

Ипидакрин в комбинированных схемах лечения функционального запора

Н.П. Чернусь¹, Н.П. Ванчакова², С.К. Сивкова¹, А.С. Сивков¹, Р.В. Горенков¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, факультет последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ эффективности разных схем лечения функционального запора (ФЗ), включающих ингибитор холинэстеразы ипидакрин с использованием оценки адаптационно-компенсаторных механизмов (АКМ) в прогнозе лечения.

Материалы и методы. Обследовано 77 пациентов, получающих лечение ФЗ, средний возраст составил 44,30±14,58 года.

Результаты и обсуждение. Эффективность разных схем терапии с ипидакрином зависит от исходных АКМ пациентов (индекс АКМ). Выявлены определенные аспекты, позволяющие прогнозировать ожидаемый результат лечения в зависимости от актуального психического состояния; имеются параллели между тяжестью состояния ФЗ, индексом АКМ и психометрическими показателями теста ММРІ. Обнаружено, что АКМ у пациентов с ФЗ снижены, прогноз эффективности лечения и соответственно выбор схемы лечения зависят от адаптационного потенциала (индекса) пациента.

Заключение. Выбор схем терапии для пациентов с ФЗ должен осуществляться с учетом исходного индекса АКМ, паттерна поведения, степени комплаентности и возраста пациента.

Ключевые слова: идиопатический медленно-транзитный запор, функциональный запор, стресс, адаптационные механизмы, психологические ресурсы, ипидакрин.

Ipidacrine in combination therapy regimens of functional constipation

N.P. Chernus¹, N.P. Vanchakova², S.K. Sivkova¹, A.S. Sivkov¹, R.V. Gorenkov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Faculty of Postgraduate Education of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Aim. Analysis of the treatment response rates of different therapy regimens of functional constipation, including Ipidacrine, a cholinesterase inhibitor, based on assessment of adaptation and compensatory mechanisms in the therapy forecast.

Materials and methods. 77 functional slow-transit constipation patients were examined after therapy regimens of functional constipation, the mean age is 44.30±14.58 y.o.

Results and discussion. The treatment response rates of different therapies with Ipidacrine depends on the patient's initial adaptation and compensatory mechanisms (ACM index); certain aspects allowing to predict the expected result depending on the current mental state were identified; the severity of the state of functional constipation, ACM index and MMPI test psychometric indicators are correlated; adaptation and compensatory mechanisms of functional constipation patients were found to be reduced; the prognosis of the treatment response rates and, accordingly, the choice of the therapy regimen depend on the patient's adaptation potential (index).

Conclusions. Therapy regimens for functional constipation patients should be selected on the basis of the original ACM index, behavioral pattern, degree of compliance and the patient's age.

Keywords: functional slow-transit constipation, stress, adaptation mechanisms, psychological resources, Ipidacrine.

АКМ – адаптационно-компенсаторные механизмы

АХЭ-препараты– антихолинэстеразные препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИС – иммунный статус

СРК – синдром раздраженного кишечника

ФЗ – функциональный запор

ЭКГ– электрокардиография

Проблема лечения функциональных запоров (ФЗ) относится к числу актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Опубликованный обзор литературы за период с 2005 по 2015 гг. (использовалась база данных PubMed, Cochrane и Scopus) показал, что у врачей нет единого мнения в отношении «выбора препарата, дозировки и длительности лечения» ФЗ, трудно поддающегося лечению (син: рефрактерный, идиопатический запор [1]). Оба термина распространены в англоязычной [2] и отечественной [3, 4] литературе; они характеризуют функциональный генез запора. Используется также термин «инертная кишка», подчеркивающий степень ФЗ, обусловленного снижением пропульсивных сокращений толстой кишки в ответ на раздражение слабительными средствами в результате их злоупотребления [3–5]. Патофизиология ФЗ активно исследуется: одно из направлений посвящено изучению дегенера-

тивной нейропатии, проявляющейся нарушением нервно-мышечной передачи в «старых» неэффективных синапсах на уровне энтеральных нервных сплетений, – с данными изменениями связывают тяжелые нарушения моторики кишечника [6–8]. Традиционно для активации процессов реиннервации и регенерации во вновь образующихся синапсах в результате спраутинга (компенсаторного почкования нервных отростков) используются средства, блокирующие холинэстеразу, – антихолинэстеразные препараты (АХЭ-препараты) [9]. Тем не менее изучение морфологических причин возникновения ФЗ не исключает многогранную (биопсихосоциальную) проблему данного заболевания, которое рассматривается как безболевого вариант синдрома раздраженного кишечника (СРК) [10]; также уделяется внимание изменению кишечной микроэкологии [8, 11]. Диагноз ФЗ ставится методом исключения органических при-

чин, вызывающих нарушения структуры и моторики толстой кишки; проводится диагностическое тестирование для исключения аноректальной патологии [12–15].

Пациенты с рефрактерным ФЗ плохо отвечают на изменение образа жизни, питания, ЛФК, БОС-терапию (метод биологической обратной связи) [5, 14, 16]. Возможно, это связано с особенностями психического состояния пациентов [17, 18], так как изменение паттерна поведения требует усилий от пациента. Большинство больных в своем лечении используют несколько фармакологических препаратов, некоторые из них эпизодически или регулярно используют клизмы (trans-anal irrigation) [5, 19]. Опубликованный в 2015 г. метаанализ, посвященный вопросу целесообразности этой процедуры при хронических запорах, показал, что нет единого мнения о лечебной эффективности trans-anal irrigation как метода терапии при ФЗ [20]. Отечественный же опыт констатирует, с одной стороны, использование пациентами клизм, с другой – не рекомендует их широкое применение без назначений врача. При выборе стратегии лечения ФЗ специалисту необходимо учитывать соотношение риска и пользы для здоровья пациента [4, 5, 21, 22], а также преимущества комплексного подхода с применением психологических методов диагностики и лечения [2].

