

# Охрана психического здоровья детей и подростков: мировые тенденции глазами украинского специалиста

**22-26 августа 2009 г. в Будапеште (Венгрия) под эгидой Европейского общества детских и подростковых психиатров (European Society for Child and Adolescent Psychiatry, ESCAP) проходила международная конференция на тему «Качество жизни детей и подростков. Ментальное здоровье». Впечатлениями от участия в этом масштабном научно-практическом форуме с корреспондентом «Медичної газети «Здоров'я України» поделилась областной детский психиатр Винницкой области, кандидат медицинских наук Ольга Петровна Мостовая, которая не только оценила актуальность представленных на конференции тем с точки зрения специалиста, но и отметила последние тенденции и перспективные направления развития детской психиатрии в мире.**

— В работе конференции приняли участие в общей сложности более 1000 делегатов из стран Европы, Северной и Южной Америки, Австралии, Азии. Украину, кроме меня, представляли еще три специалиста: Людмила Литвин — президент Украинской ассоциации детских психиатров, Юрий Стретович — вице президент этой ассоциации и Галина Пилягина — профессор кафедры детской, социальной и судебной психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика (г. Киев). Отмечу, что участие этих членов делегации было спонсировано Нидерландской ассоциацией детских психиатров, с которой украинские врачи тесно сотрудничают уже в течение нескольких лет. Именно Нидерландская ассоциация, одна из самых активных в Европе и мире, всячески содействовала вступлению Украинской ассоциации в ESCAP, которое произошло 24 августа, в День Независимости Украины.

Темы, рассмотренные участниками конференции, отразили последние достижения в изучении проблемных состояний психики у детей и подростков, а также в разработке терапевтических, социальных и педагогических подходов к их разрешению. Особое внимание было уделено качеству жизни детей, этиопатогенезу и возможностям терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), общим (первазивным) расстройством развития и расстройствам спектра аутизма, тикозным расстройствам, а также особенностям работы различных сервисов психиатрической и психологической помощи детям в Европе.

Открыл научную программу конференции доклад знакового для детской психиатрии специалиста из Англии — профессора Майкла Раттера (Michael Rutter) — на тему «Детская и подростковая психиатрия: прошлое и будущее в новой Европе». В этом докладе был сделан исчерпывающий обзор развития детской и подростковой психиатрии как отдельной дисциплины; его основные моменты считаю необходимым упомянуть отдельно.

Детская психиатрия получила самостоятельное развитие в первой трети XX века. Первые шаги были связаны с развитием движения ментальной гигиены в США, пониманием необходимости мультидисциплинарного подхода к расстройствам психики у детей и подростков, стремлением к благополучию детей, как цели помощи, осознанием влияния средовых факторов, как решающих в развитии детских психических расстройств.

Термин «детская психиатрия» впервые был применен на Парижском конгрессе в 1934 г., хотя первая психиатрическая клиника для детей была организована в Гейдельберге в 1926 г.

Учебник Kanner's 1935 г. содержал первые систематические описания детской психопатологии на английском языке. Уже тогда стала понятна важная роль психометрии (Binet). Огромный вклад в понимание психических расстройств у детей был сделан психоаналитиками, в частности — Melanie Klein и Anna Freud. В середине XX века вышли в свет работы выдающихся

ученых, которые дали ключевые понимания некоторых детских расстройств и важные термины: Bowlby — по материнской депривации, позже — трилогии по привязанности; Levy — по материнской гиперпротекции; Robertson — по эффектам детского госпитализма; Hersov — по причинам отказа от посещения школы; Anthony — по изучению энкопреза и инфантильных психозов; Kanner и Eisenberg — по детскому аутизму.

Важной вехой стало классическое исследование Robin в 1966 г., посвященное изучению связей между девиантным поведением у детей и психопатологией у взрослых. В последующие годы выдающимися достижениями стали создание многоосевой классификации детских расстройств (1980) и описание новых синдромов — нарушения привязанности, внесенного в классификацию в 1980 г., фетального алкогольного синдрома (1975), нервной булимии (1979), синдрома Rett, описанного в 1966 г. и внесенного в классификацию в 1983 г. Hagberg; определение аутизма, как институционального синдрома (1999), выделение детского посттравматического стрессового расстройства, впервые концептуализированного у ветеранов Вьетнамской войны и примененного к детям в DSM-III R в 1987 г.

