

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр психического здоровья»

На правах рукописи

Якимец Анна Владимировна

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

Специальность: 14.01.06. – психиатрия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
И.В. Олейчик
Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Т.П. Ключник

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы	14
ГЛАВА 2. Характеристика материала и методы исследования	35
2.1. Критерии отбора материала	35
2.2. Общая характеристика материала исследования.....	37
2.3. Методы исследования.....	39
ГЛАВА 3. Клинико-психопатологические характеристики и типология астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении	43
3.1. Психопатологическая характеристика астении в ремиссии приступообразно - прогредиентной шизофрении.....	43
3.2. Клинико-типологическая дифференциация астении в ремиссии эндогенного процесса	44
ГЛАВА 4. Патогенетические особенности астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении	58
ГЛАВА 5. Комплексная терапия астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
ПРИЛОЖЕНИЕ	145

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ-А – визуальная аналоговая шкала астении

ЛТМ – лечебно-трудовые мастерские

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

НЦПЗ – Научный центр психического здоровья

ЦНС – центральная нервная система

CDSS – шкала депрессии при шизофрении Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia)

CGI – шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression)

MFI-20 – субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory)

PANSS – шкала оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale)

SANS – шкала оценки негативной симптоматики (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)

UKU – шкала оценки побочного действия (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale)

ЛЭ – лейкоцитарная эластаза

a1-ПИ – альфа 1-протеиназный ингибитор

γ-D-ГТ – гамма-D-глутамил-триптофан

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 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; Тяглова И.А., 2010; Коцюбинский А.П. с соавт., 2015; Тиганов А.С., 2016; Aslangul E. et al., 2005; Young P. et al., 2010].

В современных систематиках и классификациях психических заболеваний обращает на себя внимание отсутствие четких дифференциально-диагностических критериев астенических расстройств. В МКБ-10 (1994) астенические состояния представлены, в основном, в рубриках органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства (F.06.6), психастении (F.48.8), неврастении (F.48.0), расстройств депрессивного (F.30) и тревожного спектров (F.40-41), синдрома выгорания (Z.73.0), недомогания и утомляемости (R.53), постконтузионного синдрома (F.07.2), синдрома усталости после перенесенной вирусной инфекции (G.93.3), а в DSM-V (2013) астения в качестве самостоятельной диагностической категории вообще не выделяется, что существенно затрудняет ее диагностическое понимание, правильную прогностическую оценку и лечение.

Неспецифичность астенического синдрома затрудняет постановку нозологического диагноза, так как данная симптоматика встречается не только при психических заболеваниях, но и при 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 посвящено множество публикаций, до сих пор отсутствуют четкие дефиниции, классификация, критерии синдромальной оценки астенических расстройств при шизофрении и эндогенных депрессивных состояниях, 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 симптоматики [Мелехов Д.Е., 1981; Воробьев В.Ю., 1988; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Huber G., 1969].

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], 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].

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].

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; Waynes 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; 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 [Клюшник 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; Bergink V. et al., 2014; Lai C.Y. et al., 2016; Зозуля С.А., 2017].

Кроме того, практически отсутствуют такие клинико-биологические исследования больных шизофренией, которые позволили бы объективизировать и расширить представление о тяжести и структуре астенической симптоматики.

Из вышеперечисленного вытекает целесообразность выявления биомаркеров для дифференциальной диагностики и оценки эффективности терапии астенических расстройств в ремиссиях шизофрении, что до настоящего времени не предпринималось.

Таким образом, нерешенность вопросов систематики, клинико-психопатологической и нозологической оценки астенических расстройств, а также отсутствие патогенетически обоснованных алгоритмов терапии данных состояний обуславливают актуальность настоящей работы.

Целью данного исследования являлась клинико-психопатологическая дифференциация и выявление иммунологических особенностей астенических расстройств у больных шизофренией в стадии ремиссии, а также оптимизация терапии этих состояний на основании полученных данных.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

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 комплексной терапии указанных состояний.

Объект исследования

Больные мужского пола (20-55 лет), страдающие приступообразно-прогредиентной шизофренией в состоянии ремиссии с наличием в ее структуре астенической симптоматики, находившиеся на лечении в психиатрическом стационаре. Нозологическая оценка указанных больных, согласно современной международной классификации болезней 10-ого пересмотра (МКБ-10), соответствовала диагностическим критериям параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения и нарастающим или стабильным дефектом (F20.01; F20.02).

Предмет исследования

Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении.

Общая гипотеза

Клинико-психопатологическая неоднородность астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении обусловлена отличиями в их патогенезе, что в частности, проявляется различием иммунологических показателей, которые имеют прогностическое значение и могут рассматриваться как маркеры психического состояния больных.

Частная гипотеза

Аугментация базовой терапии иммуотропным препаратом повышает эффективность лечения данного контингента больных.

Теоретико-методологическую основу исследования составили: базовые положения о непрерывности течения астении в рамках шизофренического процесса, которые нашли отражение в работах А. Esser (1928), В.А.Гиляровского (1954), G. Huber (1966), J. Glatzel (1972), Д.Е. Мелехова (1981), В.А. Воскресенского (1984), В.Ю. Воробьева (1988), Л. Н. Горчаковой (1989), Л.В.

Соколовской (1991), И.В. Олейчика (1998), М.В. Иванова и Н.Г. Незнанова (2008), В.М. Морозова (2017), С.В. Иванова (2019), А.Б. Смулевича (2019).

Методы исследования

- клинико-психопатологический
- психометрический
- иммунологический
- статистический

Основные положения, выносимые на защиту

1. Астенические расстройства при приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии ремиссии гетерогенны и характеризуются преобладанием 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 иммулотропного 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.

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; Esser A., 1928; Huber G., 1966; Glatzel J., 1972], впервые была решена задача детального клинико-психопатологического анализа астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении. Ранее, одними авторами астенические расстройства изучались в продромальном периоде [Гиляровский

В.А., 1935; Glatzel J., 1972], в дебюте болезненного процесса [Олейчик И.В., 1998; Glatzel J., Huber G., 1968], а другими, напротив, основное внимание уделялось клинической картине астении на манифестном этапе шизофренического процесса [Соколовская Л.В., 1991; Горчакова Л.В., 1991; Смулевич А.Б., 2007]. Явным преимуществом данной работы является подробный анализ клинко-психопатологических и патогенетических особенностей астенических состояний в ремиссии шизофрении. Автором исследования, на основе клинко-психопатологического подхода, впервые разработана оригинальная типология эндогенной астении, позволяющая уточнить диагностику данных состояний.

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; Rubesa G. et al., 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

Результаты исследования вносят вклад в разработку диагностических критериев астенических расстройств при приступообразно-прогредиентной

шизофрении в стадии ремиссии, с учетом которых разработана оригинальная психопатологическая типология данных состояний. Изучены клинко-иммунологические характеристики астенических нарушений в рамках ремиссии эндогенного процесса, 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 иммуностропным препаратом больным с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении, особенно негативно-астенической группы. Методологические принципы, на базе которых построено клинко-биологическое исследование, применимы 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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью материала, комплексной методикой обследования, включающей клинко-психопатологический, психометрический, иммунологический и статистический методы, что позволило решить поставленные задачи. 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 данного материала разработан патент на изобретение №2709105 «Способ диагностики астенического синдрома у больных шизофренией» от 16 декабря 2019 года. Основные положения диссертации

представлены на конференциях: постерная презентация на 26-ом конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (ЕРА 2018) 3-6 марта 2018 года г. Ницца, Франция; 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования нашли применение в практической работе 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».

Результаты проведенной работы могут послужить основой для дальнейшей разработки методов синдромальной оценки астенических состояний в ремиссии эндогенного процесса. Полученные данные целесообразно использовать в практической работе медицинских учреждений психиатрического профиля и ввести в учебный процесс кафедр психиатрии системы последипломного образования и высших учебных заведений.

Объем и структура работы

Работа 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, регистрационное удостоверение и инструкция к препарату гамма-D-глутамил-триптофан (торговое название «Бестим»).

Личный вклад автора в исследование

Автором лично проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, определена степень разработки проблемы исследования, на основании которой сформулирована концепция диссертационной работы, программа исследования и сформированы её 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблема астении является одной из наиболее актуальных в современной медицине. До настоящего времени, несмотря на большое число работ посвященных изучению астенических состояний, остается много спорного в отношении этиологии, патогенеза, диагностики и терапии астении. Прежде чем перейти к анализу конкретных материалов, отражающих результаты исследований, посвященных изучению психопатологии, клиники и нозологической природы астенических состояний, следует подробнее остановиться на тех аспектах проблемы астении, которые создают трудности ее изучения.

Терминология, используемая для обозначения астенических расстройств, противоречива. В отечественной психиатрии широко используются термины «астения» и «астенический синдром». Подробное описание астенического синдрома приведено в современных учебниках и руководствах по психиатрии. В частности, самостоятельные параграфы, посвященные феноменологии астенического синдрома, содержатся в руководствах по психиатрии А.В.Снежневского (1983), Г.В.Морозова (1988), А.С.Тиганова (2012).

В частности, описание «чистого» астенического синдрома можно встретить в руководстве по психиатрии А.С. Тиганова (2012). Кроме основных симптомов, являющихся фундаментальными свойствами астении, здесь описываются связанные с ними изменения различных психических функций: когнитивных (астенический ментизм, непроизвольные воспоминания), эмоциональных (аффективная лабильность, безрадостный фон настроения, слезливость), моторных (двигательное беспокойство, чередующееся с аспонтанностью и адинамией).

До настоящего времени не теряет своей актуальности «астеническая триада», предложенная Б.Д. Карвасарским (1990), которая включает: утомляемость, нарушения сна и вегетативные расстройства, что позволяет

очередной раз говорить о многогранности феномена астении. При этом, общепризнанным положением отечественной психиатрии является разделение астении на два типа: гиперстетический и гипостетический [Зиновьев П.М., 1940; Бамдас Б.С., 1961]. Гиперстенический тип астении характеризуется преобладанием процессов возбуждения над торможением; одним из облигатных его симптомов является раздражительная слабость. Гипостенический тип астении сопровождается понижением восприимчивости к внешним раздражителям, преобладанием процессов торможения, при этом доминируют повышенная утомляемость, истощаемость и чувство бессилия.

В тоже время, в зарубежной психиатрии наиболее распространенным является термин «chronic fatigue syndrome» (синдром хронической усталости, СХУ), который, лишь в какой-то мере, является аналогом астении. В известном «Lexicon of psychiatric and mental health terms» (1994) «asthenic syndrome» рассматривается исключительно как состояние, возникающее на этапе выздоровления от соматического заболевания.

R. B. Layzer (1998) приводит основные особенности, отличающие астению от СХУ, указывая на «отсутствие энергии», «бодрости духа», описывая астению как «состояние ума», относящееся к воле и мотивации, а ее доминирующим клиническим проявлением называет умственную истощаемость. По мнению автора, при оценке пациента с типичной клинической картиной астении обычно нет необходимости в детальном обследовании, достаточно только выполнить тест на способность к физическим нагрузкам. Астения является одним из симптомов депрессии различной степени тяжести, наряду с бессонницей и потерей веса [Layzer R.B., 1998]. В то же время, по данным других авторов, лишь у незначительного числа больных с СХУ диагностируется депрессия, а у большинства подобных пациентов не отмечается существенного эффекта при лечении антидепрессантами [Rimes K.A. et al., 2005; Pae C.U. et al., 2009; Van Houdenhove V. et al., 2010].

В зарубежной психиатрии понятие «усталость» - «fatigue» соответствует расстройствам астенического круга [Waynberg J., 1991; Waters F. et al., 2013; Sharif

К. et al, 2018]. Также на страницах иностранных научных изданий можно встретить термин «Chronic asthenia syndrome»; указанный синдром является частой причиной обращений к врачу, однако до 20% пациентов, у которых он имеется, остаются без установленного диагноза [Cuende J.I. et al., 1991; Young P. et al., 2010].

Физиологическая утомляемость, в отличие от астенических расстройств, характеризуется слабой выраженностью астенических симптомов, последние появляются только на короткое время (несколько дней) при нагрузках, недосыпании и исчезают после отдыха [Гиндикин В.Я., 2000].

Феноменология астенических расстройств, развивающихся в рамках течения шизофренического процесса, наиболее подробно изложена в работе D. Dimitrijevic (1954). Как показали многочисленные исследования, астения при шизофрении обычно носит непрерывный характер, при этом астенический симптомокомплекс различной степени выраженности наблюдается на разных этапах болезни: в продромальном периоде [Гиляровский В.А., 1954; Glatzel J., 1972; Воскресенский В.А., 1984], в дебюте болезненного процесса [Олейчик И.В., 1998], на манифестном этапе [Горчакова Л.Н., 1988], в ремиссии [Морозов В.М., Тарасов Ю.К., 1951; Зеневич Г.В., 1964; Коцюбинский А.П., 2004; Морозов В.М., 2008; Пантелеева Г.П. с соавт., 2015], в периоде стабилизации (так называемый «астенический дефект») [Мелехов Д.Е., 1981; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Esser A., 1928; Huber G., 1966, 1969].

При вялотекущей шизофрении отмечается трансформация астенического синдрома, которая заключается в полярной смене его клинических проявлений: гиперстеническая астения преобразуется в гипостеническую [Соколовская Л.В., 1991].

М.З. Каплинский (1936), рассматривая вопрос о роли астении в течении шизофренического процесса, сравнивал ее с подобной симптоматикой на фоне терапии, так называемая «экзогенно-терапевтическая» астенизация. Автор делает

вывод о том, что «астенизация эндогенно-шизофреническая» выглядит совершенно иначе: личность становится более хрупкой, ранимой, отмечается выраженное снижение активности. На поздних этапах течения эндогенного процесса астения формируется в рамках негативных симптомокомплексов и проявляется целым рядом симптомов: расстройствами когнитивной сферы, снижением жизненного тонуса, изменением ощущения собственного тела (коэнестезии), либо проявлениями так называемой «соматопсихической хрупкости» [Внуков В.А., 1937].

Астеническому симптомокомплексу посвящены труды Э.Я. Штернберга (1961), который описал его основные клинические проявления, назвав данное состояние «хронической прогрессирующей астенией». Психические проявления астении, по мнению автора, соответствуют классическому описанию психастении в работах Р. Janet (1903) и, независимо от степени тяжести, как правило, приводят к стойкому снижению трудоспособности.

Согласно концепции А.В. Снежневского (1983), астенический синдром (эмоционально-гиперестетическое расстройство) занимает наиболее низкий уровень в иерархическом ряду продуктивных синдромов, что означает его универсальность, возможность входить в «синдромологию всех болезней». Автор считал, что астения, являясь по своей природе общепатологическим синдромом, имеет одновременно собственную психопатологическую и клиническую характеристику, что позволяет выделять астению невротическую, органическую, шизофреническую и т.д.

В тоже время, если рассматривать астению с точки зрения соответствия продромальному этапу эндогенного процесса, то мы столкнемся с разнообразием терминов: прешизофреническая астения [Гиляровский В.А., 1954], прешизофренические неврастенические состояния [Glatzel J., 1972]. Независимо от формы течения шизофрении, заболевание начинается «исподволь» и именно первые его проявления относятся к широкому кругу астенических (невротических) расстройств [Юдин Т.И., 1941; Кузнецов В.Н. с соавт., 2009].

Многие исследователи, рассматривая динамику шизофрении, также указывают, что астения возникает уже на инициальном этапе заболевания и относится к его первым признакам [Наджаров Р.А., 1969; Тиганов А.С., 2008, 2016]. Как правило, в продромальном и инициальном периоде шизофрении астеническая симптоматика протекает в форме транзиторных или затяжных фаз с пониженным настроением, нарушением внимания, ослаблением памяти, а также с жалобами на головную боль, слабость, усталость, повышенную утомляемость при незначительных физических и эмоциональных нагрузках [Аведисова А.С. с соавт., 2010]. Являясь предвестником шизофрении, астенический симптомокомплекс включает в себя триаду симптомов: сенестопатии, деперсонализация и нарушения мышления [Huber G., 1966]. J. Glatzel (1968) считал, что данные состояния феноменологически схожи с «чистым дефектом», но являются относительно обратимыми.

В 1936 году М. Burger впервые описал феномен «ювенильной астенической несостоятельности» в дебюте эндогенного процесса. В последующем, вопросы феноменологии и течения «синдрома эндогенной ювенильной астенической несостоятельности» подробно освещались G. Huber (1966). В современной литературе нозологической принадлежности данных состояний была посвящена серия работ И.В. Олейчика (1998, 2000, 2008, 2011), в которых автор подчеркивал, что картина симптомокомплекса «юношеской астенической несостоятельности» нозологически неоднородна и может наблюдаться как в рамках аффективных заболеваний, так и при различных формах шизофрении. На первый план в клинической картине у этой группы больных выступают выраженные затруднения в умственной деятельности, резкое снижение энергии и продуктивности, ослабление инициативы, интересов и побуждений, что приводит к возникновению проблем с обучением или работой. И.В. Олейчик (1997) выдвинул гипотезу о том, что ядром симптомокомплекса юношеской астенической несостоятельности являются затяжные депрессии, носящие атипичный характер, обусловленный возрастным периодом.

