. – P. 939–944.

150. Clinical experience with risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia / M. L. Onor, M. Saina, M. Trevisiol [et al.] // *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. – 2007. – Vol. 31, № 1. – P. 205–209.

151. Clinical profile of delirium in older patients / O. Sandberg, Y. Gustafson, B. Brännström, G. Bucht // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1999. – Vol. 47, № 11. – P. 1300–1306.

152. Cognitive behavior therapy for anxiety in people with dementia: a clinician guideline for a person-centered approach / G. Charlesworth, S. Sadek, A. Schepers, A. Spector // *Behavior modification*. – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 390–412.

153. Cognitive rehabilitation as a component of early intervention in Alzheimer's disease: a single case study / L. Clare, B. A. Wilson, G. Carter, J. R. Hodges // *Aging and mental health*. – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 15–21.

154. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study / C. M. Bottino, I. A. Carvalho, A. M. Alvarez [et al.] // *Clinical rehabilitation*. – 2005. – Vol. 19, № 8. – P. 861–869

155. Cognitive-behavioural therapy for anxiety in dementia: pilot randomised controlled trial / A. Spector, G. Charlesworth, M. King [et al.] // *The British journal of psychiatry*. – 2015. – Vol. 206, № 6. – P. 509–516.

156. Cohen-Mansfield, J. Longitudinal changes in behavioral problems in old age: a study in an adult day care population / J. Cohen-Mansfield, P. Werner // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. M65–M71.

157. Comparing the effects of multisensory stimulation and individualized music sessions on elderly people with severe dementia: a randomized controlled trial / A. Sánchez, A. Maseda, M. P. Marante-Moar [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2016. – Vol. 52, № 1. – P. 303–315.

158. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia / K. M. Meehan, H. Wang, S. R. David [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 494–504.
159. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate / L. L. Davis, W. Ryan, B. Adinoff, F. J. Petty // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 20, № 1, Suppl. 1. – P. 1S–17S.
160. Concordance between direct observation and staff rating of behavior in nursing home residents with Alzheimer's disease / J. J. McCann, D. W. Gilley, L. E. Hebert [et al.] // *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. – 1997. – Vol. 52, № 2. – P. 63–72.
161. Concordance of self- and proxy-rated worry and anxiety symptoms in older adults with dementia / A. Bradford, G. A. Brenes, R. A. Robinson [et al.] // *Journal of anxiety disorders*. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 125–130.
162. Contribution of psychosis and depression to behavioral disturbances in geropsychiatric inpatients with dementia / M. E. Kunik, A. L. Snow-Turek, N. Iqbal [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. – 1999. – Vol. 54, № 3. – P. M157–M161.
163. Controlled withdrawal of selective serotonin reuptake inhibitor drugs in elderly patients in nursing homes with no indication of depression / J. Ulfvarson, J. Adami, R. Wredling [et al.] // *European journal of clinical pharmacology*. – 2003. – Vol. 59, № 10. – P. 735–740.
164. Cooper, J. P. Buspirone for anxiety and agitation in dementia / J. P. Cooper // *Journal of psychiatry and neuroscience*. – 2003. – Vol. 28, № 6. – P. 469.
165. Corbo, J. M. Galantamine-associated nightmares and anxiety / J. M. Corbo, J. N. Brown, J. M. Moss // *The Consultant pharmacist*. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 243–246.
166. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease / K. Tagai, T. Nagata, S. Shinagawa [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2014. – Vol. 38, № 3-4. – P. 153–160.

167. Cortical correlates of affective syndrome in dementia due to Alzheimer's disease / T. T. Hayata, F. P. Bergo, T. J. Rezende [et al.] // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2015. – Vol. 73, № 7. – P. 553–560.
168. Craufurd, D. Behavioral changes in Huntington Disease / D. Craufurd, J. C. Thompson, J. S. Snowden // *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 219–226.
169. Cummings, J. L. Assessment of treatment-associated changes in behavior and cholinergic therapy of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease / J. L. Cummings, D. L. Masterman // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, Suppl. 13. – P. 23–30.
170. Cummings, J. L. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds / J. L. Cummings // *The American journal of psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, № 1. – P. 4–15.
171. Cummings, J. L. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited / J. L. Cummings, D. Kaufer // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47, № 4. – P. 876–883.
172. Cummings, J. L. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease / J. L. Cummings, C. Back // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 1998. – Vol. 6, № 2, Suppl. 1. – P. S64–S78.
173. Dale, M. Anxiety in Huntington's disease / M. Dale, E. van Duijn // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 262–271.
174. Daniel, D. G. Antipsychotic treatment of psychosis and agitation in the elderly / D. G. Daniel // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, Suppl. 14. – P. 49–52.
175. Davis, J. M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs / J. M. Davis // *Journal of psychiatric research*. – 1974. – Vol. 11. – P. 65–69.
176. Dawson, D. V. Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with Alzheimer disease / D. V. Dawson, K. A. Welsh-Bohmer, I. C.

Siegler // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 11–19.

177. de Rijk, C. Prevalence of mental disorders in persons with Parkinson's disease / C. de Rijk, R. V. Bijl // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. – 1998. – Vol. 142, № 1. – P. 27–31.

178. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type / C. Derouesné, S. Thibault, S. Lagha-Pierucci [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1999. – Vol. 14, № 12. – P. 1019–1030.

179. Delirium in geropsychiatric patients: patient characteristics and treatment outcomes / S. B. McGee, C. A. Orengo, M. E. Kunik [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 1997. – Vol. 10, № 1. – P. 7–10.

180. Dementia and cognitive impairment in the oldest old in the community. Prevalence and comorbidity / M. M. Fichter, I. Meller, H. Schroppel, R. Steinkirchner // *The British journal of psychiatry*. – 1995. – Vol. 166, № 5. – P. 621–629.

181. Dementia and response to pain in the elderly / F. L. Porter, K. M. Malhotra, C. M. Wolf [et al.] // *Pain*. – 1996. – Vol. 68, № 2-3. – P. 413–421.

182. Dementia with lewy bodies: findings from an international multicentre study / T. Del Ser, I. McKeith, R. Anand [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2000. – Vol. 15, № 11. – P. 1034–1045.

183. Dementia with Lewy bodies; 2 patients with exacerbation due to an atypical antipsychotic, but with a favorable response to the cholinesterase inhibitor rivastigmine / P. Aalten, M. E. de Vugt, R. Lousberg [et al.] // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. – 2003. – Vol. 147, № 1. – P. 32–35.

184. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline / L. M. Bjerre, B. Farrell, M. Hogel [et al.] // *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. – 2018. – Vol. 64, № 1. – P. 17–27.

185. Depression and Alzheimer's disease: symptom or comorbidity? / R. Moretti, P. Torre, R. M. Antonello [et al.] // *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. – 2002. – Vol. 17, № 6. – P. 338–344.

186. Depression and anxiety levels increase chronic musculoskeletal pain in patients with Alzheimer's disease / M. Tsatali, V. Papaliagkas, D. Damigos [et al.] // *Current Alzheimer research*. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 574–579.
187. Depression and generalized anxiety disorder: co-occurrence and longitudinal patterns in elderly patients / R. A. Schoevers, D. J. Deeg, W. van Tilburg, A. T. Beekman // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 31–39.
188. Derouesné, C. Non-drug management of Alzheimer's disease / C. Derouesné, V. Baudouin-Madec, I. Kerromes // *La Revue du praticien*. – 1998. – Vol. 48, № 17. – P. 1918–1922.
189. DeSantis, J. Geropsychiatric restraint use / J. DeSantis, S. Engberg, J. Rogers // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1997. – Vol. 45, № 12. – P. 1515–1518.
190. Descriptive study of behavioural disorders in mild cognitive impairment / M. Baquero, R. Blasco, A. Campos-Garcia [et al.] // *Revista de neurologia*. – 2004. – Vol. 38, № 4. – P. 323–336.
191. Detecting anxiety and depression in general medical settings / D. Goldberg, K. Bridges, P. Duncan-Jones, D. Grayson // *British medical journal*. – 1988. – Vol. 297, № 6653. – P. 897–899.
192. Determinants for the use of psychotropics among nursing home residents / L. Sorensen, A. Foldspang, N. C. Gulmann, P. Munk-Jorgensen // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 147–154.
193. Devanand, D. P. Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease / D. P. Devanand // *Geriatrics*. – 1997. – Vol. 52, Suppl. 2. – P. S37–S39.
194. Devanand, D. P. Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease / D. P. Devanand // *Geriatrics*. – 1997. – Vol. 52, Suppl. 2. – P. S37–S39.

195. Devanand, D. P. The interrelations between psychosis, behavioral disturbance, and depression in Alzheimer disease / D. P. Devanand // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 1999. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. S3–S8.
196. Development and preliminary evaluation of the anxiety in cognitive impairment and dementia (ACID) scales / L. A. Gerolimos, C. M. Ciliberti, J. J. Gregg [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2015. – Vol. 27, № 11. – P. 1825–1838.
197. Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory / N. A. Pachana, G. J. Byrne, H. Siddle [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 103–114.
198. Diagnosis and therapy of behavior disorders in dementia / C. Hock, A. Wettstein, P. Giannakopoulos [et al.] // *Praxis*. – 2000. – Vol. 89, № 46. – P. 1907–1913.
199. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia / D. B. Hogan, P. Bailey, S. Black [et al.] // *CMAJ*. – 2008. – Vol. 179, № 10. – P. 1019–1026.
200. Diagnostic and statistic manual of mental disorders / American Psychiatric Association. – 4th ed., rev. – Washington, DC, 2000. – P. 472–476.
201. Diagnostic approach to the confused elderly patient / D. V. Espino, A. C. Jules-Bradley, C. L. Johnston, C. P. Mouton // *American family physician*. – 1998. – Vol. 57, № 6. – P. 1358–1366.
202. Diefenbach, G. J. Geriatric anxiety inventory: factor structure and associations with cognitive status / G. J. Diefenbach, L. B. Bragdon, K. Blank // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2014. – Vol. 22, № 12. – P. 1418–1426.
203. Differences in anxiety among patients with early- versus late-onset Alzheimer's disease / N. C. Kaiser, L. J. Liang, R. J. Melrose [et al.] // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 73–80.
204. Differences in the behavioral and psychological symptoms between Alzheimer's disease and vascular dementia: are the different pharmacologic treatment

strategies justifiable? / J. M. Kim, D. Lyons, I. S. Shin, J. S. Yoon // *Human psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 215–220.

205. Disability in geriatric depression / G. S. Alexopoulos, C. Vrontou, T. Kakuma [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, № 7. – P. 877–885.

206. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment / H. Allain, P. H. Dautzenberg, K. Maurer [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 148, № 4. – P. 361–366.

207. Doyon, J. The frequent screams / J. Doyon, H. Lazure, L. Levesque // *The Canadian nurse*. – 1993. – Vol. 89, № 6. – P. 42–44.

208. Drageset, J. Anxiety and depression among nursing home residents without cognitive impairment / J. Drageset, G. E. Eide, A. H. Ranhoff // *Scandinavian journal of caring sciences*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 872–881.

209. Dubois, B. The mental state of parkinsonian patients / B. Dubois // *La Revue du praticien*. – 1989. – Vol. 39, № 8. – P. 658–661.

210. Effectiveness of a continuum of care using brief and partial hospitalization for agitated dementia patients / J. E. Mintzer, C. Colenda, L. R. Waid [et al.] // *Psychiatric services*. – 1997. – Vol. 48, № 11. – P. 1435–1439.

211. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients / M. F. Weiner, K. Martin-Cook, B. M. Foster [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, № 7. – P. 487–492.

212. Effects of psychopathological components of the onset of Alzheimer's disease / M. C. Mauri, S. Bravin, L. Fabiano, G. Invernizzi // *Minerva psichiatrica*. – 1995. – Vol. 36, № 4. – P. 203–207.

213. Effects of rivastigmine on behavioural symptoms in nursing home patients with Alzheimer's disease / R. Bullock, R. Moulias, K.-C. Steinwachs [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 11, Suppl. 3. – P. S328.

214. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease / M. Rösler, W. Retz, P. Retz-

Junginger, H. J. Dennler // Behavioural neurology. – 1998. – Vol. 11, № 4. – P. 211–216.

215. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease / N. C. Bodick, W. W. Offen A. L. Levey [et al.] // Archives of neurology. – 1997. – Vol. 54, № 4. – P. 465–473.

216. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia / K. L. Lanctot, T. S. Best, N. Mittmann [et al.] // The Journal of clinical psychiatry. – 1998. – Vol. 59, № 10. – P. 550–561.

217. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia / P. N. Tariot, R. Erb, C. A. Podgorski [et al.] // The American journal of psychiatry. – 1998. – Vol. 155, № 1. – P. 54–61.

218. Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients / R. Barnes, R. Veith, J. Okimoto [et al.] // The American journal of psychiatry. – 1982. – Vol. 139, № 9. – P. 1170–1174.

219. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease / S. Gauthier, H. Feldman, J. Hecker [et al.] // International psychogeriatrics. – 2002. – Vol. 14, № 4. – P. 389–404.

220. Efficacy of metrifonate in improving the psychiatric and behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease / J. L. Cummings, A. Nadel, D. Masterman, P. A. Cyrus // Journal of geriatric psychiatry and neurology. – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 101–108.

221. Enhancement of spatial-temporal reasoning after a Mozart listening condition in Alzheimer's disease: a case study / J. K. Johnson, C. W. Cotman, C. S. Tasaki, G. L. Shaw // Neurological research. – 1998. – Vol. 20, № 8. – P. 666–672.

222. Evaluation of insomnia and daytime napping in Iranian Alzheimer disease patients: relationship with severity of dementia and comparison with normal adults / S. Ohadinia, M. Noroozian, S. Shahsavand, S. Saghafi // The American journal of geriatric psychiatry. – 2004. – Vol. 12, № 5. – P. 517–522.

