

На правах рукописи

Якимец Анна Владимировна

**АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В РЕМИССИИ
ПРИСТУПООБРАЗНО-ПРОГРЕДИЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ
(КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ,
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

14.01.06 – Психиатрия
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Олейчик Игорь Валентинович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Клюшник Татьяна Павловна

Официальные оппоненты:

Аведисова Алла Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств.

Петрова Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет», заведующая кафедрой психиатрии и наркологии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «___» октября 2020 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru>

Автореферат разослан «___» сентября 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность темы исследования

Проблема выявления, диагностики и терапии астенических и астеноподобных состояний остается одной из самых сложных и дискуссионных в современной психиатрии. Это объясняется как чрезвычайной распространенностью этих расстройств, которая составляет от 10% до 45% в психиатрической практике, так и тем, что астенические симптомы являются наименее нозологически специфичными, «базовыми» по отношению ко многим психическим нарушениям и входят в структуру самых разнообразных психопатологических симптомокомплексов [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2009; Аведисова А.С. с соавт., 2010; Тяглова И.А., 2010; Коцюбинский А.П. с соавт., 2015; Тиганов А.С., 2016; Aslangul E. et al., 2005; Young P. et al., 2010].

Неспецифичность астенического синдрома затрудняет постановку нозологического диагноза, так как данная симптоматика встречается не только при психических заболеваниях, но и при самой разнообразной соматической патологии [Тиганов А.С., 1999].

С учетом клинической вариабельности проявлений астении, попытки систематизировать разнообразные астенические симптомы предпринимались неоднократно. Несмотря на это, до настоящего времени, в современных классификациях психических заболеваний, критерии, по которым можно поставить диагноз астении, являются крайне размытыми и, как правило, включают лишь два основных признака: истощаемость и слабость, усиливающиеся при физических и интеллектуальных нагрузках. К дополнительным признакам относят раздражительную слабость, гиперестезию, головные и мышечные боли, головокружение, нарушения сна, вегетативные расстройства [Котова О.В. с соавт., 2016].

Несмотря на то, что описанию шизоастении, т.е. астении, наблюдающейся на различных этапах шизофренического процесса, посвящено множество публикаций, до сих пор отсутствуют четкие дефиниции, классификация, критерии синдромальной оценки астенических расстройств при шизофрении, что часто приводит к диагностическим ошибкам. В частности, астения рассматривается то в рамках позитивной [Бамдас Б.С., 1961; Горчакова Л.Н., 1989; Соколовская Л.В., 1991; Лебедев М.А., 2014], то негативной процессуальной симптоматики [Мелехов Д.Е., 1981; Воробьев В.Ю., 1988; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Huber G., 1969]. На современном этапе развития психиатрии, имеет место точка зрения, что астения при шизофрении, в значительной степени, коррелирует с прогрессивностью заболевания и, в известной мере, служит своеобразным «маркером» негативной симптоматики, в то же время не являясь ее аналогом [Смулевич А.Б. с соавт., 2019].

Следует отметить, что астения при шизофрении, как правило, носит непрерывный характер, астенический симптомокомплекс различной степени выраженности наблюдается как в продромальном периоде [Гиляровский В.А.,

1954; Glatzel J., 1972], в дебюте болезненного процесса [Олейчик И.В., 1998; Glatzel J., 1968], на манифестном этапе [Горчакова Л.В., 1988; Соколовская Л.В., 1990; Смулевич А.Б., 2007], так и в ремиссии [Морозов В.М., Тарасов Ю.К., 1951; Зеневич Г.В., 1964; Коцюбинский А.П., 2012] и в периоде стабилизации (резидуальные состояния с так называемым «астеническим дефектом») [Мелехов Д.Е., 1963; Воробьев В.Ю., 1988; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Смулевич А.Б. с соавт., 2017, 2018; Huber G., 1961]. На завершающих этапах эндогенного процесса астения проявляется целым рядом симптомов: расстройствами когнитивной сферы, изменениями общего чувства тела [Смулевич А.Б. с соавт., 2009], стойким снижением способности к деятельности, что связано с уменьшением объема психической и физической активности [Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008]. Кроме того, астения, в данном случае, может принимать форму «соматопсихической хрупкости» [Внуков В.А., 1937] и сочетаться с ипохондрическими идеями и/или с аффективными (субдепрессивными) расстройствами [Ануфриев А.К., 1978; Смулевич А.Б. с соавт., 2007; Морозов В.М., 2017; Цьона А.Р. с соавт., 2011].

По мнению ряда современных исследователей, значительные трудности вызывает отграничение первичной негативной симптоматики с картиной астении от феноменологически сходных с ней картин, обусловленных аффективной (депрессивной) патологией или сохраняющейся продуктивной психотической симптоматикой, побочными действиями антипсихотиков, явлениями госпитализма [Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Медведев В.Э., 2011; Цыганков Б.Д. с соавт., 2009; Baynes D. et al., 2000; Millan M.J. et al., 2014].

С этими положениями тесно связана проблема психофармакотерапии негативных, в том числе астенических, расстройств при шизофрении, эффективность которой, на данном этапе развития психофармакологии, оценивается как явно недостаточная [Данилов Д.С., 2014; Петрова Н.Н., 2017; Kirkpatrick V. et al., 2000; Möller H.J., 2003; Poulet E. et al., 2010; Hedlund L. et al., 2010; Haddad P.M. et al., 2018; Kaneko K., 2018].

По современным представлениям, иммунная система активно вовлечена в патологический процесс при эндогенных психических заболеваниях [Ключник Т.П. с соавт., 2016; Зозуля С.А. с соавт., 2017; Arolt V. et al., 2013; Horvath S et al., 2014; Feigenson K.A. et al., 2014; Réus G.Z. et al., 2014; Hower O.D. et al., 2017; Thibaut F., 2017]. Анализ роли биологических, в том числе иммунных, механизмов в патогенезе психических расстройств, развитии и характере течения психических заболеваний и использование этих показателей как для уточнения диагностики, так и для оценки эффективности проводимого лечения, является одним из инновационных подходов на современном этапе развития психиатрии [Ветлугина Т.П. с соавт., 2000; Ключник Т.П. с соавт., 2010; Андросова Л.В. с соавт., 2014; Петрова Н.Н., 2017; Зозуля С.А., 2017; Bergink V. et al., 2014; Lai C.Y. et al., 2016]. Кроме того, практически отсутствуют такие клинико-биологические исследования больных шизофренией, которые позволили бы объективизировать и расширить представление о тяжести, структуре и патогенезе астенической симптоматики.