В то же время, для манифестного этапа шизофрении характерно явление аутохтонной астении [Соколовская Л.В., 1991; Горчакова Л.В., 1991; Glatzel J., 1972]. Данное состояние не связано с умственными или физическими нагрузками, оно возникает спонтанно и характеризуется выраженными когнитивными нарушениями, гиперестезией и сенестопатиями с локализацией в области опорно-двигательного аппарата. По мнению Л.Н. Горчаковой (1989), динамика астении в рамках шизофренического процесса, сопровождается усложнением клинической картины за счет негативной симптоматики и проявлений небредовой ипохондрии.

И.А. Полищук, совместно с академиком В.П. Протопоповым (1956), изучая соматовегетативные расстройства у эндогенных больных, описывает «синдром витальной астении» как состояние нервно-психического истощения, которое носит длительный, стойкий характер и обладает резистентностью к традиционной терапии (цит. по Кузнецову В.Н. с соавт., 2012).

В различные годы, отечественные исследователи, такие как В.П. Осипов (1926) и Н.М. Жариков с соавторами (1964), отмечали, что астеническая симптоматика, возникающая в пубертатном возрасте и длящаяся от нескольких месяцев до нескольких лет, обычно наблюдается в рамках простой формы шизофрении, при этом существует вероятность значительного улучшения состояния больных, а в некоторых случаях даже «выздоровления» (цит. по Наджарову Р.А., 1969).

М.А. Цивилько (1967) полагала, что в основе астенических расстройств при шизофрении лежат не столько раздражительная слабость, гипер- и гипостенические проявления, как это имеет место при обычной астении, сколько вялость, «умственная и моральная усталость», необоснованная тревога, беспокойство, снижение побуждений, адинамия, в сочетании с расстройствами мышления.

Анализ научных работ показал, что одни авторы указывают на тесную связь астении при шизофрении с позитивной психопатологической симптоматикой – аффективной или невротоподобной: истерической, обсессивно-фобической, ипохондрической [Родштат И.В., 1966; Кинкулькина М.А., 2007; Смулевич А.Б.,

Дубницкая Э.Б., 2009; Мазо Г.Э. с соавт., 2009; Тювина Н.А. с соавт., 2017; Janzarik W., 1959; Baynes D. et al., 2000], в то время как другие обнаруживают корреляцию между астеническими и негативными расстройствами [Мелехов Д.Е., 1963; Huber G., 1957; Klosterkötter J., 1983].

В исследованиях А.М. Погасяна (1963), В.Ю. Воробьева (1988) описаны астено-ипохондрические приступы шизофрении, сменяющиеся ремиссиями астенического характера с чувством недомогания, усталостью, снижением успеваемости, инициативности, активности.

По мнению Л.И. Завилянкой (1966), наиболее распространенным при астении, развивающейся в рамках шизофрении, является астено-ипохондрический синдром (25% всех больных). Кроме того, в своей типологии автор выделяет астено-депрессивный синдром, астению с склонностью к нестойкому и несистематическому бредаобразованию и астению с истерическими симптомами.

С точки зрения И.М. Виш, В.Я. Романюк (1980), именно астено-ипохондрические расстройства доминируют в клинике вялотекущей шизофрении.

Ряд авторов [Наджаров Р.А., 1969; Воробьев В.Ю., 1988] отмечали, что астеническая симптоматика при вялотекущей шизофрении, может выступать как в структуре депрессии, так и в структуре дефицитарных расстройств, при этом астено-депрессивные нарушения в рамках шизофрении по удельному весу уступают только галлюцинаторно-параноидной и дефицитарной симптоматике.

Согласно классификации симптомов по кластерам, выделенных W.T. Carpenter, J.S. Strauss, J.J. Bartko (1973), астению при шизофрении можно отнести к смешанному кластеру позитивных и негативных расстройств (4-ый кластер). Астения также может представлять самостоятельно эволюционирующий психопатологический ряд [Соколовская Л.В., 1991].

В современной литературе достаточно широко освещены клинические особенности как форм течения шизофрении, где астения, развиваясь в рамках депрессивных/депрессивно-бредовых состояний, носит преходящий (полностью обратимый) характер, так и тех вариантов, где астения, возникая на том или ином этапе развития болезни, приобретает свойства устойчивого, психопатологически

необратимого образования в рамках негативной процессуальной симптоматики [Кинкулькина М.А., 2007; Мазо Г.Э., 2009; Харькова Г.С., 2016, 2018; Hedlund L. et al., 2015; Коцюбинский А.П. с соавт., 2012].

Течение шизоастении, как правило, носит непрерывный характер и характеризуется относительно малой обратимостью, в то время как при соматической патологии и экзогенно-органических заболеваниях астеническая симптоматика обратима [Аведисова А.С., 2007].

На современном этапе развития психиатрии, вопрос о роли астении в психопатологическом пространстве шизофрении был вновь поставлен А.Б. Смулевичем с соавторами (2019), который указывает на то, что шизоастения, формируясь в тесной связи с изменениями личности, является одним из маркеров наступившего дефекта и может рассматриваться в рамках дименсиональной модели.

В тоже время, при рассмотрении шизофренического дефекта с позиции соотношения основных симптомокомплексов («энергетический», тимический, волевой, когнитивный) [Коцюбинский А.П., 2017], астеническая симптоматика преобладает в тоническом типе дефекта [Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008] в рамках так называемого гипотонического (астенического) варианта. По мнению М.В. Иванова и Н.Г. Незнанова (2008), основным дифференциально-диагностическим критерием данного варианта дефекта является стойкое снижение способности к деятельности, что связано с уменьшением объема психической и физической активности, упадком сил, чувством слабости; при этом отдых приносит лишь кратковременное улучшение. В данном случае, астенические расстройства также сочетаются с соматовегетативными проявлениями (головная боль, головокружения, тахикардия и др.).

Мнения авторов, изучавших связь нарушений мышления при шизофрении и астении, противоречивы: одни утверждают, что при шизоастении мышление качественно не нарушается [Наджаров Р.А., 1969], а другие отмечают формирование феномена «астенического соскальзывания» - неспособности долго удерживать мысль путем концентрации сознания [Львова О.А. с соавт., 2010].

Г.Е. Сухарева (1933) и Н.М. Зиновьев (1940) отмечали, что особенностью астенических расстройств в рамках шизофрении является возникновение нарушений мышления при незначительном умственном напряжении на фоне менее выраженной или вообще отсутствующей физической истощаемости.

М.А. Лебедев с соавторами (2014) при эндогенной (шизофренической) астении описывает явление т.н. «астенического аутизма» встречающееся на завершающих этапах шизофренического процесса, когда больные из-за опасений усиления вялости и появления симптомов вегетативной дисфункции отказываются от общения.

А.С. Тиганов (2016) в лекциях, посвященных общей психопатологии, описывает процесс астенизации (синдром снижения психической активности) как наиболее раннее и малоспецифическое проявление негативных эндогенных расстройств, которое может быть тесно связано с влиянием психогенных или соматогенных факторов и проявляться в виде астенических эпизодов. В свою очередь, при длительном развитии и тотальности проявлений, астения постепенно приобретает хронический характер, что приводит к углублению негативной симптоматики с формированием апато-адинамического симптомокомплекса в рамках личностных изменений.

Астенический тип процессуальных дефицитарных расстройств также необходимо дифференцировать с астенической «коэнестезиопатической» депрессией [Glatzel G., 1972], что требует тщательного психопатологического анализа для разграничения аффективной (обратимой) и негативной (необратимой) симптоматики.

В последние годы отмечается значительное число публикаций, посвященных симптоматологии ремиссий шизофрении [Смулевич А.Б. с соавт., 2007; Коцюбинский А.П. с соавт., 2012, 2015; Мосолов С.Н. с соавт., 2012; Морозов В.М., 2017; Andreasen N.C. et al., 2005; De Hert M. et al., 2007; Docherty J.P. et al, 2007; Helman D.S., 2018]. По различным данным, в рамках ремиссий эндогенного процесса астеническая симптоматика наблюдается не менее чем у 10-20% пациентов [Потапов А. В. с соавт., 2010; Цьона А.Р. с соавт., 2011].

Понятие «астенический тип ремиссии» выдвигается в рамках существующих разнообразных классификаций, основанных на принципе синдромальной оценки расстройств, сохраняющихся вне обострения шизофрении. В то же время, в работах А.П. Коцюбинского и соавторов (2012) указаны недостатки данных подходов, такие как: субъективизм в оценке типа ремиссии; косвенное упоминание об аффективной и когнитивной составляющих структуры ремиссии; отсутствие единого мнения о границах временного критерия.

В работах В.М. Морозова и Ю.К. Тарасова (1951) описаны два варианта астенического типа ремиссий: астеносензитивный и вялоастенический. Для первого типа ремиссии характерно преобладание раздражительной слабости, а для второго – возникновение вялости, усталости, даже при незначительном умственном напряжении. Доминирующими симптомами в клинической картине астенической ремиссии являются повышенная утомляемость, вялость, истощаемость, но не раздражительность [Морозов В.М., 2017]. В некоторых случаях, астеническая симптоматика сочетается с субдепрессивным фоном настроения; данный вариант ремиссии был назван авторами депрессивно-астенический, или астенической ремиссией с монотонной депрессией [Морозов В.М., Тарасов Ю.К., 1951].

Независимо друг от друга, многие исследователи указывают на диссоциацию между умственной и физической утомляемостью при шизофрении, при этом выявляется повышенная утомляемость при умственных нагрузках, в то время как истощаемость на фоне физической работы отсутствует или выражена незначительно [Соколовская Л.В., 1990; Тяглова И.А., 2010; Цьона А.Р. с соавт., 2011].

Больные в ремиссии астенического типа предъявляют жалобы на общее недомогание, чувство разбитости, вялости, слабости, выявляются также такие особенности статуса как пассивность, пессимизм, страх перед любыми умственными нагрузками. В то же время, следует отметить, что данная симптоматика также может быть обусловлена побочным действием

антипсихотиков при длительных курсах психофармакотерапии [Шеметова Ю.Я., 1974; Тяглова И.А., 2010; Schuttler R. et al., 1974].

Для астенического синдрома при юношеской шизофрении, по мнению М.Я. Цуцукловской (1980), характерна нарастающая психическая слабость, и незначительная выраженность физической истощаемости. Раздражительность, характерная для астенической симптоматики, становится, по мере течения болезни, все более неадекватной; интенсивные вегетативные расстройства сменяются сенестопатиями. Астенические проявления постепенно переходят в вялость, эмоциональное обеднение, при этом возможно появление расстройств мышления [Харькова Г.С., 2016].

В свою очередь, А.Р. Цюна с соавторами (2011) выделяет дифференциально-диагностические критерии астенического синдрома при параноидной шизофрении в стадии ремиссии, уделяя основное внимание отличительным особенностям психопатологической картины шизофренического астенического синдрома и неврастении. Особенностью астении при параноидной шизофрении является тотальный, всеобъемлющий характер проявлений (идеаторная, соматопсихическая сфера) с «монотонным постоянством». Больные выглядят отрешенными, предъявляют жалобы на общий дискомфорт, плохое самочувствие, слабость. Отмечаются расстройства чувства своего тела, мышечного тонуса; отдых не улучшает состояние пациентов. Имеют место эмоциональные нарушения в виде монотонной апатической субдепрессии, а также диффузная тревога, не зависящая от ситуационных факторов, с тенденцией к усилению во второй половине дня.

В то же время, П.М. Зиновьев (1940) считал, что кардинальным отличием психических нарушений «малой» психиатрии от «большой» (психозов), является наличие в их структуре астении.

Важным направлением на современном этапе развития психиатрии является поиск биологических маркеров, которые отражают особенности клинического состояния пациентов и позволяют объективно оценить вероятность положительной или отрицательной динамики развития заболевания уже при

первичном клиническом обследовании [Малис Г.Ю., 1957; Ветлугина Т.П., 2000; Андросова Л.В. с соавт., 2004; Щербакова И.В., 2006; Семке А.В. с соавт., 2013; Ключник Т.П. с соавт., 2014; Smyth A.M. et al., 2013; Sperner-Unterweger B. et al., 2015; Steiner J. et al., 2017]. Биомаркеры, выявленные при психических заболеваниях, дают возможность лучшего понимания патогенеза, дополняют клинические и инструментальные данные, позволяют выявить клинко-биологические корреляции, оценить эффективность проводимой терапии и риск развития побочных эффектов [Chan M.K. et al., 2014, 2015; Weickert C.S. et al., 2013; Scarr E. et al., 2015; Lai C.-Y. et al., 2016].

Как было сказано ранее, термин «астения» получил широкое распространение преимущественно в отечественной психиатрии, в то время как подавляющее большинство работ западных исследователей, в последние годы, посвящено т.н. «синдрому хронической усталости» (CFS, Chronic Fatigue Syndrome), относящемуся к расстройствам астенического круга, ключевым элементом в этиологии которого является иммунная дисфункция [Strawbridge R. et al., 2019]. В литературе описаны различные нарушения со стороны клеточного и гуморального иммунитета при СХУ: снижение цитолитической активности НК-клеток, качественные и количественные изменения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgM), повышение продукции различных провоспалительных цитокинов [Brenu E.W. et al., 2011; Komaroff A.L., 2017; Russell A. et al., 2019; VanElzakker M.B. et al., 2019].

В отечественной литературе также описаны иммунологические механизмы астенических состояний; в основном эти работы касаются снижения функциональной активности натуральных киллерных клеток [Moroz I.N. et al., 2005]. Однако, до настоящего времени, характерный иммунологический профиль астенических расстройств составлен не был [Аведисова А.С., 2004; Дюкова Г.М., 2007; Afari N. et al., 2003]. В то же время, И.Н. Мороз (2003), изучая астению у больных с пограничными психическими расстройствами, выявила следующие общие иммунные особенности, отличающие их от группы здоровых доноров: достоверное повышение относительного и абсолютного количества лимфоцитов,

экспрессирующих рецепторы CD-95; снижение содержания IgG; тенденция к повышению уровня ЦИК; снижение общей активности иммуноглобулинов вторичного ответа (IgG); снижение общей активности комплемента и его ключевых компонентов C1, C3, C5; повышение уровня TNF- α и др. По мнению автора, все вышеуказанные характеристики указывают на нарушения соотношения компонентов системы нейроиммунного комплекса при астении, в связи с чем ее лечение должно проводиться, в том числе, и иммуотропными препаратами.

Т.П. Ветлугина с соавторами (2015) также оценивала показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами с симптомами астении по отношению к контролю: снижение числа лимфоцитов CD3⁺-, HLA-DR⁺, CD16⁺-фенотипов; повышение соотношения CD4⁺ / CD8⁺, концентрации IgM, фагоцитарной активности нейтрофилов. Однако, следует отметить, что среди доступных нам литературных источников не было найдено публикаций, специально посвященных изучению иммунологических особенностей астенических расстройств при шизофрении.

По современным представлениям, иммунная система, в частности нейровоспаление, вовлечена в патогенез эндогенных расстройств, в том числе шизофренического спектра [Коляскина Г.И. с соавт., 1990, 2004; Рогожкина О.А., 1991; Зозуля С.А. с соавт., 2011; Андросова Л.В. с соавт., 2013; Ключник Т.П. с соавт., 2017, 2018; Heath R. G. et al., 1967; Müller N., 2010, 2012; Feigenson K.A. et al., 2014; Réus G.Z. et al., 2015; Leza J.C. et al., 2015; Misiak B. et al., 2018; Fourier C. et al., 2019]. Процесс нейровоспаления сопровождается активацией микроглии и повышением уровня медиаторов воспаления в мозге (про- и противовоспалительные цитокины) и кровяном русле (цитокины, хемокины, острофазные белки, молекулы адгезии и компоненты комплемента). Данный процесс является ключевым звеном нейровоспалительной модели развития эндогенных психических заболеваний [Doorduyn J. et al., 2009; Meyer U., 2013; Al-Amin M.M. et al., 2014; Aricioglu F. et al., 2016; Khandaker G. M. et al., 2017; Müller N., 2017, 2018; Altmann D.M., 2018; Birnbaum R. et al., 2018; Buckley P.F., 2019].

При шизофрении уровень активации воспалительных реакций рассматривается в качестве индикатора активности текущего патологического процесса в мозге [Клюшник Т.П. с соавт., 2014; Зозуля С.А. с соавт., 2017].

Многочисленными исследованиями, проведенными Т.П. Клюшник с соавторами (2014, 2016) при обследовании пациентов молодого и среднего возраста, страдающих шизофренией, было неоднократно показано, что острые стадии заболевания сопровождаются повышением активности воспалительных медиаторов лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), а ремиссии – снижением этих показателей, что указывает на связь между активностью ЛЭ, остротой и тяжестью шизофренического процесса. ЛЭ характеризует эффекторное звено воспалительного ответа. Показана связь между нарастанием активности ЛЭ и остротой психического состояния при шизофрении [Андросова Л.В. с соавт., 2014; Зозуля С.А. с соавт., 2017]. Другой воспалительный маркер, альфа1-протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ) характеризует медиаторное звено воспалительной реакции. При воспалительных процессах активность $\alpha 1$ -ПИ может повышаться в крови в несколько раз. Повышение $\alpha 1$ -ПИ в крови обнаружено при депрессиях, что указывает на участие системного воспаления в развитии аффективных расстройств [Royall D.R. et al., 2017].