К препаратам, отвечающим данным требованиям, можно отнести АХЭ-препараты. Механизм действия АХЭ-препаратов связан с блокированием активности фермента ацетилхолинэстеразы, что сопровождается накоплением медиатора ацетилхолина в области синапса. АХЭ-препараты обладают также некоторым прямым возбуждающим действием на М-, Н-холинорецепторы. Одним из часто используемых препаратов данной группы является ипидакрин (в основном в неврологической практике), эффективность которого проверена в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [23].

В клинической практике АХЭ-препараты рекомендовано использовать при атонии кишечника коротким курсом, и, по данным литературы, они чаще применяются у пациентов хирургического профиля [24], чем терапевтического. В то же время в неврологической практике ипидакрин активно используется для лечения заболеваний периферической [25] и центральной нервной системы: альцгеймеровской деменции [26], в восстановительном периоде инсульта [27] и т. д. Так, исследование О.А. Голубовской и соавт. (2013) продемонстрировало эффективность ипидакрина у больных с полинейропатией N1-N2a на фоне сахарного диабета 2-го типа, с гепатитом С и фиброзом печени (F1-2 по Metavir), что говорит об активном включении ипидакрина в комплекс терапии широкого контингента неврологических пациентов [28].

Ипидакрин используется в неврологической практике в дозах от 40 до 80–100 мг/сут (средняя доза 60 мг/сут). Положительный эффект на когнитивные функции возрастает с увеличением дозы препарата: максимально до 160 мг/сут [29, 30], длительность терапии составляет от 6 нед до 2 мес.

Сведения об авторах:

Ванчакова Нина Павловна – д.м.н., проф., зав. каф. педагогики и психологии ФПО Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова

Сивкова Светлана Константиновна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сивков Андрей Сергеевич – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Горенков Роман Викторович – д.м.н., проф. каф. Высшей школы управления организации здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Для сравнения: рекомендуемые дозы ипидакрина при атонии кишечника – 40–60 мг/сут, длительность приема – 1,5 нед; в сравнении с пиридостигмином (препарат из группы АХЭ-препаратов) в рандомизированном контролируемом исследовании у больных сахарным диабетом, страдающих запорами, применялся в дозах 360 или 180 мг в сутки в течение 7 дней [31]. По данным клинических исследований, в неврологической практике ипидакрин отличается хорошей переносимостью; из побочных эффектов наиболее часто встречаются: увеличение частоты стула, усиление перистальтики; реже – тошнота, головокружение, которые проходят самостоятельно либо при снижении дозы [25–30]. Терапия ипидакрином не сопровождается отрицательной динамикой лабораторных показателей, изменениями артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы, развитием гепатотоксичности. В неврологической практике ипидакрин рекомендуется широкому кругу пациентов, в том числе лицам пожилого возраста. Таким образом, применение ипидакрина в терапии ФЗ перспективно с позиции стимуляции процессов спраунга, понимая, что в своей основе это заболевание имеет нейрогенный генез, поэтому логично использовать опыт исследования неврологами ипидакрина с точки зрения дозы, кратности, длительности приема и ожидаемых побочных эффектов. Особый интерес вызывает возможность изучения эффективности терапии ипидакрином у больных с ФЗ с учетом адаптационно-компенсаторных возможностей пациентов и влияния на эвакуаторную функцию кишечника.

Цель исследования – анализ эффективности разных схем лечения ФЗ, включающих ингибитор холинэстеразы ипидакрин (Ипигрикс®, АО Гриндекс, Латвия) с помощью оценки АКМ в прогнозе лечения.

Материалы и методы

В данной работе представлен фрагмент наблюдения за пациентами с ФЗ. В исследование включены 77 пациентов. Средний возраст больных составил $44,30 \pm 14,58$ года, мужчин – 14, женщин – 63, соотношение 1:4,5.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 18 до 60 лет.

2. Наличие у больных клинических симптомов запора; отказ от приема стимулирующих моторику препаратов; диета с большим содержанием клетчатки; присутствие в туалете 15–20 мин каждый день (лучше утром после еды), без обязательного совершения акта дефекации; подписанное информированное согласие о включении в исследование.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Дисфункции мышц тазового дна.

2. Перенесенные в анамнезе операции на брюшной полости, за исключением аппендэктомии и холецистэктомии.

3. Наличие онкологических заболеваний, а также патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующей хирургического лечения.

4. Наличие воспалительных заболеваний органов пищеварения в фазе обострения, а также декомпенсированных заболеваний других органов и систем, препятствующих достоверной оценке эффективности препарата.

Контактная информация:

Чернущь Наталья Павловна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(916)205-06-81; e-mail: chernusnp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3272-9600>.

Для оценки влияния фармакотерапии на клиническое течение ФЗ сформированы 4 группы.

Пациенты 1-й группы ($n=14$; схема 1, группа сравнения) принимали Ипигрикс® в качестве монотерапии по 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней, с 5-х суток – через день в течение 10 дней, далее 40 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед.

Пациенты 2-й группы ($n=21$; схема 2, сравнения) получали Ипигрикс® по 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней, с 5-х суток – через день в течение 10 дней, далее 40 мг 2 раза в неделю; макрогол 4000 в комплексе со свечами РектАктив® были добавлены с 4-х суток. Макрогол 4000: 2 пакетика в сутки в течение 8 дней с постепенным уменьшением кратности приема до 3 раз в неделю в течение 12 нед; РектАктив®: 50 мг ежедневно первые 2 дня, далее через день, уменьшая прием до 1–2 раз в неделю с отказом к 7–8-й неделе терапии. Курс лечения – 12 нед.