Все вышеизложенное обуславливает целесообразность выявления биомаркеров, которые могли бы быть использованы для дифференциальной диагностики и оценки эффективности терапии астенических расстройств в ремиссиях шизофрении. Тем не менее, подобных исследований до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, нерешенность вопросов систематики, клинко-психопатологической и нозологической оценки астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении, а также отсутствие патогенетически обоснованных алгоритмов терапии данных состояний обуславливают актуальность настоящей работы.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени остается нерешенным вопрос о роли астении в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра [Смулевич А.Б. с соавт., 2019]. Как показал анализ отечественных и зарубежных исследований, астения при шизофрении носит непрерывный характер и наблюдается на различных этапах болезни [Морозов В.М., Тарасов Ю.К., 1951; Зеневич Г.В., 1964; Мелехов Д.Е., 1981; Воскресенский В.А., 1984; Горчакова Л.Н., 1988; Соколовская Л.В., 1991; Олейчик И.В., 1998; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Морозов В.М., 2008; Пантелеева Г.П. с соавт., 2015; Харьковская Г.С., 2016, 2018; Иванов С.В., 2019; Esser A., 1928; Huber G., 1966, 1969; Glatzel J., 1972; Young P. et al., 2010].

Тем не менее остаются малоизученными психопатологические особенности астении в ремиссии шизофренического процесса [Коцюбинский А.П., 2004] и вовсе не исследованы вопросы патогенетического участия биологических факторов в формировании данного астенического симптомокомплекса.

В последние годы в литературе появились новые данные, рассматривающие астению как синдром «иммунной дисфункции», проявляющейся в виде различных нарушений со стороны клеточного и гуморального иммунитета: снижения цитолитической активности НК-клеток, качественных и количественных изменениях субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, увеличения концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgM) [Ветлугина Т.П. с соавт., 2015; Hickie I. et al., 1992; Natelson B.H. et al., 2002; Maes M., 2012, 2013; Montoya J. G. et al., 2017; Sotzny F. et al., 2018; Strawbridge R. et al., 2019]. Однако, исследований, специально посвященных изучению иммунологических особенностей астении в ремиссиях шизофрении, до настоящего времени не проводилось, в связи с чем отсутствуют данные об иммунологическом профиле астенических расстройств, на которые можно было бы опереться при постановке диагноза и определении прогноза дальнейшей динамики симптоматики, необходимых для своевременного назначения адекватной терапии.

Цель исследования – клинко-психопатологическая дифференциация и выявление иммунологических особенностей астенических расстройств у

больных шизофренией в стадии ремиссии, а также оптимизация терапии этих состояний на основании полученных данных.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-психопатологические особенности астенических расстройств у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в стадии ремиссии.
2. Разработать клиническую типологию астенических расстройств при приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии ремиссии.
3. Изучить иммунологические характеристики выделенных типов астенического симптомокомплекса в рамках ремиссии эндогенного процесса.
4. Выявить возможность аугментации базовой антипсихотической терапии иммуотропным препаратом для повышения эффективности фармакотерапии астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении.
5. Разработать основные подходы к осуществлению комплексного лечения указанных состояний.

Научная новизна исследования

В работе, в отличие от имеющихся в отечественной и зарубежной литературе исследований [Гиляровский В.А., 1954; Мелехов Д.Е., 1981; Соколовская Л.В., 1991; Иванов М.В. с соавт., 2008; Цьона А.Р. с соавт., 2011; Харькова Г.С., 2018; Esser A., 1928; Huber G., 1966; Glatzel J., 1972; Cuende J.I. et al., 1991; Waters F. et al., 2013], впервые была решена задача детального клинико-психопатологического анализа астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении. Впервые проведен подробный анализ клинико-психопатологических и патогенетических особенностей астенических состояний в ремиссии шизофрении. Кроме того, автором исследования, на основе клинико-психопатологического подхода, впервые разработана оригинальная типология данных состояний, позволяющая усовершенствовать их диагностику.

Несмотря на то, что в работах многих авторов показана вовлеченность иммунных механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [Андросова Л.В. с соавт., 2013; Ключник Т.П. с соавт., 2014, 2016, 2018; Зозуля С.А. с соавт., 2011, 2017; Rapaport M.H. et al., 2001; Steiner J. et al., 2013; Trepanier M. O. et al., 2016; Müller N., 2018; Buckley P.F., 2019; Fourrier C. et al., 2019], характерного иммунологического профиля астенических расстройств в ремиссии шизофрении до настоящего времени составлено не было [Аведисова А.С., 2004; Дюкова Г.М., 2007]. В проведенном исследовании убедительно показана вовлеченность воспалительных реакций в патогенез астенических расстройств в ремиссии шизофрении и снижение протеазно-ингибиторного соотношения при этих состояниях. Впервые доказано, что выделенные

клинические типы эндогенной астении (аффективно-астенический, негативно-астенический) отличаются различными вариантами иммунной дисфункции. Выявленные иммунологические характеристики эндогенной астении обуславливают целесообразность аугментации традиционной антипсихотической терапии иммуотропным препаратом. В ходе настоящего исследования впервые разработан патогенетически обоснованный подход к осуществлению комплексной терапии данного контингента больных.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В настоящем исследовании решена задача по выявлению клинико – психопатологических и иммунологических характеристик астенических расстройств в ремиссии приступообразно - прогрессивной шизофрении. Результаты исследования вносят значительный вклад в разработку диагностических критериев данных состояний. С учетом последних, была разработана оригинальная психопатологическая типология эндогенной астении, кроме того, были изучены клинико-иммунологические характеристики астенических нарушений в структуре ремиссии эндогенного процесса, при этом доказана исходная функциональная недостаточность эффекторного звена воспалительной реакции у больных с негативно-астеническим вариантом астенического симптомокомплекса. В свою очередь, недостаточная функциональная активность нейтрофилов, определяемая по активности ЛЭ, может быть рассмотрена как значимый предиктор эффективности комплексного лечения астенической симптоматики с применением иммуномодулятора – гамма-D-глутамил-триптофана. Полученные результаты позволяют рекомендовать аугментацию базисной терапии иммуотропным препаратом больным с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогрессивной шизофрении, особенно пациентам негативно-астенической группы. Методологические принципы, на базе которых построено клинико-биологическое исследование, применимы и для дальнейших научно-практических разработок в данной области, а полученные результаты могут быть использованы при обучении и повышении квалификации врачей-психиатров в рамках последипломного образования.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в ФГБНУ “Научный центр психического здоровья” (директор – проф. Т.П. Ключник) в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний (руководитель – д.м.н. А.Н. Бархатова) на базе ФКУ "Орловская ПБСТИН" МЗ РФ, г. Орел (главный врач – А.В. Шпак) в период с 2017 года по 2019 год.