223. Evidence-based practices in geriatric mental health care / S. J. Bartels, A. R. Dums, T. E. Oxman [et al.] // *Psychiatric services*. – 2002. – Vol. 53, № 11. – P. 1419–1431.
224. Factor analysis of the hospital anxiety and depression scale among a Huntington's disease population / M. Dale, J. Maltby, R. Martucci, S. Shimozaki // *Movement disorders*. – 2015. – Vol. 30, № 14. – P. 1954–1960.
225. Family members' perceptions of pain and distress related to analgesics and psychotropic drugs, and quality of care of elderly nursing home residents / M. L. Hall-Lord, I. Johansson, I. Schmidt, B. W. Larsson // *Health and social care in the community*. – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 262–274.
226. Feinberg, M. V. Clinical and regulatory concerns in Alzheimer's disease management: role of the pharmacist / M. V. Feinberg, R. J. Michocki // *American journal of health-system pharmacy*. – 1998. – Vol. 55, Suppl. 2. – P. S26–S31.
227. Fenelon, G. Management of psychiatric complications of Parkinson's disease / G. Fenelon // *La Revue du praticien*. – 2005. – Vol. 55, № 7. – P. 733–739.
228. Fernandez, H. H. Pharmacotherapy of dementia with Lewy bodies / H. H. Fernandez, C. K. Wu, B. R. Ott // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 4, № 11. – P. 2027–2037.
229. Ferri, C. P. Behavioral and psychological symptoms of dementia in developing countries / C. P. Ferri, D. Ames, M. Prince // *International psychogeriatrics*. – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 441–459.
230. Finkel, S. I. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease / S. I. Finkel // *Clinical therapeutics*. – 2004. – Vol. 26, № 7. – P. 980–990.
231. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study / K. Olafsson, S. Jorgensen, H. V. Jensen [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 1992. – Vol. 85, № 6. – P. 453–456.
232. Folstein, M. F. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *Journal of psychiatric research*. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189–198.

233. Forsell, Y. Predictors for Depression, Anxiety and psychotic symptoms in a very elderly population: data from a 3-year follow-up study / Y. Forsell // *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 259–263.
234. Forsell, Y. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study / Y. Forsell, K. Palmer, L. Fratiglioni // *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. – 2003. – Vol. 179. – P. 25–28.
235. Forsell, Y. Variation in psychiatric and behavioural symptoms at different stages of dementia: data from physicians' examinations and informants' reports / Y. Forsell, A. F. Jorm, B. Winblad // *Dementia*. – 1993. – Vol. 4, № 5. – P. 282–286.
236. Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease / P. Hollingworth, M. L. Hamshere, V. Moskvina [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2006. – Vol. 54, № 9. – P. 1348–1354.
237. Fremont, P. Drug use in the elderly. Use of psychotropic drugs in the elderly: overuse or underuse? / P. Fremont // *Drugs and aging*. – 2005. – Vol. 22, № 9. – P. 793–800.
238. Frenchman, I. B. Clinical experience with risperidone, haloperidol, and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances / I. B. Frenchman, T. Prince // *International psychogeriatrics*. – 1997. – Vol. 9, № 4. – P. 431–435.
239. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias / V. R. Porter, W. G. Buxton, L. A. Fairbanks [et al.] // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2003. – Vol. 15, № 2. – P. 180–186.
240. Frequency and intensity of behavioral and psychological symptoms in the course of Alzheimer's disease / B. Wasiak, T. Gabryelewicz, E. Łuczywek [et al.] // *Psychiatria polska*. – 2001. – Vol. 35, № 1. – P. 93–107.
241. Fuh, J. L. Study of behavioral and psychological symptoms of dementia in Taiwan / J. L. Fuh // *Acta neurologica Taiwanica*. – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 154–160.

242. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia / M. F. Mendez, A. McMurtray, A. K. Chen [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2006. – Vol. 77, № 1. – P. 4–7.

243. Gabapentin for the treatment of behavioural alterations in dementia: preliminary 15-month investigation / R. Moretti, P. Torre, R. M. Antonello [et al.] // *Drugs and aging*. – 2003. – Vol. 20, № 14. – P. 1035–1040.

244. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials / N. Herrmann, K. Rabheru, J. Wang, C. Binder // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 13, № 6. – P. 527–534.

245. Gallarda, T. Biological therapies of behavioral and psychological symptoms of dementia: update and prospects / T. Gallarda, J. P. Olie // *L'Encéphale*. – 2000. – Vol. 26, № 3. – P. 72–80.

246. Garner, K. Reducing antipsychotics for dementia patients in nursing homes / K. Garner, P. Padala, S. Cox-Sullivan // *The Journal of the Arkansas Medical Society*. – 2015. – Vol. 112, № 1. – P. 12–13.

247. Garrido, R. Behavior problems in patients with dementia. The impact on the career life / R. Garrido, O. P. Almeida // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 1999. – Vol. 57, № 2B. – P. 427–434.

248. Gilmour, J. A. Finding the balance: living with memory loss / J. A. Gilmour, A. D. Huntington // *International journal of nursing practice*. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 118–124.

249. Gliabus, G. A case report of anxiety disorder preceding frontotemporal dementia with asymmetric right temporal lobe atrophy / G. Gliabus // *SAGE open medical case reports*. – 2014. – Vol. 8. – Article 2050313X13519977.

250. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *The Lancet. Neurology*. – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 459–480.

251. Goldberg, R. J. Risperidone for dementia-related disturbed behavior in nursing home residents: a clinical experience / R. J. Goldberg, J. Goldberg // *International psychogeriatrics*. – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 65–68.
252. Goodnick, P. J. Use of olanzapine in non-psychotic psychiatric disorders / P. J. Goodnick, C. A. Barrios // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2001. – Vol. 2, № 4. – P. 667–680.
253. Goudemand, M. Anxiety, depression and dementia / M. Goudemand, P. Thomas // *La Revue du praticien*. – 1994. – Vol. 44, № 11. – P. 1448–1452.
254. Goyal, A. R. Clinicians' experiences of anxiety in patients with dementia / A. R. Goyal, K. Engedal, S. Eriksen // *Dementia (London)*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 80–93.
255. Grondin, M. Caregivers faced with anxiety -depressive disorders in elderly people with severe dementia / M. Grondin, C. Bungener // *Soins. Gériatrie*. – 2015. – Vol. 116. – P. 34–38.
256. Grossberg, G. T. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease / G. T. Grossberg // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, Suppl. 9. – P. 3–6.
257. Guideline Watch (October 2014): practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias / P. V. Rabins, B. W. Rovner, T. Rummans [et al.] // *Focus*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 110–128.
258. Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review / Z. Goodarzi, B. Mele, S. Guo [et al.] // *BMC neurology*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 244.
259. Gulmann, N. C. Psychopharmacological treatment of patients with senile dementia / N. C. Gulmann // *Ugeskrift for læger*. – 1984. – Vol. 146, № 3. – P. 165–169.
260. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // *The British journal of medical psychology*. – 1959. – Vol. 32, № 1. – P. 50–55.
261. Hanagasi, H. A. Treatment of behavioural symptoms and dementia in Parkinson's disease / H. A. Hanagasi, M. Emre // *Fundamental and clinical pharmacology*. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 133–146.

262. Hardin, S. A story of Pick's disease: a rare form of dementia / S. Hardin, B. Schooley // *The Journal of neuroscience nursing*. – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 117–122.
263. Haskell, R. M. Agitation / R. M. Haskell, H. L. Frankel, M. F. Rotondo // *AACN clinical issues*. – 1997. – Vol. 8, № 3. – P. 335–350.
264. Hastings, S. N. Identifying and treating agitated behaviors in the long-term care setting / S. N. Hastings, A. Thompson-Heisterman, S. P. Farrell // *Lippincott's primary care practice*. – 1999. – Vol. 3, № 2. – P. 204–215.
265. Held, C. Management of behavioral disorders in patients with dementia. Significance, diagnosis, non-medicamentous and medicamentous therapy / C. Held // *Praxis*. – 2000. – Vol. 89, № 35. – P. 1376–1385.
266. Herrmann, N. Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia / N. Herrmann, K. Lanctot, M. Myszak // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 90–93.
267. Heun, R. Tiapride in gerontopsychiatry / R. Heun, M. Rösler, H. Allain // *European psychiatry*. – 2001. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 3s–4s.
268. Holmquist, I. B. Psychotropic drugs in nursing- and old-age homes: relationships between needs of care and mental health status / I. B. Holmquist, B. Svensson, P. Höglund // *European journal of clinical pharmacology*. – 2003. – Vol. 59, № 8-9. – P. 669–676.
269. Howorth, P. The dimensions of insight in people with dementia / P. Howorth, J. Saper // *Aging and mental health*. – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 113–122.
270. Huber, T. Behavioral disorders in patients with dementia—somatic causes / T. Huber // *Praxis*. – 2000. – Vol. 89, № 35. – P. 1371–1375.
271. ICD-10 mild cognitive disorder: its outcome three years later / H. Christensen, A. S. Henderson, A. E. Korten [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1997. – Vol. 12, № 5. – P. 581–586.
272. Ikeda, M. New therapeutic strategies for behavioral and psychological symptoms of dementia / M. Ikeda // *Rinshō shinkeigaku*. – 2005. – Vol. 45, № 11. – P. 861–863.

273. Impact of music therapy on anxiety and depression for patients with Alzheimer's disease and on the burden felt by the main caregiver (feasibility study) / S. Guetin, F. Portet, M. C. Picot [et al.] // *L'Encéphale*. – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 57–65.
274. Improvement of agitation and anxiety in dementia patients after psychoeducative training of their caregivers / M. Haupt, A. Karger, D. Baumgärtner [et al.] // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2000. – Vol. 68, № 5. – P. 216–223.
275. Individual cognitive stimulation therapy for dementia: a clinical effectiveness and cost-effectiveness pragmatic, multicentre, randomised controlled trial / V. Orgeta, P. Leung, L. Yates [et al.] // *Health technology assessment*. – 2015. – Vol. 19, № 64. – P. 1–108.
276. Insomnia in ischemic stroke patients / A. Leppävuori, T. Pohjasvaara, R. Vataja [et al.] // *Cerebrovascular diseases*. – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 90–97.
277. Inter-rater reliability of family history information on psychiatric disorders in relatives / U. Ptok, C. Seeher, F. Jessen [et al.] // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. – 2001. – Vol. 251, № 6. – P. 279–283.
278. Interventions targeting pain or behaviour in dementia: a systematic review / M. J. Pieper, A. H. van Dalen-Kok, A. L. Francke [et al.] // *Ageing research reviews*. – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 1042–1055.
279. Jawaid, A. Do acetylcholinesterase inhibitors increase anxiety and depression in elderly adults with dementia? / A. Jawaid, E. Pawlowicz, P. E. Schulz // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2015. – Vol. 63, № 8. – P. 1702–1704.
280. Jetha, S. Polypharmacy, the elderly, and deprescribing / S. Jetha // *The Consultant pharmacist*. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 527–532.
281. Johansson, A. Psychiatric symptoms in patients with dementia treated in a psychogeriatric day hospital / A. Johansson, L. Gustafson // *International psychogeriatrics*. – 1996. – Vol. 8, № 4. – P. 645–658.
282. Karlsson, I. Pharmacologic treatment of noncognitive symptoms of dementia / I. Karlsson // *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. – 1996. – Vol. 165. – P. 101–104.

283. Katona, C. Managing depression and anxiety in the elderly patient / C. Katona // *European neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 10, Suppl. 4. – P. S427–S432.
284. Kaufer, D. I. Effect of tacrine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease: an open-label study / D. I. Kaufer, J. L. Cummings, D. Christine // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 1996. – Vol. 9, № 1. – P. 1–6.
285. Kaufer, D. Treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease / D. Kaufer // *Revista de neurologia*. – 2002. – Vol. 35, № 9. – P. 846–850.
286. Kessing, L. V. Treatment with antidepressants in patients with dementia – a nationwide register-based study / L. V. Kessing, M. Harhoff, P. K. Andersen // *International psychogeriatrics*. – 2007. – Vol. 19, № 5. – P. 902–913.
287. Kieszek, S. Trials and perspectives in pharmacotherapy of Alzheimer's disease / S. Kieszek // *Psychiatria polska*. – 1999. – Vol. 33, № 3. – P. 331–340.
288. Kim, E. J. The effect of expressive physical touch on patients with dementia / E. J. Kim, M. T. Buschmann // *International journal of nursing studies*. – 1999. – Vol. 36, № 3. – P. 235–243.
289. Kirchner, V. Thioridazine for dementia / V. Kirchner, C. A. Kelly, R. J. Harvey // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2001. – Vol. 3, CD000464.
290. Kloszewska, I. Incidence and relationship between behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease / I. Kloszewska // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1998. – Vol. 13, № 11. – P. 785–792.
291. Knopman, D. S. An update on primary drug therapies for Alzheimer disease / D. S. Knopman, J. C. Morris // *Archives of neurology*. – 1997. – Vol. 54, № 11. – P. 1406–1409.
292. Koder, D. A. Treatment of anxiety in the cognitively impaired elderly: can cognitive-behavior therapy help? / D. A. Koder // *International psychogeriatrics*. – 1998. – Vol. 10, № 2. – P. 173–182.
293. Korczyn, A. D. Parkinson's and Alzheimer's diseases: Focus on mild cognitive impairment / A. D. Korczyn // *Parkinsonism and related disorders*. – 2016. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S159–S161.

294. Koychev, I. Anxiety in older adults often goes undiagnosed / I. Koychev, K. P. Ebmeier // *The Practitioner*. – 2016. – Vol. 260, № 1789. – P. 2–3, 17–20.
295. Krasucki, C. Anxiety and its treatment in the elderly / C. Krasucki, R. Howard, A. Mann // *International psychogeriatrics*. – 1999. – Vol. 11, № 1. – P. 25–45.
296. Krasuski, J. S. Neuropsychiatric sequelae of ischaemic cerebrovascular disease: clinical and neuroanatomic correlates and implications for the concept of dementia / J. S. Krasuski, M. Gaviria // *Neurological research*. – 1994. – Vol. 16, № 4. – P. 241–250.
297. Kurz, A. „BPSSD“: behavioral disorders in dementia. A new diagnostic and therapeutic concept? / A. Kurz // *Der Nervenarzt*. – 1998. – Vol. 69, № 3. – P. 269–273.
298. Kwasny, P. Use of major and minor tranquilizers with older patients in an acute care hospital: an exploratory study / P. Kwasny, B. Hagen, C. Armstrong-Esther // *Journal of advanced nursing*. – 2006. – Vol. 55, № 2. – P. 135–141.
299. Kydd, P. Using music therapy to help a client with Alzheimer's disease adapt to long-term care / P. Kydd // *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 103–108.
300. LaBarge, E. A preliminary scale to measure the degree of worry among mildly demented Alzheimer disease patients / E. A. LaBarge // *Physical & occupational therapy in geriatrics*. – 1993. – Vol. 11, № 3. – P. 43–57.
301. Lacomblez, L. Drug therapy strategies in Alzheimer's disease / L. Lacomblez // *La Revue du praticien*. – 1998. – Vol. 48, № 17. – P. 1913–1917.
302. Ladostigil, a novel multifunctional drug for the treatment of dementia comorbid with depression / M. Weinstock, L. Luques, C. Bejar, S. Shoham // *Journal of neural transmission. Supplementum*. – 2006. – Vol. 70. – P. 443–446.
303. Lanctot, K. L. Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia / K. L. Lanctot, N. Herrmann, P. Mazzotta // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2001. – Vol. 13, № 1. – P. 5–21.