Пациентам 3-й группы ($n=21$; схема 3, основная группа) было назначено два препарата одновременно: Ипигрикс® и макрогол 4000. Ипигрикс® по схеме: 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней с уменьшением дозы в течение 1,5 нед. Первоначальная дневная доза макрогола составляла прием двух пакетиков 1 раз утром в течение 8 дней, длительность регулярного приема макрогола не оговаривалась: пациент сам регулировал требуемую дозу в сторону уменьшения или увеличения в зависимости от нормализации стула до 1 раза в день с постепенным уменьшением кратности приема от 3 раз в неделю до 1 раза. Пациенты данной группы не принимали стимулирующие свечи. Курс лечения составил 12 нед.

Пациентам 4-й группы ($n=21$; контрольная группа) назначен макрогол 4000 в качестве монотерапии. Пациенты принимали макрогол в количестве 4 пакетика в день, максимальная дневная доза не оговаривалась. Начиная с 3-го дня пациент в случае необходимости сам титровал требуемую дозу, принимая через день по одному дополнительно пакетик, пока частота стула нормализовалась до 1 раза в день. После этого пациент получал рекомендацию постепенно сокращать прием препарата до одного пакетика каждые 2 дня, что составляло лишь поддерживающую дозу, которая приводила к дефекации 1 раз в сутки. Курс составил 12 нед.

Ипигрикс® – обратимый ингибитор холинэстеразы, действующее вещество которого (ипидакрин) создано в СССР в 1980-е годы; обладает двумя механизмами действия: обратимо блокирует ацетилхолинэстеразу – фермент, разрушающий ацетилхолин в холинергических синапсах, тем самым значительно усиливает и удлиняет его действие; блокирует калиевые каналы мембран нейронов и мышечных клеток, в том числе усиливает действие на гладкие мышцы адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. Рекомендован при атонии кишечника коротким курсом, 1–2 нед по 20 мг 2–3 раза в день.

Макрогол 4000 (Форлак®) выбран в качестве осмотического слабительного препарата, уровень доказательности 1В, установлена возможность длительного использования; начальная доза составляет 4 пакетика (3 – утром, 1 – в обед) в сутки с постепенным снижением дозы. Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Свечи **РектАктив®** (ректальные суппозитории), фармакологическое действие которого обусловлено тритерпеновым сапонином эсцином, который стимулирует интерорецепторы слизистой оболочки прямой кишки, вызывая усиление перистальтики и быструю эвакуацию каловых масс; повышает тонус гладкой мускулатуры прямой кишки, постепенно восстанавливает дефекационный рефлекс и нормализует биоритм дефекации, начальная доза составила 100 мг утром ежедневно с постепенным снижением дозы и кратности приема.

Для диагностики ФЗ, клинические симптомы которого верифицированы в соответствии с Римскими критериями IV, проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с целью исключения органического поражения кишки [общеклиническое исследование, пальцевое исследование толстой (прямой) кишки и ректороманоскопия, ирригоскопия и/или колоноскопия, осмотр гинекологом для женщин и урологом для мужчин]; для измерения времени транзита использовали пробу с карболеном.

Проводили экспериментальное психологическое обследование, используя тест CES-D ($N=0–17$ баллов) для выявления депрессии, шкалу Тейлора ($N=0–5$ баллов) на наличие тревоги; шкалу MFI-20 для определения степени астении ($N=20–30$ баллов). Степень микробиоценоза толстой кишки оценивали по результатам микробиологического посева и концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кале с выделением степеней дисбактериоза. Повторную оценку степени дисбиоза проводили через 12 нед после окончания терапии и 24 нед наблюдения. Исследовали иммунный статус пациентов с определением показателей клеточного и гуморального иммунитета (иммунологический скрининг) и степень их отклонения от нормы. Активное наблюдение проводилось в течение 12 нед, отдаленные результаты оценивали через 24 нед. После курса лечения всем пациентам проводили повторный опрос; карболеновую пробу; микробиологическое, иммунологическое исследование; психометрическое тестирование.

В связи с поставленной целью оценку результатов лечения проводили через 12 и 24 нед. Эффективность разных схем терапии оценивали в динамике в течение первых 12 нед на протяжении 5 визитов по следующим параметрам:

- динамика количества актов дефекации;
- динамика частоты и балльной оценки клинических симптомов [оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в динамике];
- изменение времени пассажа активированного угля по ЖКТ (карболеновая проба до и после лечения) в процессе и в конце курсовой терапии.

Для определения прогноза эффективности разных схем лечения через 24 ± 3 нед полученные данные оценивали как:

- отличный эффект (самостоятельный стул, клиническая ремиссия);
- удовлетворительный эффект (применение лечебных средств по требованию);
- неудовлетворительный эффект / без эффекта (возврат к старым схемам лечения).

Результаты сопоставлены:

- с исходным индексом АКМ, характеризующим адаптационно-компенсаторные возможности организма пациента,
- результатами исследования теста ММРІ как скринингового метода обследования психологического здоровья пациентов.

Для расчета индекса АКМ применен эконометрический метод, позволяющий оценить адаптационно-компенсаторные механизмы пациентов с ФЗ. Для этого использовали показатели психического, микробиологического и иммунного статусов больных. По данным статистического анализа, получено уравнение линейной регрессии, показывающее зависимость адаптационно-компенсаторных механизмов от возраста больных, выраженности депрессии, тревоги, астении, степени микробиоценоза и иммунного статуса. Полученное уравнение в целом и коэффициенты при показателях, отражающих психическое состояние пациента; положение микробиологической и иммунной систем в определенный момент времени (количественные и функциональные показатели) статистически значимы.

Формула расчета АКМ:

$$\text{АКМ} = 123,61 - 0,33 \cdot \text{В} - 0,23 \cdot \text{D} - 0,36 \cdot \text{T} - 0,26 \cdot \text{А} - 5 \cdot \text{СтД} - 5,94 \cdot \text{ИС},$$

где В – возраст, годы; D – депрессия, баллы, полученные по тесту CES-D; T – тревога, баллы теста Тейлора; А – астения, баллы теста MFI-20; СтД – степень дисбиоза по Куваевой–Ладодо: 1-я степень – 1 балл; 2-я степень – 2 балла и т. д.; ИС – иммунный статус (1 балл – есть отклонения в статусе; 0 баллов – нет отклонений).