Для решения поставленной цели и задач исследования сформирована выборка больных в соответствии с критериями включения и невключения.

Критериями включения в исследование были: пациенты-мужчины в возрасте от 20 до 55 лет с приступообразно-прогредиентной шизофренией в стадии ремиссии с наличием в клинической картине астенических расстройств (F20.01; F20.02 по МКБ-10); продолжительность ремиссии не менее 6 месяцев; стабильная антипсихотическая терапия, длительностью более 2 месяцев; письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании

Критерии невключения были следующими: выраженные признаки нейрорепитического синдрома; органическое поражение ЦНС; злоупотребление психоактивными веществами (F10-19 по МКБ-10); наличие тяжелого или умеренного депрессивного состояния; наличие сопутствующей психической, соматической или неврологической патологии, затрудняющей исследование; наличие у больных в анамнезе выраженных аллергических реакций и аутоиммунных заболеваний, вирусных форм гепатита (включая вирусоносительство), а также острых инфекционных заболеваний в течение 4-х недель, предшествующих забору крови; наличие противопоказаний для использования γ -D-глутамил-триптофана: индивидуальной непереносимости препарата, аллергических и аутоиммунных заболеваний (крапивница, отек Квинке, синдром Лайелла, системные заболевания соединительной ткани).

Материал настоящего исследования составили 63 больных приступообразно-прогредиентной шизофренией (по МКБ-10 F20.01; F20.02) в возрасте от 20 до 55 лет, с доминированием в клинической картине ремиссии астенических расстройств. С целью исключения влияния гендерного фактора и повышения однородности изучаемой когорты, в исследование были включены только лица мужского пола. Для верификации ремиссии были использованы стандартизированные критерии, разработанные N.C. Andreasen с соавторами (2005). Клинические материалы на всех пациентов представлялись на консультацию, обсуждение и верификацию диагноза доктору медицинских наук И. В. Олейчику, в результате формулировалось окончательное заключение.

В соответствии с целью и задачами проводимой работы в исследовании применялись следующие методы: клинико-психопатологический, психометрический (PANSS, SANS, MFI-20, ВАШ-А, CDSS, CGI, UKU), иммунологический (совместно с лабораторией нейроиммунологии, руководитель – проф. Т.П. Ключник), статистический.

Исследование соответствовало положениям Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол № 335 от 14.02.2017). Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и были предупреждены о возможных побочных эффектах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Астенические расстройства при приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии ремиссии гетерогенны и характеризуются преобладанием либо аффективной, либо негативной симптоматики.
2. Выявленные клинические разновидности астении имеют корреляцию с особенностями иммунного статуса пациентов.
3. Введение в комплексную терапию гамма-D-глутамил-триптофана способствует редукции астенической симптоматики у всех обследованных пациентов, но, преимущественно, в негативно-астенической группе больных.
4. Предиктором наибольшей эффективности иммунотропного препарата, в плане редукции астенической симптоматики, является «недостаточная» или сниженная, по сравнению с нормативными показателями, активность лейкоцитарной эластазы, сочетающаяся с повышением активности острофазного белка альфа1-протеиназного ингибитора.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью выборки: общее количество больных с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении – 63, из них 43 пациента терапевтической группы и 20 пациентов группы-плацебо. Актуальность и комплексность методов исследования (клинико-психопатологический, психометрический, иммунологический и статистический) соответствуют поставленным задачам. Результаты подтверждены статистическим анализом.

Основные положения работы были представлены на следующих конференциях: 26-ой конгресс Европейской психиатрической ассоциации (ЕРА 2018) 3-6 марта 2018 года, г. Ницца, Франция (постерная презентация); конференция «Человек и лекарство», 9 апреля 2018 года, г. Москва; конференция молодых ученых, посвященная 114-летию со дня рождения академика АМН СССР А.В. Снежневского в ФГБНУ НЦПЗ, 24 мая 2018 года, г. Москва; Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию ОГУ имени И.С. Тургенева «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», 11 апреля 2019 года, г. Орел.

Результаты данного исследования внедрены в практическую работу филиалов ГБУЗ ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ «Психоневрологический диспансер № 3», «Психоневрологический диспансер № 8», филиала ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ «Психоневрологический диспансер №13».

Личный вклад автора в работу

Автором лично проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, определена степень разработки проблемы исследования, на

основании которой сформулирована концепция диссертационной работы, сформирована программа исследования и определены его цель и задачи. Лично автором осуществлен сбор материала, выбраны необходимые методы исследования, проведено комплексное клиническое обследование больных с формированием репрезентативной выборки, произведена обработка и анализ полученных в ходе исследования результатов. Автор самостоятельно сформулировал положения, выносимые на защиту, обосновал полученные выводы, разработал практические рекомендации, а также подготовил публикации по теме исследования.

Апробация диссертации состоялась 03 декабря 2019 г. на межотделенческой научной конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Публикация результатов исследования

Основные результаты исследования изложены в 13 научных публикациях; 5 статей опубликованы в научных журналах, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в качестве изданий для публикации диссертационных материалов, из них 2 статьи входят в базу Scopus. На основании результатов исследования получен патент на изобретение №2709105 «Способ диагностики астенического синдрома у больных шизофренией» от 16 декабря 2019 года.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 277 наименований (из них отечественных – 144, иностранных – 133). Приведено 15 таблиц, 4 рисунка; приложение содержит субъективную шкалу астении (MFI-20), глоссарий, разработанный для исследования астенической симптоматики при шизофрении, а также регистрационное удостоверение и инструкцию к препарату гамма-D-глутамил-триптофан (торговое название «Бестим»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный в настоящей работе детальный клинико-психопатологический анализ астенических расстройств, наблюдающихся в рамках ремиссии шизофренического процесса, позволил выявить их клиническую и психопатологическую неоднородность и определить целый ряд общих симптомов эндогенной астении различной степени выраженности, таких как: умственная/психическая истощаемость; физическая истощаемость; повышенная утомляемость; чувство пассивности/вялости; недержание аффекта; оценка малозначительных событий как психотравмирующих; трудность адаптации в нестандартных условиях; ощущение утренней усталости и утомленности; непереносимость физических нагрузок и умственного перенапряжения; наличие сверхценных ипохондрических идей; астенический ментизм; непроизвольные воспоминания; нарушения мышления; когнитивные расстройства; вегетативная симптоматика; «телесные сенсации»; расстройства сна.