В 1970-е годы были получены важные сведения в области эпидемиологии расстройств психики у детей, роли в их развитии органической патологии мозга, определения рисков развития расстройств вследствие семейных дисфункций (Tizard, Rutter, Whitmore, Graham). В области психопатологии развития были изучены сочетания аутизма и шизофрении (Rutter и Lockyer; Weinberger и Murray), возрастные особенности восприимчивости к препаратам (Rapoport), латерализация мозговых повреждений, последствия сексуальных злоупотреблений (Kendler и Prescott), детские манифесты взрослых ментальных расстройств (Kim-Cohen), факторы предрасположенности и пути развития детских депрессий (Brown и Harris).

В области психотерапии М. Раттером были отмечены метод короткой психотерапии (Milan, 1979), когнитивно-поведенческая психотерапия у взрослых (Beck, 1963) и у детей (Meichenbaum и Godman, 1971), программы для родителей (Webster-Stratton, 1984; Patterson, 1969), комплексная семейная терапия (Minuchin, 1974; Ackerman).

Также были упомянуты важнейшие сведения о возможностях медикаментозного лечения в детской психиатрии: эффективность психостимуляторов при СДВГ (Rapoport, 1978, 1980); нечувствительность детских депрессий (не в связи со взрослыми) к трициклическим антидепрессантам (Nesel, 1995) и хороший ответ на препараты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

В настоящее время продолжают генетические исследования, развивается экологическая концепция индивидуальности (Bronfenbrenner, 1951), изучаются детская преступность (Sampson), этнические особенности детской психопатологии

(Rutter), взаимодействия медикаментозной и психотерапевтической помощи.

В заключение доклада М. Раттер сделал важные выводы о необходимости выработки единого вектора в развитии детской, подростковой и взрослой психиатрии, а также рассмотрения психических расстройств у детей, как комплексных и сложных, к которым невозможно применить какой-либо единый шаблон.

Всего в рамках пяти рабочих дней конференции было сделано 205 докладов и представлено 270 стендовых экспозиций.

Самые интересные сообщения, отражающие передовые тенденции в детской психиатрии, были представлены делегатами из США, Великобритании, Нидерландов. Именно в этих странах сегодня наблюдается наиболее высокая исследовательская активность. Страны Восточной и Юго-Восточной Европы, которые относительно недавно стали членами Евросоюза, выглядят на фоне «законодатель моды» более консервативно. Интересно было увидеть и услышать коллег из Австралии, Японии — стран, о которых мы традиционно мало знаем. Оказалось, например, что японские психоаналитики не тяготеют к каким-либо тенденциям школ Старого Света или США, а вырабатывают собственные концепции психоанализа.

В большинстве стран детские психиатры практически не занимаются детьми с умственной отсталостью, поэтому данная тема не рассматривалась на конференции. Это поле деятельности многочисленных социальных педагогов, речевых терапевтов, педиатров, что непривычно для украинских врачей.

Активно обсуждалась проблема отдаленных последствий детских расстройств в более позднем возрасте, а также взаимодействия детских и взрослых психиатров, которое во всех странах признано недостаточным.

Центральной во многих выступлениях была мысль о комплексности расстройств психики и поведения у детей. Как правило, у одного пациента присутствует не один, а 2-3 и больше синдромов, и помощь зачастую сводится к коррекции наиболее актуального для ребенка расстройства, поскольку универсального способа повлиять на весь спектр нарушений не существует.

В связи с участием в конференции специалистов из разных стран выкристаллизовалось еще одно актуальное направление — изучение этнических и культурных аспектов детской психиатрии.

В русле изучения причин детской психопатологии прозвучало больше «биологических» докладов, посвященных генетике и роли факторов окружающей среды. Психологические причины расстройств обсуждались в меньшей степени. Одним из самых интересных и необычных стало сообщение французских исследователей (С. Chiland) о результатах сравнения качества жизни мальчиков и девочек. Известно, что девочки лучше, чем мальчики, адаптируются к обстановке, им легче соблюдать общественные правила. Кроме того, сопоставление



О.П. Мостовая

показателей распространенности детских расстройств психики и поведения показало, что девочки намного меньше подвержены риску развития любого из них. Возможно, мысль о более высоком качестве жизни девочек по сравнению с мальчиками, высказанная авторами доклада, заслуживает дальнейшего развития.