Полученные ранее многочисленные данные о тесной взаимосвязи ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ с особенностями клинического состояния больных шизофренией, являются обоснованием для использования их в качестве маркеров, позволяющих оценить активность текущего патологического процесса в мозге, объективизировать состояние пациентов на разных этапах развития заболевания и оценить эффективность проводимой терапии [Клюшник Т.П. с соавт., 2008; Сарманова З.В., 2012].

Большое количество дискуссий вызывает до настоящего времени вопрос фармакотерапии астенических состояний: с одной стороны, это связано с большим перечнем препаратов, используемых для лечения астении, а с другой – астению в клинической практике часто не рассматривают как отдельную

проблему и самостоятельную мишень для терапии [Дробижев М.Ю. с соавт., 2017].

Традиционно, для коррекции астенических состояний используют как медикаментозное (антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, психостимуляторы, ноотропы, витаминно-минеральные комплексы, растительные сборы, препараты животного и растительного происхождения стимулирующие обмен веществ в организме и повышающие неспецифическую реактивность), так и немедикаментозное лечение (общеукрепляющие физические методы, физиотерапия, музыка -, цвето -, фото и иглорефлексотерапия, массаж, лечебная гимнастика, психотерапевтические методы, психогигиенические мероприятия) [Дюкова Г.М., 2007; Аведисова А.С. с соавт., 2010; Путилина М.В., 2010; Поплавская О.В. с соавт., 2017; Balestreri R. et al., 1981]. При выявленной иммунной недостаточности (снижение гуморального иммунитета) у больных с астеническими расстройствами рекомендуется внутривенное введение иммуноглобулина G, а также назначение препаратов, повышающих резистентность организма и стимулирующих защитные иммунные механизмы [Дюкова Г.М., 2007].

В психиатрической практике препаратами первого выбора для лечения астении являются ноотропы, транквилизаторы и антидепрессанты различных групп, преимущественно со стимулирующим действием [Дробижев М.Ю. с соавт., 2017; Поплавская О.В. с соавт., 2017]. В то же время, клиническая картина эндогенной астении может и не иметь существенной связи с депрессивной симптоматикой, и, в этом случае, говорить о целесообразности применения данной группы препаратов не приходится из-за высокого риска возможного обострения продуктивной психопатологической симптоматики (при назначении стимулирующих лекарственных средств).

Международные рекомендации лечения астении традиционно включают назначение психостимуляторов (производные амфетамина в практике врачей США и Европы) и ноотропов со стимулирующим и прокогнитивным действием [Дробижев М. Ю. с соавт., 2017]. Данные об эффективности описанной группы

лекарств при эндогенной астении противоречивы: от полного отсутствия эффекта или его незначительной выраженности до ухудшения состояния пациентов за счет обострения продуктивной психопатологической симптоматики. В связи с этим, психостимуляторы и ноотропы нашли активное применение, в основном, при астении соматогенного, психогенного и неврологического генеза, где, впрочем, их эффективность также неоднозначна [Котова О.В. с соавт., 2016].

В том же случае, когда астеническая симптоматика сочетается с тревогой, внутренней напряжённостью, нарушениями сна, распространено сочетанное назначение антидепрессантов с седативными транквилизаторами небензодиазепинового и бензодиазепинового ряда (гидроксизин, диазепам, клоназепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и др.), а также применение седативных средств растительного происхождения (экстракт валерианы, новопассит) [Дробижев М.Ю. с соавт., 2017]. Малые дозы нейролептиков (сульпирид, кветиапин) используют в том случае, когда астения сочетается с ипохондрическими, истерическими и фобическими проявлениями [Дюкова Г.М., 2007].

Больные в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении с преобладанием в клинической картине астенических расстройств, в большинстве случаев плохо переносят психотропные препараты, что связано с общими патогенетическими механизмами астении: дисфункцией нейроциркуляторных, нейрогормональных и иммунных систем, перегрузкой активирующей ретикулярной формации, нарушением вегетативной регуляции [Новикова Л.Я., 2004; Du Voistesselin R., 1988; Feuerstein C., 1992].

В то же время, некоторые ноотропные средства показали свою эффективность и безопасность при лечении астении [Воробьева А.А., 2009; Канаева Л.С. с соавт., 2009; Путилина М.В., 2010; Немкова С.А. с соавт., 2019].

Тем не менее, существует понятие «антиастенических» препаратов, которые, по мнению А.С. Аведисовой (2004), относятся к медикаментам первого выбора в терапии астенических состояний. Согласно справочнику лекарственных средств VIDAL (2019), средства, применяемые при астенических состояниях,

содержат следующие активные вещества: ацетилкарнитин, мельдоний, сульбутиамин, левокарнитин, адамантилбромфениламин, калия ацетиламиносукцинат, цитруллина малат.

Данные антиастенические средства, обладающие как свойствами психостимуляторов (повышение психомоторной активности), так и ноотропов (улучшение когнитивных функций), по мнению ряда авторов, лишены большинства нежелательных эффектов типичных психостимуляторов и, при этом, имея более широкий спектр терапевтического действия, чем «чистые» ноотропы, нашли свое применение в клинике (преимущественно в неврологической практике) [Аведисова А.С., 2007, 2010; Гусев В.В. с соавт., 2013].

В экспериментальных и клинических исследованиях доказана антиастеническая эффективность адамантилбромфениламина [Смулевич А.Б. с соавт., 2009], в целом ряде исследований было выявлено его психостимулирующее, анксиолитическое, иммуностимулирующее действие [Аведисова А.С., 2009; Ковалевская К.Б. с соавт., 2009; Незнамов Г.Г. с соавт., 2009; Дубницкая Э.Б. с соавт., 2010]. Препарат был рекомендован при терапии широкого круга астенических состояний независимо от этиологии, в том числе была выявлена возможность его использования в терапии астенических депрессий [Смулевич А.Б. с соавт., 2009; Путилина М.В., 2010].

Как указано выше, при сочетании астении с тревогой, раздражительностью, вегетативными расстройствами и нарушениями сна, в большинстве случаев, используют комбинацию ноотропов, психостимуляторов и транквилизаторов, тогда как адамантилбромфениламин при вышеописанной симптоматике может применяться в качестве монотерапии, не вызывая привыкания, формирования зависимости, синдрома отмены [Шакирова И.Н. с соавт., 2012].

В дальнейшем также была доказана эффективность применения отечественного препарата биологического происхождения кортексина при лечении подобных состояний [Смулевич А.Б. с соавт., 2012; Гомазков О. А., 2015].

Подходы к терапии астенических расстройств при шизофрении имеют принципиальные отличия от лечения данных состояний иного генеза (синдрома хронической усталости, соматогенной, неврогенной астении) [Лебедев М.А. с соавт., 2014]. Так, основным методом лечения астенических расстройств при вялотекущей шизофрении, Л.Н. Горчакова (1989) считает введение (пероральное, внутримышечное, внутривенное капельное) психотропных препаратов, сочетающееся с другими видами биологической терапии и психотерапией: при терапии псевдоневрастении эффективно сочетание ноотропов с транквилизаторами и нейролептиками узкого спектра действия (алимемазин, метофеназат, сульпирид), а при аутохтонной астении – использование транквилизаторов и нейролептиков широкого спектра действия (трифлуоперазин, галоперидол, клозапин). Реабилитационные мероприятия при эндогенной астении, наряду с психогигиеническими и психокоррекционными, представлены трудовой реадaptацией: при псевдоневрастении показана адаптация пациентов к прежнему квалифицированному труду, а при аутохтонной астении целесообразно приспособление больных к неквалифицированным видам труда с исключением однообразных операций и монотонного темпа производственной деятельности [Горчакова Л.Н., 1989; Соколовская Л.В., 1991].

По данным Соколовской Л.В. (1991), применение психотерапевтических, общеукрепляющих и биологических методов при терапии шизоастении позволяет в 79% случаев достичь положительного эффекта, вплоть до полной редукции клинических проявлений (57%). При этом, выбор средств и методик биологической терапии определяется в соответствии с типами астении.

Улучшение состояния больных с симптомами астении в структуре неврозоподобной шизофрении доказано при терапии сертиндолом, при этом эффективность препарата отмечалась как в активной фазе болезни, в которой проявления астении были представлены наряду с продуктивной симптоматикой, так и в резидуальной стадии, где астения имела черты негативных расстройств [Аведисова А.С. с соавт., 2010].

По мнению И.А. Тягловой (2010), больным шизофренией, в качестве поддерживающей терапии с целью профилактики и коррекции астенических расстройств, рекомендуется периодическое курсовое лечение ноотропами, назначение анксиолитиков, стресс-протекторов, вегетотропных препаратов и витаминов.

Один из инновационных подходов к терапии астенических расстройств в рамках шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств, был предложен С.В. Ивановым с соавторами (2019). Он был основан на применении концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови. В ходе исследования автором доказана эффективность и безопасность выбранной терапевтической стратегии для коррекции шизоастении и коморбидных негативных расстройств. В то же время, положительный эффект данной методики, по мнению исследователя, предположительно связан с потенцированием действия как типичных, так и атипичных антипсихотиков.

В ряде современных исследований [Ветлугина Т.П. с соавт., 2006, 2010, 2013, 2017; Лобачева О.А., 2010] в качестве перспективного подхода к повышению эффективности антипсихотической терапии рассматривают включение в базисные программы лечения иммуномодулирующих средств.

В частности, применению препаратов тимуса при астении посвящены многочисленные публикации последних 30 лет. Для оптимизации терапии больных шизофренией, разработаны различные комплексные программы лечения с включением тимогена, которые направлены на преодоление резистентности к психофармакотерапии и коррекцию иммунной недостаточности, выявленной у таких пациентов [Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Краснов В.Н. с соавт., 1990; Васильева О.А. с соавт., 1994; Никифорова О.А. с соавт., 2000, 2001; Лобачева О.А., 2010; Ветлугина Т.П. с соавт., 2013, 2017].

В настоящее время арсенал иммуностропных средств значительно расширился, в частности, за счет увеличения на фармацевтическом рынке количества препаратов, созданных на основе пептидов тимуса. Спектр этих препаратов в последние годы пополнился синтетическим иммуномодулятором γ -

D-глутамил-триптофаном (γ -D-ГТ) (торговое название «Бестим»), синтезированным в ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург. Было установлено, что γ -D-ГТ обладает выраженным иммуностропным эффектом в отношении нейтрофилов, поврежденных при экспериментальной иммунизации мышей аллергеном [Нестерова И.В. с соавт., 2002]. В литературе имеются данные о применении γ -D-ГТ в терапии широкого спектра вирусных и бактериальных инфекций [Васильева Г.Ю. с соавт., 2003; Ковалев Ю.Н. с соавт., 2003; Лобзин Ю. В. с соавт., 2004; Ткачева А.Г., 2004; Абрамова Н.Н., 2005; Зурочка В.А., 2006; Овденко М.Б., 2006; Петров А.В. с соавт., 2006]. Полученные экспериментальные и клинические данные в вышеперечисленных исследованиях свидетельствуют о иммунокорригирующих свойствах γ -D-глутамил-триптофана. В то же время, многие аспекты действия γ -D-ГТ остаются неизученными. В частности, не исследовалось влияние указанного препарата на иммунный статус больных с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении, при этом вообще отсутствуют сведения о его применении в терапии данной нозологической формы.

В заключении, необходимо сказать, что, несмотря на достаточно большое количество научных работ, посвященных изучению астенических расстройств, в том числе и шизоастении, проблема остается далекой от разрешения. До настоящего времени отсутствует единый методологический подход к изучению феномена астении, а исследования данного вопроса, во многом, носят эмпирический характер. Полученные результаты проведенных исследований часто неоднозначны и противоречивы. До сих пор отсутствуют фундаментальные работы, посвященные подробному изучению клинко-психопатологических и иммунологических особенностей астении при шизофрении. Исследования, касающиеся типологической дифференциации и классификации астенических расстройств в ремиссиях шизофрении, часто основаны исключительно на традиционных описательных подходах, при этом имеющаяся типология шизоастении остается малоинформативной в плане прогноза эффективности терапии. Кроме того, практически неизученными остаются патогенетические

(иммунологические) механизмы развития астении в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении. Большинство терапевтических рекомендаций, предложенных для лечения астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в стадии ремиссии, нередко трудны для применения в практическом здравоохранении из-за значительной сложности методик и/или высокого риска развития побочных эффектов. Кроме того, недостаточно четко разработаны дифференцированные показания для применения различных методов лечения шизоастении, что часто приводит к отсутствию ожидаемого эффекта. В то же время, число больных астенией в рамках шизофрении неуклонно растет, что приводит к увеличению количества пациентов с социально-трудовой дезадаптацией и, соответственно, нетрудоспособностью, связанными с данной симптоматикой. Именно поэтому, проблема клинико-психопатологической дифференциации и определения особенностей иммунологического статуса у больных шизофренией с астенической симптоматикой в стадии ремиссии, а также оптимизация терапии данных расстройств с разработкой и научным обоснованием эффективных методов лечения, остается крайне актуальной и требует дальнейшего детального изучения.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Критерии отбора материала

Настоящее 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.

Использованы следующие критерии включения:

- пациенты-мужчины в возрасте от 20 до 55 лет
- диагноз: приступообразно-прогредиентная шизофрения (F20.01; F20.02 по МКБ-10)
- наличие в клинической картине астенических расстройств в период ремиссии, имеющей продолжительность не менее 6 месяцев
- стабильная антипсихотическая терапия, длительностью более 2 месяцев
- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании

Критерии невключения:

- выраженные признаки нейролептического синдрома
- органическое поражение ЦНС
- астения при злоупотреблении 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.

- пациенты, имеющие противопоказания для использования γ -D-глутамил-триптофана: индивидуальная непереносимость препарата, аллергические и аутоиммунные заболевания (крапивница, отек Квинке, синдром Лайелла, системные заболевания соединительной ткани).

Дизайн исследования: 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). Иммунотропный 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 простой слепой, проводился в зависимости от номера отделения, в котором проходил стационарное лечение больной: в 1,3,5,7 (нечетных) отделениях применялся иммунотропный препарат, а 2,4,6 (четных) отделениях – плацебо терапия. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и психометрическим характеристикам ($p > 0,05$).

В рамках нозологической оценки всем больным был выставлен диагноз приступообразно-прогредиентной формы шизофрении, который в современной международной классификации болезней (МКБ-10) соответствует диагностическим критериям параноидной формы шизофрении с эпизодическим типом течения и нарастающим или стабильным дефектом (F20.01; F20.02).

В клинической картине ремиссии доминировали астенические расстройства. Для верификации ремиссии также были использованы стандартизированные критерии N.C. Andreasen и соавторов (2005), согласно которым у пациента должны полностью отсутствовать или быть очень слабо выражены восемь симптомов шкалы PANSS (1-3-й уровень): бред, расстройство мышления,

галлюцинаторное поведение, необычное содержание мыслей, манерность и позирование, притупленный аффект, социальная самоизоляция, нарушение спонтанности и плавности речи на протяжении не менее 6 месяцев. Клинические материалы на всех пациентов представлялись на расширенную консультацию, обсуждение и верификацию клинических наблюдений доктору медицинских наук И. В. Олейчику, в результате которой формулировалось окончательное диагностическое заключение.

2. 2. Общая характеристика материала исследования

Исследование было проведено на материале 63 больных мужского пола в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст – $41,9 \pm 9,46$ лет) с диагнозом приступообразно-прогредиентной формы шизофрении в стадии ремиссии. С целью исключения влияния гендерного фактора и повышения однородности изучаемой когорты исследование проводилось только на лицах мужского пола.

Средний возраст манифестации заболевания составил $22,2 \pm 4,2$ года, средняя длительность заболевания - $18,9 \pm 9,5$ лет. В обследованной когорте у большинства больных (57,1%; 36 чел.) длительность заболевания была более 15 лет, у 11,1% (7 чел.) - от 10 до 15 лет, у 17,5% (11 чел.) - от 5 до 10 лет, и у 14,3% (9 чел.) - до 5 лет.

У большинства больных (46,0%; 29 чел.) продолжительность приступа непосредственно предшествующего госпитализации составляла от 4 до 6 месяцев, у 23,8% (15 чел.) – от 2 до 4 месяцев, у 15,9% (10 чел.) – от 1 до 2 месяцев, у 14,3% (9 чел.) – от 6 до 8 месяцев. Согласно распределению приступов, при приступообразно-прогредиентной шизофрении, на момент госпитализации приступ был манифестным (1-ым) в 14,3% случаев (9 чел.), вторым – 34,9% (22 чел.), третьим – 22,2% (14 чел.), четвертым – 25,4% (16 чел.), пятым – 3,2% (2 чел.).