Типичным признаком астении, у всех изученных больных, являлась малая связь астенических проявлений с внешними воздействиями или интенсивностью труда пациента, что отражало так называемый «принцип несоответствия», описанный ранее Я.П. Фрумкиным и И.Я. Завилянским (1964).

Более детальный анализ структуры астенических расстройств в ремиссии позволил нам выделить два типа эндогенной астении: *аффективно-астенический тип* ($n=23$; 36,5%) и *негативно-астенический тип* ($n=40$; 63,5%). Последний включал в себя два подтипа: *1 подтип – негативно-астенический («классический»)* ($n=32$; 80,0%) и *2 подтип – негативно-астенический с проявлениями сверхценной (небредовой) ипохондрии («ипохондрический»)* ($n=8$; 20,0%) (рисунок 1).

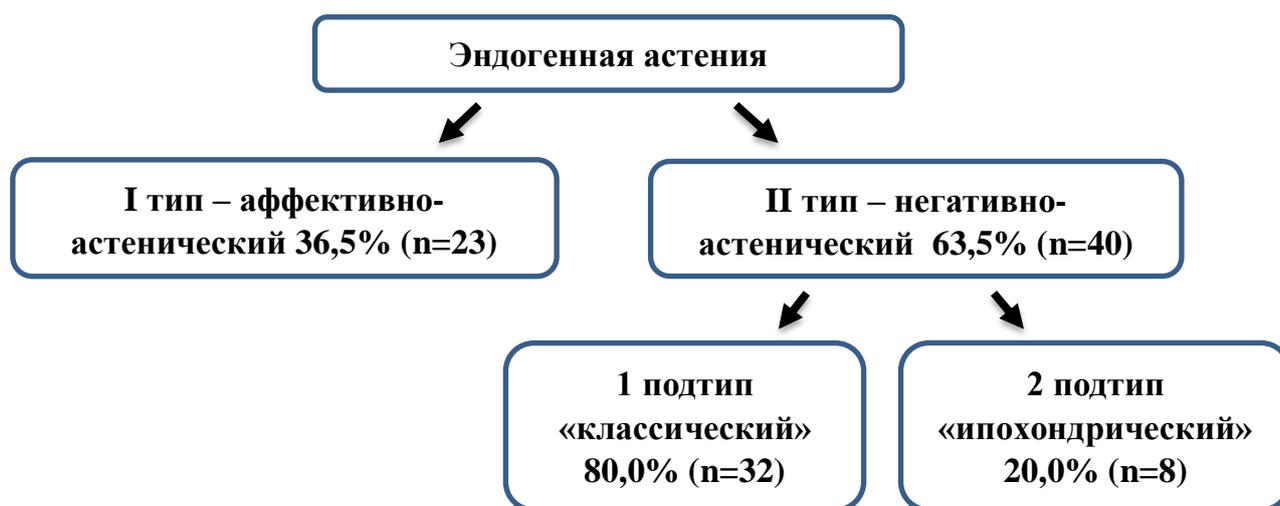


Рисунок 1. Типологические разновидности эндогенной астении

У больных *аффективно-астенического типа (I тип)*, астенический симптомокомплекс развивался преимущественно в рамках депрессии легкой степени тяжести (субдепрессии) с преобладанием выраженных проявлений физической истощаемости. У всех больных данного типа выявлены стертые признаки депрессии: нечеткие суточные колебания состояния с улучшением к вечеру и присутствие, хотя и редуцированного, тимического компонента. Отмечались также: пессимистическое содержание господствующих представлений при внешней безучастности больных, неразвернутые идеи самообвинения и собственной малоценности, пассивные суицидальные мысли, отдельные признаки идеаторного торможения, стертые проявления моторного компонента депрессии, расстройства сна с ранними утренними пробуждениями, выраженные вегетативные нарушения. На фоне преобладания апатии, имели место кратковременные эпизоды тоскливого настроения и повышенной раздражительности.

У пациентов аффективно-астенической типологической разновидности отмечалось доминирование физической истощаемости над умственной/психической. Данная отличительная особенность подтверждалась психометрическим методом при использовании шкал MFI-20 ($p < 0,001$) и ВАШ-А ($p < 0,001$). Также, при этом типе, выявлены особенности динамики астенической симптоматики в течении суток: отмечалось ухудшение состояния в утренние часы с обилием жалоб и постепенное улучшение самочувствия к вечеру.

При этом, в рамках динамики ремиссии, собственно астенические расстройства были достаточно стойкими и лишь незначительно усиливались в периоды гипотимии, в то время как симптомы депрессии, напротив, имели отчетливый сезонный характер.

У больных *негативно-астенического типа (II тип)*, на первый план в клинической картине также выступала астеническая симптоматика, но, при детальном психопатологическом обследовании, выявлялось преобладание процессуальных негативных расстройств различной степени выраженности в виде эмоциональной нивелированности с рациональной оценкой окружающего, психопатоподобных изменений личности по типу «фершробен», апатии, абулии, причем последние выявлялись в статусе, но не являлись предметом жалоб пациентов. Отличительной особенностью эндогенной астении II типа являлось доминирование умственной/психической истощаемости над физической (согласно шкалам MFI-20 ($p < 0,001$) и ВАШ-А ($p < 0,001$)). При отсутствии признаков гипотимии, в психическом статусе преобладали вязкость аффекта, медлительность, безынициативность, в сочетании с общей монотонностью внешнего облика, стереотипностью мимики и моторики, ригидностью психических функций. Астенические симптомы носили стойкий, монотонный характер и не зависели от времени года. Вегетативная симптоматика была менее выражена по сравнению с аффективно-астеническим типом, а расстройства сна наблюдались реже и имели стертый характер.

Кроме того, для больных данного типа были характерны: астенический ментизм и отчетливые специфические процессуальные нарушения мышления в виде единичных шперрунгов, склонности к рассуждательству, разноплановости и витиеватости мышления.

У пациентов с негативно-астенической типологической разновидностью наблюдалась суточная ритмика в интенсивности астении: при относительно удовлетворительном самочувствии утром, отмечалось постепенное ухудшение состояния с пиком симптоматики в вечернее время.

Выявленная клиническая неоднородность психического состояния у больных с негативно-астеническим типом, позволила выделить два подтипа последнего:

1 подтип II типа – негативно-астенический («классический») ($n=32$; 80,0%). Психический статус больных определялся негативно-астенической симптоматикой, которая не сочеталась с расстройствами иного регистра. Большинство больных данной типологической группы при подробном расспросе предъявляли врачу жалобы, в основном на умеренно выраженное чувство пассивности, вялости, и, при этом, избегали сообщать об этом окружающим.