Каждый коэффициент при неизменных остальных показателях состояния пациента равен величине уменьшения АКМ, при увеличении конкретного показателя на 1 ед. Данная формула отражает, что при увеличении возраста пациента на 1 год АКМ уменьшается на 0,33 балла; при увеличении депрессии на 1 балл АКМ уменьшается на 0,23 балла и т. д.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с последующим анализом полученных материалов с использованием критерия Стьюдента. Корреляционные связи изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, взаимосвязь параметров – кластерным анализом с применением критерия Пирсона, использовали критерий Уилкоксона–Манна–Уитни: проверялась гипотеза однородности H_0 : $F(x)=G(x)$ – функция распределения времени между актами дефекации для двух разных выборок (схем лечения), $\forall x \in R$ – для любого x , принадлежащего множеству рациональных чисел (время дефекации может быть любым), против альтернативы доминирования H_1 : $\forall x \in R: F(x) > G(x)$, F и G – функции распределения. Для каждой пары выборок – схем лечения проводился статистический анализ \hat{u}^* и определялось критическое значение W_{α} .

Результаты

У большинства пациентов, включенных в исследование, стул отсутствовал более 3 дней в неделю (53,8%), практически все пациенты (93,61%) применяли слабительные препараты и периодически использовали очистительные клизмы, в 22,08% случаев (у 17 больных) отсутствовал позыв на акт дефекации (табл. 1). В связи с поставленной целью распределение по группам осуществлялось с учетом индекса АКМ (табл. 2). Таким образом, по клиническим характеристикам и индексу АКМ группы были сопоставимы.

Анализ эффективности лечения первого этапа показал, что у всех пациентов улучшились клинические параметры, как субъективные (меньше беспокоили твердый стул, необходимость натуживания, чувство неполного опорожнения и урчания в животе), так и объективные: увеличилась средняя частота стула (табл. 3).

Таблица 2. Параметры индекса АКМ по группам

Индекс АКМ	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=21)	Итого
>70 баллов	71±0,0 2 (14,29)	73,5±2,12 2 (9,52)	71,3±0,58 3 (14,28)	72,5±2,12 2 (9,52)	72,0±1,4 9 (11,69)
50–70 баллов	58,0±6,81 5 (35,71)	61,6±3,29 8 (38,09)	58,8±5,21 5 (23,81)	60,0±5,38 9 (42,85)	69,8±4,9 27 (35,06)
<50 баллов	41,7±3,82 7 (50)	40,0±5,21 11 (52,39)	39,0±3,9 13 (61,91)	40,0±5,66 10 (47,61)	40,3±4,62 41 (53,25)

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$ и n (%).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФЗ (n=77)

Показатель	Значение, n (%)
Количество акта дефекации в неделю:	
ежедневно	7 (9,09)
1 раз в 2 дня	11 (14,28)
1 раз в 3 дня	16 (20,78)
1 раз в 4 дня	17 (22,08)
1 раз в 5 дней	16 (20,78)
1 раз в 6 дней	10 (12,99)
Длительность запоров, годы:	
1–5	16 (20,78)
5–10	43 (55,84)
≥10	18 (23,38)
Использование слабительных препаратов/клизм:	
постоянно	27 (35,06)
временами	45 (58,45)
не отмечается	5 (6,49)
Есть позыв на акт дефекации:	
постоянно	38 (49,35)
временами	22 (28,57)
не отмечается	17 (22,08)

Результаты исследования показали, что включение препарата Ипигрикс® в схемы терапии имеет статистически значимое превосходство по сравнению с контрольной группой на этапе восстановления моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Сравнимые схемы терапии с ипидакрином продемонстрировали быстрое облегчение и явное улучшение симптоматики у пациентов с ФЗ, однако быстрая и длительность наступающего эффекта имели свои особенности в зависимости от схем терапии. В целом Ипигрикс® начинал действовать спустя 24–48 ч, причем у многих пациентов отмечались быстрое облегчение и последовательность дефекации.

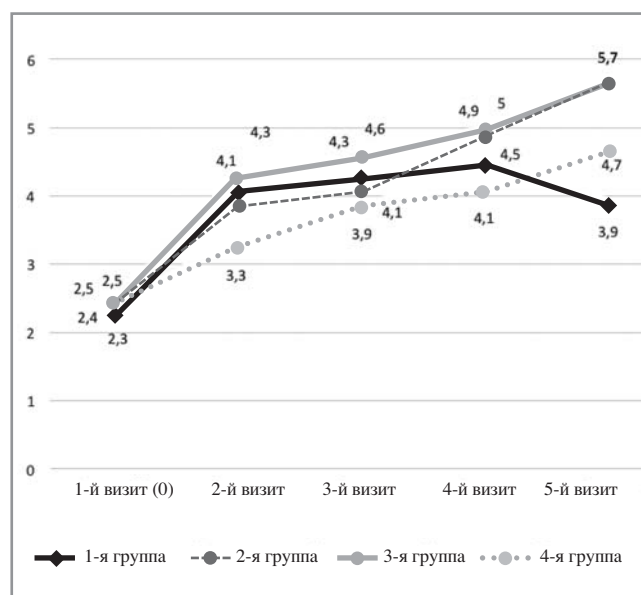
Динамика количества актов дефекации продемонстрировала достоверное превосходство всех схем терапии с ипидакрином уже на 2-м визите с несколько большей тенденцией в 3-й группе; к 4-му и 5-му визитам отчетливая положительная динамика сохранялась во 2-й и 3-й группах, тогда как в 1-й группе наметилась тенденция к уменьшению актов дефекации, что свидетельствует о преимуществе комбинированных схем лечения (см. рисунок).