Клиническая картина приступа, предшествующего ремиссии, в большинстве случаев (54,0%; 34 чел.) была представлена острым параноидным состоянием с преобладанием бредовых идей преследования, воздействия, управления, вербальным псевдогаллюцинозом императивного и

комментирующего содержания, а также проявлениями идеаторного и моторного варианта психических автоматизмов в рамках синдрома Кандинского-Клерамбо.

Несколько реже (38,1%; 24 чел.) встречались приступы аффективно - бредовой структуры с проявлениями острого чувственного бреда (инсценировка, интерметаморфоза, ложные узнавания, симптом Капгра) сочетавшегося с бредовыми идеями преследования, отношения, воздействия, неразвернутыми проявлениями психических автоматизмов, кататонической симптоматикой.

И наконец, в 7,9% (5 чел.) случаев наблюдался острый парафренный синдром по типу фантастической или псевдогаллюцинаторной парафрении с преобладанием бреда мессианства или иного происхождения, реформаторства, антагонистическим бредом, бредовой деперсонализацией (изменением образа психического «Я»), вербальными псевдогаллюцинациями.

Подробный анализ ряда характеристик семейного и социально-трудового статуса больных представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Распределение больных по социально-демографическим характеристикам

	Клиническая группа (n=63)	
	абс.	%
Уровень образования		
Высшее образование	3	4,8
Неполное высшее	2	3,2
Среднее специальное образование	47	74,5
Среднее общее	10	15,9
Среднее неполное	1	1,6
Трудовой статус		
Работали по специальности	7	11,1
Были заняты малоквалифицированным трудом	19	30,2
Не работали	37	58,7
Семейный статус		
Состоят в браке и проживали в семье	6	9,5
Разведены	10	15,9
Никогда не состояли в браке	47	74,6

Из данных таблицы 2.1 видно, что в исследованной группе большинство пациентов никогда не работали и не состояли в браке, а высшее образование получили всего 3 пациента (4,8%), у большинства больных было среднее специальное образование – 47 пациентов (74,5%).

Ранее на учёте в ПНД состояли 49 пациентов (77,8%). Инвалидность II группы имели 38 чел. (60,3% больных).

2.3. Методы исследования

В соответствии с целью и задачами проводимой работы в исследовании применялись следующие методы:

1. клинико-психопатологический
2. психометрический
3. иммунологический
4. статистический

Клинико-психопатологический метод позволил выявить основные особенности астенических расстройств у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в стадии ремиссии и разработать типологию эндогенной астении.

Следует отметить, что традиционный описательный метод в рамках клинико-психопатологического подхода при изучении астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении оказался недостаточно информативным из-за крайнего полиморфизма симптомов и сложности их отграничения друг от друга, а также адекватной объективной оценки и интерпретации. При этом, имеющиеся в настоящее время, наиболее часто используемые психометрические шкалы для оценки астении (MFI-20, ВАШ-А), также оказались недостаточно адекватными для поставленной задачи, вследствие чрезмерной формальности в оценке симптомов, ориентацией исключительно на субъективное описание пациентами и отсутствием учета специфики именно шизоастении. Поэтому, нами был разработан специальный глоссарий для выявления и квалификации симптомов изучаемых астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (глоссарий приводится в

приложении). На основе глоссария были составлены таблицы 3.1, 5.1, 5.2, иллюстрирующие соответствующие главы.

Психометрический метод включал в себя шкалы PANSS, SANS, MFI-20, ВАШ-А, CDSS, CGI, UKU.

Для оценки выраженности позитивных и негативных симптомов использовалась шкала PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) [Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987], шкала SANS для оценки негативной симптоматики (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) [Andreasen N.C., 1982].

Для выявления в клинической картине астенических расстройств использовалась субъективная шкала оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory). Данная шкала состоит из 20 пунктов, отражающих основные составляющие астенического синдрома, таких как: общая астения, физическая астения, психическая астения, пониженная активность и снижение мотивации. Больному предоставлялась возможность оценки указанных пунктов к своему состоянию по пятибалльной шкале. В норме общее количество баллов не должно превышать 30-ти. Если суммарный балл по одной из субшкал выше был 12-ти, то это могло быть предварительным основанием для квалификации состояния в качестве "астенического синдрома" [Smets E. M. et al., 1994].

Визуальная аналоговая шкала астении (ВАШ-А), позволяла получить количественную оценку субъективной тяжести состояния по следующим параметрам: психическая астения, соматическая астения, нарушение социального функционирования (10-ти балльная система).

Для оценки выраженности депрессивной симптоматики использовалась шкала депрессии при шизофрении Калгари (CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia) [Addington D. et al., 1990].

Шкала общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Impression) применялась для оценки тяжести состояния, эффективности и безопасности терапии. Степень изменения состояния оценивалась по 7-балльной системе: от 1 балла («выраженное улучшение») до 7 баллов («выраженное ухудшение»).

Шкала оценки побочного действия UKU (UKU – Udvald for Kliniske Undersogelser Scale) [Lingjaerde O. et al., 1987] использовалась для оценки переносимости иммуотропного препарата в рамках данного исследования.

Иммунологический метод применялся в рамках совместной работы с лабораторией нейроиммунологии (руководитель – проф. Т.П. Ключник) и заключался в определении в сыворотке крови пациентов активности воспалительных маркеров - лейкоцитарной эластазы и острофазного белка α 1-протеиназного ингибитора, входящих в медицинскую технологию “Нейро-иммуно-тест” [Ключник Т.П. с соавт., 2016]. Иммунологические показатели определяли в сыворотке периферической крови, забор которой осуществлялся из вены в сухую пробирку. Форменные элементы осаждали центрифугированием при 750 g в течение 15 минут при 22°C, затем отбирали сыворотку, которая хранилась в замороженном состоянии при температуре от -18 до -24°C в течение месяца до проведения анализа.

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин- β -нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) и оценивали в нмоль/мин•мл [Доценко В.Л., 1994]. Функциональную активность α 1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл) [Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С., 1979].

Статистический метод проведен с использованием пакета программ Statistica-10 (StatSoft., Inc, США). Проверка на нормальность проведена с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что анализируемые выборки соответствовали закону нормального распределения, полученные данные были проанализированы с помощью параметрических статистических методов. Полученные результаты представлены в виде $M \pm SD$ и 95% ДИ, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал. Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (для количественных данных), а также точного критерия Фишера (для номинальных данных). Анализ зависимых выборок до и после лечения

проводили с использованием парного t-критерия Стьюдента. Для исследования взаимосвязей между переменными использовался коэффициент корреляции r-Пирсона. Уровень значимости был принят на уровне $p < 0,05$.

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.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ТИПОЛОГИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РЕМИССИИ ПРИСТУПООБРАЗНО-ПРОГРЕДИЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

3.1. Психопатологическая характеристика астении в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении

С учетом клинической вариабельности проявлений эндогенной астении, попытки систематизировать разнообразные астенические симптомы предпринимались неоднократно, но, несмотря на это, до настоящего времени в современных классификациях психических заболеваний критерии, по которым можно адекватно квалифицировать данные состояния, являются крайне нечеткими и, как правило, включают лишь два основных признака: психическую истощаемость при минимальных умственных нагрузках и постоянные ощущения усталости, общей слабости, усиливающиеся при физических нагрузках. К дополнительным признакам традиционно относят раздражительную слабость, гиперестезию, головные и мышечные боли, головокружения, нарушения сна. Несмотря на полиморфизм клинических проявлений, проведенное исследование астенической симптоматики в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении позволило установить ряд общих особенностей эндогенной астении. В результате клинико-психопатологического обследования у всех больных были диагностированы состояния, имеющие в своей структуре проявления астении с преобладанием различных ее симптомов: ослабление или утрата способности к продолжительному умственному напряжению, невозможность на чем-либо сосредоточиться, трудность вербального выражения переживаний («не удастся подобрать нужные слова»), снижение психической активности и затруднения при выполнении элементарных видов интеллектуального труда, субъективное ощущение усталости и разбитости, жалобы на трудности концентрации внимания и усвоения информации и повышенная психическая утомляемость. Наряду с повышенной истощаемостью и непродуктивностью интеллектуальной деятельности наблюдалась раздражительная слабость с эмоциональной

лабильностью и реакциями недовольства. Больные легко теряли самообладание, становились раздражительными, вспыльчивыми, ворчливыми без видимой на то причины. В ряде случаев радостные события влекли за собой появление слез.

Типичным признаком астении у изученных больных являлась малая связь астенических проявлений с внешними воздействиями или интенсивностью труда пациента, что совпадало с так называемым «принципом несоответствия», описанным ранее Я.П. Фрумкиным и И.Я. Завилянским (1964).

Имели место нарушения сна: преимущественно трудности засыпания – 38,1% (24 чел.); поверхностный сон с обилием сновидений – 20,6% (13 чел.); пробуждение среди ночи с затруднением последующего засыпания – 9,5% (6 чел.); раннее пробуждение – 47,6 % (30 чел.); отсутствие сна в ночное время – 7,9% (5 чел.). В беседе с врачом больные жаловались на отсутствие чувства сна в ночное время, ощущение утренней усталости и утомленности, хотя по наблюдениям медицинского персонала ночью больные спали без пробуждений. Чувство же сонливости в дневное время пациенты объясняли чрезмерными физическими и/или психическими нагрузками.

У 29 больных (46,0%) в картине астенического симптомокомплекса отмечались выраженные вегетативные расстройства (колебания артериального давления и пульса, диспепсия, легкость покраснения или побледнения кожных покровов, озноб, усиленная локальная потливость (ладони, стопы, подмышечные впадины)).

3.2. Клинико-типологическая дифференциация астении в ремиссии эндогенного процесса

Тщательный клинико-психопатологический анализ астенических расстройств при приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии ремиссии показал их неоднородность по целому ряду параметров. На этом основании нами было выделено 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%), 2 подтип – *негативно-астенический с*

проявлениями сверхценной (небредовой) ипохондрии («ипохондрический») ($n=8$; 20,0%) (рисунок 3.1.).



Рисунок 3.1. Типологические разновидности эндогенной астении

I тип, аффективно-астенический ($n=23$; 36,5%). Наблюдаемый у этих пациентов астенический симптомокомплекс развивался преимущественно в рамках депрессии легкой степени тяжести (субдепрессии) с выраженными проявлениями астении. У большинства пациентов объективно наблюдалась физическая истощаемость – 95,7% (22 чел.), тогда как интеллектуальная нагрузка переносилась легче, и умственная/психическая истощаемость объективно была диагностирована лишь у 43,5% (10 чел.). Больные предъявляли жалобы астенического характера, такие как: повышенная утомляемость – 82,6% (19 чел.); чувство пассивности/вялости – 21,7% (5 чел.); недержание аффекта – 95,7% (22 чел.); сенситивность и ранимость – 43,5% (10 чел.); плаксивость – 26,1% (6 чел.); астенический ментизм – 39,1% (9 чел.); оценка малозначительных событий как психотравмирующих – 87,0% (20 чел.); трудность адаптации в нестандартных условиях – 78,3% (18 чел.).

При детальном анализе психопатологических симптомов у всех больных данного типа выявлялись признаки депрессии: нечеткие суточные колебания состояния с улучшением к вечеру и присутствие, хотя и стертого, тимического компонента. Наблюдались также пессимистическое содержание господствующих представлений при внешней безучастности больных – 82,6% (19 чел.), идеи самообвинения и малоценности – 47,8% (11 чел.), пассивные суицидальные мысли («хорошо бы, все быстрее закончилось»; «жизнь не сложилась»; «вот бы заснуть и не проснуться» и т.д.) – 17,3% (4 чел.); признаки идеаторного торможения – 78,3% (18 чел.); отдельные проявления моторного компонента депрессии (медлительность, неловкость, угловатость, неточность тонких движений) – 91,3% (21 чел.). Имеющиеся у большинства больных признаки повышенной рефлексии с ощущением своей изменённости, сочетались с возможностью анализа наступивших с ними перемен – 73,9% (17 чел.). Имели место периодически появлявшиеся на фоне преобладающего безразличия, кратковременные эпизоды тоскливого настроения – 65,2% (15 чел.), эпизоды повышенной раздражительности – 43,5% (10 чел.). Апатия (30,4%; 7 чел.) и другие традиционные компоненты депрессии (тревога – 39,1% (9 чел.); адинамия – 69,6% (16 чел.); психическая анестезия – 34,8% (8 чел.) и т.д.) были также представлены в жалобах больных.

Вышеперечисленную симптоматику дополняли вегетативные расстройства: колебания артериального давления – 43,5% (10 чел.); тахикардия/брадикардия – 30,4% (7 чел.); гипергидроз – 26,1% (6 чел.); озноб – 13,0% (3 чел.); диспептические расстройства – 34,8% (8 чел.); полиурия/дизурия – 17,4% (4 чел.). Важно отметить, что основную массу жалоб больные предъявляли в утреннее время; кроме того, в этот же период дня объективно отмечалась наибольшая выраженность вегетативных расстройств, в частности, повышение показателей артериального давления, что фиксировалось при утреннем мониторинговании.

При анализе нарушений сна у данного типа больных было обнаружено, что доминирующее место занимает ранее пробуждение – 87,0% (20 чел.), несмотря на

то, что возникали и трудности с засыпанием – 65,2% (15 чел.). Сон был поверхностный, с обилием сновидений – 34,8% (8 чел.), кроме того, 4 пациента (17,4%) просыпались среди ночи и такое же количество больных предъявляли жалобы на отсутствие чувства сна.

Пациенты были склонны чрезмерно реагировать на промахи, погрешности при интеллектуальной нагрузке, что приводило к ощущению несостоятельности и неуверенности в себе. Для выполнения рутинных умственных нагрузок были необходимы значительные волевые усилия.

Следует отметить, что выполнение привычных задач у пациентов данной группы вызывало значительно меньше затруднений, чем реализация новых и нестандартных требований, при этом выраженная эмоциональная реакция на несостоятельность еще более ухудшала выполнение новых заданий.

У пациентов аффективно-астенической типологической разновидности частота и интенсивность жалоб на несостоятельность в физической и умственной деятельности не соответствовала реальным, относительно удовлетворительным, показателям достижений в данных областях. Выявлена непереносимость физических нагрузок у 95,7% (22 чел.), в то время как умственные нагрузки обычно не сопровождались явным дискомфортом. Были обнаружены единичные нарушения мышления в виде склонности к рассуждательству – 4,3% (1 чел.), витиеватости мышления – 4,3% (1 чел.), разноплановости – 4,3% (1 чел.), единичных шперрунгов – 4,3% (1 чел.).

Для астенического симптомокомплекса были характерны и когнитивные расстройства, которые затрагивали психические познавательные процессы – внимание и память: снижение концентрации внимания – 39,1% (9 чел.); повышенная истощаемость внимания – 43,5% (10 чел.); нарушение краткосрочной памяти – 13,0% (3 чел.); нарушение скорости обработки информации – 21,7% (5 чел.).

У пациентов данной типологической группы течение астении отличалось особенностями динамики в течение суток: ухудшение состояния в утренние часы с обилием жалоб астенического характера (ощущение утренней усталости и

утомленности – 95,7% (22 чел.)) и постепенное улучшение самочувствия к вечеру.

У больных I типа собственно астенические расстройства были достаточно стойкими и лишь незначительно усиливались в периоды гипотимии, в то время как симптомы депрессии (тревога, апатия, психическая анестезия, пессимизм, ранние пробуждения), напротив, имели отчетливую сезонную динамику.

Изложенный ранее факт, а также вышеописанное выявление в данной группе специфических процессуальных расстройств мышления, общая монотонность и эмоциональная нивелированность пациентов, частое отсутствие критики к перенесенным психозам, данные анамнеза о «характерологическом сдвиге» после психоза, показатели шкалы PANSS, свидетельствуют о том, что описываемая типологическая группа может называться аффективной в достаточной степени условно, и речь, несомненно, идет о сочетании депрессивной симптоматики и негативных расстройств, а астенические нарушения, по-видимому обусловлены сложным взаимодействием этих двух составляющих синдрома. Тем не менее, следует отметить, что выраженность негативной симптоматики в данной группе была меньшей, по сравнению с негативно-астенической, сведения о которой будут изложены ниже.

Частота встречаемости основных клинических проявлений эндогенной астении у пациентов аффективно-астенического типа представлена в таблице 3.1.

II тип, негативно-астенический (n=40; 63,5%). У больных данной типологической разновидности 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 нивелировки с рациональной оценкой окружающего – 67,5% (27 чел.), аутизма – 90,0% (36 чел.), психопатоподобных изменений личности по типу «фершробен» - 10,0% (4 чел.), апатии – 47,5% (19 чел.), абулии – 17,5% (7 чел.), причем последние выявлялись в статусе, но не являлись предметом жалоб пациентов. Отличительной особенностью эндогенной астении II типа являлось доминирование

умственной/психической истощаемости, которая наблюдалась у 97,5% больных (39 чел.), над физической истощаемостью (40,0%; 16 чел.). Кроме того, снижение активности у большинства больных характеризовалось преобладанием в психическом статусе вязкости аффекта, медлительности, безынициативности – 90,0% (36 чел.), и сочеталось с общей монотонностью внешнего облика – 70,0% (28 чел.), стереотипностью мимики и моторики – 47,5% (19 чел.), ригидностью психических функций – 35,0% (14 чел.), при этом отсутствовали какие бы то ни было признаки гипотимии.