2 подтип II типа – негативно-астенический с проявлениями сверхценной (небредовой) ипохондрии («ипохондрический») ($n=8$; 20,0%). В психическом статусе больных выявлялось сверхценное отношение к собственному здоровью. При этом, в клинической картине отмечалось отчетливое несоответствие обилия «астенических» жалоб поведению, в котором наблюдалась монотонная стеничность, многоречивость, настойчивость с требованиями повышенного внимания со стороны медперсонала и частых бесед с врачом. Все пациенты данного подтипа настаивали на дополнительных обследованиях и консультациях специалистов, преимущественно терапевта и невролога. При длительном, порой многочасовом, изложении разнообразных жалоб, у больных не отмечалось признаков утомления. Таким образом, истинной истощаемости, при исследовании психического статуса у данных пациентов, не выявлялось.

Важным дифференциально-диагностическим критерием эндогенной астении описываемого подтипа являлось отсутствие сопряженности между интенсивностью фоновой астении и выраженностью ипохондрических переживаний [Блейхер В.М. с соавт., 1989].

Следует подчеркнуть, что у этого подтипа пациентов ($n=8$) жалобы на физическую утомляемость преобладали над жалобами на психическую и были сфокусированы на телесном недомогании: ощущении тяжести в теле, общем бессилии; помимо этого, наблюдался болевой синдром разной степени выраженности. Несмотря на тот факт, что пациенты выглядели недовольными, хмурыми, депримируемыми, никто из них не жаловался на пониженное настроение.

Выделенные типологические разновидности статистически достоверно различались по следующим клиническим проявлениям ($p<0,001$): умственная/психическая истощаемость, физическая истощаемость, чувство

пассивности/вялости, недержание аффекта, оценка малозначительных событий как психотравмирующих, трудность адаптации в нестандартных условиях, ощущение утренней усталости и утомленности, нарастание симптомов астении к вечеру, непереносимость физических нагрузок, непереносимость умственного перенапряжения, желание скрыть свое тягостное состояние от окружающих.

Психометрическая оценка выраженности психопатологических расстройств у больных аффективно-астенического и негативно-астенического типов эндогенной астении представлена в таблице 1.

Таблица 1. Психометрическая оценка выраженности психопатологических расстройств у пациентов аффективно-астенического и негативно-астенического типа (M±SD; 95 % ДИ)

Название психометрических шкал	Типологические разновидности эндогенной астении		Статистические различия
	аффективно-астенический тип (n=23)	негативно-астенический тип (n=40)	
PANSS	81,0±13,9 75,0-87,1	62,0±4,2 60,7-64,3	p < 0,001*
SANS	50,6±14,6 44,3-57,0	63,6±7,8 61,1-66,2	p < 0,001*
CDSS	8,3±1,0 7,9-8,8	3,2±1,2 2,8-3,6	p < 0,001*
MFI-20	62,0±7,3 58,9-65,2	72,7±4,5 71,3-74,2	p < 0,001*
ВАШ - А	16,6±1,9 15,9-17,5	16,7±2,1 16,1-17,4	p=0,919

Примечание. * – статистически значимые различия

Как видно из таблицы 1, средняя балльная оценка больных по шкале PANSS была достоверно выше у I типологической разновидности больных по сравнению со II-ой (p < 0,001). Обследование пациентов по шкале SANS напротив показывает более высокий средний балл у пациентов негативно-астенической группы (p < 0,001).

Психометрическая оценка по шкале CDSS подтвердила наличие депрессии у больных аффективно-астенического типа; средний балл по шкале Калгари составил 8,3±1,03, что соответствовало легкой степени тяжести депрессивного эпизода и было статистически значимо выше по сравнению со средним баллом у пациентов негативно-астенического типа (p < 0,001).

Статистический анализ показал наличие достоверных отличий по шкале MFI – 20, при этом было выявлено преобладание общего балла (72,7±4,5) у пациентов II типологической разновидности эндогенной астении.

Для выявления патогенетического участия биологических факторов в формировании астенического симптомокомплекса, совместно с сотрудниками лаборатории нейроиммунологии (руководитель – проф. Т.П. Ключник), в сыворотке крови пациентов определялась активность воспалительных маркеров - лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и острофазного белка $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ).

В ходе исследования иммунологических показателей астенических расстройств, имевших место в стадии ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении, было установлено, что неоднородность выделенных типов эндогенной астении подтверждается и обуславливается биологическими изменениями в организме. При этом, у всех пациентов наблюдалось нарушение соотношения в протеазно-ингибиторной системе. Активность воспалительных маркеров сыворотки крови (ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ) у пациентов с аффективно-астеническим и негативно-астеническим типом эндогенной астении (до начала комплексной терапии) представлена в таблице 2.

Таблица 2. Активность воспалительных маркеров сыворотки крови (ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ) у пациентов с аффективно-астеническим и негативно-астеническим типом эндогенной астении (до начала комплексной терапии) ($M \pm SD$; 95 % ДИ)

Типологические разновидности эндогенной астении	Воспалительные маркеры		Статистические различия
	ЛЭ, нмоль/мин•мл	$\alpha 1$ -ПИ, ИЕ/мл	
аффективно-астенический тип (n=23)	228,6 \pm 28,8*# 214,3 – 242,9	43,6 \pm 13,0* 41,7 – 54,6	p < 0,001* p < 0,001#
негативно-астенический тип (n=40)	185,5 \pm 31,9 175,4 – 195,5	48,8 \pm 12,5 44,6 – 52,5	

Примечание.

*- достоверные различия при сравнении с нормативными значениями

#- достоверные различия между выделенными типами

Данные таблицы 2. иллюстрируют умеренное повышение активности как ЛЭ, так и острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ у пациентов *аффективно-астенического типа* по сравнению с контрольными значениями (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Активность ЛЭ в сыворотке крови у этого типа больных была статистически значимо выше, чем у пациентов негативно-астенической типологической разновидности (p<0,001). Таким образом, установлено, что наличие аффективно-астенической симптоматики при шизофрении в стадии ремиссии характеризуется активацией иммунной системы, затрагивающей как эффекторное, так и медиаторное звенья воспалительной реакции.

Для пациентов *негативно-астенического типа* было характерно выраженное повышение активности $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0,001$) на фоне «недостаточной» активности ЛЭ ($p > 0,05$ по отношению к контролю). Таким образом, больные шизофренией с картиной негативно-астенической симптоматики в ремиссии обнаруживали преимущественную активацию медиаторного звена воспалительного ответа с недостаточной или сниженной активностью эффекторного звена.