Одной из центральных тем на конференции стал СДВГ, который рассматривался с генетической и средовой точек зрения. Название одного из докладов — «Комплексность, гетерогенность и неоднозначность, как барьеры международной науки в детской психиатрии на примере СДВГ» (Е. Sonuga-Barke, Великобритания) — отражает реальное положение дел. Поэтому большая часть выступлений в этом направлении касалась частных аспектов расстройства и его коморбидности, например: СДВГ и расстройства речи, СДВГ и «рабочая память», СДВГ и синдромом Аспергера, СДВГ и тревожные расстройства, СДВГ и тики.

В выступлениях, посвященных лечебным подходам, стратегии работы с гиперактивными детьми были представлены как комплексные. Применение препаратов, как правило, оценивалось в сочетании с разными видами психотерапии: поведенческой, личностной, нейробиологической, семейной, в паре ребенок-учитель. Большая часть сообщений по медикаментозной терапии расстройства была посвящена метилфенидату и атомоксетину. Продолжают изучаться отдельные аспекты применения психостимуляторов, в частности их влияние на сон. Особенно ценным был обмен клиническим опытом между участниками из разных стран. Демонстрировались также различные авторские методики работы с гиперактивными детьми, в частности с использованием специальных игровых компьютерных программ с параллельной записью электроэнцефалограммы, что позволяет выявить моменты, в которые наблюдается положительная динамика биоэлектрической активности мозга.

Другой активно обсуждаемой темой были расстройства спектра аутизма и общего развития. Особое место в обсуждении этой группы расстройств заняли нейробиологические аспекты, в частности соотношение массы серого вещества, объемов желудочков мозга и нейрофизиологические показатели (данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), позволяющие верифицировать диагноз и прогнозировать течение расстройства. Очень важным направлением исследовательской работы является оценка отдаленного риска развития психозов, связанных с расстройствами спектра аутизма и общего развития. Имеются данные, что этот риск повышается при атипичном аутизме, но не отличается от среднего в популяции при высокофункциональном аутизме (с относительно сохраненным социальным функционированием ребенка) или синдроме Аспергера, а при множественном комплексном нарушении развития остается недостаточно изученным. Специалисты сходятся во

Продолжение на стр. 68.

## Охрана психического здоровья детей и подростков: мировые тенденции глазами украинского специалиста

Продолжение. Начало на стр. 67.

мнении, что для повышения уровня диагностики расстройств спектра аутизма и общего развития с определением риска развития психозов в рутинную практику необходимо активнее внедрять психометрию. В то же время, существующие психометрические шкалы во многих странах (в том числе и в Украине) не адаптированы к местным условиям и не доступны к широкому применению, а психиатрические службы не предусматривают тех стандартов времени, которые необходимы для тщательного обследования одного пациента.

Синдром Аспергера и множественное комплексное нарушение развития привлекли пристальное внимание участников конференции. Было высказано мнение о том, что синдром Аспергера недостаточно диагностируется, его критерии являются не совсем четкими и он часто сочетается с другими расстройствами — СДВГ, тиками.

Множественному комплексному нарушению развития было посвящено несколько отдельных сообщений. Если критерии аутизма ограничиваются нарушением коммуникации, социализации и стереотипиями, то это расстройство более сложного характера, включающее манерность, странности, нелепости, нарушение различения реального и нереального мира, выраженное фантазирование. Это состояние часто ошибочно классифицируют и как пограничное расстройство личности детского возраста, и как детскую шизофрению (Н. Van Engeland). Трудности в диагностике влекут за собой ошибки в лечении.

Широко была представлена тема тикозного расстройства и синдрома Туретта.

Интересно прозвучала тема доклада I.F. Leckman (США): «Синдром Туретта — непрерывный барабанный бой», что отражало ригидность нейрофизиологической подоплеки расстройства. В других сообщениях были представлены наблюдения синдрома Туретта и тикозного расстройства как балансирующих гиперактивность и дефицит внимания у детей с СДВГ. Также специалисты делились опытом когнитивно-поведенческой и медикаментозной терапии тикозных расстройств.

В аспекте лечения синдрома Туретта были представлены данные о положительном эффекте арипипразола (R. Rizzo, Великобритания) наряду с поведенческими и нейробиологическими методиками; сравнивались эффекты метилфенидата и атомоксетина при коморбидности тикозного расстройства с СДВГ. У взрослых положительный результат лечения синдрома Туретта был получен при применении препаратов каннабиса, которые, несмотря на их эффективность, нельзя применять у детей и подростков (K. Mueller-Vahl, Германия).