Больные данной типологической разновидности при подробном расспросе предъявляли жалобы в основном на умеренно выраженное чувство пассивности и вялости (92,5%; 37 чел.) и избегали сообщать об этом окружающим (80,0%; 32 чел.).

Вегетативная симптоматика была менее интенсивной по сравнению с аффективно-астенической группой: колебания артериального давления – 20,0% (8 чел.); тахикардия/брадикардия – 12,5% (5 чел.); гипергидроз – 7,5% (3 чел.); озноб – 5,0% (2 чел.); диспептические расстройства – 10,0% (4 чел.); полиурия/дизурия – 5,0% (2 чел.).

Анализ пресомнических, интрасомнических и постсомнических расстройств у пациентов негативно-астенического типа показал, что ранние пробуждения, также характерные для больных аффективно-астенического типа, наблюдались и у ряда больных данной группы – 25,0% (10 чел.), но, в целом, расстройства сна были менее выражены, и, можно сказать, носили второстепенный характер: поверхностный сон с обилием сновидений – 12,5% (5 чел.); пробуждение среди ночи с трудностью последующего засыпания – 5,0% (2 чел.); отсутствие чувства сна в ночное время – 2,5% (1 чел.).

Собственно астеническая симптоматика проявлялась недостаточным, поверхностным осмыслением заданий – 77,5% (31 чел.), недостаточной умственной продуктивностью – 70,0% (28 чел.), когнитивными нарушениями в виде снижения концентрации внимания – 65,0% (26 пациента), повышенной

истощаемостью внимания – 70,0% (28 чел.), нарушением краткосрочной памяти – 25,0% (10 чел.) и скорости обработки новой информации – 47,5% (19 чел.).

Учитывая тот факт, что первостепенным (ядерным) признаком любого дефекта, формирующегося при шизофрении, признается когнитивное (интеллектуальное) снижение [Смулевич А. Б., 1987; Бархатова А.Н., 2014], а также на основании анамнестических сведений (редукция энергетического потенциала – 37,5% (15 чел.), нарастающий аутизм 85,0% (34 чел.), усиливающаяся отгороженность от окружающего и враждебное отношение к родным и знакомым – 25,0% (10 чел.), прогрессирующая утрата прежних интересов – 77,5% (31 чел.)), можно обоснованно утверждать, что в течении заболевания у больных негативно – астенического типа отмечается тенденция к постепенному углублению проявлений астенического дефекта.

Кроме того, у больных данной группы наблюдались: астенический ментизм у 10,0% больных (4 чел.) и более выраженные специфические процессуальные нарушения мышления по сравнению с I типом в виде единичных шперрунгов – 15,0% (6 чел.), витиеватости мышления – 20,0% (8 чел.), склонности к рассуждательству – 25,0% (10 чел.), разноплановости мышления – 30,0% (12 чел.).

В данной типологической группе также была выявлена суточная ритмика в интенсивности астении: при относительно удовлетворительном самочувствии утром, отмечалось постепенное, в течение дня, ухудшение состояния с пиком симптоматики в вечернее время – 90,0% (36 чел.). Ухудшение состояния часто было связано с интеллектуальными нагрузками и непереносимостью умственного напряжения – 95,0% (38 чел.). Астенические симптомы носили стойкий и монотонный характер и не зависели от времени года.

Следует отметить, что у 20,0% больных (8 чел.) психическое состояние характеризовалось обилием жалоб и сосредоточенностью на своих ощущениях и переживаниях, что свидетельствовало о неоднородности психопатологической картины эндогенной астении II типа. Выявленная клиническая неоднородность психического состояния у больных с негативно-астеническим типом, позволила выделить два подтипа астенических расстройств:

1 подтип II типа – негативно-астенический («классический») (n=32; 80,0%), в котором негативно - астеническая симптоматика не сочеталась с другими психопатологическими проявлениями.

2 подтип II типа – негативно-астенический с проявлениями сверхценной (небредовой) ипохондрии («ипохондрический») (n=8; 20,0%), при котором в психическом статусе выявлялось сверхценное отношение больных к собственному здоровью. При этом в клинической картине отмечалось отчетливое несоответствие обилия «астенических» жалоб поведению, в котором наблюдалась монотонная стеничность – 87,5% (7 чел.), многоречивость – 75,0% (6 чел.), настойчивость с требованиями повышенного внимания со стороны медперсонала и частых бесед с врачом – 87,5% (7 чел.). Все пациенты данного подтипа настаивали на дополнительных обследованиях и консультациях специалистов узкого профиля, преимущественно на осмотре их терапевтом и неврологом. При длительном, порой многочасовом, изложении разнообразных жалоб у пациентов не отмечалось признаков утомления. Таким образом, истинной истощаемости при исследовании психического статуса у этих больных не выявлялось. Следует отметить, что отсутствие сопряженности между интенсивностью фоновой астении и выраженностью ипохондрических переживаний является важным дифференциально-диагностическим критерием эндогенной астении [Блейхер В.М. с соавт., 1989].

Важно подчеркнуть, что в этой группе пациентов (n=8) жалобы на физическую утомляемость преобладали над жалобами на психическую и были сфокусированы на телесном недомогании, ощущении тяжести в теле, общем бессилии; кроме того, имел место болевой синдром разной степени выраженности (миалгии, головные боли, кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии). В то же время, при объективном обследовании (проверка толерантности к физическим нагрузкам в тренажерном зале) достоверных признаков преобладания физической астении не выявлялось. Даже после незначительных интеллектуальных нагрузок на первый план в статусе больных выступали выраженные нарушения мышления – соскальзывания, единичные шперрунги, витиеватость мышления, склонность к

рассуждательству, разноплановость, критики к которым не отмечалось. Ощущение постоянной усталости, переутомления не проходило у пациентов даже после длительного периода отдыха. Они были убеждены, что самое минимальное физическое усилие обязательно приведет к усугублению чувства усталости, появлению «колоссальной утомляемости» и усилению других симптомов (например, сопутствующих вегетативных нарушений). Несмотря на то, что пациенты выглядели недовольными, хмурыми, депримированными, никто из них не жаловался на пониженное настроение.

В таблице 3.1. представлена частота встречаемости основных клинических симптомов эндогенной астении у пациентов негативно-астенического типа.

Таблица 3.1. Клинические проявления астении у пациентов аффективно-астенического и негативно-астенического типов

Клинические проявления	Типологические разновидности эндогенной астении				Статистические различия
	аффективно-астенический (n=23)		негативно-астенический тип (n=40)		
	абс.	%	абс.	%	
1. Умственная/психическая истощаемость	10	43,5	39	97,5	p < 0,001*
2. Физическая истощаемость	22	95,7	16	40,0	p < 0,001*
3. Повышенная утомляемость	19	82,6	39	97,5	p = 0,0552
4. Чувство пассивности/вялости	5	21,7	37	92,5	p < 0,001*
5. Недержание аффекта	22	95,7	11	27,5	p < 0,001*
6. Оценка малозначительных событий как психотравмирующих	20	87,0	10	25,0	p < 0,001*
7. Трудность адаптации в нестандартных условиях	18	78,3	16	40,0	p = 0,0042*
8. Вегетативная симптоматика	16	69,5	13	32,5	p=0,0081*
а) колебания артериального давления	10	43,5	8	20,0	p = 0,0805
б) тахикардия/брадикардия	7	30,4	5	12,5	p = 0,1026
в) гипергидроз	6	26,1	3	7,5	p = 0,0626
г) озноб	3	13,0	2	5,0	p = 0,3453
д) диспептические расстройства	8	34,8	4	10,0	p = 0,0223*
е) полиурия/дизурия	4	17,4	2	5,0	p = 0,1794
9. Расстройства сна	21	91,3	18	45,0	p=0,0003*
а) трудности засыпания	15	65,2	9	22,5	p = 0,0012*
б) поверхностный сон с обилием сновидений	8	34,8	5	12,5	p = 0,0526

в) пробуждение среди ночи и трудностью последующего засыпания	4	17,4	2	5,0	p = 0,1794
г) раннее пробуждение	20	87,0	10	25,0	p < 0,001*
д) отсутствие чувства сна в ночное время	4	17,4	1	2,5	p = 0,0552
10. Ощущение утренней усталости и утомленности	22	95,7	11	27,5	p < 0,001*
11. Нарастание симптомов астении к вечеру	6	26,1	36	90,0	p < 0,001*
12. Когнитивные расстройства	15	65,2	30	75,0	p=0,5632
а) снижение концентрации внимания	9	39,1	26	65,0	p = 0,0660
б) повышенная истощаемость внимания	10	43,5	28	70,0	p = 0,0606
в) нарушение краткосрочной памяти	3	13,0	10	25,0	p = 0,3417
г) нарушение скорости обработки новой информации	5	21,7	19	47,5	p = 0,0600
13. Непереносимость физических нагрузок	22	95,7	7	17,5	p < 0,001*
14. Непереносимость умственного перенапряжения	4	17,4	38	95,0	p < 0,001*
15. Желание скрыть свое тягостное состояние от окружающих	3	13,0	32	80,0	p < 0,001*
16. Наличие сверхценных ипохондрических идей	1	4,3	8	20,0	p = 0,1372
17. Астенический ментизм	9	39,1	4	10,0	p = 0,0095*
18. Непроизвольные воспоминания	4	17,4	2	5,0	p = 0,1794
19. Нарушения мышления	2	8,7	14	35,0	p=0,0335*
а) единичные шперрунги	1	4,3	6	15,0	p = 0,4066
б) витиеватость мышления	1	4,3	8	20,0	p = 0,1374
в) склонность к рассуждательству	1	4,3	10	25,0	p = 0,0444*
г) разноплановость мышления	1	4,3	12	30,0	p = 0,0217*
20. «Телесные сенсации»	17	73,9	16	40,0	p=0,0175*
а) головная боль	17	73,9	10	25,0	p = 0,0002*
б) головокружение	9	39,1	6	15,0	p = 0,0626
в) тяжесть в голове	6	26,1	5	12,5	p = 0,1886
г) алгии	3	13,0	6	15,0	p = 1,0

Примечание. * – статистически значимые различия

Как видно из данных таблицы 3.1., выделенные типологические группы были статистически различимы по основным клиническим проявлениям (p<0,05): умственная/психическая и 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, астенический ментизм, нарушения мышления, вегетативная симптоматика, «телесные сенсации», расстройства сна (трудности засыпания и ранние пробуждения).

Психометрическая оценка выраженности психопатологических расстройств у больных аффективно-астенического и негативно-астенического типов эндогенной астении представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Психометрическая оценка выраженности психопатологических расстройств у пациентов аффективно-астенического и негативно-астенического типа (M±SD; 95 % ДИ)

Название психометрических шкал (общий балл)	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. 3.2., средняя балльная оценка больных по шкале PANSS была достоверно выше у I группы 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 $8,3 \pm 1,03$, что соответствовало легкой степени тяжести депрессивного эпизода, и было статистически 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 ($72,7 \pm 4,5$) у пациентов II типологической разновидности, что послужило основой для более подробной оценки субшкал (таблица 3.3., таблица 3.4).

Таблица 3.3. Психометрическая оценка астенической симптоматики у пациентов аффективно-астенического и негативно-астенического типа по шкале MFI-20 (M \pm SD; 95 % ДИ)

Наименование категорий шкалы	Типологические разновидности эндогенной астении		Статистические различия
	аффективно-астенический тип (n=23)	негативно-астенический тип (n=40)	
Общая астения	$14,6 \pm 2,8$ 13,4-15,9	$15,8 \pm 1,9$ 15,2-16,4	$p=0,0642$
Физическая астения	$15,0 \pm 1,3$ 14,4-15,6	$11,4 \pm 4,2$ 10,1-12,8	$p < 0,001^*$
Психическая астения	$9,4 \pm 2,7$ 8,3-10,6	$17,1 \pm 2,4$ 16,3-17,8	$p < 0,001^*$
Пониженная активность	$12,3 \pm 2,7$ 11,1-13,4	$14,2 \pm 1,5$ 13,8-14,7	$p < 0,001^*$
Понижение мотивации	$10,6 \pm 1,8$ 9,8-11,4	$14,4 \pm 1,9$ 13,8-15,1	$p < 0,001^*$

Примечание. * – статистически значимые различия

Таким образом, детальный анализ шкалы MFI - 20 показал, что выделенные типы имеют существенные различия по таким составляющим астенического симптомокомплекса как: психическая и физическая астения, а также пониженная активность и мотивация, что подтверждает результаты клинко-психопатологического обследования. В тоже время, психометрическая оценка указывает на более выраженные нарушения мотивационной сферы и снижение активности у пациентов негативно-астенического типа.

Таблица 3.4. Психометрическая оценка астенической симптоматики у пациентов аффективно-астенического и негативно-астенического типа по шкале ВАШ - А (M±SD; 95 % ДИ)

Наименование категорий шкалы	Типологические разновидности эндогенной астении		Статистические различия
	аффективно-астенический тип (n=23)	негативно-астенический тип (n=40)	
Психическая астения	7,4±0,5 7,2-7,6	7,6±1,2 7,2-8,0	p<0,001*
Соматическая астения	3,7±1,6 3,0-4,4	4,2±1,5 3,7-4,7	p<0,001*
Нарушение социального функционирования	5,3±1,5 4,7-6,0	4,8±1,2 4,4-5,2	p=0,1134

Примечание. * – статистически значимые различия

Полученные данные по шкале ВАШ-А согласуются с субъективной оценкой по шкале MFI-20 и указывают на преобладание соматической астении у пациентов аффективно-астенического типа, и, напротив, психической астении – у негативно-астенического типа, тогда как в оценке социального функционирования достоверных отличий выявлено не было ($p = 0,1134$).

Обобщая сказанное, можно утверждать, что астенические расстройства, наблюдающиеся в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении, клинически неоднородны и могут быть разделены на аффективно-астенический и негативно-астенический типы. Аффективно-астенический тип характеризуется преобладанием физической истощаемости над психической, признаками гипотимии, выраженностью вегетативных расстройств, наличием жалоб на свое состояние и критического отношения к нему при умеренной представленности специфических процессуальных нарушений мышления и эмоционального снижения. Негативно-астенический тип характеризуется преобладанием психической истощаемости над физической, отсутствием признаков гипотимии, слабой выраженностью вегетативных расстройств, отсутствием у большинства больных жалоб на свое состояние и критического отношения к нему, при значительной представленности специфических процессуальных нарушений мышления и эмоциональной дефицитарности. Часть больных негативно-

астенического типа имела в психическом статусе проявления сверхценной (небредовой) ипохондрии с обилием жалоб сомато - неврологического характера.

Таким образом, выделение нескольких типов астенических расстройств в ремиссии эндогенного процесса является значимым в плане синдромальной диагностики и может считаться одним из факторов, позволяющих уточнить степень прогрессивности течения заболевания.

ГЛАВА 4

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РЕМИССИИ ПРИСТУПООБРАЗНО- ПРОГРЕДИЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Одним из важнейших направлений в научных исследованиях в области психиатрии является анализ роли биологических, в том числе, иммунных механизмов в патогенезе клинических проявлений и особенностей течения психических заболеваний [Кушнер С.Г. с соавт., 2000; Узбеков М.Г. с соавт., 2016; Fillman S.D. et al., 2014; Lai C.Y. et al., 2016; Coughlin J.M. et al., 2016; Jeffries C.D. et al., 2018]. Активно исследуется возможность применения иммунологических показателей, как для уточнения диагностики, так и для оценки эффективности проводимого лечения в психиатрической клинике [Altamura A.C., 2013; Mondelli V. et al., 2014; Tomasik J. et al., 2016; Barron H. et al., 2017; Tsai S.Y. et al., 2018].

Исследованиями Т.П. Ключник с соавторами (2016, 2017) было установлено, что в крови пациентов шизофренией наблюдается повышение активности α 1-протеиназного ингибитора, являющегося, одновременно, острофазным белком, а также рост энзиматической активности протеолитического фермента нейтрофилов – лейкоцитарной эластазы, что определяет повышение уровня протеолиза в ходе «недостаточно» протекающей воспалительной реакции с целью восстановления нарушенного гомеостаза. В ремиссиях заболевания наблюдается относительное снижение уровня/активности этих факторов, не достигающее, однако, контрольных значений, что свидетельствует о продолжающемся течении патологического процесса в мозге [Зозуля С.А. с соавт., 2017].

В последние годы в литературе появились новые данные, рассматривающие астению как синдром «иммунной дисфункции», проявляющийся 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 В.Н. 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 при шизофрении, до настоящего времени не проводилось. Отсутствуют данные об иммунологическом профиле астенических расстройств, на которые можно было бы опереться при постановке диагноза и прогнозировании их развития с целью своевременного назначения адекватной терапии.