304. Lantz, M. S. Pharmacologic treatment of agitation in dementia: a comprehensive review / M. S. Lantz, D. Marin // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 1996. – Vol. 9, № 3. – P. 107–119.
305. Lauterbach, E. C. The locus ceruleus and anxiety disorders in demented and nondemented familial parkinsonism / E. C. Lauterbach // *The American journal of psychiatry*. – 1993. – Vol. 150, № 6. – P. 994.
306. Lauterbach, E. C. The neuropsychiatry of Parkinson's disease / E. C. Lauterbach // *Minerva medica*. – 2005. – Vol. 96, № 3. – P. 155–173.
307. Lawton, M. P. Observed affect in nursing home residents with Alzheimer's disease / M. P. Lawton, K. Van Haitsma, J. Klapper // *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. – 1996. – Vol. 51, № 1. – P. 3–14.
308. Lebert, F. Management of behavioral disorders in dementia patients / F. Lebert, P. Robert, A. S. Rigaud // *Revue neurologique*. – 2000. – Vol. 156, № 8-9. – P. 767–772.
309. Lebert, F. Serotonin reuptake inhibitors in depression of Alzheimer's disease and other dementias / F. Lebert // *La Presse médicale*. – 2003. – Vol. 32, № 25. – P. 1181–1186.
310. Lehninger, F. W. Management strategies for problem behaviors in the patient with dementia / F. W. Lehninger, V. L. Ravindran, J. T. Stewart // *Geriatrics*. – 1998. – Vol. 53, № 4. – P. 55–56, 66–68, 71–75.
311. Lemke, M. R. Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics / M. R. Lemke // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1995. – Vol. 56, № 8. – P. 354–357.
312. Lemstra, A. W. Cholinergic deficiency syndrome as an indicator for the cholinesterase inhibitors / A. W. Lemstra, P. Eikelenboom, W. A. van Gool // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. – 2003. – Vol. 147, № 45. – P. 2201–2203.
313. Lemstra, A. W. The cholinergic deficiency syndrome and its therapeutic implications / A. W. Lemstra, P. Eikelenboom, W. A. van Gool // *Gerontology*. – 2003. – Vol. 49, № 1. – P. 55–60.

314. Leong, I. Y-O. Prevalence of pain in nursing home residents with different cognitive and communicative abilities / I. Y-O. Leong, T. H. Nuo // *The Clinical journal of pain*. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 119–127.
315. Lesseig, D. Z. Pharmacotherapy for long-term care residents with dementia-associated behavioral disturbance / D. Z. Lesseig // *Journal of psychosocial nursing and mental health services*. – 1998. – Vol. 36, № 2. – P. 27–31.
316. Levenson, R. W. Emotional and behavioral symptoms in neurodegenerative disease: a model for studying the neural bases of psychopathology / R. W. Levenson, V. E. Sturm, C. M. Haase // *Annual review of clinical psychology*. – 2014. – Vol. 10. – P. 581–606.
317. Levy, M. L. Neuropsychiatric symptoms and cholinergic therapy for Alzheimer's disease / M. L. Levy, J. L. Cummings, R. Kahn-Rose // *Gerontology*. – 1999. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. 15–22.
318. Li, X. X. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases: a systematic review and meta-analysis / X. X. Li, Z. Li // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 131–140.
319. Life situation, coping and quality of life in people with high and low risk of developing Alzheimer's disease / K. Axelman, L. Lannfelt, O. Almkvist, M. Carlsson // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 220–228.
320. Liken, M. A. Caregivers in crisis: moving a relative with Alzheimer's to assisted living / M. A. Liken // *Clinical nursing research*. – 2001. – Vol. 10, № 1. – P. 52–68.
321. Linden, M. Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE) / M. Linden, T. Bär, H. Helmchen // *International psychogeriatrics*. – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 461–480.
322. Lolk, A. Psychopharmacological treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia / A. Lolk, N. C. Gulmann // *Ugeskrift for læger*. – 2006. – Vol. 168, № 40. – P. 3429–3432.

323. Long – term treatment of elderly individuals with emotional disturbances: an open study with citalopram / H. Ragneskog, S. Eriksson, I. Karlsson, C. G. Gottfries // *International psychogeriatrics*. – 1996. – Vol. 8, № 4. – P. 659–668.
324. Mah, L. Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease / L. Mah, M. A. Binns, D. C. Steffens // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2015. – Vol. 23, № 5. – P. 466–476.
325. Maletta, G. J. Medications to modify at-home behavior of Alzheimer's patients / G. J. Maletta // *Geriatrics*. – 1985. – Vol. 40, № 12. – P. 31–36, 39–40, 42.
326. Marshall, M. C. Delirium in the intensive care unit / M. C. Marshall, M. D. Soucy // *Critical care nursing quarterly*. – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 172–178.
327. Matteson, M. A. Wandering behaviors in institutionalized persons with dementia / M. A. Matteson, A. Linton // *Journal of gerontological nursing*. – 1996. – Vol. 22, № 9. – P. 39–46.
328. McClive-Reed, K. P. Anxiety and related symptoms in older persons with dementia: directions for practice / K. P. McClive-Reed, Z. D. Gellis // *Journal of gerontological social work*. – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 6–28.
329. McCracken, L. M. A short version of the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20): preliminary development and validity / L. M. McCracken, L. Dhingra // *Pain research and management*. – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 45–50.
330. McCracken, L. M. The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain / L. M. McCracken, C. Zayfert, R. T. Gross // *Pain*. – 1992. – Vol. 50, № 1. – P. 67–73.
331. Memantine effects on behaviour in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a post-marketing surveillance study / F. Clerici, N. Vanacore, A. Elia [et al.] // *Neurological sciences*. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 23–31.
332. Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease / J. C. Morris, P. A. Cyrus, J. Orazem [et al.] // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50, № 5. – P. 1222–1230.

333. Mild cognitive impairment and risk of depression and anxiety: A population-based study / S. S. Mirza, M. A. Ikram, D. Bos [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 130–139.
334. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms / T. J. Hwang, D. L. Masterman, F. Ortiz [et al.] // *Alzheimer disease and associated disorders.* – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 17–21.
335. Mild worry symptoms predict decline in learning and memory in healthy older adults: a 2-year prospective cohort study / R. H. Pietrzak, P. Maruff, M. Woodward [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry.* – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 266–275.
336. Miller, L. J. Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia / L. J. Miller // *The Annals of pharmacotherapy.* – 2001. – Vol. 35, № 4. – P. 427–431.
337. Mintzer, J. E. Agitation as a possible expression of generalized anxiety disorder in demented elderly patients: toward a treatment approach / J. E. Mintzer, O. Brawman-Mintzer // *The Journal of clinical psychiatry.* – 1996. – Vol. 57, Suppl. 7. – P. 55–63.
338. Mormont, E. Symptoms of depression and anxiety after the disclosure of the diagnosis of Alzheimer disease / E. Mormont, J. Jamart, D. Jacques // *Journal of geriatric psychiatry and neurology.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 231–236.
339. Morris, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules / J. C. Morris // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43, № 11. – P. 2412–2414.
340. Nabalamba, A. Prevalence of mental disorders in a Canadian household population with dementia / A. Nabalamba, S. B. Patten // *The Canadian journal of neurological sciences.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 186–194.
341. Narang, P. K. Pharmacotherapy in Alzheimer's disease: basis and rationale / P. K. Narang, N. R. Cutler // *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry.* – 1986. – Vol. 10, № 3-5. – P. 519–531.

342. Narayan, M. Treatment of dementia with behavioral disturbance using divalproex or a combination of divalproex and a neuroleptic / M. Narayan, J. C. Nelson // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1997. – Vol. 58, № 8. – P. 351–354.
343. Neal, M. Validation therapy for dementia / M. Neal, M. Briggs // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2000. – Vol. 2, CD001394.
344. Neil, W. Antipsychotic prescribing in older people / W. Neil, S. Curran, J. Wattis // *Age and ageing*. – 2003. – Vol. 32, № 5. – P. 475–483.
345. Neugroschl, J. Agitation. How to manage behavior disturbances in the older patient with dementia / J. Neugroschl // *Geriatrics*. – 2002. – Vol. 57, № 4. – P. 33–37.
346. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease / J. S. Paulsen, R. E. Ready, J. M. Hamilton [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2001. – Vol. 71, № 3. – P. 310–314.
347. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease / B. R. Thanvi, S. K. Munshi, N. Vijaykumar, T. C. Lo // *Postgraduate medical journal*. – 2003. – Vol. 79, № 936. – P. 561–565.
348. Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease / P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, M. J. Forjaz [et al.] // *Parkinsonism and related disorders Parkinsonism Relat Disord*. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 629–634.
349. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients / G. D'Onofrio, D. Sancarlo, F. Panza [et al.] // *Current Alzheimer research*. – 2012. – Vol. 9, № 6. – P. 759–771.
350. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum / L. P. Wadsworth, N. Lori, N. J. Donovan [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2012. – Vol. 34, № 2. – P. 96–111.
351. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease / I. S. Shin, M. Carter, D. Masterman [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 13, № 6. – P. 469–474.
352. Neuropsychiatric symptoms in dementia and elderly people in the community: results from the Beijing Dementia Cooperative Study / H. G. Xie, L. N.

Wang, X. Yu [et al.] // *Zhonghua liu xing bing xue za zhi.* – 2004. – Vol. 25, № 10. – P. 829–832.

353. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated caregiver stress / D. Aarsland, K. Bronnick, U. Ehrt [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* – 2007. – Vol. 78, № 1. – P. 36–42.

354. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia / F. Stella, M. Radanovic, M. L. Balthazar [et al.] // *Current opinion in psychiatry.* – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 230–235.

355. Neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease differ in Chinese and American patients / T. W. Chow, C. K. Liu, J. L. Fuh [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry.* – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 22–28.

356. Neuropsychiatric syndromes in neurodegenerative disease: frequency and significance / J. L. Cummings, C. Diaz, M. Levy [et al.] // *Seminars in clinical neuropsychiatry.* – 1996. – Vol. 1, № 4. – P. 241–247.

357. Neuropsychological and behavioral disturbance correlates of unawareness of memory impairment in dementia: a population-based study / D. C. Mograbi, C. P. Ferri, R. Stewart [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 3–11.

358. Neuropsychological and behavioural assessment in Alzheimer's disease / D. Accorra, L. Mazzarini, P. Girardi [et al.] // *Annali dell'Istituto superiore di sanità.* – 2004. – Vol. 40, № 4. – P. 485–493.

359. Neuropsychological rehabilitation of memory deficits and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: a pilot study / R. Avila, C. M. Bottino, I. A. Carvalho [et al.] // *Brazilian journal of medical and biological research.* – 2004. – Vol. 37, № 11. – P. 1721–1729.

360. Nirodi, P. The quality of psychotropic drug prescribing in patients in psychiatric units for the elderly / P. Nirodi, A. J. Mitchell // *Aging and mental health.* – 2002. – Vol. 6, № 2. – P. 191–196.

361. No long-term effect of behavioral treatment on psychotropic drug use for agitation in Alzheimer's disease patients / M. F. Weiner, R. E. Tractenberg, M. Sano [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 95–98.
362. Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms / D. B. Marin, C. R. Green, J. Schmeidler [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1997. – Vol. 45, № 11. – P. 1331–1338.
363. Noncognitive symptoms in Alzheimer disease and caregivers distress in Chile / G. Rohde, P. Quiroga, M. Fasce, F. Fasce // *Brain and cognition*. – 2002. – Vol. 49, № 2. – P. 253–255.
364. Noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. A study of 150 community-dwelling patients using a questionnaire completed by the caregiver / C. Derouesné, A. Piquard, S. Thibault [et al.] // *Revue neurologique*. – 2001. – Vol. 157, № 2. – P. 162–177.
365. Non-cognitive symptoms of dementia in nursing homes: frequency, course and consequences / J. Wancata, N. Benda, U. Meise, J. Windhaber // *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. – 2003. – Vol. 38, № 11. – P. 637–643.
366. Norton, L. E. The impact of behavioral symptoms on activities of daily living in patients with dementia / L. E. Norton, P. F. Malloy, S. Salloway // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2001. – Vol. 9, № 1. – P. 41–48.
367. Norwegian version of the rating anxiety in dementia scale (RAID-N): a validity and reliability study / A. R. Goyal, S. Bergh, K. Engedal [et al.] // *Aging and mental health*. – 2017. – Vol. 21, № 12. – P. 1256–1261.
368. Not less but different: psychotropic drug utilization trends in Norwegian nursing homes during a 12-year period. The Bergen District Nursing Home (BEDNURS) Study / H. A. Nygaard, S. Ruths, J. Straand, M. Naik // *Aging clinical and experimental research*. – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 277–282.
369. Nygaard, H. A. Drug use in homes for the aged. A comparison between mentally intact and mentally impaired residents / H. A. Nygaard, M. Naik // *Aging*. – 1999. – Vol. 11, № 3. – P. 186–193.