Аффективные расстройства у детей, депрессии, суицидальные риски — важная тема, которая была представлена учеными из Израиля, США, Швеции, Италии. Украшением этого направления стал доклад М. Kovach (США) — одного из известнейших специалистов в области исследования феномена нарушения эмоциональной регуляции у детей как предиктора ранней злокачественной депрессии, которая часто задевает ядро личности и практически не поддается лечению антидепрессантами. В настоящее время внимание психотерапевтов приковано к идее разработки «коротких» методик поведенческой психотерапии, которые обеспечивали бы быстрый выход из депрессивного состояния за небольшое число (до 20) сеансов.

Тема нервной анорексии была представлена в нескольких сообщениях. Одно из наиболее интересных — G. Hebebrandt (Германия). Он предложил изменить критерии постановки диагноза и взять за основу индекс массы тела, который рассчитывается по формуле: вес/м<sup>2</sup> поверхности тела, а также выдвинул теорию гипопептинемии при анорексии, как ведущую в грубом нарушении метаболизма, с последующим выводом о целесообразности применения лептина.

Соматоформные расстройства также не были обделены вниманием. Доклад S. Sandberg (Англия) был посвящен «стресс-астме» у детей. Показана связь между иммунными изменениями у детей при стрессах и механизмом последующего развития астмы.

Самой оригинальной из рассмотренных на конференции тем (Reier, США) стал синдром Мюнхаузена — достаточно распространенная проблема, когда родители (чаще всего мать) настойчиво стремятся лечить своих детей от мнимых болезней. За рубежом выделяют два варианта синдрома, связанного с наличием у матери специфического расстройства видения состояния здоровья ребенка (как правило, это женщины, которые сами получили в детстве психотравму) и с получением родителями социальных выгод от нахождения ребенка на лечении. При первом варианте мать уверена (вплоть до галлюцинаторного уровня) в наличии у своего ребенка проблем со здоровьем, несмотря на противоположное мнение окружающих, в том числе врачей, и всячески пытается обеспечить ему «адекватное» лечение. Во втором случае родители сознательно имитируют или намеренно вызывают соматические заболевания у своих детей с целью получения определенных выгод. В любом случае, дети таких родителей подвергаются высокому риску психических и физических травм, а врачи не уделяют этой проблеме должного внимания.

Большая группа докладов была посвящена социальным программам, особенно в сфере обучения. Обсуждались программы против буллинга (школьной травли), которая часто касается детей с физическими изъянами или представителей национальных меньшинств, деструктивного и самодеструктивного поведения, программы для родителей дошкольников с аутизмом, для детей со специальными образовательными нуждами, национальные программы психического здоровья детей.

В заключение хочу отметить, что на конференции мы получили много полезной информации, которую можно и необходимо учитывать в практической работе отечественных специалистов. Следует признать, что у нас в стране детские психиатры недостаточно информированы о процессах, происходящих в мировой практике. Украинская детская психиатрия в настоящее время переживает период перемен — формируется концепция дальнейшего развития этой важнейшей отрасли медицины, от которой зависит будущее здоровье нации. Относительно недавно начата работа по созданию протоколов курации детей с распространенными психическими расстройствами; выстраивается модель реконструирования амбулаторной и стационарной психиатрической помощи. На этом фоне сведения, полученные на подобных конференциях, дают важные опоры в поиске перспективных направлений развития отечественной детской психиатрии.

Подготовил Дмитрий Молчанов



S. Vezmar, B. Miljkovic, K. Vucicevic et al.

## Фармакокинетика и клиническая эффективность комбинации флувоксамина и amitriptилина в лечении депрессии

**Лечение большой депрессии всегда предстает перед клиницистами трудной задачей. Многие пациенты не отвечают на монотерапию, поэтому обычным в клинической практике является назначение комбинации антидепрессантов. Существуют данные о том, что хорошие уровни ответа на лечение и достижение ремиссии обеспечивает сочетание назначения трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (J.B. Weiburg, 1989; J.C. Nelson, 1991; R. Seth, 1992). В то же время врачи опасаются применять подобные комбинации из-за возможной плохой переносимости, связанной с нежелательным фармакокинетическим взаимодействием ТЦА и СИОЗС (N.A. Keks, 2007; D.D. Maskall, 1993; S. Vandell, 1995; S. Harter, 1993; E. Seifritz, 1994; S.H. Preskorn, 1994; E. Spina, 1993). Механизм взаимодействия заключается в ингибировании препаратами СИОЗС одного из важнейших ферментов метаболизма ТЦА — CYP2D6 (H.K. Crewe, 1992; von L.L. Moltke, 1995; L. Ereshefsky, 1995; P. Baumann, 1992). В результате повышается уровень ТЦА в плазме крови, а вместе с ним и риск серьезных побочных эффектов — тремора, дизартрии, сердечно-сосудистой токсичности (D.A. Vaughan, 1988; D.G. Kahn, 1990).**