Таким образом, данное направление является принципиально новым и перспективным в процессе развития биологической психиатрии.

Настоящий фрагмент работы был выполнен совместно с лабораторией нейроиммунологии (руководитель – проф. Т.П. Ключник) с целью изучения иммунологических особенностей астенического симптомокомплекса у больных в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении.

В сыворотке крови пациентов определяли активность маркеров воспаления лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) (медицинская технология «Нейро-иммуно-тест») [Ключник Т.П. с соавт., 2016]. В качестве иммунологического контроля были использованы результаты определения изучаемых показателей у 70 здоровых доноров соответствующего возраста, не имевших каких-либо признаков психической и соматической патологии [Ключник Т.П. с соавт., 2016].

Результаты определения активности воспалительных маркеров ЛЭ и α 1-ПИ сыворотки крови в общей группе больных с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Активность воспалительных маркеров сыворотки крови (ЛЭ и α 1-ПИ) в общей группе пациентов с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (до начала комплексной терапии) ($M \pm SD$; 95 % ДИ)

	Воспалительные маркеры		Статистические различия
	ЛЭ, нмоль/мин•мл	α 1-ПИ, ИЕ/мл	
общая группа больных (n=63)	198,6 \pm 36,7 189,1 - 208,2	48,5 \pm 12,6 * 45,2 – 51,7	p < 0,001*
контрольные значения (n=70)	150-200	25-35	

Примечание.

* - достоверные различия при сравнении с нормативными значениями

Как видно из таблицы, для общей группы больных, оказалось характерным повышение активности α 1-ПИ ($p < 0,001$) и, не отличающаяся от нормативных значений, активность ЛЭ ($p > 0,05$).

В общей группе выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между активностью ЛЭ и суммарным баллом по PANSS ($r = 0,28$, $p < 0,05$), общим баллом по субшкале G PANSS ($r = 0,33$, $p < 0,05$), общим баллом по шкале CDSS ($r = 0,52$, $p < 0,05$), а также отрицательная корреляционная связь между активностью ЛЭ и показателем психической астении по шкале MFI-20 ($r = - 0,35$, $p < 0,05$).

В ходе детального анализа, в общей группе больных с эндогенной астенией выявлен существенный разброс иммунологических показателей, в большей мере касающийся активности ЛЭ, для которой наблюдалось как превышение значений, так и существенное их снижение по отношению к контролю; встречались также пациенты с активностью ЛЭ в диапазоне контрольных значений.

Далее было проведено дифференцированное определение вышеуказанных показателей в сыворотке крови пациентов выделенных клинических типов (таблица 4.2.)

Таблица 4.2. 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 4.2. иллюстрируют умеренное повышение активности как ЛЭ, так и острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ в *аффективно-астенической группе* по сравнению с контрольными значениями (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Активность ЛЭ в сыворотке крови у этой группы больных была статистически выше, чем в негативно-астенической группе (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 *негативно-астенической группы* 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.

Ниже приведены клинико-иммунологические иллюстрации двух типологических разновидностей астении в ремиссии при приступообразно-прогредиентной шизофрении.

I тип (аффективно-астенический). Больной К-о А.С., 1985 г.р.

Анамнез (собран по сведениям, полученным от больного и по данным медицинской документации).

Наследственность психопатологически отягощена.

Мать, по характеру замкнутая, мнительная, пугливая. Страдала отчетливыми перепадами настроения, неоднократно лечилась в психиатрическом стационаре с состояниями, во время которых становилась подавленной, тревожной, при этом нарушались сон и аппетит, высказывала мысли о нежелании жить, о том, что за ней идет слежка, что на нее воздействуют гипнозом. Ставился диагноз шизофрении, с 27 лет была определена 2 группа инвалидности по психическому заболеванию. В 2001 г., в возрасте 40 лет, в состоянии очередного психоза, покончила жизнь самоубийством, выпрыгнув с 16 этажа.

Отец, разнорабочий, по характеру жестокий, деспотичный, вспыльчивый, конфликтный. В течение всей жизни злоупотреблял алкоголем, в состоянии опьянения становился особенно гневливым, устраивал скандалы, оскорблял родственников, подвергал их физическому насилию. С 2005 по 2012 год находился в заключении в связи с причинением ножевого ранения сыну. В 2014 году (55 лет) был убит сыном во время семейного конфликта.

Родился единственным ребенком в семье. Раннее развитие без особенностей. Рос тихим, замкнутым, малоподвижным ребенком, предпочитал уединенную деятельность и игры. Друзей не было. В одиночестве собирал

конструктор, катал игрушечные машинки по полу, сам с собой разговаривал. Любил фантазировать, мечтать, представлял себя различными персонажами, при этом читал мало. Был упрямым, давал вспышки гнева, если его отрывали от игр или переставляли его вещи, не любил поездки, общество новых, незнакомых людей. По ночам, временами, испытывал страх, что кто-то страшный сидит у него под кроватью, но родителям ничего не рассказывал.

В школу пошел в 6 лет, учился на тройки и четверки, классы не дублировал. Оставался пассивным, мечтательным, погруженным в свои мысли. Был рассеянным, неряшливым, моторно неловким, из-за чего подвергался насмешкам и издевательствам со стороны сверстников. Интересы к учебе не проявлял. Послушно и формально выполнял домашние задания. С 14 лет стал отмечать периоды повышения и спада активности. Во время первых становился общительнее, увереннее в себе, во время вторых, обычно в осеннее время, – много лежал, спал, жаловался на слабость, пропускал учебу. Близких друзей во время учебы в школе не приобрел, знакомств с девушками также не было, не проявлял к ним интереса. Окончил 9 классов общеобразовательной школы, преимущественно на удовлетворительные оценки, поступил в профессиональное училище по специальности оператор ПК. Там также оставался одиноким, малообщительным. Алкоголь не употреблял, «не понравилось». В 2001 году, после смерти матери, в течение полугода отмечалось сниженное настроение: вспоминал мать, плакал, плохо ел и спал, похудел, с трудом учился, испытывал слабость, вялость, «голова плохо соображала». В дальнейшем данное состояние обошлось без лечения. После окончания ПТУ год работал по специальности, однако с работой справлялся плохо, был медлителен, рассеян; больному было предложено уволиться по собственному желанию. Отнесся к этому равнодушно, стал работать грузчиком. С работой справлялся, продолжал вести уединенный образ жизни, изредка употреблял пиво в небольших количествах в одиночестве. В армии не служил - «не получил повестку». В это время участились конфликты с отцом, который после смерти матери стал часто и интенсивно алкоголизироваться, в опьянении избивал больного. В 2005 г. (больному 20 лет) во время очередной

ссоры отец нанес ему ножевое ранение в грудь и был осужден к 7 годам лишения свободы. После лечения в больнице, пациент ощутил подъем настроения, прилив сил и энергии, понял, что ему нужно нести людям добро, учить их жизни. Поступил на вечернее отделение факультета психологии ДГТУ, познакомился с девушкой, с которой вскоре стал совместно проживать. Учился хорошо, днем продолжал работать грузчиком, не ощущал усталости, мало спал, отмечалась повышенная сексуальная активность. Стал более общительным, с девушкой ходил в гости, посещал шумные компании. В 2007 году (22 года) постепенно начала снижаться активность, стало трудно учиться, появилась вялость, апатия. Понял, что не сумеет справиться с учебой, забрал документы из университета. Стал вновь замкнутым, пассивным, свободное от работы время проводил дома. В том же году от него ушла девушка, к чему отнесся равнодушно. Постепенно настроение выровнялось, отмечались лишь его незначительные сезонные изменения. Продолжал работать грузчиком, жил в одиночестве, мало следил за состоянием квартиры, готовил лишь самую простую пищу. В 2009 г., настроение вновь стало приподнятым, нарушился сон, сам с собой разговаривал, беспричинно хохотал, стал впервые слышать в голове незнакомые голоса, которые его то хвалили, то ругали, давали советы. Такое состояние продолжалось около трех месяцев и обошлось самостоятельно, продолжал работать. В 2012 г. отец больного освобожден из мест лишения свободы, после освобождения вернулся в квартиру пациента, возобновил алкоголизацию, вновь стали возникать конфликты и драки. В 2012 г., во время очередной ссоры с отцом, отобрал у него деньги, которые считал своими, был привлечен к уголовной ответственности и осужден к исправительным работам. Со слов пациента, 4 месяца отбывал наказание в колонии-поселении. Там настроение стало сниженным, работал с трудом, избегал общения с другими заключенными, плохо спал. На этом фоне, в декабре 2013 г., вернувшись домой, стал чувствовать на улицах слежку, видел наблюдение из соседних окон, ощущал воздействие «лазером», вновь стал слышать голоса внутри головы, которые говорили «искусственным» голосом, угрожали, приказывали что-либо делать. На основании сказанного «голосами», понял, что за

ним следят инопланетяне, что они воздействуют на него с целью умертвить и вывезти его органы на другую планету. Испытывал сильную тревогу, страх, отчаяние. Считая свое положение безнадежным, выбросился из окна 4 этажа и был госпитализирован в БСМП с переломами рук и ног. После выписки зашторивал дома окна, считал, что за ним следят, проявлял агрессию к отцу, т.к. полагал, что последний заодно с преследователями. Стал считать, что отец не является ему родным, полагал, что мать забеременела от другого мужчины. 23.02.2014 г. был по «скорой помощи» госпитализирован в Аксайский филиал ГБУ РО ПНД в связи с тем, что не спал ночами, сам с собой разговаривал, проявлял агрессию к отцу, неоднократно его избивал. Находился на лечении по 23.05.2014 г. с диагнозом «шизофрения, период наблюдения менее года, синдром галлюцинаторно-бредовой». В психическом статусе: «...продуктивному контакту малодоступен, на вопросы отвечает односложно, неохотно, формально. Настроение снижено, мышление замедленное, долго обдумывает ответы на вопросы, даже на самые простые. Визуальный контакт не поддерживает, «сосредоточен внутри себя». Свою суицидальную попытку никак не комментирует, «я не помню», «нет, умирать не хотел». Свое поступление в больницу связывает с тем, что подрался с отцом, «он меня напугал», «пусть думает, что говорит», замыкается в себе, по существу болезненных переживаний недоступен. Эмоционально маловыразителен. Критики нет. Первое время в отделении был агрессивен, набрасывался на больных, называя свои действия «психологически обоснованными», объясняя их «чувством личной неприязни», «пусть думают, что говорят...». Получал терапию зуклопентиксолом, хлорпромазином. После выписки посещал психиатра, получал инъекции зуклопентиксола деканоата 200 мг один раз в две недели в/м., корректоры. 03.10.2014 г. решением ВК был взят под диспансерное наблюдение с диагнозом «шизофрения, эпизодическая с нарастающим дефектом». После выписки продолжал слышать голоса «инопланетян», чувствовал воздействие на тело с улицы и при приближении к отцу. Продолжал считать отца пособником преследователей, видел, что тот «хитро улыбается, что-то замышляет». Обвинял отца в заговоре против него,

требовал не приближаться. 4 декабря 2014 г. во время возникшей ссоры, взял бейсбольную битку и нанес отцу множественные удары по голове и телу, причинив телесные повреждения, от которых последний скончался. Больной был задержан, заявлял, что убитый не являлся ему кровным отцом, потому что он на него не похож, ему была назначена судебно-психиатрическая экспертиза.

Психический статус при поступлении в психиатрическую больницу: сознание ясное, ориентировка всех сфер сохранена. Внешне одет неопрятно, от подэкспертного исходит неприятный запах. В беседу вступает, отвечает на все вопросы после паузы, коротко, безинтонационно, периодически переходит на ускоренный монолог. Мимика и пантомимика однообразные, невыразительные, порой на лице появляется нелепая улыбка. Активно жалоб не предъявляет. Психически больным себя не считает, утверждает, что отец один раз упрятал его в «Ковалевку» (ПБ) и постоянно угрожал отправить обратно. Однако, «в больнице ему понравилось». В чем проявляется его заболевание он не знает, почему находился столь длительно на лечении, пояснить не может. Мимика бедная, невыразительная. Эмоционально сглажен, холоден. Знает суть обвинений, поясняет, что с отцом были постоянные ссоры, т.к. тот вел «нетрезвый образ жизни». Сожаления о случившемся не высказывает. Озабоченности сложившейся судебно-следственной ситуацией не проявляет. Мышление несколько замедлено, разноплановое, с тематическими и смысловыми соскальзываниями. Эмоциональная сфера характеризуется оскуднением, однообразием. Формальная сохранность интеллектуально-мнестической сферы сочетается с невысоким уровнем общеобразовательных знаний. В то же время проявляет признаки снижения продуктивности мышления. Критика к своему состоянию отсутствует.

Таким образом, К-о А. С. страдает параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом.

Психическое состояние в динамике: нелеп, неадекватен, настроение приподнятое. Продуктивному контакту малодоступен. Анамнестические сведения сообщал путанно, затем вообще отказался от беседы. В последующем психическое состояние было неустойчивое: в трудотерапевтические и

реабилитационные мероприятия не включался. Был напряжённым, злобным, агрессивным. В дальнейшем настроение стало сниженным. Испытывал галлюцинаторные расстройства императивного характера, неоднократно пытался устроить драку в палате под их влиянием. Был скрытен, находился в мире своих переживаний, которых не раскрывал. Периодически писал письма бредового содержания. Эмоционально был выхолощен, холоден, жесток. К состоянию и правонарушению не критичен. Фактом нахождения в больнице не тяготился, реальных планов на будущее не строил. В дальнейшем, через полгода, на фоне терапии постепенно редуцировались болезненные переживания, больной стал доступнее, начал давать анамнестические сведения, при этом ничуть не сожалел о содеянном. Режим не нарушал, стал с критикой относиться к переживаниям во время психоза, заявил, что история с инопланетянами была плодом его фантазии. В то же время, психически больным себя не считал. Исчезла конфликтность. Стал пассивным, однообразным, безынициативным. Жаловался на головную боль, слабость, вялость, сонливость, утомляемость. С другими больными не общался. Был неряшлив, не следил за своим внешним видом, не всегда соблюдал нормы гигиены. Отмечал преобладание физической утомляемости, а также слабости в теле и мышцах. При подробном расспросе удавалось выяснить, что состояние больного хуже с утра, что он испытывает апатию, просыпается рано утром и не может далее заснуть. Высказывал мысли о своей неполноценности, несостоятельности. К вечеру больной становился незначительно активнее, обращался с просьбами к персоналу, смотрел телепередачи, просил дать ему журнал или книгу для чтения.

Психическое состояние на момент включения в исследование 15.02.2017г.: спокоен, упорядочен, сидит на стуле в однообразной позе, визуальный контакт поддерживает. Мимика маловыразительная. Настроение несколько снижено, но уточняет, что к вечеру оно улучшается. Контакт доступен, на вопросы отвечает в плане заданного, но неохотно, односложно. Ориентирован в месте, времени и собственной личности правильно. Анамнестические сведения сообщает коротко, формально, по наводящим вопросам. Сообщает, что периодически беспокоит

головная боль, которая проходит самостоятельно через 1-2 часа и не требует медицинской помощи. Распорядку дня в отделении следует только по побуждению медицинского персонала, основную часть времени проводит в постели, ничем себя не проявляет, старается уклониться от прогулок на свежем воздухе, общается с окружающими лишь по необходимости, конфликтных ситуаций избегает. После обеда вял, сонлив, с нежеланием выходит на дневной прием медикаментов, периодически пытается уклоняться от приема таблетированных препаратов. Акцентирует внимание врачей, что «днем постоянно хочется спать», а потом вечером возникают трудности с засыпанием, отмечаются пробуждения ранним утром. Замечает, что хотел бы «заснуть и не проснуться». В палате время проводит в бездеятельности, пересказать содержание последней прочитанной книги не может, ссылаясь на быстрое забывание прочитанного и трудности сосредоточения. Дистанцию в общении соблюдает. Речь в несколько замедленном темпе, тихая. Расстройства восприятия отрицает, поведением их не обнаруживает, бредовых идей не высказывает. Агрессивных тенденций не прослеживается. Эмоционально холоден. Внимание неустойчивое, концентрация его ослаблена. Интересуется продолжительностью лечения в стационаре и датой выписки. Сожаления о содеянном правонарушении не высказывает. Критика к своему состоянию, поведению и совершенному правонарушению отсутствует.

Проводимая терапия: рисперидон 4 мг/сут. внутрь, галоперидол-деканоат 100 мг в/м 1 раз в месяц, тригексифенидил 2 мг/сут. внутрь.

Психометрическая оценка психического состояния пациента: PANSS = 74; SANS = 46; CDSS = 8; MFI-20 = 62; ВАШ-А = 15.

На момент включения в исследование уровень ЛЭ - 264 нмоль/мин*мл, α 1-ПИ – 41,5 ИЕ/мл.