370. Nyth, A. L. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study / A. L. Nyth, C. G. Gottfries // *The British journal of psychiatry*. – 1990. – Vol. 157. – P. 894–901.
371. O'Connor, D. W. Do older Australians truly have low rates of anxiety and depression? A critique of the 1997 National Survey of Mental Health and Wellbeing / D. W. O'Connor // *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. – 2006. – Vol. 40, № 8. – P. 623–631.
372. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis / J. E. Mintzer, W. Faison, J. S. Street [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2001. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. S71–S77.
373. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group / J. S. Street, W. S. Clark, K. S. Gannon [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 2000. – Vol. 57, № 10. – P. 968–976.
374. Orrell, M. Psychosocial stress and anxiety in senile dementia / M. Orrell, P. Bebbington // *Journal of affective disorders*. – 1996. – Vol. 39, № 3. – P. 165–173.
375. Outcome of psychiatric hospitalization for very low-functioning demented patients / A. A. Bakey, M. E. Kunik, C. A. Orengo [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 1997. – Vol. 10, № 2. – P. 55–57.
376. Overall, J. E. The Brief Psychiatric Rating Scale / J. E. Overall, D. R. Gorham. – Text : electronic // *Psychological Reports*. – 1962. – Vol. 10. – P. 799–812. – URL: <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799> (дата обращения: 04.03.2019).
377. Pain assessment in elderly with behavioral and psychological symptoms of dementia / A. Malara, G. A. De Biase, F. Bettarini [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2016. – Vol. 50, № 4. – P. 1217–1225.
378. Pancrazi, M. P. Treatment of the psychological and behavioural disorders of Alzheimer's disease / M. P. Pancrazi, P. Metais // *La Presse médicale*. – 2005. – Vol. 34, № 9. – P. 667–672.
379. Peak, J. S. Using simulated presence therapy with people with dementia / J. S. Peak, R. I. Cheston // *Aging and mental health*. – 2002. – Vol. 6, № 1. – P. 77–81.

380. Peprah, K. Medical Cannabis for the treatment of dementia: a review of clinical effectiveness and guidelines / K. Peprah, S. McCormack. – Text : electronic // Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). – 2019. – 17 jul. – 24 p. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK168998/> (дата обращения: 05.12.2019).
381. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study / S. H. Ryu, C. Katona, B. Rive, G. Livingston // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 13, № 11. – P. 976–983.
382. Petracca, G. M. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease / G. M. Petracca, E. Chemerinski, S. E. Starkstein // *International psychogeriatrics*. – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 233–240.
383. Pharmacological management of anxiety disorders in the elderly / E. A. Crocco, S. Jaramillo, C. Cruz-Ortiz, K. Camfield // *Current treatment options in psychiatry*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 33–46.
384. Pollak, P. Other symptoms of advanced stage Parkinson's disease / P. Pollak, C. Tranchant // *Revue neurologique*. – 2000. – Vol. 156, Suppl. 2, pt. 2. – P. 165–173.
385. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. American Psychiatric Association // *The American journal of psychiatry*. – 1997. – Vol. 154, Suppl. 8. – P. 1–39.
386. Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease / M. Tanaka, C. Namiki, D. H. Thuy [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2004. – Vol. 225, № 1-2. – P. 135–141.
387. Predictors of high level of burden and distress in caregivers of demented patients: results of an Italian multicenter study / P. Rinaldi, L. Spazzafumo, R. Mastriforti [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 168–174.

388. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease / K. Palmer, A. K. Berger, R. Monastero [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, № 19. – P. 1596–1602.
389. Presentation and stability of cognitive and noncognitive symptom patterns in patients with Alzheimer's disease. Disease course over a two-year period under constant treatment conditions with rivastigmine / T. Wobrock, P. Retz-Junginger, W. Retz [et al.] // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2003. – Vol. 71, № 4. – P. 199–204.
390. Prevalence and correlates of anxiety in Alzheimer's disease / E. Chemerinski, G. Petracca, F. Manes [et al.] // *Depression and anxiety*. – 1998. – Vol. 7, № 4. – P. 166–170.
391. Prevalence and correlates of the catastrophic reaction in Alzheimer's disease / C. Tiberti, L. Sabe, G. Kuzis [et al.] // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50, № 2. – P. 546–548.
392. Prevalence of behavioural problems in a group of demented nursing home patients / S. U. Zudema, M. M. van der Meer, G. A. Pennings, R. T. Koopmans // *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*. – 2006. – Vol. 37, № 1. – P. 19–24.
393. Prevalence of dementia, delirium and psychiatric symptoms in various care settings for the elderly / O. Sandberg, Y. Gustafson, B. Brännström, G. Bucht // *Scandinavian journal of social medicine*. – 1998. – Vol. 26, № 1. – P. 56–62.
394. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study / C. G. Lyketsos, O. Lopez, B. Jones [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, № 12. – P. 1475–1483.
395. Prodromal dementia with lewy bodies manifesting as sertraline-induced parkinsonism: a case report / J. H. Kim, J. Park, K. H. Yu [et al.] // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 191–193.
396. Propranolol for disruptive behaviors in nursing home residents with probable or possible Alzheimer disease: a placebo-controlled study / E. R. Peskind, D. W. Tsuang, L. T. Bonner [et al.] // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 23–28.

397. Proxy completion of EQ-5D in patients with dementia / S. Bryan, W. Hardyman, P. Bentham [et al.] // *Quality of life research*. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 107–118.
398. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease / O. L. Lopez, S. R. Wisniewski, J. T. Becker [et al.] // *Archives of neurology*. – 1999. – Vol. 56, № 10. – P. 1266–1272.
399. Psychiatric morbidity in dementia patients in a neurology-based memory clinic / C. S. Shih, S. H. Yan, Y. H. Ho [et al.] // *Acta neurologica Taiwanica*. – 2005. – Vol. 14, № 4. – P. 179–186.
400. Psychiatric symptoms associated with Alzheimer's disease / M. F. Mendez, R. J. Martin, K. A. Smyth, P. J. Whitehouse // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 1990. – Vol. 2, № 1. – P. 28–33.
401. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease / O. L. Lopez, J. T. Becker, R. A. Sweet [et al.] // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P. 346–353.
402. Psychometric properties of a structured interview guide for the rating for anxiety in dementia / A. L. Snow, C. Huddleston, C. Robinson [et al.] // *Aging and mental health*. – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 592–602.
403. Psychometric properties of the Geriatric Anxiety Inventory (GAI) and its short-form (GAI-SF) in a clinical and non-clinical sample of older adults / C. Johnco, A. Knight, D. Tadic, V. M. Wuthrich // *International psychogeriatrics*. – 2015. – Vol. 27, № 7. – P. 1089–1097.
404. Psychopathology in residents of homes for the aged in Amsterdam / J. F. van den Berg, J. Spijker, J. van Limbeek [et al.] // *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*. – 1995. – Vol. 26, № 2. – P. 65–7.
405. Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety / S. L. Burke, T. Cadet, A. Alcide [et al.] // *Aging and mental health*. – 2018. – Vol. 12, № 12. – P. 1577–1584.

406. Psychotic symptoms in Parkinson's disease patients with dementia / D. Naimark, E. Jackson, E. Rockwell, D. V. Jeste // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1996. – Vol. 44, № 3. – P. 296–299.
407. Putman, L. The Closing Group: Therapeutic recreation for nursing home residents with dementia and accompanying agitation and/or anxiety / L. Putman, J. T. Wang // *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 167–175.
408. Qazi, A. Managing anxiety in people with dementia. A case series / A. Qazi, K. Shankar, M. Orrell // *Journal of affective disorders*. – 2003. – Vol. 76, № 1-3. – P. 261–265.
409. Quality of life in dementia: more than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia / S. Banerjee, S. C. Smith, D. L. Lamping [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2006. – Vol. 77, № 2. – P. 146–148.
410. Quetiapine treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with senile dementia of Alzheimer type / T. Fujikawa, T. Takahashi, A. Kinoshita [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 2004. – Vol. 49. – P. 201–204.
411. Rabins, P. V. Developing treatment guidelines for Alzheimer's disease and other dementias / P. V. Rabins // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1998. – Vol. 59, Suppl. 11. – P. 17–19.
412. Rabinstein, A. A. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease / A. A. Rabinstein, L. M. Shulman // *Parkinsonism and related disorders*. – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 41–50.
413. Raji, M. A. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease / M. A. Raji, S. R. Brady // *The Annals of pharmacotherapy*. – 2001. – Vol. 35, № 9. – P. 1024–1027.
414. Rangaraj, J. Anxiety disorders in the elderly: Clinical and therapeutic aspects / J. Rangaraj, A. Pelissolo // *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*. – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 179–187.

415. Rapid loss of the Mini Mental State Examination: REAL. FR study / C. Dumont, S. Gillette-Guyonnet, S. Andrieu [et al.] // *La Revue de médecine interne.* – 2003. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 345s–350s.
416. Raskind, M. A. Psychopharmacology of noncognitive abnormal behaviors in Alzheimer's disease / M. A. Raskind // *The Journal of clinical psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 9. – P. 28–32.
417. Ravetz, R. S. Psychiatric disorders associated with Alzheimer's disease / R. S. Ravetz // *The Journal of the American Osteopathic Association.* – 1999. – Vol. 99, № 9, Suppl. – P. S13–S16.
418. Rayner, A. V. Behavior disorders of dementia: recognition and treatment / A. V. Rayner, J. G. O'Brien, B. Schoenbachler // *American family physician.* – 2006. – Vol. 73, № 4. – P. 647–652.
419. Recent advances in geriatric psychopharmacology / C. A. Naranjo, N. Herrmann, N. Mittmann, K. E. Bremner // *Drugs and aging.* – 1995. – Vol. 7, № 3. – P. 184–202.
420. Regan, B. Adjustment, depression, and anxiety in mild cognitive impairment and early dementia: a systematic review of psychological intervention studies / B. Regan, L. Varanelli // *International psychogeriatrics.* – 2013. – Vol. 25, № 12. – P. 1963–1984.
421. Regier, N. G. Towards defining restlessness in individuals with dementia / N. G. Regier, L. N. Gitlin // *Aging and mental health.* – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 543–552.
422. Reichman, W. E. Alzheimer's disease: clinical treatment options / W. E. Reichman // *The American journal of managed care.* – 2000. – Vol. 6, № 22, Suppl. – P. S1125–S1132.
423. Reisberg, B. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale / B. Reisberg, S. R. Auer, I. M. Monteiro // *International psychogeriatrics.* – 1996. – Vol. 8, Suppl. 3. – P. 301–308.
424. Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease / D. G. Harwood, W. W.

Barker, R. L. Ownby, R. Duara // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 393–400.

425. Richard, I. H. Anxiety and Parkinson's disease / I. H. Richard, R. B. Schiffer, R. Kurlan // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 1996. – Vol. 8, № 4. – P. 383–392.

426. Richard, I. H. Anxiety disorders in Parkinson's disease / I. H. Richard // *Advances in neurology*. – 2005. – Vol. 96. – P. 42–55.

427. Risk factors for neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study / M. Steinberg, C. Corcoran, J. T. Tschanz [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2006. – Vol. 21, № 9. – P. 824–830.

428. Risk of Parkinson's disease following anxiety disorders: a nationwide population-based cohort study / C. H. Lin, J. W. Lin, Y. C. Liu [et al.] // *European journal of neurology*. – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 1280–1287.

429. Risperidone in the treatment of behavioral disorders in elderly patients with dementia / P. Gareri, A. Cortoneo, U. Marchisio [et al.] // *Archives of gerontology and geriatrics. Supplement*. – 2001. – Vol. 7. – P. 173–182.

430. Risperidone in the treatment of psychotic, affective and behavioral symptoms associated to Alzheimer's disease / D. Barcia, E. Giles, M. Herraiz [et al.] // *Actas españolas de psiquiatría*. – 1999. – Vol. 27, № 3. – P. 185–190.

431. Risperidone treatment of behavioral disturbances in outpatients with dementia / M. C. Irizarry, S. N. Ghaemi, E. R. Lee-Cherry [et al.] // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 1999. – Vol. 11, № 3. – P. 336–342.

432. Risse, S. C. Pharmacologic treatment of agitation associated with dementia / S. C. Risse, R. Barnes // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1986. – Vol. 34, № 5. – P. 368–376.

433. Riva, E. «Judicious" use of neuroleptic drugs in the treatment of behavioral symptoms in the course of Alzheimer disease / E. Riva, A. Nobili, F. Trecate // *Recenti progressi in medicina*. – 1998. – Vol. 89, № 11. – P. 598–603.

434. Robert, P. H. Cholinergic hypothesis and Alzheimer's disease: the place of donepezil (Aricept) / P. H. Robert, E. Gokalsing, C. Bertogliati // *L'Encéphale*. – 1999. – Vol. 25, Spec. № 5. – P. 23–27.
435. Robert, P. H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride / P. H. Robert, H. Allain // *European psychiatry*. – 2001. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 42s–47s.
436. Robert, P. Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: focus on rivastigmine / P. Robert // *Current medical research and opinion*. – 2002. – Vol. 18, № 3. – P. 156–171.
437. Rosen, W. G. A new rating scale for Alzheimer's disease / W. G. Rosen, R. C. Mohs, K. L. Davis // *The American journal of psychiatry*. – 1984. – Vol. 141, № 11. – P. 1356–1364.
438. Rotigotine for anxiety during wearing-off in Parkinson's disease with dementia / A. Fanciulli, F. Assogna, C. Caltagirone [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 601–603.
439. Safety profile assessment of risperidone and olanzapine in long-term care patients with dementia / H. Martin, M. P. Slyk, S. Deymann, M. J. Cornacchione // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 183–188.
440. Schultz, S. K. Anxiety and impaired social function in the elderly / S. K. Schultz, A. Hoth, K. Buckwalter // *Annals of clinical psychiatry*. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 47–51.
441. Selbaek, G. Behavioural and psychological symptoms in dementia / G. Selbaek // *Tidsskrift for den Norske laegeforening*. – 2005. – Vol. 125, № 11. – P. 1500–1502.
442. Selbaek, G. Stability of the factor structure of the Neuropsychiatric Inventory in a 31-month follow-up study of a large sample of nursing-home patients with dementia / G. Selbaek, K. Engedal // *International psychogeriatrics*. – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 62–73.