Предметом нашего исследования стала комбинация широко используемого представителя ТЦА amitriptилина с СИОЗС флувоксамином, который ранее показал высокую эффективность в лечении больных, госпитализированных с большим депрессивным расстройством (F. Peyre, 1992; F. Gatti, 1996). Флувоксамин является сильным ингибитором ферментов CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 (K. Brosen, 1993; E. Regusca, 1994), которые вовлечены в процесс деметилирования amitriptилина. Однако флувоксамин в меньшей степени подавляет активность фермента CYP2D6 (H.K. Crewe, 1992; P. Baumann, 1996), ответственного за гидроксилирование и последующую элиминацию amitriptилина и его активного метаболита — нортриптилина.

В нашем исследовании изучали не только клиническую эффективность и переносимость комбинации amitriptилина и флувоксамина в сравнении с монотерапией пациентов с большой депрессией, но и фармакокинетическое взаимодействие препаратов.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 22 госпитализированных пациента европеоидной расы с диагнозом большой депрессии по критериям DSM-IV. Для оценки тяжести депрессии и эффективности терапии применялась шкала Гамильтона (HAM-D); все обследования проводились одним психиатром. Побочные эффекты терапии оценивались по шкале общего клинического впечатления (clinical global impression, CGI). Критериями включения были: исходная оценка по HAM-D  $\geq 18$  баллов, отсутствие другой психиатрической патологии, нормальная функция почек и печени, отсутствие медикаментозного лечения в предшествующие 4 нед. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Больных рандомизировали в три группы: 9 пациентов получали amitriptилин в дозе 75 мг/сут в три приема; 6 пациентов принимали флувоксамин в суточной дозе 100 мг однократно вечером; а 7 пациентам была назначена комбинация amitriptилина (75 мг/сут) и флувоксамина (100 мг/сут). В первые дни лечения больные принимали препараты однократно утром; с 3-го дня суточную дозу amitriptилина разделяли на три приема, а прием флувоксамина перенесли на вечер.

Группы больных существенно не различались по возрасту, массе тела, полу и исходной тяжести депрессии по HAM-D.

Ответ на лечение считали положительным, если оценка по HAM-D через две недели

снижалась на 50%. В группах монотерапии флувоксамином и комбинированной терапии повторная (третья) оценка по HAM-D проводилась через 4 нед от начала лечения, а в группе монотерапии amitriptилином — через 6 нед.

Ремиссию констатировали при показателе HAM-D  $\leq 7$  баллов на 4-й неделе в группах флувоксамина и комбинированной терапии и на 6-й неделе в группе amitriptилина.

С учетом малого размера выборки статистический анализ проводился с использованием непараметрических критериев. Различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

С целью изучения возможных фармакокинетических взаимодействий между amitriptилином и флувоксамином в плазме крови больных определяли концентрации amitriptилина, его основного метаболита нортриптилина и флувоксамина с использованием методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией, предложенной Miljkovic и соавт. (1997).

Забор крови для изучения динамики плазменного уровня препаратов после однократного приема дозы проводили непосредственно перед приемом и через 1-4, 6, 9, 12, 24, 36, 48 ч. Повторный забор крови для определения концентрации препаратов в периоде стабилизации выполняли на 14-е сутки от начала лечения.

### Результаты

#### Фармакокинетика

Основной задачей статистического анализа было сравнить параметры фармакокинетики amitriptилина и нортриптилина после однократного/повторного приема amitriptилина и на фоне комбинированной терапии. Выяснилось, что однократный прием флувоксамина не оказывал существенного влияния на фармакокинетику amitriptилина и нортриптилина ( $p > 0,05$  между группами amitriptилина и комбинированной терапии по результатам анализа с использованием U-критерия Манна-Уитни). Тем не менее в периоде стабилизации плазменная концентрация нортриптилина была примерно в 2 раза ниже у пациентов группы комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии amitriptилином ( $p < 0,01$ ), хотя на концентрацию amitriptилина повторный прием флувоксамина не оказывал существенного влияния ( $p > 0,05$ ).

Amitriptилин, в свою очередь, не влиял на фармакокинетику флувоксамина ни после однократного приема, ни в периоде стабилизации ( $p > 0,05$  между группами флувоксамина и комбинированной терапии).