Анализ наблюдения

Преморбидно больной характеризуется как личность с выраженными шизоидными чертами. Доманифестный период заболевания проявляется биполярными аффективными колебаниями, наиболее выраженными из которых

являлась психогенно спровоцированная субдепрессия в возрасте 16 лет и продуктивная гипомания в возрасте 21 года. Манифестный психотический приступ, развившийся в 2009 году, можно квалифицировать как маниакально-бредовой, с выраженной псевдогаллюцинаторной симптоматикой. Состояние протекало без отчетливых нарушений поведения и обошлось самостоятельно, без лечения. Данных о личностных изменениях после описанного психоза не имеется. Второй приступ, начавшийся в 2013 году, отличался значительно большей тяжестью и продолжительностью и может быть квалифицирован как галлюцинаторно-параноидный. Данный приступ следует оценить как шуб, т.к. после него в ремиссии выявлены признаки специфических изменений личности с нарушениями мышления, эмоционально-волевым снижением и, одновременно, наличием астенической симптоматики. Последняя сочетается с признаками стертой субдепрессии, которая, в значительной степени, обуславливает астенические нарушения. Об этом говорит суточная динамика астении и ее сочетание с другими стертыми признаками депрессивного состояния.

Диагноз: «Приступообразно-прогредиентная шизофрения. Галлюцинаторно – бредовой приступ, состояние тимопатической ремиссии на фоне личностных изменений».

Таким образом, наблюдаемый у данного пациента астенический симптомокомплекс развился в рамках ремиссии в структуре которой негативная симптоматика сочеталась с субдепрессией и выраженными астеническими проявлениями. Комплексная иммунологическая оценка показала, что аффективно-астеническая симптоматика при приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии ремиссии сопровождается активацией иммунной системы, затрагивающей как эффекторное, так и медиаторное звенья воспалительной реакции (умеренная активация протеолитического фермента лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) по сравнению с контролем).

II тип (негативно-астенический). Больной К-в Д. О., 1992 г.р.

Анамнез (собран по сведениям, полученным от больного и его родственников, а также по данным медицинской документации).

Сведений о бабушке и дедушке со стороны матери нет.

Мать, педагог. Властная, строгая, активная, целеустремленная, жесткая, рациональная. Чрезмерно опекала сына, в детстве контролировала каждый его шаг. В последующем также старалась контролировать сына, продолжала его «воспитывать» уже в зрелом возрасте. Была убита сыном в возрасте 49 лет.

Дед и бабушка по линии матери: общительные, заботливые, ласковые к внуку, гостеприимные, радушные, щедрые. Дед по линии отца однократно находился на лечении в психиатрической больнице, диагноз и проявления болезни неизвестны.

Отец, 56 лет, предприниматель. Замкнутый, расчетливый, эмоционально холодный, малообщительный, формальный в общении. Практически не интересовался делами сына, общался с ним мало, переложив все обязанности по его воспитанию на жену. Считал сына лентяем, никчемным человеком. После того как тот стал жить отдельно, по сути, прекратил с ним всякие отношения.

Больной является единственным ребенком в семье. Беременность и роды у матери протекали без патологии. Воспитывался в полной семье. Раннее развитие своевременное. Самостоятельно начал сидеть с 6 месяцев, ходить - в 1 год, фразовая речь с 1,5 лет. Рос тихим, пассивным, малообщительным. Посещал детский сад с 3-х лет. Там стали выявляться отчетливые трудности в общении со сверстниками и воспитателями: был задумчивым, погруженным в свои мысли, играл в одиночестве, при этом что-то шептал, произносил отдельные, непонятные окружающим, слова. Иногда принимался скакать на одной ноге или истошно кричать, причину не объяснял. К другим детям относился агрессивно, замахивался на них, бросал предметы, требовал отойти, особенно если они прерывали его игры. Распоряжения воспитателей или не выполнял, или выполнял после неоднократных повторений. В детский сад идти не хотел, плакал, просил мать его забрать оттуда, но последняя этого не делала, несмотря на рекомендации педагогов, считая, что сын должен научиться общению. Много читал уже к 5-6

годам, во время игр погружался в мир прочитанных книг, представлял себя на месте того или иного героя. В школу пошел с 7 лет, учился без интереса, преимущественно на тройки, на занятия ходил неохотно, после уговоров матери, часто пропускал уроки без уважительной причины, ссылаясь на недомогание или иные проблемы. Не посещал кружков и спортивных секций, большую часть времени проводил дома, читал книги или погружался в фантазии, при этом рисовал вымышленные миры или переодевался в соответствии с игровым перевоплощением, изменял голос и походку. Родителей в тему игр не посвящал, был с ними формален, скрытен, озлоблялся при попытках откровенного разговора. Делами родителей не интересовался, ни в чем им не помогал. Со своими одноклассниками не общался, друзей среди сверстников не было. В школе другие ученики его избегали, либо дразнили. Чувствовал, что он другой, не такой как все, опасался, что за это его могут избить, ощущал неприязнь, поэтому сторонился других учеников, старался держаться от них подальше. Учителя считали его странным, «зачарованным», жаловались матери, что сын постоянно находится в «своем мире». На уроках был рассеянным, не слушал педагогов, их объяснений. На любые замечания учителей реагировал болезненно: замыкался, становился подавленным, отказывался от еды, мог быть агрессивным; такие состояния длились до 1-2 суток. По малозначащему поводу (не так и не вовремя обратились, пошутили над ним) мог неразумно вступить в драку с учащимися, которые были значительно сильнее его физически. Мать посещала родительские собрания и по первому требованию классного руководителя приходила в школу. С больным неоднократно проводились беседы по поводу успеваемости, посещаемости, поведения и общения с окружающими его детьми и взрослыми. Но результатов эти беседы приносили лишь на один-два дня, и пациент вновь замыкался в себе. В старших классах освоил компьютер, много времени проводил интернете, но социальных сетей избегал. Увлёкся панк-роком, особенно группой «сектор Газа», предпочитал одежду темного цвета. Алкоголь и ПАВ не употреблял. Друзей по-прежнему не имел, противоположным полом не интересовался, конфликтовал словесно с родителями, особенно с матерью,

требовал не лезть в его дела. В связи с этим с 14 лет проживал у бабушки и деда по линии отца, которые не вмешивались в его жизнь, выделили отдельную комнату, кормили его, обслуживали в бытовом отношении. Несколько раз в возрасте 14-15 лет подвергался нападению группы подростков, которые отбирали у него деньги. Настроение в этот период было сниженным, заявлял о бессмысленности жизни, о том, что все люди все равно умирают, пропускал занятия в школе, подолгу слушал мрачную музыку, предпочитая Янку Дягилеву, «Гражданскую Оборону», «Сплин» и т.д. На улице чувствовал угрозу от сверстников, боялся новых нападений, предполагал, что одноклассники к нему негативно настроены и, поэтому, подговорили других ребят их района на него напасть, чувствовал вокруг себя «заговор», был подозрителен, без особых причин старался не выходить из дома. Такое состояние продолжалось около года и постепенно обошлось, к врачам не обращался. Почувствовал, что стал относиться ко всему «проще», перестал волноваться о своей будущей жизни, взаимоотношениях с близкими, стал равнодушнее ко всему происходящему с ним, что оценивал, как позитивные изменения. После окончания 9-ти классов по инициативе матери, выполняя ее желание, поступил в профессиональный лицей, где учился без интереса, формально общался с другими учащимися, однако занятий не пропускал, задания преподавателей выполнял. Получил специальность «каменщик, монтажник, сварщик» в 2010 году. В том же году был призван на срочную военную службу, которую проходил в пожарной роте ВВС. Служба прошла ровно, оставался замкнутым, одиноким, однако был исполнительным, дисциплину не нарушал, конфликтов с другими военнослужащими не было. Демобилизовался на общих основаниях в 2011 году (19 лет). Проживал с бабушкой и дедушкой по линии матери до февраля 2014 года. Устроился на работу оператором пульта управления на металлургический комбинат. С работой справлялся, свободное время проводил дома: смотрел фильмы, читал различные книги и статьи в интернете, в основном на темы психологии общения. В это время познакомился с девушкой, несколько месяцев встречался с ней, вступил в интимные отношения. Через год начал замечать недоброжелательное к себе отношение со стороны сослуживцев и

начальства, понял, что руководство не вполне адекватно оценивает его труд: загружает сверхурочными, а платит меньше чем другим. Видел, что сотрудники к нему недоброжелательно относятся: о чем-то говорят за спиной, замолкают при его приближении, при этом смеются. Решил уволиться с работы, несмотря на угрозы администрации остаться. Прекратил встречаться с девушкой, заподозрив ее в неискренности, в возможных изменах. Устроился на стройку на малоквалифицированную должность, но, вскоре, и там почувствовал недоброжелательное отношение со стороны коллектива. В дальнейшем сменил несколько мест работы (рабочий металлобазы, продавец вещевого рынка), однако и оттуда быстро увольнялся по тем же причинам. Считал, что ему завидуют по причине его принципиальности, независимости, наличия своего мнения по любому вопросу, самодостаточности. В 2013 году практически не работал, жил на иждивении родственников, день проводил сидя за компьютером, «изучал психологию межличностных отношений». Бурно реагировал на призывы матери устроиться на работу, нецензурно бранился, заявлял, что она его не понимает, он должен сначала решить «важные вопросы». В ведении домашнего хозяйства бабушке и деду не помогал, был неряшлив. Когда изредка все же устраивался на работу, всю зарплату забирал себе, тратил ее на одежду и дорогие гаджеты. С осени 2013 года (21 год) понял, что его неудачи в налаживании взаимоотношений с сотрудниками на прежних местах работы связаны с одноклассниками, которые, в качестве мести за его высокомерие, настроили против больного весь город. На улицах стал видеть слезку, странных людей, идущих следом, автомобили, проезжающие рядом. Полагал, что и силовые структуры могут быть вовлечены в заговор против него. Испытывал страх за свою жизнь, редко выходил из дома. Решил, в целях самообороны, завести себе собаку бойцовой породы, несмотря на протесты бабушки и деда, с которыми проживал. Гулял с собакой, уделял ей много внимания, кормил дорогим кормом, старался выходить на улицу только с ней, почувствовал на время себя в безопасности. Собака была агрессивна к близким, мать больного поселила его в имевшуюся отдельную квартиру, которую ранее сдавала. По настоянию матери, в начале 2014 года больной стал работать на

конвейере шинного завода. Сразу же почувствовал там недоброжелательное отношение к себе, слезку со стороны сотрудников, «заговор». Избегал общения. Держался в стороне, каждое критическое высказывание воспринимал как намек на расправу с ним. Уволился с завода по собственному желанию. В дальнейшем на работу не устраивался, жил одиноко, из дома выходил только с собакой, выгуливал её. Мать ежедневно навещала больного, приносила еду, прибирала квартиру. Уговаривала больного устроиться на работу, упрекала в иждивенчестве, в трате больших денег на интернет. Злился на мать, кричал на нее, требовал приходить только после предупреждения, не открывать дверь своим ключом, что последняя игнорировала. О своих переживаниях ей ничего не рассказывал. С марта 2014 года больной стал хуже спать, снизился аппетит, усилились тревога и страх. Чувствовал, что «кольцо сжимается». Принес домой от бабки и деда гантели с целью обороны от преследователей. Стал слышать, как соседи его обсуждают, говорят о планах его устранения. Чувствовал, что на него действуют каким-то «дурманом», парализуют волю. Конфликты с матерью, во время ее приходов, стали более бурными: кричал, топал ногами. С мая понял, что к нему приходит женщина, только похожая на мать, вероятно, связанная с преследователями. Чувствовал от нее негативное энергетическое воздействие, гипноз, видел странный взгляд. В одни дни казалось, что мать настоящая, в другие – нет. 17.06.2014 г. после очередной ссоры с матерью, нанес последней несколько ударов гантелями по голове, в результате чего она скончалась. После больной взял нож и отправился в лес, где намеривался совершить самоубийство. Стал думать о том, что мысли о «подставной» матери были внушены ему преследователями. Пациент нанес себе поверхностные царапины в области предплечий и шеи. В лесу был задержан сотрудниками полиции и направлен на лечение в ОПБ г. Липецка, где находился с 17.08.2014 г. по 17.10.2014 г.

Психическое состояние при поступлении: напряжен, малодоступен, моторно и идеаторно заторможен. Выражение лица сосредоточенное, взгляд устремлен в пол, поза однообразна, голос тихий, слабомодулированный. Фон настроения снижен, ощущает «безразличие». Отвечает односложно, после

длительной паузы, часто не по существу, или отвечает на вопрос, заданный ранее. Задает нелепые встречные вопросы. Себя психически больным не считает, причины госпитализации указать не может. О себе сообщает крайне скудные сведения. Бредовых идей активно не высказывает, обманов восприятия не обнаруживает. Причины суицидального поведения объяснял так: «Чтобы не было меня, так надо...». Формально признает свой поступок «неправильным», однако высказывания эмоционально не окрашены, сожаления и раскаяния не обнаруживает.

В отделении содержался в наблюдательной палате, залеживался в постели, с окружающими не общался. Отмечал периодические неприятные ощущения и шум в голове, путаницу и наплывы мыслей, мешающие засыпанию. Заявлял, что жить ему не надо и он обязательно убьет себя, когда представится возможность, но в больнице это невозможно, т.к. здесь следят и оказывают помощь. Заявил, что в последние годы не испытывает радости и удовольствия от жизни. Причин содеянного так и не объяснил. В последующем стал несколько живее, улучшились настроение и аппетит. Себя полностью обслуживал, выходил на прогулки, встречался на свиданиях с отцом. Мышление нецеленаправленное, малопродуктивное, с соскальзываниями и паралогичными суждениями, склонностью к рассуждательству. Эмоционально однообразен, холоден, временами парадоксален. Критические и прогностические способности недостаточные.

Соматический и неврологический статус без выраженной патологии. Линейные рубцы на левом предплечье и шее.

Диагноз: Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года.

Психическое состояние при поступлении в другую психиатрическую больницу: малодоступен, двигательльно заторможен, на врача не смотрит, избегает зрительного контакта, позу во время беседы не меняет, голос тихий, монотонный, фон настроения снижен. Свое состояние характеризует как «безразличие». Ориентирован всесторонне верно. Ответы односложные, после длительной паузы, часто не по существу, нелепые по содержанию. Часто отвечает: «Не знаю, не

помню». Жалуется, что «не испытывает никакой радости», отмечает плохое настроение, т.к. до сих пор жив. Анамнестические сведения сообщает крайне формально и кратко. Отказывается объяснить причины частой смены мест работы, при этом становится напряженным и подозрительным. Причины суицидального поведения объясняет так: «мне нужно умереть...после укуса гадюки меня частично парализовало». Затрудняется охарактеризовать себя, при наводящих вопросах говорит, что он «замкнутый, спокойный». Свои отношения с родственниками оценивает как «хорошие», в то же время говорит о родных безо всякой эмоциональной окраски. Заявляет, что в последнее время у него не было друзей, девушки, что он вел одинокий образ жизни. При упоминании о матери становится еще более замкнутым, молчаливым. Стереотипно повторяет, что «убил мать», не может объяснить почему это сделал. Утверждает, что конфликтов с матерью у него никогда не было. Рассказывает, что иногда перед пробуждением «видит», что он уже умер, но более подробно не данную тему не раскрывает. Обманов восприятия не обнаруживает. Активно бредовых идей не высказывает. Эмоциональные реакции невыразительные. Грубых интеллектуально-мнестических нарушений не выявлено. Себя психически больным не считает, причины госпитализации указать не может. Критика снижена.

Диагноз при поступлении: Шизофрения приступообразно-прогредиентная. Аффективно-бредовой приступ.

Психическое состояние в динамике: на фоне проводимой терапии в течение полугода состояние больного оставалось без существенных изменений. По-прежнему отмечалась недоступность в плане болезненных переживаний, сниженный фон настроения, стереотипное высказывание идей вины и суицидальных мыслей. В дальнейшем, постепенно настроение выровнялось, исчезли, имевшие место ранее эпизоды подозрительности и напряженности, больной стал доступнее, начал давать более подробные анамнестические сведения, рассказал о своих переживаниях периода психоза, об ощущениях преследования и воздействия. Признал, что эти идеи были ошибочными, но фактом психической болезни их не считал: «мало ли что в голову может прийти

человеку, живущему в одиночестве и неспособному найти общий язык с коллективом на работе». Оставался одиноким, пассивным, однообразным, жаловался на умеренно выраженное чувство пассивности и вялости, умственную утомляемость, на неспособность длительно читать книги, смотреть телепередачи, т.к. начинает болеть голова, «мысли не успевают, путаются». Отмечалась выраженная эмоциональная нивелированность, безразличие, равнодушие к чужим интересам, эгоизм. Требовалось побуждение извне для выполнения гигиенических процедур. Мышление сохраняло выявленные ранее черты нецеленаправленности, аморфности, суждения отличались витиеватостью и противоречивостью до уровня амбивалентности. Больной отличался безынициативностью, медлительностью, стереотипностью и парадоксальностью мимики и моторики. Эпизодически отмечал трудность засыпания ночью и сонливость днем. Замечал, что к вечеру устает, чувствует особенно выраженную вялость и трудность сосредоточения, «соображать трудно, в голове каша из мыслей». Режим не нарушал, был пассивным, подчиняемым, ни с кем из больных так и не подружился.