443. Selwood, A. Quality of life in dementia – a one-year follow-up study / A. Selwood, L. Thorgrimsen, M. Orrell // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 20, № 3. – P. 232–237.
444. Shimabukuro, J. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients / J. Shimabukuro, S. Awata, H. Matsuoka // *Psychiatry and clinical neurosciences*. – 2005. – Vol. 59, № 3. – P. 274–279.
445. Skoog, I. Psychiatric disorders in the elderly / I. Skoog // *Canadian journal of psychiatry*. – 2011. – Vol. 56, № 7. – P. 387–397.
446. Sky, A. J. The use of psychotropic medication in the management of problem behaviors in the patient with Alzheimer's disease / A. J. Sky, G. T. Grossberg // *The Medical clinics of North America*. – 1994. – Vol. 78, № 4. – P. 811–822.
447. Snowden, M. Assessment and treatment of nursing home residents with depression or behavioral symptoms associated with dementia: a review of the literature / M. Snowden, K. Sato, P. Roy-Byrne // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2003. – Vol. 51, № 9. – P. 1305–1317.
448. Some predictors of psychiatric consultation in nursing home residents / J. Fenton, A. Raskin, A. L. Gruber-Baldini [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2004. – Vol. 12, № 3. – P. 297–304.
449. Sonas: a pilot study investigating the effectiveness of an intervention for people with moderate to severe dementia / C. Hutson, M. Orrell, O. Dugmore, A. Spector // *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. – 2014. – Vol. 29, № 8. – P. 696–703.
450. Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia / A. Prado-Jean, P. Couratier, M. Druet-Cabanac [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 1065–1072.
451. Starkstein, S. E. Specificity of symptoms of depression in Alzheimer disease: a longitudinal analysis / S. E. Starkstein, R. Mizrahi, L. Garau // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 13, № 9. – P. 802–807.

452. State of the art management of BPSD in dementia / M. K. Rainer, H. A. Mucke, A. J. Masching [et al.] // *Psychiatrische Praxis*. – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 31–38.
453. Stoppe, G. Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics / G. Stoppe, C. A. Brandt, J. H. Staedt // *Drugs and aging*. – 1999. – Vol. 14, № 1. – P. 41–54.
454. Stoppe, G. Psychopharmacotherapy of behavioral disorders in patients with dementia / G. Stoppe, J. Staedt // *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. – 1999. – Vol. 32, № 3. – P. 153–158.
455. Strauss, M. E. Premorbid personality and behavioral symptoms in Alzheimer disease. Some cautions / M. E. Strauss, M. M. Lee, J. M. DiFilippo // *Archives of neurology*. – 1997. – Vol. 54, № 3. – P. 257–259.
456. Sung, H. C. A preferred music listening intervention to reduce anxiety in older adults with dementia in nursing homes / H. C. Sung, A. M. Chang, W. L. Lee // *Journal of clinical nursing*. – 2010. – Vol. 19, № 7-8. – P. 1056–1064.
457. Svansdottir, H. B. Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case-control study / H. B. Svansdottir, J. Snaedal // *International psychogeriatrics*. – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 613–621.
458. Swierkosz-Lenart, K. Interventional psychiatry in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia: a qualitative review / K. Swierkosz-Lenart, J. F. Mall, A. von Gunten // *Swiss medical weekly*. – 2019. – Vol. 149, Article w20140.
459. Symptom profile of delirium in older people with and without dementia / A. Edlund, M. Lundström, O. Sandberg [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 166–171.
460. Symptoms of anxiety in older adults with depression, dementia, or psychosis: a principal component analysis of the geriatric anxiety inventory / B. A. Bakkane, C. B. Hartberg, G. Selbæk, K. Engedal // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2016. – Vol. 42, № 5-6. – P. 310–322.

461. Symptoms of psychological distress among older adults in Canadian long-term care centres / P. Voyer, R. Verreault, P. Cappeliez [et al.] // *Aging and mental health*. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 542–554.
462. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series / I. Abraha, J. M. Rimland, F. M. Trotta [et al.] // *BMJ open*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. e012759.
463. Teng, E. L. Neuropsychological testing: helpful or harmful? / E. L. Teng, J. J. Manly // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 267–271.
464. The aged patient's first visit to the outpatient psychiatric clinic / A. V. Medvedev, A. E. Ognev, E. G. Trifonov [et al.] // *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*. – 2000. – Vol. 100, № 10. – P. 51–56.
465. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia / V. I. Reus, L. J. Fochtmann, A. E. Eyler [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 2016. – Vol. 173, № 5. – P. 543–546.
466. The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: A case-control study in primary care / C. Burton, P. Campbell, K. Jordan [et al.] // *Family practice*. – 2013. – Vol. 30, № 1. – P. 25–30.
467. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease / P. B. Rosenberg, M. M. Mielke, B. S. Appleby [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2013. – Vol. 21, № 7. – P. 685–695.
468. The behavioral pathology in Alzheimer's Disease Scale (BEHAVE-AD): factor structure among community-dwelling Alzheimer's disease patients / D. G. Harwood, R. L. Ownby, W. W. Barker, R. Duara // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1998. – Vol. 13, № 11. – P. 793–800.
469. The benzodiazepine-dementia disorders link: current state of knowledge / A. Pariente, S. B. de Gage, N. Moore, B. Bégau // *CNS drugs*. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 1–7.

470. The Cambridge Behavioral Inventory: validation and application in a memory clinic / Y. Nagahama, T. Okina, N. Suzuki, M. Matsuda // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 220–225.

471. The construct of generalized anxiety disorder in alzheimer disease / S. E. Starkstein, R. Jorge, G. Petracca, R. G. Robinson // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2007. – Vol. 15, № 1. – P. 42–49.

472. The development of a valid and reliable scale for rating anxiety in dementia (RAID) / K. K. Shankar, M. Walker, D. Frost, M. W. Orrell // *Aging and mental health*. – 1999. – Vol. 3, № 1. – P. 39–49.

473. The DIAL-log study. 2: Support in the early stages of dementia / J. Keady, J. Gilliard, C. Evers, S. Milton // *British journal of nursing*. – 1999. – Vol. 8, № 7. – P. 432–436.

474. The effect of anxiety and depression on decline of memory function in Alzheimer's disease / T. J. Bierman, H. C. Comijs, C. Jonker [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2009. – Vol. 21, № 6. – P. 1142–1147.

475. The effects of ear acupuncture, massage therapy and no therapy on symptoms of dementia: a randomized controlled trial / J. Rodríguez-Mansilla, M. V. González López-Arza, E. Varela-Donoso [et al.] // *Clinical rehabilitation*. – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 683–693.

476. The effects of metrifonate on the cognitive, behavioral, and functional performance of Alzheimer's disease patients. Metrifonate Study Group / M. A. Raskind, P. A. Cyrus, B. B. Ruzicka, B. I. Gulanski // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1999. – Vol. 60, № 5. – P. 318–325.

477. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary / G. S. Alexopoulos, D. V. Jeste, H. Chung [et al.] // *Postgraduate medicine*. – 2005. – Spec №. – P. 6–22.

478. The Fear of Alzheimer's Disease Scale: a new measure designed to assess anticipatory dementia in older adults / S. L. French, M. Floyd, S. Wilkins, S. Osato // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 521–528.

479. The frequency and correlates of anxiety in patients with first-time diagnosed mild dementia / M. J. Hynninen, M. H. Breitve, A. Rongve [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2012. – Vol. 24, № 11. – P. 1771–1778.

480. The Hospital Anxiety and Depression Scale: low sensitivity for depression screening in demented and non-demented hospitalized elderly / N. Samaras, F. R. Herrmann, D. Samaras [et al.] // *International psychogeriatrics*. – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 82–87.

481. The ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research / World Health Organization. – Geneva, 1993. – 263 p. – URL: <https://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf> (дата обращения: 10.02. 2019). – Text : electronic.

482. The impact of anxiety on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease / D. J. Devier, G. H. Pelton, M. N. Tabert [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 1335–1342.

483. The impact of attachment on behavioral and psychological symptoms in dementia / L. Van Assche, P. Luyten, L. Van de Ven, M. Vandenbulcke // *Tijdschrift voor gerontologie en geriatricie*. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 157–165.

484. The influence of neuroticism and extraversion on the perceived burden of dementia caregivers: an exploratory study / I. González-Abraldes, J. C. Millán-Calenti, L. Lorenzo-López, A. Maseda // *Archives of gerontology and geriatrics*. – 2013. – Vol. 56, № 1. – P. 91–95.

485. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development / V. Patel, S. Saxena, C. Lund [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10157. – P. 1553–1598.

486. The need for a consensus in the use of assessment tools for Alzheimer's disease: the Feasibility Study (assessment tools for dementia in Alzheimer Centres across Europe), a European Alzheimer's Disease Consortium's (EADC) survey / S. Paulino Ramirez Diaz, P. Gil Gregório, J. Manuel Ribera Casado [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 744–748.

487. The neurobehavioural rating scale: assessment of the behavioural sequelae of head injury by the clinician / H. S. Levin, W. M. High, K. E. Goethe [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1987. – Vol. 50, № 2. – P. 183–193.
488. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia / J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray [et al.] // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44, № 12. – P. 2308–2314.
489. The neuropsychiatric profile of posterior cortical atrophy / V. Isella, G. Villa, C. Mapelli [et al.] // *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 136–144.
490. The outcomes of an inpatient treatment program for geriatric patients with dementia and dysfunctional behaviors / A. Holm, M. Michel, G. A. Stern [et al.] // *The Gerontologist*. – 1999. – Vol. 39, № 6. – P. 668–676.
491. The overlap of delirium with neuropsychiatric symptoms among patients with dementia / E. Hölttä, M. L. Laakkonen, J. V. Laurila [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2011. – Vol. 19, № 12. – P. 1034–1041.
492. The Peaceful Mind manual: a protocol for treating anxiety in persons with dementia / A. L. Paukert, C. Kraus-Schuman, N. Wilson [et al.] // *Behavior modification*. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 631–664.
493. The peaceful mind program: a pilot test of a cognitive-behavioral therapy-based intervention for anxious patients with dementia / M. A. Stanley, J. Calleo, A. L. Bush [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2013. – Vol. 21, № 7. – P. 696–708.
494. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease / M. S. Mega, J. L. Cummings, T. Fiorello, J. Gornbein // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46, № 1. – P. 130–135.
495. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease / M. S. Mega, D. M. Masterman, S. M. O'Connor [et al.] // *Archives of neurology*. – 1999. – Vol. 56, № 11. – P. 1388–1393.

496. The use of selegiline in Alzheimer's patients with behavior problems / D. L. Goad, C. M. Davis, P. Liem [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1991. – Vol. 52, № 8. – P. 342–345.
497. The use of the Minimum Data Set to identify depression in the elderly / C. C. Hendrix, K. M. Sakauye, G. Karabatsos, D. Daigle // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2003. – Vol. 4, № 6. – P. 308–312.
498. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement / S. Wood, J. L. Cummings, M. A. Hsu [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2000. – Vol. 8, № 1. – P. 75–83.
499. Thorpy, M. J. Parkinson's disease and sleep / M. J. Thorpy, C. H. Adler // *Neurologic clinics*. – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 1187–1208.
500. Tolbert, S. R. Selegiline in treatment of behavioral and cognitive symptoms of Alzheimer disease / S. R. Tolbert, M. A. Fuller // *The Annals of pharmacotherapy*. – 1996. – Vol. 30, № 10. – P. 1122–1129.
501. Tolerability of clonazepam in demented and non-demented geropsychiatric patients / P. A. Calkin, M. E. Kunik, C. A. Orengo [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1997. – Vol. 12, № 7. – P. 745–749.
502. Touchon, J. Mental-behavioral disorders in Alzheimer's disease / J. Touchon, F. Portet-Tarodo, K. Ritchie // *La Revue du praticien*. – 1998. – Vol. 48, № 17. – P. 1898–1905.
503. Trait-anxiety and achievement motivation are positively correlated with memory performance in patients who visit a geriatric outpatient clinic with amnesic symptoms / M. E. Koenders, J. Passchier, G. Teuns [et al.] // *Psychological reports*. – 1993. – Vol. 73, № 3, pt 2. – P. 1227–1231.
504. Treatment considerations for anxiety in the elderly / E. J. Lenze, B. G. Pollock, M. K. Shear [et al.] // *CNS spectrums*. – 2003. – Vol. 8, № 12, Suppl. 3. – P. 6–13.
505. Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine / E. Savaskan, C.

Schnitzler, C. Schroder [et al.] // The international journal of neuropsychopharmacology. – 2006. – Vol. 9, № 5. – P. 507–516.

506. Twelftree, H. Relationship between anxiety and agitation in dementia / H. Twelftree, A. Qazi // Aging and mental health. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 362–367.

507. Ueki, A. Changes in symptoms after the great Hanshin Earthquake in patients with dementia / A. Ueki, Y. Morita, K. Miyoshi // Nihon Ronen Igakkai zasshi. Japanese journal of geriatrics. – 1996. – Vol. 33, № 8. – P. 573–589.

508. Uhde, W. H. Psychological disorders and behavioral symptoms in dementia and differential diagnostic significance / W. H. Uhde, U. S. Gasser // Praxis. – 2000. – Vol. 89, № 35. – P. 1366–1370.

509. Umbricht, D. S. Neuropathological principles of behavioral disorders in dementia / D. S. Umbricht // Praxis. – 2000. – Vol. 89, № 35. – P. 1362–1365.

510. Use of psychotropic drugs in a group of nursing home patients with dementia: many users, long-term use but low dosages / R. T. Koopmans, J. M. van Rossum, H. J. van den Hoogen [et al.] // Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie. – 1993. – Vol. 24, № 6. – P. 214–219.

511. Usefulness of the 10 pictures reminding test for memory assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and anxiety /depression / D. Federico, C. Thomas-Anterion, C. Borg [et al.] // La Revue de médecine interne. – 2008. – Vol. 29, № 10. – P. 766–772.

512. Using antipsychotic agents in older patients / G. S. Alexopoulos, J. Streim, D. Carpenter, J. P. Docherty // The Journal of clinical psychiatry. – 2004. – Vol. 65, Suppl. 2. – P. 5–99.

513. Validity of the Korean version of the fear of Alzheimer's disease scale for the assessment of anticipatory dementia / Y. Moon, H. J. Kim, H. Choi [et al.] // Journal of Korean medical science. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 411–415.

514. Valldeoriola, F. Therapy of behavioral disorders in Parkinson's disease / F. Valldeoriola, J. Molinuevo // Biomedicine & pharmacotherapy. – 1999. – Vol. 53, № 3. – P. 149–153.