Для того чтобы протестировать наличие различий в независимых выборках, в которых использовались разные схемы лечения, был применен критерий ранговых сумм Уилкоксона–Манна–Уитни. Проверялась гипотеза H_1 о том, что для случайно выбранного пациента из группы получающих лечение по одной из схем вероятность того, что время между актами дефекации будет меньше заданного

Таблица 3. Динамика клинических симптомов, частота и балльная оценка в процессе курсовой терапии

Показатель	Начало/окончание терапии	Группа				
		1-я (n=14)	2-я (n=21)	3-я (n=21)	4-я (n=21)	
Консистенция стула:						
	твердый	Начало 0	14 (100)	19 (90,47)	20 (95,43)	21 (100)
	мягкий	Начало 0	0	0	0	0
	Окончание	12 (85,71)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	
Натуживание при акте дефекации	Начало	12 (85,71)	17 (80,95)	15 (71,43)	18 (85,71)	
	Окончание	6,02±1,44 2 (14,28)	6,62±1,23 0	7,14±0,95 0	7,05±1,05 0	
Ощущение неполного опорожнения при дефекации	Начало	8 (57,14)	13 (61,9)	15 (71,42)	11 (52,38)	
	Окончание	4,1±1,03* 3 (21,4)	5,3±1,5* 2 (9,5)	6,9±1,2* 2 (9,52)	5,04±1,1* 5 (23,8)	
Метеоризм	Начало	12 (85,71)	19 (90,47)	17 (80,95)	16 (76,19)	
	Окончание	4,51±1,57* 4 (28,57)	5,52±1,31* 3 (14,28)	4,41±0,98* 3 (14,28)	6,23±1,04* 16 (76,19)	
Урчание	Начало	9 (64,28)	14 (66,66)	13 (61,9)	13 (61,9)	
	Окончание	4,27±0,64* 4 (28,57)	4,01±0,93* 5 (23,8)	4,32±0,99* 3 (14,28)	3,1±0,58* 9 (42,85)	
Флатуленция	Начало	12 (85,71)	17 (80,95)	16 (76,19)	15 (71,43)	
	Окончание	4,37±0,8* 6 (42,85)	4,68±0,65* 4 (19,04)	5,19±0,77* 8 (38,09)	5,92±0,79* 12 (57,14)	
Абдоминальные боли на высоте запора	Начало	4 (28,57)	6 (28,57)	7 (33,33)	7 (33,33)	
	Окончание	6,1±0,71* 5 (35,71)	3,82±0,81 0	3,67±0,81 0	3,8±1,08 0	
Карболеновое время, ч	Начало	68,71±6,86*	80,95±6,87*	81,57±11,43*	78,71±8,08*	
	Окончание	2,64±0,53* 37,93±8,26*	0 29,33±7,7*	0 32,62±9,98*	0 47,09±10,04*	

Примечание. Данные представлены в виде $t \pm n$ и n (%); * $p < 0,05$ с исходными показателями.



Влияние разных схем терапии на динамику частоты стула.

значения, больше аналогичной вероятности для случайно выбранного пациента из группы использующих другую схему лечения, против альтернативы H_0 о равенстве этих вероятностей. При статистическом анализе вычислялись статистика \hat{v}^* и критическое значение W_α по формуле:

$$W_\alpha = (Z_{1-\alpha} + t_{n-2, 1-\alpha}) / 2,$$

где $Z_{1-\alpha}$ — квантиль уровня $(1-\alpha)$ нормального закона $N(0,1)$; $t_{n-2, 1-\alpha}$ — квантиль уровня $(1-\alpha)$ распределения Стьюдента с $(N-2)$ степенями свободы.

Осуществлены следующие расчеты: при сравнении схем лечения 1-й (монотерапия ипидакрином) и 3-й (ипидакрин + макрогол): $\hat{v}^*_{1-3} = -1,5825$ и $W_{\alpha; 1-3} = 1,66861$; 2-й (ипидакрин → макрогол + ректактив) и 3-й $\hat{v}^*_{2-3} = 0,94013$ и $W_{\alpha; 2-3} = 1,66435$. Данный расчет показал, что $\hat{v}^* < W_\alpha$, следовательно, для данной выборки нет оснований отвергнуть гипотезу H_0 против гипотезы H_1 для данных выборок; т. е.: 1) все схемы с ипидакрином достоверно уменьшают время между актами дефекации; 2) схемы с ипидакрином идентичны между собой, но не одинаково эффективны.

Таблица 4. Оценка эффективности лечения через 24 нед наблюдения (n=77), n (%)

Показатель	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=21)	Итого
Клиническая ремиссия (самостоятельный стул)	1 (7,14)	2 (9,52)	5 (23,81)	–	8 (10,39)
Улучшение (применение лечебных средств по требованию)	8 (57,14)	16 (76,19)	13 (61,91)	11 (52,38)	48 (62,34)
Без эффекта (возврат к прежним схемам)	5 (35,71)	3 (14,28)	3 (14,28)	10 (47,61)	21 (27,27)

Таблица 5. Сравнительный анализ результатов лечения в зависимости от исходного индекса АКМ у пациентов с ФЗ, n (%)

Индекс АКМ	1-я группа (n=14)			2-я группа (n=21)			3-я группа (n=21)			4-я группа (n=21)			Итого
	рем.	улучш.	б/эфф.	рем.	улучш.	б/эфф.	рем.	улучш.	б/эфф.	рем.	улучш.	б/эфф.	
>70 баллов	1 (7,14)	1 (7,14)	–	1 (4,76)	1 (4,76)	–	2 (9,52)	1 (4,76)	–	–	1 (4,76)	1 (4,76)	9 (11,68)
50–70 баллов	0	4 (28,57)	1 (7,14)	1 (4,76)	6 (28,57)	1 (4,76)	3 (14,28)	2 (9,52)	–	–	5 (23,81)	4 (19,05)	27 (35,06)
<50 баллов	–	3 (21,42)	4 (28,57)	–	9 (42,85)	2 (9,52)	–	10 (47,62)	3 (14,28)	–	4 (19,05)	6 (28,57)	41 (53,25)
Итого	1 (7,14)	8 (57,14)	5 (35,71)	2 (9,52)	16 (76,19)	3 (14,28)	5 (23,81)	13 (61,91)	3 (14,28)	–	11 (52,38)	10 (47,62)	77 (100)

Примечание. Рем. – ремиссия, улучш. – улучшение, б/эфф. – без эффекта.