Предположительно, сниженная активность лейкоцитарной эластазы на фоне повышенной активности острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ у пациентов с негативно-астеническим типом связана с недостаточностью функциональной активности нейтрофилов и может быть результатом истощения этих клеток вследствие длительного воздействия эндогенного повреждающего фактора. Выявленная отрицательная корреляционная связь между активностью ЛЭ и выраженностью психической астении также может служить косвенным подтверждением наличия взаимосвязи между функциональной активностью нейтрофилов и клиническими проявлениями астенического синдрома у больных шизофренией в ремиссии.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей о сопряженности периферических воспалительных реакций с воспалительными реакциями в нервной системе, а также их взаимосвязи с тяжестью текущего состояния пациентов с астеническими расстройствами [Raison C.L. et al., 2009; Montoya J.G. et al., 2017; VanElzакker M.B. et al., 2019].

Таким образом, выявленные типы астенического симптомокомплекса характеризуются не только различием в клинических проявлениях, но и особенностями иммунного статуса пациентов, которые могут рассматриваться как маркеры психического состояния больных и использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике астенических расстройств в рамках шизофренического процесса.

Для проведения экспериментального терапевтического исследования все пациенты ($n=63$) были рандомизированы на две группы. В основную терапевтическую группу вошли 43 пациента, которым, дополнительно к традиционным антипсихотическим препаратам, проводили аугментацию γ -D-глутамил-триптофаном (γ -D-ГТ). Иммуностропный препарат применялся в форме раствора по 100 мкг в 1 мл воды для инъекций, в/м 1 раз в сутки в течение 5 дней. Группа сравнения (плацебо) состояла из 20 пациентов, которым по такой же схеме применяли плацебо (1 мл воды для инъекций). Метод рандомизации был простым слепым, проводился в зависимости от номера отделения, в котором проходил стационарное лечение больной: в 1,3,5,7 (нечетных) отделениях применялся иммуностропный препарат, а 2,4,6 (четных) отделениях – плацебо терапия. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и психометрическим характеристикам ($p > 0,05$).

Всем пациентам проводилось лечение традиционными нейрорептиками и атипичными антипсихотиками в соответствии с клиническими показаниями.

Терапия была стабильной от двух месяцев и более. У большинства пациентов применялся раствор галоперидола-деканоата (52,4%; 33 чел.).

Клинико-психопатологическое, психометрическое (PANSS, SANS, CDSS, MFI-20, ВАШ-А, CGI, UKU) и иммунологическое обследование пациентов проводилось трижды: перед началом лечения γ -D-ГТ, сразу после окончания курса иммуностропной терапии (через 5 дней) и через 30 дней после начала аугментации психотропной терапии гамма-D-глутамил-триптофаном.

Первичное обследование пациентов терапевтической группы аффективно-астенического типа по шкале CGI-S, показало, что тяжесть состояния у 50,0% больных – «значительно выраженная», у 35,7% – «умеренно выраженная», у 14,3% – «слабо выраженная». В группе плацебо тяжесть психопатологической симптоматики у 22,2% интерпретировалась как «значительно выраженная», у 66,7% – как «умеренно выраженная», у 11,1% – как «слабо выраженная».

До начала лечения, в терапевтической группе, тяжесть состояния пациентов негативно – астенического типа по шкале CGI-S оценивалась как «значительно выраженная» у 75,9% больных; «умеренно выраженная» – у 20,7%; «слабо выраженная» – у 3,4%, а в группе плацебо – у 22,2% больных «значительно выраженная», у 66,7% – «умеренно выраженная», у 11,1% – «слабо выраженная».

Через 5 дней у больных терапевтической и плацебо групп, при клинико-психопатологическом обследовании, отмечался определённый активирующий эффект, проявлявшийся уменьшением утомляемости и улучшением работоспособности. Больные становились общительнее, активнее в беседе, отмечали, что чувствуют постепенное восстановление утраченного интереса к привычному кругу занятий, увлечений, у них появилось желание заниматься физическими упражнениями, посещать тренажерный зал. У пациентов наблюдалась редукция пре-, интра- и постсоматических расстройств, ощущения сонливости в дневное время, отмечалось улучшение настроения. Тем не менее, через 5 дней достоверной позитивной динамики в состоянии по психометрическим шкалам не наблюдалось, за исключением CGI. Согласно данным шкалы CGI-I, в терапевтической группе у пациентов аффективно-астенической типологической разновидности отмечалось «незначительное улучшение» – у 42,9%, негативно-астенического типа – «незначительное улучшение» в 37,9% случаев, а в группе плацебо у пациентов I типа эндогенной астении – «значительное улучшение» имело место у 22,2%, «незначительное улучшение» – у 44,4 % пациентов; II типа – у 36,4% «незначительное улучшение» Ухудшения клинического состояния ни у одного больного выявлено не было.

Однако, интересным представляется тот факт, что в дальнейшем, в группе плацебо, темпы редукции астенических расстройств замедлялись, далее симптоматика снова начала нарастать, и, через 30 дней после окончания курса плацебо, выраженность астении у подавляющего большинства больных возвращалась к первоначальному уровню. В то же время, после курса иммуностропной терапии, более значимое снижение выраженности

астенического симптомокомплекса отмечалась лишь через 30 дней после начала лечения, что, возможно, связано с мобилизацией компенсаторных механизмов организма и потенцированием эффекта антипсихотиков.

В психическом статусе пациентов *аффективно-астенического типа* ($n=14$, *терапевтическая группа*) на 30 день от начала иммуотропной терапии: значительно уменьшилось количество жалоб астенического характера; пациенты ощутили «прилив сил», у них повысилась мотивация к трудовой деятельности. Исчезли/стали единичными эпизоды повышенной раздражительности, менее выраженными стали реакции на малозначительные внешние факторы. У 57,1% пациентов данной типологической группы улучшилось настроение, уменьшилась интенсивность его колебаний (14,3%). Наряду со снижением объема астенических жалоб, изменения претерпевали и когнитивные расстройства (ускорился темп психической деятельности – 40,0%).

Оценка состояния пациентов аффективно-астенического типа через 30 дней после начала курса иммуотропной терапии по шкале CGI-I: «очень значительное улучшение» – у 7,1% больных, «значительное улучшение» – у 28,6% пациентов, «незначительное улучшение» – у 42,9%. Выраженность клинической симптоматики у 21,4% больных оставалась без изменений по сравнению с наблюдаемой до начала терапии. Отрицательной динамики ни у одного больного выявлено не было.