515. Valldeoriola, F. Treatment of behavioural disturbances in Parkinson's disease / F. Valldeoriola, F. A. Nobbe, E. Tolosa // *Journal of neural transmission. Supplementum*. – 1997. – Vol. 51. – P. 175–204.
516. van Duijn, E. Psychopathology in Huntington's disease : doc. thesis / E. van Duijn ; Leiden University. – Leiden, 2010. – 143.
517. Varga, D. Neuropsychiatric complications after stroke / D. Varga // *Ideggyógyászati szemle*. – 2002. – Vol. 55, № 3-4. – P. 128–136.
518. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS–AIREN International Workshop / G. C. Román, T. K. Tatemichi, T. Erkinjuntti [et al.] // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43, № 2. – P. 250–260.
519. Vasterling, J. J. Longitudinal assessment of deficit unawareness in Alzheimer's disease / J. J. Vasterling, B. Seltzer, W. E. Watrous // *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. – 1997. – Vol. 10, № 3. – P. 197–202.
520. Viggo Hansen, N. Massage and touch for dementia / N. Viggo Hansen, T. Jorgensen, L. Ortenblad // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2006. – Vol. 2006, № 4, CD004989.
521. Vilalta-Franch, J. Non-cognitive aspects of dementia / J. Vilalta-Franch, J. Llinas-Regla, S. Lopez-Pousa // *Revista de neurologia*. – 1998. – Vol. 27, № 157. – P. 409–414.
522. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age / R. S. Wilson, C. T. Begeny, P. A. Boyle [et al.] // *The American journal of geriatric*. – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 327–334.
523. Wandering and Alzheimer's type disease. Descriptive study. REAL. FR research program on Alzheimer's disease and management / Y. Rolland, S. Gillette-Guyonnet, F. Nourhashemi [et al.] // *La Revue de médecine interne*. – 2003. – Vol. 24, Suppl. 3. – P. 333s–338s.
524. Wandering behaviour in community-residing persons with dementia / D. A. Klein, M. Steinberg, E. Galik [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 1999. – Vol. 14, № 4. – P. 272–279.

525. Wandering: a significant problem among community-residing individuals with Alzheimer's disease / R. G. Logsdon, L. Teri, S. M. McCurry [et al.] // The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences. – 1998. – Vol. 53, № 5. – P. 294–299.

526. Weiner, D. K. Pain in nursing home residents: management strategies / D. K. Weiner, J. T. Hanlon // Drugs and aging. – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 13–29.

527. Weiner, M. F. What depressive symptoms are reported in Alzheimer's patients? / M. F. Weiner, D. Svetlik, R. C. Risser // International journal of geriatric psychiatry. – 1997. – Vol. 12, № 6. – P. 648–652.

528. Whitehouse, P. J. Alzheimer's disease: past, present, and future / P. J. Whitehouse // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 1999. – Vol. 249, Suppl. 3. – P. 43–45.

529. Williams, C. L. Can we create a therapeutic relationship with nursing home residents in the later stages of Alzheimer's disease? / C. L. Williams, R. M. Tappen // Journal of psychosocial nursing and mental health services. – 1999. – Vol. 37, № 3. – P. 28–35.

530. World Health Organization. Session (2016; 139 ; EB139/3). Executive board (29 April 2016). Dementia. – 2016. – 7 p. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB139/B139_3-en.pdf
https://apps.who.int/gb/e/e_eb139.html (дата обращения: 17.04.2020). – Text : electronic.

531. World Population Prospects: Highlights / United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. – New York : Publ. by the United Nations, 2019. – 46 p. – URL: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf (дата обращения: 12.04.2020). – Text : electronic.

532. Worsening of motor function and mood in a patient with Parkinson's disease after pharmacologic challenge with oral rivastigmine / I. H. Richard, A. W. Justus, N. H. Greig [et al.] // Clinical neuropharmacology. – 2002. – Vol. 25, № 6. – P. 296–299.

533. Wrist actigraphy: a simple way to record motor activity in elderly patients with dementia and apathy or aberrant motor behavior / L. Valembois, C. Oasi, S. Pariel [et al.] // *The journal of nutrition, health and aging*. – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 759–764.

534. Yamada, M. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future / M. Yamada, H. Yasuhara // *Neurotoxicology*. – 2004. – Vol. 25, № 1-2. – P. 215–221.

535. Yochim, B. P. Late life anxiety is associated with decreased memory and executive functioning in community dwelling older adults / B. P. Yochim, A. E. Mueller, D. L. Segal // *Journal of anxiety disorders*. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 567–575.

536. Zaudig, M. Assessing behavioral symptoms of dementia of the Alzheimer type: categorical and quantitative approaches / M. Zaudig // *International psychogeriatrics*. – 1996. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 183–200.

537. Zayas, E. M. Treating the agitated Alzheimer patient / E. M. Zayas, G. T. Grossberg // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1996. – Vol. 57, Suppl. 7. – P. 46–51.

538. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361–370.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. (обязательное) Шкала оценки тревожных состояний (ШОТС)

	Клиническая значимость 2*5	Наличие/влия ние на поведение	Частота	Устойчивость	Выраженн ость 3+4
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-в) Интеллектуальные нарушения - трудности сосредоточения внимания, частично обусловленные тревогой					
12-в) Тревожное настроение - неустойчивость настроения / раздражительность					
13-в) Благодушные неконгруэнтные					
14-в) Эйфория постделириозная или лобная					
15-в) Астения - повышенная утомляемость, истощаемость					
16-в) Апатия постделириозная					
17-в) Апатия первичная (как результат первично-дегенеративного процесса)					
18-в) Гипотимия вторичная					
19-в) Первичная гипотимия (эндогенная депрессия или депрессия неустановленной этиологии, предположительно имевшаяся в прошлом и/или до наступления острого психоза)					
20-в) Бред маломасштабный динамический					
21-в) Бред галлюцинаторный (резидуальный)					
Суммарный балл					

Клиническая значимость	Наличие/влияние на поведение	Частота	Устойчивость	Выраженн ость
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 + продолжительн ость

Приложение Б. Шкала оценки Kahn-Goldfarb (справочное)

Kahn-Goldfarb Mental Status Questionnaire

Опросник психического состояния (Kahn RL)

Brief objective measures for the determination of mental status in the aged / R. L. Kahn, A. I. Goldfarb, M. Pollack, A. Peck // The American journal of psychiatry. – 1960. – Vol. 117. – P. 326–328

Каждый точный ответ оценивается в 1 балл

Возраст	
Который сейчас час (хотя бы приблизительно)	
Адрес, который в конце теста просят повторить, например, ул. Горького, 20	
Какой теперь год	
Название госпиталя/клиники	
Сможет ли обследуемый узнать двух человек из каждодневного окружения (например, врача, сестру)	
Дата рождения	
Годы ВОВ	
Имя сегодняшнего главы государства	
Обратный счет от 20 до 1	
Адрес, который в конце теста просят повторить, например, ул. Горького, 20	

При количестве баллов меньше 7 – клинически значимая деменция.

Приложение В. Mini-mental state examination (MMSE) (справочное)

M.F.Folstein, S.E.Folstein, P.R. Hugh, 1975

Тестирование должно проводиться в удобной обстановке.

Слова, выделенные жирным шрифтом, должны быть прочитаны тестирующим громко, чётко и медленно.

Неправильный ответ - 0 баллов, правильный - 1 балл.

Начинайте тестирование со следующих вопросов:

1. Ориентировка во времени

		се	к
Назовите текущий			
1	год	10	
2	время года	10	
3	месяц	10	
4	день недели	10	
5	число	10	

2. Ориентировка в месте

Где мы сейчас находимся? Как называется (номер)....			
6	страна	10	
7	город	10	
8	учреждение	10	
9	отделение (этаж)	10	
10	палата (комната)	10	

3. Регистрация

Послушайте внимательно. Я собираюсь произнести три слова. Вам нужно повторить их,

как только я закончу. Вы готовы? **20**

11	яблоко (кошка)
12	монета (башня)
13	стол (трамвай)

Первое повторение определяет балл.
Если не запомнит все 3 слова после 5 повторений, проверять воспроизведение бессмысленно

Постарайтесь удержать эти слова в памяти. Через несколько минут я попрошу Вас повторить эти слова.

4. Внимание и счёт

Отнимите 7 от 100, продолжайте вычитать по 7 от оставшегося до тех пор, пока я не остановлю Вас.

30

Сколько останется, если от 100 отнять 7?

14		100-7 93	Если нужно, говорите тестируемому: "Продолжайте".
15		93-7 86	Если нужно, говорите тестируемому: "Продолжайте".
16		86-7 79	Если нужно, говорите тестируемому: "Продолжайте".
17		79-7 72	Если нужно, говорите тестируемому: "Продолжайте".
18		72-7 65	остановить после 5 вычитаний

Если испытуемый отказывается вычитать по 7, можно предложить ему другое задание.

Произнесите слов "ЛАМПА" ("ЗЕМЛЯ") по буквам, а затем по буквам в обратном порядке.

учитывается только произнесение слова в обратном порядке

число правильно поставленных букв определяет количество баллов

5. Воспроизведение

Назовите те три слова, которые я просил(а) Вас запомнить.

не подсказывайте

10

19		яблоко (кошка)
20		монета (башня)
21		стол (трамвай)

6. Называние предметов

Что это? (покажите карандаш или ручку)

22		карандаш или ручка	10
----	--	--------------------	----

Что это? (покажите часы).

23		часы	10
----	--	------	----

7. Повторение

Теперь я прошу Вас повторить то, что я скажу.

Готовы?

"Никаких ЕСЛИ, И или НО"

10

24		"Никаких ЕСЛИ, И или НО"
----	--	--------------------------

8. Понимание

Послушайте внимательно, потому что я собираюсь попросить вас кое о чем.

Возьмите этот лист бумаги в правую руку (пауза), сложите его пополам (пауза)

и положите на пол (или на стол). 30

25		возьмите лист бумаги в правую руку,
26		сложите его пополам и
27		положите на пол

9. Чтение

Прочитайте и выполните

28		закройте глаза	10	только если закроет глаза
----	--	----------------	-----------	---------------------------

10. Письм

о

Напишите предложение 30

Если тестируемый затрудняется, скажите: **"Напишите что-нибудь о погоде"**.

Не диктуйте.

Пропуск букв или грамматические ошибки не учитываются.

29		предложение написано спонтанно, содержит подлежащее, сказуемое и имеет смысл.
----	--	---

11. Оптико-пространственные функции

скопируйте этот рисунок 60

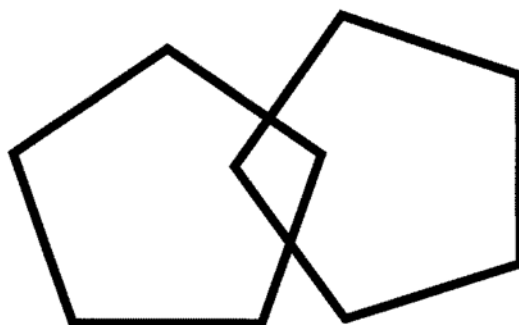
30		нарисованы 2 пятиугольника, образующие при пересечении четырёхугольник
----	--	--

Всего баллов

Приложение В. Mini-mental state examination (MMSE) (продолжение)

Рисунок и надпись «закройте глаза»

**ЗАКРОЙТЕ
ГЛАЗА**



Приложение Г. Шкала Гамильтона для оценки тревоги

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // The British journal of medical psychology. – 1959. – Vol. 32, № 1. – P. 50–55.

1.Тревожное настроение. Озабоченность, ожидание наихудшего, тревожные опасения, раздражительность

2.Напряжение. Ощущение напряжения, вздрагивание, легко возникающая плаксивость, дрожь, чувство беспокойства, неспособность расслабиться

3.Страхи. Темноты, незнакомцев, одиночества, животных, толпы, транспорта

4.Инсомния. затрудненное засыпание, прерывистый сон, не приносящий отдыха, чувство разбитости и слабости при пробуждении, кошмарные сны

5.Интеллектуальные нарушения. Ухудшение концентрации внимания и памяти

6. Депрессивное настроение. Утрата привычных интересов, чувства удовольствия от хобби, подавленность, ранние пробуждения, суточные колебания настроения

7.Соматические мышечные симптомы. Боли, подергивания, напряжение, судороги клонические, скрипение зубами, срывающийся голос, повышенный мышечный тонус

8.Соматические сенсорные симптомы. звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания

9. Сердечно-сосудистые симптомы. Тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсация в сосудах, частые вздохи

10.Респираторные симптомы. Давление и сжатие в груди, удушье, частые вздохи

11.Гастроинтестинальные симптомы. затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, изжога, чувство переполненного желудка, тошнота, рвота, урчание в животе, диарея, запоры, снижение веса тела

12.Мочеполовые симптомы. Учащенное мочеиспускание, сильные позывы на мочеиспускание, аменорея, менорагия, фригидность, преждевременная эякуляция, утрата либидо, импотенция

13.Вегетативные симптомы. Сухость во рту, покраснение или бледность кожи, потливость, головные боли с чувством напряжения

14.Поведение при осмотре. Ерзанье на стуле, беспокойная жестикуляция и походка, тремор, нахмуривание лица, напряженное выражение лица, вздохи или учащенное дыхание, частое сглатывание слюны

**Рабочий бланк ШКАЛА ГАМИЛЬТОНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТРЕВОГИ
Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)**

Пункт шкалы	ПОКАЗАТЕЛИ				
	(обвести соответствующие состоянию)				
1. Тревожное настроение	0	1	2	3	4
2. Напряжение	0	1	2	3	4
3. Страхи	0	1	2	3	4
4. Инсомния	0	1	2	3	4
5. Интеллектуальные нарушения	0	1	2	3	4
6. Депрессивное настроение	0	1	2	3	4
7. Соматические мышечные симптомы	0	1	2	3	4
8. Соматические сенсорные симптомы	0	1	2	3	4
9. Сердечно-сосудистые симптомы	0	1	2	3	4
10. Респираторные симптомы	0	1	2	3	4
11. Гастроинтестинальные симптомы	0	1	2	3	4
12. Мочеполовые симптомы	0	1	2	3	4
13. Вегетативные симптомы	0	1	2	3	4
14. Поведение при осмотре	0	1	2	3	4

<p>0-отсутствие 1-в слабой степени 2-в умеренной степени 3-в тяжелой степени 4-в очень тяжелой степени</p>	<p>0 - отсутствуют 1 – легкие: проявляется нерегулярно и длится недолго 2 – умеренные: проявляется с БОЛЬШИМ постоянством и длится дольше, требуя от пациента значительных усилий для его преодоления 3 – выраженные: постоянное и доминирует в жизни пациента 4 – крайне выраженные: инвалидизирующее</p>
--	--

Приложение Д. Рейтинговая шкала тревоги при деменции (RAID)

The development of a valid and reliable scale for rating anxiety in dementia (RAID) / K. K. Shankar, M. Walker, D. Frost, M. W. Orrell // Aging and mental health. – 1999. – Vol. 3, № 1. – P. 39–49

Оцениваются симптомы, наблюдаемых в течение последних двух недель до интервью. Симптом не оценивается, если он является проявлением какого-либо имеющегося у данного больного заболевания. Суммарный балл может составлять от 1 до 18. Сумма в 11 или более баллов указывает на клинически значимую тревогу.