Для схем лечения 1-й (монотерапия ипидакрином) и 2-й (ипидакрин → макрогол + ректактив): $\hat{u}^*_{1,2}=3,08273$, $W_{\alpha,1-2}=1,66861$; схем лечения 1-й (монотерапия ипидакрином) и 4-й (монотерапия макроголом): $\hat{u}^*_{1,4}=2,79384$, $W_{\alpha,1-4}=1,66861$; схем лечения 3-й (ипидакрин + макрогол) и 4-й (монотерапия макроголом): $\hat{u}^*_{3,4}=3,92597$, $W_{\alpha,3-4}=1,66435$; расчет показал: $\hat{u}^* > W_{\alpha}$, следовательно, гипотеза H_0 отвергается в пользу H_1 на уровне значимости $\alpha=0,05$, т. е.: 1) для случайно выбранного пациента при использовании схем лечения с ипидакрином наиболее эффективна 2-я схема лечения, 2) при использовании 4-й схемы терапии (макрогол) время между актами дефекации достоверно больше по сравнению со любой схемой лечения, включающей ипидакрин.

В целом сравниваемые схемы терапии с препаратом Ипигрикс® продемонстрировали быстрое облегчение и явное улучшение симптоматики у пациентов с ФЗ уже на раннем этапе лечения, в том числе у 17 (22,08%) больных восстановился позыв на акт дефекации.

Значимым критерием оценки эффективности лечения являлось определение стабильности полученных данных в зависимости от выбора схем лечения через 12 ± 3 нед после окончания терапии (табл. 4). Результаты наблюдения показали, что во 2-й и 3-й группах достоверно имелся более высокий процент пациентов, вышедших в ремиссию и имеющих улучшение (соответственно 85,71 и 85,72%), что по сравнению с 1-й группой (64,28%) в 1,3 раза выше ($p < 0,05$), по сравнению с 4-й группой (52,38%) соответственно в 1,6 раза выше ($p < 0,05$). Достигнуть клинической ремиссии у пациентов 4-й группы не удалось.

При сопоставлении полученных данных с исходным индексом АКМ выявлено, что при наличии индекса АКМ >70 преимущество имеют все три схемы терапии с ипидакрином; при индексе АКМ <50 достоверно превосходящую эффективность имеют 3-я или 2-я схемы лечения, с некоторым преимуществом 2-й схемы (индекс Уилкоксона–Манна–Уитни: $\hat{U}^*_{1-2}=3,08273$, $W_{\alpha,1-2}=1,66861$, $p=0,05$); при средних значениях АКМ (50–70 баллов) эффективны схемы лечения монотерапией ипидакрином, мак-

роголом и комбинированные схемы терапии (табл. 5). При этом анализ полученных результатов показал, что симптоматический уровень течения ФЗ динамичен в одной подгруппе АКМ (есть пациенты с клинической ремиссией и без нее), при одних и тех же показателях индекса.

В связи с этим применена методика ММРІ, которая на этапе скрининга позволила определить индивидуальную психическую адаптацию пациентов – фиксировался процент пациентов с адаптационной стабильностью и нарушенной адаптацией. Выявленные параметры по тесту ММРІ внутри каждой группы имели общий характер. Результаты психологического обследования сопоставлены с индексом АКМ (табл. 6): при уменьшении индекса АКМ степень нарушения адаптации по тесту ММРІ возросла ($r=0,427$), в целом АКМ пациентов с ФЗ снижены.

Анализ усредненных профилей пациентов с ФЗ показал, что они у значительного большинства пациентов (71,43%) значительно превышали 70 Т-баллов, но не достигали 80 Т-баллов по одной или нескольким клиническим шкалам, а у 7,9% больных усредненный профиль превышал 80 Т-баллов – все эти пациенты вернулись к прежним схемам терапии. Полученные данные типичны для психосоматической конфигурации усредненного профиля (обобщенное понятие, включающее определенные конфигурации профиля и высоту в Т-баллах, рассматривается в рамках патологических профилей) и определяются важной ролью психосоматических механизмов в возникновении, развитии и хронификации заболевания. Для сравнения: частота патологических профилей при гипертонической болезни, бронхиальной астме, ишемической болезни сердца, язвенной болезни, пароксизмальных нарушениях ритма выявляется у 70–90% обследованных лиц с данными заболеваниями [32]. Оценку патогенетической роли психических факторов, особенности личности и актуального психического состояния специфичных для ФЗ предстоит проанализировать. Выявленная типичная психосоматическая конфигурация профилей, находящихся в верхней части психосоматического континуума, свидетельствует о целесообразности психотропной терапии и психофармакологической

Таблица 6. Оценка психической адаптации пациентов с ФЗ тестом ММРІ (скрининг) в зависимости от индекса АКМ [п (%)]

Индекс АКМ	Стабильная адаптация			Нарушенная адаптация			
	Н – профиль: до 65 Т-баллов	акцентуация: шкалы 3, 4, 6 >65 Т-баллов	Итого	профиль 70–80 Т-баллов + акцентуация	профиль 70–80 Т-баллов	профиль >80 Т-баллов	Итого
>70 баллов	6 (7,8)	3 (3,9)	9 (11,7)	–	–	–	–
50–70 баллов	3 (3,9)	2 (2,6)	5 (6,49)	8 (10,38)	12 (15,6)	2 (2,6)	22 (28,57)
<50 баллов	–	2 (2,6)	2 (2,6)	26 (33,76)	9 (11,7)	4 (5,2)	39 (50,65)
Итого	9 (11,69)	7 (9,09)	16 (20,78)	34 (44,15)	21 (27,27)	6 (7,79)	61 (79,22)