На фоне комплексной терапии в терапевтической группе пациентов аффективно – астенического типа наблюдалась также положительная динамика по шкале CDSS ($p<0,001$) с некоторым улучшением фона настроения.

В психическом статусе пациентов *негативно-астенического типа* ($n=29$, *терапевтическая группа*) через 30 дней после аугментации базовой терапии наблюдалось снижение выраженности показателей психической истощаемости – 64,3%, физической утомляемости – 55,6%, чувства пассивности/вялости – 65,4%, ощущения утренней усталости и утомленности – 71,4%, вегетативных проявлений – 44,4%, «телесных сенсаций» – 30,0%. Также отмечалось субъективное уменьшение выраженности ощущения физической усталости и утомляемости, появление чувства бодрости, повышение мотивации к выполнению работы лечебно-трудовых мастерских (ЛТМ).

После начала курса иммуотропной терапии (через 30 дней) у больных негативно – астенической типологической разновидности по шкале CGI-I отмечались: «очень значительное улучшение» – у 10,3% пациентов, «значительное улучшение» – в 51,8% случаев, «незначительное улучшение» – в 31,0%. Выраженность клинической симптоматики у 6,9% больных оставалась без изменений по сравнению с наблюдаемой до начала терапии.

Через 30 дней, на фоне плацебо-терапии, у всех больных, как I-ого, так и II-ого типа эндогенной астении, астеническая симптоматика оставалась «без изменений по сравнению с исходным уровнем».

Отказов от лечения на протяжении исследования не отмечалось, побочных эффектов не зарегистрировано (оценка по шкале UKU).

Результаты иммунологического исследования показали, что у пациентов с аффективно-астеническим типом, в ходе проведенной терапии с использованием γ -D-ГТ, активность ЛЭ статистически значимо снизилась по сравнению с её значением до лечения ($p < 0,05$). Напротив, у пациентов с негативно-астеническим типом, наблюдалось повышение исходно сниженной активности исследуемого фермента до контрольных значений ($p < 0,01$). Межгрупповых различий по данному показателю на отдаленном этапе исследования не наблюдалось. Активность α 1-ПИ, в ходе проведенной терапии, не изменялась и оставалась, по-прежнему, статистически выше нормативных значений ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно).

В плацебо группе, после окончания терапии, было выявлено снижение активности ЛЭ в сыворотке крови пациентов с аффективно-астеническим типом, не достигающее, однако, уровня статистической значимости ($p = 0,07$). На отдаленном этапе исследования наблюдалось дальнейшее снижение данного показателя, достигающее высокого уровня значимости по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$). У пациентов с негативно-астеническим типом, после окончания курса плацебо и на отдаленном этапе исследования, достоверных изменений активности ЛЭ не наблюдалось. Активность острофазного белка α 1-ПИ в обеих группах в ходе плацебо-терапии оставалась без существенных изменений.

Таким образом, впервые установлено, что аугментация γ -D-глутамил-триптофаном базисной терапии у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в ремиссиях способствует редукции астенической симптоматики по сравнению с плацебо. Наиболее значимый эффект наблюдался в негативно-астенической группе больных.

Выявленные особенности в протеазно-ингибиторной системе у пациентов с проявлениями астенических расстройств в ремиссии шизофрении являются подтверждением их клинической гетерогенности (негативно-астенический и аффективно-астенический тип), а также определяют различную эффективность аугментации базисной терапии иммуномодулирующим препаратом.

В ходе проведенного исследования выявлен иммуномодулирующий эффект γ -D-глутамил-триптофана на активность ЛЭ, заключающийся в относительной нормализации данного показателя у пациентов обеих типологических групп и наиболее ярко проявляющийся через месяц после начала терапии иммуномодулятором. Для пациентов с недостаточной протеазной активностью, характерной для эндогенной астении с преобладанием в клинической картине негативных расстройств, аугментация базисной терапии иммуномодулирующим препаратом оказалась более эффективной: наблюдаемое снижение выраженности астенических симптомов сопровождалось статистически значимым повышением исходно сниженной активности ЛЭ.

Таким образом, проведенное клинико-биологическое исследование, показало, что для астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении характерна психопатологическая и патогенетическая неоднородность. Это позволяет по-новому рассмотреть

вопрос о взаимосвязи астенической и аффективной симптоматики, а также уточнить место астенических нарушений в структуре негативных расстройств. В то же время, изменения в показателях воспалительных маркеров (ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ), выявленные в результате данного исследования, подтверждают предположение о том, что астения является синдромом «иммунной дисфункции». Зарегистрированные изменения в нейробиологических показателях (недостаточная функциональная активность нейтрофилов) подтверждают гетерогенность выделенных клинических разновидностей эндогенной астении и могут служить одним из критериев прогноза эффективности комплексного лечения астенических расстройств в ремиссии шизофрении с помощью аугментации базисной терапии иммуностропным препаратом. Полученные данные могут быть использованы в дальнейших клинических и клинико-биологических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Астенические расстройства, наблюдаемые в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении, имеют ряд общих клинических особенностей и, в то же время, характеризуются психопатологической неоднородностью.

2. Клинико-психопатологическое исследование позволило выделить два типа эндогенной астении в ремиссии шизофрении: аффективно-астенический и негативно-астенический.

2.1. Аффективно-астенический тип характеризовался сочетанием аффективной симптоматики и умеренно выраженных негативных процессуальных расстройств, при этом астенический симптомокомплекс развивался преимущественно в рамках депрессии легкой степени выраженности (субдепрессии), при этом наблюдалось преобладание физической истощаемости над психической (умственной).

2.2. Негативно-астенический тип отличался преобладанием психической (умственной) истощаемости над физической; наблюдавшийся у пациентов астенический симптомокомплекс входил непосредственно в структуру негативной симптоматики.

2.3. Выявлены два варианта негативно-астенического типа: «классический», при котором негативная процессуальная симптоматика не сочеталась с расстройствами иных регистров, и «ипохондрический», где негативные расстройства сочетались с сверхценной (небредовой) ипохондрии, а также наблюдалось несоответствие астенических жалоб поведению больных.

3. По результатам исследования показана вовлеченность воспалительных реакций в патогенез астенических расстройств в ремиссии шизофрении со снижением протеазно-ингибиторного соотношения по сравнению с контролем. Выделенные клинические типы эндогенной астении отличались различными вариантами иммунной дисфункции.

3.1. Аффективно-астенический тип эндогенной астении характеризовался активацией иммунной системы, затрагивавшей как эффекторное, так и медиаторное звенья воспалительной реакции (умеренная активация как $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), так и протеолитического фермента лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) по сравнению с контролем).