0 – нет; 1- слабо выражен или непостоянный; 2 - умеренно выражен; 3 - сильно выражен

НД - невозможно оценить или нет данных

Беспокойство	1	Беспокойство о физическом здоровье	
	2	Озабоченность и беспокойство состоянием своих познавательных функций (ухудшение памяти, трудности ориентировки при выходе из дома и страх заблудиться, трудности следования теме беседы и поддержания разговора)	
	3	Обеспокоенность финансовыми, семейными проблемами, а также физическим здоровьем близких и родственников	
	4	Беспокойство, связанное с ложными выводами и умозаключениями, и / или обманами восприятия	
	5	Беспокойство по незначительным поводам и без особых причин, сопровождающееся неоднократными обращениями к этой теме в беседе.	
Тревожное ожидание и напряжение	6	Состояние испуга и тревожной взвинченности («на грани»).	
	7	Непереносимость шума (выраженная реакция на него).	
	8	Нарушения сна (трудности засыпания или повышенная сонливость).	
	9	Раздражительность (раздражается легче, чем обычно, вспыльчив, временами гневлив).	
Двигательные симптомы тревоги	10	Дрожь	
	11	Мышечное напряжение (жалобы на головную боль, другие боли и неприятные ощущения в теле).	
	12	Беспокойство (неспособность усидеть на месте, хождение, заламывание рук, дерганье, скручивание одежды).	
	13	Утомляемость, усталость	
Вегетативные симптомы	14	Сердцебиение (жалуются на учащенное сердцебиение или ощущение пульсации сердца).	
	15	Сухость во рту (не вследствие приёма лекарств), ощущение пустоты, «опускания» в желудке	
	16	Учащенное, короткое дыхание (даже в покое).	
	17	Головокружение или ощущение тумана, пустоты в голове (жалуются на ощущение, что сейчас упадет в обморок)	
	18	Потливость, приливы жара или озноб, покалывание или онемение пальцев рук и ног.	

Фобии - чрезмерные страхи, лишённые основания и ведущие к избегающему поведению, как например, страх толпы, страх оставаться или идти одному, страх замкнутых, тесных пространств, страх определенных видов животных, высоты и т.д.

Опишите

Панические атаки, которые проявляются сильной тревогой или страхом, сочетающимся со страхом смерти, который может сопровождаться поиском спасения

Опишите

Приложение Е. Рабочий бланк шкалы NPI

расстройства	Частота X тяжесть	частота	тяжесть
бред			
галлюцинации			
ажитация			
депрессия/гипотимия/дисфория			
тревога			
гипомания/эйфория			
апатия			
расторженность			
раздражительность/лабильность			
Аберрантное моторное поведение			
Поведение в ночное время			
Изменение аппетита и пищевого поведения			
Общий балл			

<p>частота</p> <p>1. Иногда – меньше, чем один раз в неделю.</p> <p>2. Часто - около одного раза в неделю.</p> <p>3. Более часто - несколько раз в неделю</p> <p>4. Очень часто – не менее одного раза в день.</p>	<p>тяжесть</p> <p>1. Легкая - присутствует, но не влияет на поведение</p> <p>2. Умеренная - влияет на поведение</p> <p>3. Тяжелая - определяет поведение</p>
---	---

Приложение Ж. (NPI продолжение)

Нейропсихиатрический перечень, версия для домов-интернатов (NPI-NH)

(так как в пяти случаях из шести пациентом является женщина, приведен текст, составленный для тестирования пациенток)

А. БРЕД

Убеждена ли больная в том, чего нет на самом деле? Например, говорит, что люди пытаются навредить ей или хотят украсть у нее что-либо. Говорила ли она, что члены семьи или персонал – не те, за кого они себя выдают, или что ее супруг изменяет ей? Есть ли у нее любые другие необычные убеждения?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Считает ли больная, что находится в опасности, что другие хотят обидеть ее или обижают ее?
2. Полагает ли она, что другие обворовывают ее?
3. Полагает ли она, что ее супруг изменяет ей?
4. Полагает ли она, что ее члены ее семьи, персонал (сотрудники учреждения, где она находится) или другие люди на самом деле не те, за кого они себя выдают?
5. Полагает ли она, что изображенные на телеэкране или в журнале лица на самом деле присутствуют в комнате? (Пытается ли она говорить или взаимодействовать с ними?)
6. Считает ли она, что с нею происходят какие-либо другие необычные вещи, о которых мы еще не говорили?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность бреда.

Частота:

1. Иногда – меньше, чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – не менее одного раза в день.

Выраженность:

1. Легкая - бред присутствует, но практически не влияет на поведение больной или влияет незначительно, (не вызывает заметного внутреннего напряжения)
2. Умеренная - бред влияет на поведение, вызывает заметное напряжение, результатом чего могут быть необычные или странные поступки.
3. Тяжелая - бред вызывает сильное психическое напряжение, практически полностью определяя необычное или странное поведение больной.

Отрицательное воздействие на персонал:

Степень нагрузки, которая ложится на персонал при взаимодействии с больной, а также степень напряжения, вызываемого патологическим поведением больной. Эта часть вопросов однотипна для всех 12 разделов шкалы, поэтому далее в тексте они отсутствуют, но обязательно задаются сиделке в том порядке, в котором приведены ниже.

В какой степени это поведение вызывает у вас напряжение и/или увеличивает нагрузку на вас?

0. Не вызывает
1. Минимальное
2. незначительное

3. Умеренное
4. Тяжелое
5. Очень тяжелое или чрезвычайное.

В. ГАЛЛЮЦИНАЦИИ

Имеются ли у больной галлюцинации? (Видит ли она, слышит ли, или испытывает что-то, чего нет на самом деле?) (Если да, то попросите привести пример, чтобы определить, действительно ли это галлюцинации). Ведет ли она беседы с людьми, которых на самом деле нет?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Ведет ли она себя так, будто слышит голоса или описывает слышимые голоса?
2. Ведет ли она беседы с людьми, которых на самом деле нет рядом?
3. Видит ли она что-то, чего на самом деле нет, или ведет себя так, будто видит что-то, чего на самом деле нет? (людей, животных, огни, и т.д.)?
4. Чувствует ли она запахи, которые не чувствуют другие?
5. Описывает ли она какие-либо ощущения на коже или ведет себя так, как если бы она ощущала, что по ней что-то ползает или прикасается к ней?
6. Говорит ли она или ведет себя так, как если бы испытывала вкус чего-то, чего на самом деле нет?
7. Описывает ли она какие-либо другие необычные ощущения?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность галлюцинаций.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – не менее одного раза в день.

Выраженность:

1. Легкая – галлюцинации присутствуют, но практически не влияют на поведение больной или влияют незначительно, (не вызывают заметного внутреннего напряжения)
2. Умеренная - галлюцинации влияют на поведение, вызывают заметное напряжение, результатом чего могут быть необычные или странные поступки.
3. Тяжелая - галлюцинации вызывают сильное психическое напряжение, практически полностью определяя необычное или странное поведение больной (для коррекции которого могут потребоваться психотропные средства).

С. АЖИТАЦИЯ/АГРЕССИЯ

Бывают ли у нее периоды, когда она отказывается принимать помощь людей? Тяжела ли она в уходе? Бывает ли она шумливой или несговорчивой? Бывают ли у нее периоды, когда она может ударить или толкнуть других?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Бывает ли она недовольной при попытках осуществить уход за ней или сопротивляется при проведении таких процедур, как купание или переодевание?
2. Хочет ли она всегда все делать по-своему?

3. Бывает ли она несговорчивой (когда с ней практически невозможно сотрудничать), оказывает ли сопротивление попыткам помочь ей?
4. Наблюдается ли у нее другие формы поведения, которые делают ее тяжелой для ухода?
5. Кричит ли она, громко шумит или гневно бранится?
6. Хлопает ли она дверьми, пинает ли мебель, швыряет вещи?
7. Бывают ли у нее периоды, когда она дерется (может ударить или толкнуть других)?
8. Есть ли у нее какие-нибудь другие проявления агрессии или возбуждения?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность ажитации/агрессии.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – не менее одного раза в день.

Выраженность:

1. Легкая – имеющиеся проявления агрессии/ажитации сопровождаются психическим дискомфортом (стрессом), но могут корректироваться персоналом.
2. Умеренная – имеющиеся проявления агрессии/ажитации сопровождаются психическим дискомфортом (стрессом) и с трудом поддаются коррекции со стороны персонала.
3. Тяжелая - имеющиеся проявления агрессии/ажитации сопровождаются выраженным психическим дискомфортом (стрессом) или напряжением и со значительными трудностями или вообще не поддаются коррекции со стороны персонала. Есть вероятность того, что больная может нанести себе повреждение, при этом часто требуется медикаментозное лечение.

D. ДЕПРЕССИЯ/ДИСФОРИЯ

Выглядит ли она грустной или подавленной? Говорила она, что чувствует грусть или подавленность? Бывает ли она слезливой?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Бывает ли она слезливой?
2. Носят ли ее высказывания депрессивный характер, выглядит ли она или ведет себя, как депрессивная?
3. Стремиться ли она лечь или говорит, что чувствует упадок сил?
4. Высказывала ли больная мысли, что она - плохой человек или заслуживает наказания?
5. Выглядит ли она несколько потерянной, говорит ли, что у нее нет будущего?
6. Высказывала ли больная мысли, что она - бремя для семьи, или что семье было бы лучше без нее?
7. Высказывала ли больная мысли о желании умереть или наложить на себя руки?
8. Демонстрирует ли она какие-либо другие признаки депрессии (подавленности) или печали?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность депрессии.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – наблюдается практически постоянно

Выраженность:

1. Легкая – проявления депрессии сопровождаются у больной психическим дискомфортом (стрессом), но обычно корректируются персоналом.

2. Умеренная – проявления депрессии сопровождаются у больной психическим дискомфортом (стрессом) и с трудом корректируются персоналом.

3. Тяжелая - проявления депрессии сопровождаются значительным психическим напряжением и дискомфортом (стрессом) больной и с большим трудом или совсем не поддаются коррекции персоналом.

Е. ТРЕВОГА

Бывает ли больная очень нервной, обеспокоенной или испытывает страхи без причины? Выглядит ли она очень напряженной или неспособной расслабиться? Боится ли она оставаться одна без Вас или без тех, кому она доверяет?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Высказывала ли больная опасения по поводу запланированных событий, таких как свидания или визиты родственников?

2. Есть ли у нее периоды, когда она испытывает дрожь в теле, невозможность расслабиться или чувство большого напряжения?

3. Бывают ли у нее периоды, когда она без какой-либо объяснимой (или видимой внешней) причины, а только вследствие своего психического («нервного») состояния испытывает одышку, чувство нехватки воздуха (удушья) или тоски (или жалуется на эти ощущения)?

4. Жалуется ли она на ощущения пустоты или замирания в области желудка, или учащенное или усиленное сердцебиение, которые возникают, являются следствием её психического («нервного») состояния? (Симптомы, которые не могут быть объяснены состоянием физического здоровья).

5. Избегает ли она определенных мест или ситуаций, которые усугубляют ее психическое («нервное») состояние, таких как встречи с друзьями или участие в мероприятиях, проводимых в палате?

6. Нервничает ли она и расстраивается ли, когда остается одна (без Вас или без тех, кому она доверяет? (Удерживает ли она Вас (персонал) около себя, чтобы не оставаться одной?)

7. Демонстрирует она какие-либо другие проявления тревоги?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность тревоги.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.

2. Часто - около одного раза в неделю.

3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.

4. Очень часто – наблюдается практически постоянно.

Выраженность:

1. Легкая – проявления тревоги сопровождаются у больной психическим дискомфортом (стрессом), но обычно поддаются коррекции при помощи персонала.

2. Умеренная – проявления тревоги сопровождаются у больной психическим дискомфортом (стрессом) и с трудом поддаются коррекции при помощи персонала.

3. Тяжелая - проявления тревоги сопровождаются у больной значительным психическим напряжением и дискомфортом (стрессом) и с большим трудом или совсем не поддаются коррекции или при помощи персонала.

Ф. ПОДЪЕМ НАСТРОЕНИЯ/ЭЙФОРΙΑ

Выглядит ли больная слишком веселой или слишком счастливой без причины? Речь не идет о нормальной жизнерадостности, но, например, она смеется над тем, что другие не находят смешным?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Производит ли больная впечатление, что она чувствует себя необычно хорошо (счастливой)?
2. Находит ли она смешным то, что другие смешным не находят?
3. Производит ли она впечатление человека с детским (ребяческим) чувством юмора со склонностью неуместно хихикать или смеяться (например, когда с кем-нибудь происходит что-то неудачное).
4. Отпускает ли она шуточки или говорит такое, что не выглядит забавным для других, но кажется забавным ей?
5. Играет ли она в детские игры типа салочки или прятки с тем, чтобы позабавиться?
6. Демонстрирует ли она какие-либо другие признаки чрезмерно выраженного благополучия или чрезмерного счастья?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность приподнятого настроения/эйфории.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – наблюдается практически постоянно.

Выраженность:

1. Легкая – временами больная выглядит слишком счастливой.
2. Умеренная – временами больная выглядит слишком счастливой, и это иногда является причиной странного поведения.
3. Тяжелая – больная почти всегда выглядит чрезмерно счастливой и почти все находит забавным.

Г. АПАТИЯ/РАВНОДУШИЕ

Сидит ли больная тихо, безучастно, не обращая внимания на происходящее вокруг неё? Не наблюдается ли у нее потеря желания заняться чем-нибудь или недостаток/отсутствие побуждения для участия в какой-либо деятельности? Трудно ли вовлечь ее в разговор или групповую активность?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Не потеряла ли больная интерес к тому, что происходит вокруг нее?
2. Не наблюдается ли у нее недостатка инициативы для того, чтобы начать общение? (оценивать только тогда, если вообще возможно общение)
5. Не наблюдается ли у больной недостаточность эмоциональных реакций, которые можно было бы ожидать от неё (радость по поводу визита друзей или члена семьи, интерес к новостям или спорту и т.д.)?
4. Не потеряла ли больная интерес к друзьям или членам семьи?
5. Не проявляет ли она меньшую увлеченность (заинтересованность) по отношению к сфере ее обычных интересов?
6. Сидит ли больная тихо, безучастно, не обращая внимания на происходящее вокруг неё?