Примечания. 1. Границы психической нормы по тесту ММРІ – интервал между 30 и 70 Т-баллами (при скрининговом обследовании трактуется как отсутствие нарушений психического здоровья, син. – стабильная адаптация). 2. Высота пиков (на шкалах, определяющих характер акцента) в пределах 65–75 Т-баллов отражает акцентуацию характера. 3. Повышение профиля методики по одной или нескольким клиническим шкалам рассматривается как типичный психосоматический профиль – обобщенное понятие, которое включает разные конфигурации профиля: чем выше расположен профиль (пики ведущих шкал) в континууме (Т-баллы), тем более велика роль психологических механизмов в патогенезе заболевания и, соответственно, частота нарушенной психической адаптации.

помощи этим пациентам. Итак, предварительные результаты тестирования показали важную роль механизмов интрапсихической адаптации у пациентов с ФЗ, особенности психического реагирования, связанные с личностными характеристиками.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность применения препарата Ипигрикс® у пациентов с ФЗ. Использование ипидакрина в качестве АХЭ-препарата в разных схемах терапии позволяет уменьшить сроки восстановления нарушенной двигательной активности толстой кишки, а в комбинированных схемах лечения поддерживает достигнутое состояние, следовательно, способствует более быстрой стабилизации психоэмоционального состояния пациентов. Такое положение вещей, вероятно, связано с тем, что ипидакрин не только обладает выраженным прокинетиическим действием, но и стимулирует нейрогенез, процессы спраунтинга. Однако это предположение требует уточнения.

Учитывая результаты настоящего исследования при обследовании пациентов с ФЗ, клинический метод может быть дополнен клинико-психологическим методом обследования с определением индекса АКМ пациента. Расчет индекса АКМ позволяет быстро и эффективно обосновать выбор схем терапии. Ипидакрин является надежным препа-

ратом, который позволяет достичь хороших результатов и у пациентов с низким АКМ.

Побочные эффекты от приема ипидакрина не зафиксированы.

Заключение

Таким образом, включение в схемы терапии препарата Ипигрикс® (ипидакрин) достоверно, уверенно и в более короткие сроки стабилизирует состояние пациентов, особенно в первые недели лечения, по сравнению с макрололом, за счет выраженного прокинетиического действия.

Пациенты с ФЗ характеризуются сниженным адаптационно-компенсаторным потенциалом, измеренным с помощью расчета индекса АКМ. У пациентов с низким индексом АКМ включение в комбинированные схемы ипидакрина повышает эффективность лечения при тяжелом течении ФЗ. Расчет индекса АКМ позволяет врачу прогнозировать эффективность лечения на этапе выбора схем терапии.

Тест ММРІ показал высокую частоту профилей, находящихся в верхней части психосоматического континуума, и их психосоматическую конфигурацию; стили психологической адаптации, обусловленные адаптационным ресурсом пациентов, влияют на характер течения болезни, эффективность лечебных, восстановительных мероприятий и качество ремиссии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Soh AYS, Kang JY, Siah KTH, Scarpignato C, Gwee KA. Searching for a definition for pharmacologically refractory constipation: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;33(3):564-75. doi: 10.1111/jgh.13998
- Velio P, Bassotti G. Chronic idiopathic constipation: pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22(3):190-6. doi: 10.1097/00004836-199604000-00008
- Парфенов А.И., Карлов А.В., Орлова Н.В. Инертная толстая кишка. *РМЖ. Гастроэнтерология.* 2015;(2):82-5 [Parfenov AI, Karlov AV, Orlova NV. Inert idiopathic colon. *RMZh. Gastroenterologiya = RMG Gastroenterology.* 2015;(2):82-5 (In Russ.)].
- Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(28):1735-41 [Agafonova NA, Yakovenko EP. Chronic constipation syndrome in patients abusing irritant laxatives a. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2010;18(28):1735-41 (In Russ.)].
- Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения. *Фарматека.* 2010;15(209):18-24 [Belousova EA. Idiopathic slow-transit constipation: Mechanisms of development and possibilities of treatment. *Farimateka.* 2010;15(209):18-24 (In Russ.)].
- McCann CJ, Cooper JE, Natarajan D, Jevans B, Burnett LE, Burns AJ, Thapar N. Transplantation of enteric nervous system stem cells rescues nitric oxide synthase deficient mouse colon. *Nat Commun.* 2017 Jul 3;8:15937. doi: 10.1038/ncomms15937
- Cheng Z, Zhao K, Bi D. Simultaneous degeneration of myenteric plexuses and pelvic parasympathetic colonic nerve in slow transit constipation: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(11):e6390. doi: 10.1097/MD.0000000000006390