3.2. Негативно-астенический тип эндогенной астении характеризовался активацией медиаторного звена воспалительного ответа при недостаточной или сниженной активности эффекторного звена (выраженное повышение активности $\alpha 1$ -ПИ и «недостаточная» активность ЛЭ по сравнению с контролем и показателями аффективно-астенической группы).

3.3. Выявленные иммунологические характеристики эндогенной астении обуславливают целесообразность назначения иммуотропного препарата в комплексном лечении данных состояний.

4. Предиктором наибольшей эффективности комплексного лечения астенических расстройств в ремиссии шизофрении с применением гамма-D-

глутамил-триптофана является недостаточная функциональная активность нейтрофилов, определяемая по активности ЛЭ.

4.1. Аугментация базовой антипсихотической терапии иммуотропным препаратом гамма-D-глутамил триптофаном способствовала значительной редукции астенической симптоматики, как в аффективно-астенической, так и в негативно-астенической группе, при этом наиболее выраженная регрессия астенических расстройств наблюдалась у пациентов негативно-астенического типа.

5. Выявленные иммунологические характеристики при различных типах астении в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении обуславливают целесообразность назначения иммуотропного препарата в комплексном лечении данных состояний.

5.1. Патогенетически обоснованный подход, с использованием иммуотропного препарата в комплексной терапии астенических расстройств в ремиссии эндогенного процесса, имеет практическую значимость и может способствовать повышению эффективности лечения данного контингента больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. В процессе диагностики астенического симптомокомплекса у больных в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении необходима оценка соотношения аффективной и негативной составляющей синдрома для определения типологической характеристики астенических расстройств и выбора эффективной терапевтической стратегии.

2. Клинико-психопатологическую диагностику астении при шизофрении в стадии ремиссии значимо дополняет иммунологический метод исследования, который позволяет увеличить достоверность клинических данных.

3. Введение в комплексную терапию гамма-D-глутамил-триптофана способствует редукции астенической симптоматики преимущественно в негативно-астенической группе больных. Предиктором наибольшей эффективности иммуотропного препарата, в плане редукции клинических проявлений астенического симптомокомплекса, является «недостаточная» по сравнению с контрольными показателями активность лейкоцитарной эластазы, сочетающаяся с повышением активности острофазного белка альфа1-ПИ.

4. Комплексное лечение больных с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении должно включать психофармакотерапию, аугментированную иммуотропным препаратом.

5. Разработанный нами глоссарий для исследования астенической симптоматики в ремиссии шизофрении, использованный в настоящей работе, может оказать существенную помощь врачам-психиатрам, работающим с данным контингентом больных как в диагностике разновидностей эндогенной астении, так и в выборе адекватной терапевтической тактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рецензируемых ВАК:

1. Якимец, А.В. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммуотропной терапии / А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2018. - №3. – с. 70 – 76.
2. Якимец, А.В. Анализ эффективности плацебо в терапии астенических расстройств при шизофрении / А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2018. – Т. 50, № 4. – с. 84 – 86.
3. Якимец, А.В. Эффект плацебо в терапии астенических расстройств у больных шизофренией в стадии ремиссии / С.А. Зозуля, А.В. Якимец, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Российский психиатрический журнал. – 2019. – №1. – с. 38 – 46.
4. Якимец, А.В. Типология астенических расстройств в ремиссии приступообразно – прогрессивной шизофрении / А.В. Якимец // Психиатрия. – 2019. – Т. 17, № 2. — с. 16 – 22.
5. Якимец, А.В. Оптимизация терапии астенических расстройств в ремиссиях у больных приступообразно-прогрессивной шизофренией (клинико-иммунологический анализ) / С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, А.В. Якимец, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2020. - №6. – с. 15 – 23.

Статьи в других периодических изданиях:

6. Якимец А.В. Применение гамма-D-глутамил-триптофана как средства оптимизации терапии астенических расстройств у больных шизофренией / А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Материалы научно-практической конференции, г. Екатеринбург, 14-15 сентября 2017 г. – СПб.: Альта Астра, 2017. – с. 208-209.
7. Якимец А.В. Иммуномодулятор "Бестим", как средство оптимизации терапии больных шизофренией в стадии ремиссии (клинико-иммунологическое исследование) / А.В. Якимец, А.В. Шпак, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Материалы конференции, посвященной 110-летию психиатрической больницы №5. - СПб.: Альта Астра, 2017. - с.329-334.
8. Yakimets A. Augmentation implementation by immunotropic medication in complex treatment of astenic syndrome in patients with schizophrenia/ S. Zozulya, A. Yakimets, I. Oleichik, T. Klyushnik // Zbornik sazetaka abstracts collection opatua, Croatia, Opatija, 13-15 travnja 2018. - p. 125-126.

9. Якимец А.В. Клинико – биологическое исследование астенических расстройств при шизофрении и их комплексная терапия /А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Р. Я. Вовина (90-летию со дня рождения), Санкт-Петербург, 17-18 мая 2018 г. – СПб.: Альта Астра, 2018. – с. 210-212.

10. Якимец А.В. К вопросу о применении иммунотропного препарата в комплексной терапии астенических расстройств у больных шизофренией (клинико – иммунологическое исследование) /А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Материалы 4-ой Костромской Всероссийской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья, г. Кострома, 16-20 апреля 2018 г. - М.: «САМ полиграфист», 2018. – с. 285 – 288.

11. Якимец А.В. Клинико-лабораторная диагностика астенического симптомокомплекса при шизофрении / С.А. Зозуля, А.В. Якимец, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Лабораторная служба. Научно – практический журнал. - 2018. – Т.7, № 3. - с. 88.

12. Якимец А.В. Иммуномодулятор гамма-D-глутамил-триптофан в терапии астенических расстройств при шизофрении / А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Материалы Юбилейной Всероссийской Научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию НЦПЗ "Психиатрическая наука в истории и перспективе", Москва, 7 июня 2019 г., - М.: Медпрактика-М, 2019. - с. 330-333.

13. Якимец А.В. Оценка эффективности комплексной терапии астенических расстройств у больных шизофренией в стадии ремиссии / И.В. Олейчик, С.А. Зозуля, А.В. Якимец, Т.П. Ключник // Материалы VII Ежегодного психиатрического форума с научно-практической конференцией «Патогенез, диагностика и лечение психических расстройств: шаги вперед», Москва, 19 октября 2019 г., - М: ООО «СИНАПС», 2019. - с. 21-24.