7. Наблюдаются ли у больной какие-либо другие признаки безразличия по отношению новым видам деятельности?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность апатии/безразличия.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – наблюдается практически постоянно.

Выраженность:

1. Легкая – временами у больной наблюдается потеря интереса к значимым для ее вещам, но эти нарушения мало влияют на ее поведение или участие в какой-либо деятельности.
2. Умеренная – у больной наблюдается значительная утрата интересов к важным для неё вещам. Больная может активизироваться только в ответ на сильнодействующие раздражители, такие как визиты близких родственников или членов семьи.
3. Тяжелая - наблюдается полная утрата интересов и побуждений.

Н. РАСТОРМОЖЕННОСТЬ

Ведёт ли себя больная как-то неуместно или говорит что-то такое, что обычно она не позволяла себе в присутствии посторонних? Не производит ли поведение больной впечатление, что она поступает импульсивно, не думая? Говорит ли она что-то грубое или ранящее чувства других?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Поступает ли больная импульсивно, не думая о последствиях?
2. Ведет ли она беседы с совершенно незнакомыми людьми, как будто она знает их.
3. Говорит ли она людям что-то грубое или ранящее их чувства?
4. Говорит ли она что-то неприличное или вставляет неуместные замечания сексуального содержания?
5. Ведёт ли она открытые обсуждения, касающиеся очень личных (интимных) или частных вопросов, которые обычно не обсуждаются при посторонних?
6. Не пристаёт ли она к другим с неуместными ласками, прикосновениями или объятиями? Не пытается ли делать это (прикоснуться или обнять кого-то) неприемлемым образом?
7. Не выявляются ли какие-либо другие признаки потери контроля над собственными побуждениями?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность расторможенности.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – наблюдается практически постоянно.

Выраженность:

1. Легкая – больная иногда ведет себя импульсивно, но её поведение легко поддается коррекции со стороны персонала.
2. Умеренная – больная бывает очень импульсивной, и её поведение с трудом поддается коррекции со стороны персонала.
3. Тяжелая - больная почти всегда импульсивна, и её поведение практически не поддается коррекции.

I. РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ/НЕУСТОЙЧИВОСТЬ НАСТРОЕНИЯ

Легко ли больная приходит в состояние возбуждения или беспокойства? Не находите ли Вы ее настроение чрезмерно изменчивым? Не находите ли Вы её слишком нетерпеливой?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Является ли больная человеком с плохим характером, которая легко выходит из себя по незначительному поводу?
2. Быстро ли у неё меняется настроение, которое, будучи прекрасным, тут же становится злобным?
3. Наблюдаются ли у нее внезапные вспышки злобы/ярости?
4. Не проявляет ли она нетерпеливости, когда с трудом переносит ситуацию отсрочки или ожидания запланированных мероприятий или других событий?
5. Легко ли она раздражается?
6. Спорит ли она, или с ней трудно поладить?
7. Проявляет ли она какие-либо другие признаки возбудимости?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность возбудимости/лабильности.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – наблюдается практически постоянно.

Выраженность:

1. Легкая – больная иногда бывает возбужденной, но её поведение легко поддается коррекции со стороны персонала.
2. Умеренная – больная бывает очень возбужденной, и её поведение с трудом поддается коррекции со стороны персонала.
3. Тяжелая - больная почти всегда находится в состоянии возбуждения, её поведение практически не поддается коррекции.

J. ОТКЛОНЯЮЩЕЕСЯ ОТ НОРМЫ МОТОРНОЕ ПОВЕДЕНИЕ (патологические виды двигательной активности)

Наблюдаются ли у больной какие-либо повторяющиеся действия или «ритуалы», которые она осуществляет вновь и вновь такие, например, как расхаживание взад-вперед, подбирание вещей, наматывание ниток (вязание узлов)? (Исключая простой тремор или дрожание языка).

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Расхаживает ли она (или разъезжает в кресле) бесцельно по отделению, по комнате, по квартире?
2. Открывает ли неоднократно дверцы шкафов, выдвигает ли из них ящики, достает ли оттуда вещи снова и снова?
3. То надевает, то снимает одежду?
4. Занята ли она постоянной однотипной деятельностью, например, теребит пуговицы, что-то подбирает, вяжет узлы, собирает и вяжет в узлы постельное бельё?
5. Наблюдаются ли у нее какие-либо виды стереотипной (повторяющейся) деятельности или «ритуалы», которыми она постоянно занята?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность патологических видов двигательной активности.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – наблюдаются практически постоянно.

Выраженность:

1. Легкая – иногда больная занята стереотипной деятельностью, но её наличие практически не влияет на повседневную активность.
2. Умеренная – наличие стереотипной деятельности значительно выражено, но поведение больной поддается коррекции персонала.
3. Тяжелая – наличие стереотипной деятельности значительно выражено и сопровождается психическим дискомфортом (напряжением) и с трудом или вообще не поддается коррекции со стороны персонала.

К. РАССТРОЙСТВА СНА И ПОВЕДЕНИЯ В НОЧНОЕ ВРЕМЯ

Эта

группа вопросов должна быть адресована только к тому наблюдателю, который работает в ночную смену или имеет доступные сведения (например, имеет доступ к регулярным утренним отчетам) о поведении больной в ночное время.

Имеет ли больная трудности со сном (не считать, если она просто встает один или два раза ночью только для того, чтобы сходить в туалет, и затем ложится опять и тут же засыпает)? Просыпается ли она среди ночи? Бродит ли по ночам, одевается, ходит по другим комнатам?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Имеет ли больная трудности при засыпании?
2. Встает ли она ночью (не считается, если она просто встает один или два раза за ночь только для того, чтобы сходить в туалет, и затем ложится опять и тут же засыпает)?
3. Блуждает ли она, бродит ли, или занята неуместной деятельностью среди ночи?
4. Бывает ли так, что она просыпается среди ночи, поднимается, начинает одеваться, намереваясь выйти за пределы отделения, думая, что это утреннее время, и пора начинать день?
5. Просыпается ли слишком рано (раньше, чем другие больные)?
6. Наблюдаются ли у нее какие-либо другие виды активности в ночное время, о которых не было упомянуто?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность расстройств сна и поведения в ночное время.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но не каждую ночь.
4. Очень часто – каждую ночь.

Выраженность:

1. Легкая – поведение в ночное время нарушено, но у больной это практически не вызывает психического дискомфорта.
2. Умеренная – поведение в ночное время нарушено, и наличие этих расстройств мешает окружающим; может наблюдаться более, чем один из описанных видов расстройств поведения в ночное время.
3. Тяжелая - поведение в ночное время нарушено, и больная крайне беспокойна в течение ночи.

L. РАССТРОЙСТВО АППЕТИТА И ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Наблюдаются ли у больной нарушения аппетита (повышенный или плохой), изменения в весе, или появление необычных пищевых привычек? Изменились ли её предпочтения в выборе продуктов?

НЕТ (если нет, переходите к следующему скрининговому вопросу)

ДА (если да, переходите к подвопросам)

1. Сниженный ли у нее аппетит?
2. Повышенный ли у неё аппетит?
3. Теряет ли она вес?
4. Набирает ли вес?
5. Отмечается ли у больной необычное пищевое поведение, например, такое, что она кладет слишком много пищи в рот за один раз?
6. Изменились ли ее предпочтения при выборе продуктов, например, желание есть слишком много сладкого или других специфических видов пищи?
7. Отмечается ли у неё особое пищевое поведение, например, каждый день она ест одну и ту же пищу (один и тот же вид продуктов) или принимает пищу исключительно в одной и той же последовательности?
8. Наблюдаются ли ещё какие-нибудь другие изменения аппетита или пищевого поведения, о которых не было упомянуто?

Если скрининговый вопрос подтвержден, определите частоту и выраженность нарушений аппетита и пищевого поведения.

Частота:

1. Иногда - меньше чем один раз в неделю.
2. Часто - около одного раза в неделю.
3. Более часто - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день.
4. Очень часто – не менее одного раза в день.

Выраженность:

1. Легкая – нарушения аппетита или пищевого поведения имеются, но они не приводят к изменению веса и не влияют на нормальную жизнедеятельность больной.

2. Умеренная – нарушения аппетита или пищевого поведения имеются и приводят к незначительному изменению веса.

3. Тяжелая – наблюдаются явные нарушения аппетита или пищевого поведения, которые приводят к чрезмерным изменениям веса или вызывают состояние психического дискомфорта (напряжения) у больной.

Приложение 3. Ишемическая шкала (рекомендуемое)

Клинический опросный лист к дифференцированию сенильной деменции альцгеймеровского типа (СДАТ) и мультиинфарктной деменции (МИД)

Cerebral blood flow in dementia / V. C. Hachinski, L. D. Iliff, E. Zilhka [et al.] // Archives of neurology. – 1975. – Vol. 32, № 9. – P. 632–637

1	Внезапное начало заболевания: бросающиеся в глаза изменения состояния, как, например, внезапная спутанность или потеря способности говорить, которые возникли, быть может, после удара /паралича/ и не стоят в связи с другими заболеваниями	2
2	Ступенеобразное ухудшение познавательной способности	1
3	Чередующееся течение симптоматики (волнообразность): а/после первоначального уменьшения познавательной способности следует полная или частичная ремиссия или б/временные, прерывистые фазы спутанности и дезориентировки	2
4	Ночная спутанность: неоднократные эпизоды психомоторного беспокойства, спутанности или возбуждения ночью	1
5	Относительная сохранность индивидуальности	1
6	Депрессия: пациент, которого обслуживающий и лечащий персонал /врачи, санитарки и др./ описывают как депрессивного	1
7	Жалобы на телесные недуги, не поддающиеся лечению и трудно объяснимые	1
8	Эмоциональное недержание: насильственный смех и/или плач	1
9	Гипертония в анамнезе: а/известная гипертония до поступления в стационар или б/кровяное давление, которое принято считать повышенным (систолическое выше 170 мм рт.ст или диастолическое выше 100 мм рт.ст, обнаруженные хотя бы дважды во время пребывания пациента в привычной для него среде)	1
10	Инсульт /инсульты в анамнезе: обследование или анамнез указывают на инсульт	2
11	Наличие экстрацеребрального атеросклероза	1
12	Неврологические очаговые симптомы: наличие симптомов, которые связаны с очаговым неврологическим заболеванием (субъективные симптомы, например, головокружение)	2
13	Неврологические очаговые знаки: объективные симптомы, указание на очаги при неврологическом обследовании, например, рефлекс Бабинского, асимметрия лица и т.п.	2

Диагноз: 0-4 пункта СДАТ, 7-18 пунктов МИД

Приложение II. Клиническая рейтинговая шкала деменции

Morris, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules / J. C. Morris // Neurology. – 1993. – Vol. 43, № 11. – P. 2412–2414

Локшина, А. Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений / А. Б. Локшина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 1. – С. 54–60

0 баллов — нет нарушений

0,5 балла — «сомнительная» деменция

Память: постоянная незначительная забывчивость, неполное припоминание произошедших событий, «доброкачественная» забывчивость

Ориентировка: полностью ориентирован, могут быть неточности при назывании даты

Мышление: незначительные трудности при решении задач, анализе сходств и различий

Взаимодействие в обществе: незначительные трудности

Поведение дома и увлечения: незначительные трудности

Самообслуживание: нет нарушений

1 балл — легкая деменция

Память: более значительная забывчивость на текущие события, которая мешает в повседневной жизни

Ориентировка: не полностью ориентирован во времени, но всегда правильно называет место; наряду с этим могут быть трудности самостоятельной ориентировки в малознакомой местности

Мышление: умеренные затруднения при решении задач, анализе сходств и различий, которые обычно не затрагивают повседневную жизнь

Взаимодействие в обществе: утрачена независимость, однако возможно осуществление отдельных социальных функций. При поверхностном знакомстве нарушения могут быть неочевидны

Поведение дома и увлечения: легкие, но отчетливые бытовые трудности, потеря интереса к сложным видам активности

Самообслуживание: нуждается в напоминаниях

2 балла — умеренная деменция

Память: выраженная забывчивость, текущие события не остаются в памяти, сохранены лишь воспоминания о наиболее значимых событиях жизни

Ориентировка: дезориентирован во времени, не полностью ориентирован в месте

Мышление: выраженные трудности при решении задач и анализе сходств и различий, которые оказывают негативное влияние на повседневную активность

Взаимодействие в обществе: утрачена самостоятельность вне дома, однако может вступать в социальное взаимодействие под контролем

других лиц

Поведение дома и увлечения: крайнее ограничение интереса, способность к выполнению только наиболее простых видов деятельности

Самообслуживание: нуждается в помощи при одевании, гигиенических процедурах, естественных отправлениях

3 балла — тяжелая деменция

Память: фрагментарные воспоминания о жизни

Ориентировка: ориентирован только в собственной личности

Мышление: решение интеллектуальных задач невозможно

Взаимодействие в обществе: нарушения препятствуют социальному взаимодействию за пределами своего дома

Поведение дома и увлечения: не способен к выполнению бытовых обязанностей

Самообслуживание: постоянно нуждается в уходе, часто отмечается недержание

Приложение К. Расчет среднего удельного значения одного балла по ПШОР для случаев с разной суммой баллов (от 1-го до 6-ти)

фактическая длительность в днях	балл по шкале ПШОР	Эквивалент одного балла, в днях	среднее удельное значение одного балла, в днях
66	1	66	50,3
44	1	44	
41	1	41	
67	2	34	23,2
62	2	31	
61	2	31	
51	2	26	
44	2	22	
44	2	22	
43	2	22	
36	2	18	
33	2	17	
22	2	11	
56	3	19	10,1
42	3	14	
35	3	12	
34	3	11	
34	3	11	
33	3	11	
33	3	11	
32	3	11	
24	3	8	
23	3	8	
23	3	8	
21	3	7	
17	3	6	
16	3	5	
37	4	9	6,75
30	4	8	
29	4	7	
25	4	6	
14	4	4	
19	5	4	2,88
17	5	3	
14	5	3	
13	5	3	
10	5	2	
16	6	3	1,5

Для упрощения дальнейших расчетов полученные результаты округлены до целых чисел: 50, 23, 10, 7, 3 и 1.