8. Wang L, Tong W. Promotion of basic research in efficacy enhancement of chronic constipation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017 Dec 25;20(12):1348-50.
9. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р., Абдрахманова Е.К., Бездолный Ю.Н. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека*. 2009;(15):52-5 [Katunina EA, Avanesova OV, Pestovskaya OR, Abdrakhmanova EK, Bezdolny YuN. The use of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of peripheral nervous system diseases. *Farmateka*. 2009;(15):52-5 (In Russ.)].
10. Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:59-74. doi: 10.1007/164_2016_111
11. Чернущ Н.П. Особенности микробиоценоза толстой кишки у пациентов с функциональными запорами и его коррекция пробиотиком хилак форте. *Клиницист*. 2006;(3):47-53 [Chernus N.P. Colonic microbiocenosis and its correction in patients with functional constipation with the probiotic chilac forte. *Klinitsist = Clinician*. 2006;(3):47-53 (In Russ.)].
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75-83 [Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of adult patients with chronic constipation. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(3):75-83 (In Russ.)].
13. Hermann J, Kościński T, Drews M Practical approach to constipation in adults. *Ginekol Pol*. 2012 Nov;83(11):849-53.
14. Baffy N, Foxx-Orenstein AE, Harris LA, Sterler S. Intractable Constipation in the Elderly. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Sep;15(3):363-81. doi: 10.1007/s11938-017-0142-2
15. Battaglia E, Grassini M, Dore MP, Bassotti G. Usefulness of Bisacodyl Testing on Therapeutic Outcomes in Refractory Constipation. *Dig Dis Sci*. 2018 Feb 26. doi: 10.1007/s10620-018-4988-5
16. Минущин О.Н. Хронический запор. *Медицинский совет*. 2015;13:100-5 [Minushkin ON. Chronic constipation. *Meditsinskii Sovet = Medical Advice*. 2015;13:100-5 (In Russ.)].
17. Чернущ Н.П., Киреева Н.В., Виноградова Л.А. Пожилой возраст, запор и депрессия, как лечить? *Ученые записки СПГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2013;20(4):57-9 [Chernus NP, Kireeva NV, Vinogradova LA. Elderly age, constipation and depression, who to treat? *Uchenye zapiski SPGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scholars Notes SPGMU them. Acad. I.P. Pavlova*. 2013;20(4):57-9 (In Russ.)].
18. Caetano AC, Oliveira D, Gomes Z, Mesquita E, Rolanda C. Psychometry and Pescatori projective test in coloproctological patients. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):433-7. doi: 10.20524/aog.2017.0145
19. Bharucha AE. Treatment of Severe and Intractable Constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Aug;7(4):291-8. doi: 10.1007/s11938-004-0015-3
20. Emmett CD, Close HJ, Yiannakou Y, Mason JM. Trans-anal irrigation therapy to treat adult chronic functional constipation: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2015 Oct 16;15:139. doi: 10.1186/s12876-015-0354-7
21. Маев И., Андреев Д., Дичева Д., Гуртовенко И. Риск длительного применения слабительных препаратов. *Врач*. 2014;(1):26-30 [Maev I, Andreev D, Dicheva D, Gurtovenko I. The risk of long-term use of laxatives. *Vrach*. 2014;(1):26-30 (In Russ.)].
22. Осадчук М.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Запор в поликлинической практике. *Поликлиника*. 2015;(1):90-4 [Osadchuk MA, Balashov DV, Osadchuk MM. Constipation in outpatient practice. *Poliklinika*. 2015;(1):90-4 (In Russ.)].
23. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2004;6(2):142-9 [Gavrilova SI. Alzheimer's disease: new therapeutic possibilities. *Consilium Medicum*. 2004;6(2):142-9 (In Russ.)].
24. Kasi PM. The use of intravenous neostigmine in palliation of severe ileus. *Case Rep Gastrointest Med*. 2013;2013:796739. doi: 10.1155/2013/796739. Epub 2013 Feb 14.
25. Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Живолупов С.А., Воробьева М.Н. Современная стратегия дифференциальной диагностики и лечения компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала (клиническое исследование). *Consilium Medicum*. 2017;19(2-2):58-66 [Samartsev IN, Rashida NA, Zhivolupov SA, Vorobyov MN. Modern strategy of differential diagnosis-stick and treatment of compression-ischemic neuropathy of the median nerve at the level of carpal channel (wedges-chological study). *Consilium Medicum*. 2017;19(2-2):58-66 (In Russ.)].
26. Бурчинский С.Г., Демченко Е.В. Инновации в стратегии фармакопей ранних стадий когнитивных расстройств. *Международный неврологический журнал*. 2016;6(84):85-90 [Burchinskiy SG, Demchenko E.V. Innovations in strategy of Pharmacopoeia early stages of cognitive disorders. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal = International Neurological Journal*. 2016;6(84):85-90 (In Russ.)].
27. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Ранний восстановительный период мозгового инсульта: возможности применения холинергических препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19 (2.1):17-24 [Kostenko EV, Petrova LV. Early recovery period of stroke: the possibility of the use of cholinergic drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):17-24 (In Russ.)].
28. Голубовская О.А., Шкурба А.В., Тордия Д.Д. Коррекция полинейропатии при сахарном диабете II типа у больных хроническим гепатитом С. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2013;1(04):141-50 [Golubovskaya OA, Skurba AV, Tordiya DD. Correction of polyneuropathy in diabetes mellitus type II in patients with chronic hepatitis C. *Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology*. 2013;1(04):141-50 (In Russ.)]. Доступно по ссылке: http://www.olfa.ua/admin/files/products/neomidantane/neuromedin_golubovska_2013.pdf
29. Катунина Е.А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Регулярные выпуски РМЖ*. 2008;12:1633 [Katunina E.A. Application of Ipidakrin in the restorative period of ischemic stroke. *Regulyarnye Vypuski RMZh = Regular Editions of RMG* 2008;12:1633 (In Russ.)]. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_ipidakrina_v_vosstanovitelnyom_periode_ishemicheskogo_insulyta/
30. Дамулин И.В. Использование ипидакрина (аксамона) в неврологической практике. *Трудный пациент*. 2007;11(5):15-20 [Damulin IV. Use of Ipidakrin (Aksamon) in neurological practice. *Trudnyi Patsient*. 2007;11(5):15-20 (In Russ.)].
31. Bharucha AE, Low P, Camilleri M, Veil E, Burton D, Kudva Y, Shah P, Gehrking T, Zinsmeister AR. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. *Gut*. 2013 May;62(5):708-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302483. Epub 2012 Jun 7.
32. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Москва: Фолиум; 1994. 130 с. [Berezin FB, Miroshnikov MP, Sokolova ED. *Metodika mnogostoronnego issledovaniya lichnosti* [Method of multilateralism of personality]. Moscow: Folium; 1994. 130 p. (In Russ.)].

Поступила 16.05.2018