Психическое состояние на момент включения в исследование 27.10.2017 г.: двигательно спокоен, упорядочен, сидит на стуле в непринужденной позе, визуальный контакт поддерживает. Выглядит соответственно возрасту, ориентирован всесторонне правильно. Мимика маловыразительная, в беседе жесты не использует. Настроение ровное, без выраженных колебаний. Контакт доступен, на вопросы отвечает в плане заданного, кратко, односложно, выдерживает паузу в 5-7 секунд. Анамнестические сведения сообщает только по наводящим вопросам, старается скрыть негативные факты биографии. Во время разговора несколько раз стереотипно повторяет: «хватит, давайте продолжим завтра», «я устал». Предъявляет жалобы на головную боль, головокружение, усиленную потливость ладоней и стоп. Распорядок дня выполняет только по побуждению медицинского персонала, иногда требуется неоднократное повторение инструкций. Общается с окружающими только по необходимости. После обеда вял, сонлив, с нежеланием приходит на прием медикаментов.

Акцентирует внимание врачей на тот факт, что ему «днем хочется спать», а потом возникают трудности с засыпанием, сон приходит обычно ближе к полуночи, сопровождается пробуждениями. Чтением художественной литературы в настоящее время не занимается, объясняет это тем, что хочет читать лишь те книги, которые присылают родственники, «там нет насилия... жестокости», «сейчас ничего не читаю... нет желания... иногда голова болит». Дистанцию в общении соблюдает. Речь монотонная, в обычном темпе, грамматический строй речи сохранен. Расстройства восприятия отрицает, поведением на момент осмотра не обнаруживает. Бредовых идей активно не высказывает, но, к имевшим место в прошлом идеям преследования и воздействия, относится без достаточной критики. Отмечается витиеватость мышления, склонность к рассуждательству. Эмоционально холоден. Агрессивных и суицидальных тенденций не прослеживается. Пребыванием в стационаре не обеспокоен, реальных планов на будущее не строит. Периодически неохотно вовлекается в простые виды труда. Осознание психической неполноценности отсутствует. Гигиенические мероприятия выполняет по побуждению и под строгим контролем персонала. Оживляется лишь при обсуждении ассортимента блюд в больнице, вкусных продуктов, приносимых родственниками и, в целом, темы питания. Критика к своему состоянию и поведению отсутствует.

Проводимая терапия: кветиапин 200 мг/сут., галоперидол-деcanoат 50 мг в/м 1 раз в месяц.

Психометрическая оценка психического состояния пациента: PANSS = 62; SANS = 57; CDSS = 3; MFI-20 = 74; ВАШ-А = 18.

При первичном иммунологическом обследовании: активность ЛЭ — 152 нмоль/мин*мл; α 1-ПИ — 48,7 ИЕ/мл).

Анализ наблюдения

Заболевание развилось у личности с выраженными сензитивно-шизоидными чертами, значительно влиявшими на социальную адаптацию: аутизмом, аутистическим фантазированием и играми, впечатлительностью, ранимостью, нарушением взаимодействия со сверстниками и, связанной с этим,

конфликтностью. Учитывая выраженность аутистических черт, нельзя исключить детское начало болезни.

В возрасте 14 лет больной перенес аутохтонное, сложное по структуре депрессивно-бредовое состояние, в структуре которого имело место сверхценное мировоззрение экзистенциального содержания и бредовые идеи отношения, тесно связанные с реальным конфликтом в классе, с тенденцией к определенной систематизации. Состояние обошлось без лечения, не сопровождалось грубыми расстройствами поведения, однако привело к характерологическому сдвигу со снижением эмоциональности и сензитивности, что фиксировалось самим пациентом. В связи с этим, данный приступ болезни может быть квалифицирован как шуб.

После длительной ремиссии с относительно удовлетворительной социальной адаптацией (трудоустройство, начало личной жизни), с 20 лет постепенно развивается второй, более тяжелый приступ. Ему предшествует этап периодически возникающих бредовых идей отношения и ревности интерпретативного характера, которые приводят к трудовой дезадаптации и утрате личных привязанностей. В дальнейшем присоединяются эпизоды бреда преследования и инсценировки, психические автоматизмы, бредовое поведение. По бредовым мотивам больной совершает убийство матери, после чего развивается постпсихотическая депрессия, а в последующем – ремиссия с астенической симптоматикой на фоне выраженных изменений личности по эндогенному типу (астено-негативный тип), при очевидной полной редукции аффективных и бредовых расстройств. Появление ранее не свойственной астенической симптоматики и нарастание имевшейся негативной, позволяет и второй приступ расценивать в качестве шуба. Таким образом, прогрессивность заболевания проявляется как в нарастании личностных изменений, так и утяжелении позитивных расстройств от приступа к приступу.

Данное клиническое наблюдение с очевидностью иллюстрирует состояние терапевтической ремиссии при приступообразно – прогрессивной шизофрении, где собственно астеническая симптоматика проявляется отчетливым рядом

нарушений: недостаточным, поверхностным осмыслением заданий, недостаточной умственной продуктивностью. После даже незначительных интеллектуальных нагрузок на передний план в статусе выступают выраженные нарушения мышления – витиеватость мышления, склонность к рассуждательству. Ощущение постоянной усталости, переутомления не проходят даже после длительного периода отдыха. Несмотря на то, что пациент выглядел вялым, опустошенным, депримированным, он не жаловался на пониженное настроение. Астенические симптомы носили стойкий и монотонный характер и не зависели от времени года. Симптомы психической астении явно преобладали над признаками физического утомления. В клинической картине обращали на себя внимание также негативные расстройства различной степени выраженности в виде редукции энергетического потенциала, эмоциональной нивелировки с рациональной оценкой окружающего, нарастающего аутизма, апатии. Проанализированные воспалительные маркеры указывают на отсутствие активности текущего патологического процесса в головном мозге, показывают преимущественно активацию медиаторного звена с недостаточной или сниженной активностью эффекторного звена воспалительного ответа, что свойственно также состоянию полной терапевтической ремиссии.

ГЛАВА 5

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РЕМИССИИ ПРИСТУПООБРАЗНО-ПРОГРЕДИЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

В настоящее время среди исследователей наблюдается повышенный интерес к проблеме терапии астенической симптоматики, возникающей на разных этапах эндогенного процесса и, в частности, в ремиссиях при шизофрении. С одной стороны, на фармацевтическом рынке имеется большой перечень препаратов, рекомендуемый для лечения астении, а с другой – имеет место тенденция игнорировать астению в клинической практике как отдельную проблему и самостоятельную мишень для терапии [Дробижев М.Ю. с соавт., 2017]. В тоже время, разнообразие лечебных методик и подходов свидетельствует об отсутствии четких терапевтических стратегий и достижений в данной области, что связано, в первую очередь, с недостаточной изученностью биологических основ этих состояний.

Разработка патогенетически обоснованных схем терапии психических расстройств на основе иммунологических подходов, является перспективным направлением в области оптимизации лечения психических заболеваний [Лобачева О.А., 2010; Ветлугина Т.П. с соавт., 2010, 2013, 2017].

Результаты иммунологического обследования, описанные в IV главе, показывают, что у пациентов с астеническими расстройствами в ремиссиях шизофрении наблюдается нарушение соотношения в протеазно-ингибиторной системе. Аффективно-астенический тип характеризовался умеренной активацией как $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), так и протеолитического фермента лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Негативно-астенический тип характеризовался выраженной активацией $\alpha 1$ -ПИ и «недостаточной» активностью ЛЭ по сравнению с контролем и аффективно-астенической группой ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Выявленные патогенетические закономерности послужили основой для проведения фармакотерапевтического исследования с использованием

иммуотропного препарата γ -D-глутамил-триптофана в комплексной терапии астенических расстройств в ремиссиях у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией и анализом динамики клинических и иммунологических показателей в ходе проведенного лечения.

Механизм действия данного препарата основан на стимуляции клеточного и гуморального иммунитета, усилении дифференцировки и пролиферации предшественников Т-ЛФ, стимуляции продукции ИЛ-2, увеличении экспрессии рецепторов ИЛ-2, а также на нормализации функционально-метаболической активности нейтрофилов, что объясняет выбор указанного лекарственного средства для проведения аугментации психотропной терапии.

γ -D-глутамил-триптофан оказывает нормализующее действие на активационные процессы в ядре нейтрофилов здоровых лиц в ранние сроки после их стимуляции липосахаридом в системе *in vitro*. Этот механизм рассматривается в качестве одного из возможных путей, посредством которого реализуются иммуномодулирующие эффекты исследуемого пептида на функционирование нейтрофилов в условиях патологического процесса [Нестерова И.В. с соавт., 2007]. Вследствие того, что нарушение функции нейтрофилов (как ее недостаточность, так и чрезмерная активация) является важным патогенетическим звеном развития многих заболеваний, выбор препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью, является основанием для их использования в терапии астенических расстройств (официальную инструкцию к применению γ -D-глутамил-триптофан см. в приложении, стр. 151).

Для того чтобы объективно оценить эффективность и безопасность фармакологических препаратов, все современные клинические исследования, как правило, проводятся с использованием плацебо-контроля. Необходимо отметить, что эффект плацебо имеет сложный психобиологический механизм, реализующийся посредством ожидания и классического кондиционирования [Kelley J.M. et al., 2012; Colagiuri V. et al., 2015]. По данным некоторых исследователей [Hall K.T. et al., 2015], плацебо способно, активируя нейротрансмиттерные системы мозга (дофаминергическую, опиодную,

серотонинергическую), вызывать так называемый «мобилизационный эффект» - активацию иммунной системы и мобилизацию защитных сил организма.

Особый интерес представляет изучение плацебо-эффекта в терапии астенических состояний у больных шизофренией. Это связано с тем, что, во-первых, астения при шизофрении имеет свои особенности, ее клинические проявления коррелируют с прогрессивностью эндогенного процесса, а во-вторых, с тем, что данные нарушения тесно связаны с ипохондрическими, истерическими и аффективными расстройствами, что еще более осложняет решение вопросов терапии подобных состояний, которые отличаются резистентностью. Эффективность назначения плацебо больным шизофренией, по данным разных авторов, варьирует от 13 до 60% [Лапин И.П., 2000; Аведисова А.С. с соавт., 2004].

Для проведения экспериментального терапевтического исследования все пациенты (n=63) с помощью простого слепого метода были рандомизированы на две группы.

В терапевтическую группу вошли 43 пациента, которым дополнительно к традиционным антипсихотическим препаратам проводили аугментацию γ -D-глутамил-триптофаном – синтетическим дипептидом тимического происхождения. В данном исследовании γ -D-ГТ вводили 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).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и психометрическим характеристикам ($p > 0,05$).

Всем пациентам проводилась терапия традиционными нейролептиками и атипичными антипсихотиками в соответствии с клиническими показаниями, которая была стабильной от двух месяцев и более. У большинства пациентов применялся галоперидол-деcanoат 50-100 мг внутримышечно 1 раз в 4 недели (52,4%; 33 чел.), также перорально использовались другие типичные нейролептики (непродолжительные формы галоперидола 5-15 мг/сут. (14,3%; 9

чел.); хлорпромазин 50-200 мг/сут. (23,8%; 15 чел.), хлорпротиксен 50-100 мг/сут. (11,1%; 7 чел.), трифлуоперазин 10-15 мг/сут., (6,3%; 4 чел.) и атипичные антипсихотики (рисперидон 4-6 мг/сут. (36,5%; 23 чел.), клозапин 50-200 мг/сут. (17,5%; 11 чел.), кветиапин 200-600 мг/сут. (20,6%; 13 чел.), арипипразол 30 мг/сут. (1,6%; 1 чел.), азенапин 20 мг/сут. (1,6%; 1 чел.)).

Динамическое клинико-психопатологическое, психометрическое (PANSS, SANS, CDSS, MFI-20, CGI, UKU) и иммунологическое обследование пациентов проводилось трижды:

1 точка – перед началом лечения γ -D-ГТ (результаты представлены в III и IV главах);

2 точка – сразу после окончания курса иммунотропной терапии (через 5 дней);

3 точка – через 30 дней после начала аугментации психотропной терапии гамма-D-глутамил-триптофаном.

Как было показано ранее, два выделенных типа астенических расстройств при шизофрении - *аффективно-астенический* и *негативно-астенический* - отличались как по клиническим, так и по иммунологическим характеристикам, поэтому оценка результатов комплексной терапии с применением иммуномодулятора и плацебо проводилась с учетом выделенных типов. В результате рандомизации, терапевтическая группа включала 14 человек аффективно-астенического типа, 29 человек негативно-астенического типа; плацебо-группа – 9 человек I типологической разновидности; 11 человек – II типологической разновидности.

У всех пациентов, включенных в исследование, как в терапевтической, так и в плацебо группе, отмечалась положительная динамика в психическом статусе сразу после курса комплексной терапии. При клинико-психопатологическом обследовании пациентов 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 всех пациентов наблюдалась редукция пре-, интра- и постсомнических расстройств, ощущения сонливости в дневное время, отмечалось улучшение настроения. Однако данный эффект в отношении всей группы был непродолжительным, и через две недели начинали появляться отличия в динамике выраженности астенических расстройств в группе больных, получавших γ -D-ГТ и группе плацебо.

На фоне аугментации традиционной психофармакотерапии γ -D-ГТ, положительная динамика в отношении астенической симптоматики становилась наиболее значительной к 30 дню. В группе плацебо темп редукции астенических расстройств после первых дней замедлялся, а в дальнейшем, данная симптоматика снова начинала нарастать, и, через 30 дней после окончания курса плацебо, выраженность астении у подавляющего большинства больных возвращалась к первоначальному уровню.

У больных получающих γ -D-глутамил-триптофаном отмечались отличия динамики состояния в зависимости от типа астенических расстройств.

В психическом статусе пациентов *аффективно-астенического типа* ($n=14$) в процессе лечения к 30-му дню от начала иммуностропной терапии: значительно уменьшилось количество жалоб астенического характера, появилось ощущение прилива сил – 42,9% (6 чел.) и прибавления энергии – 57,1% (8 чел.), повысилась мотивация к трудовой деятельности – 35,7% (5 чел.). Исчезли/стали единичными эпизоды повышенной раздражительности – 42,9 % (6 чел.), а у 28,6% больных (4 чел.) уменьшилась реакция на малозначительные внешние факторы (громкая речь других пациентов, яркий свет и прочие). У 57,1% (8 чел.) пациентов данной типологической разновидности улучшилось настроение.

Наряду с уменьшением выраженности астенических жалоб, изменения претерпевали и когнитивные расстройства: возросла умственная продуктивность – 30,0 % (3 чел.), уменьшилась заторможенность – 30,0 % (3 чел.), ускорился темп психической деятельности – 40,0 % (4 чел.), улучшилась концентрация внимания – 20,0% (2 чел.).

Динамика наиболее значимых клинических проявлений астении у пациентов аффективно-астенической группы, получавших иммуностропную терапию, представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1. Выраженность астенических расстройств на фоне комплексной терапии у пациентов аффективно-астенического типа через 30 дней после начала лечения иммуностропным препаратом

Клинические проявления	Аффективно-астенический тип (n=23)			
	γ-D-глутамил-триптофан (n=14)		Плацебо (n=9)	
	исходное количество больных с данной симптоматикой	количество больных с положительной динамикой состояния абс, %	исходное количество больных с данной симптоматикой	количество больных с положительной динамикой состояния абс, %
1. Умственная/ психическая истощаемость	8	5 62,5	2	-
2. Физическая истощаемость	13	6 46,2	9	1 11,1
3. Повышенная утомляемость	11	7 63,6	8	1 12,5
4. Чувство пассивности/вялости	4	2 50	1	-
5. Недержание аффекта	13	8 61,5	9	1 11,1
6. Оценка малозначительных событий как психотравмирующих	12	7 58,3	8	-
7. Трудность адаптации в нестандартных условиях	11	6 54,5	7	1 14,3
8. Вегетативная симптоматика	10	3 30,0	6	1 16,7
9. Расстройства сна	14	6 42,9	7	1 14,3
10. Ощущение утренней усталости и утомленности	13	8 61,5	9	1 11,1
11. Нарастание симптомов астении к вечеру	4	1 25	2	-
12. Когнитивные расстройства	10	4 40,0	5	-
13. Непереносимость физических нагрузок	14	8 57,1	8	1 12,5
14. Непереносимость умственного перенапряжения	3	1 33,3	1	-
15. Желание скрыть свое тягостное состояние от окружающих	1	-	2	-
16. Наличие сверхценных	-	-	1	-

<i>ипохондрических идей</i>				
17. Астенический ментизм	6	2 33,3	3	-
18. Непроизвольные воспоминания	2	-	2	-
19. Нарушения мышления	1	-	1	-
20. «Телесные сенсации»	10	1 10,0	7	-

Таким образом, на фоне комплексной терапии у пациентов терапевтической группы аффективно-астенического типа отмечено наиболее выраженное снижение частоты выявляемости симптомов астенического круга, по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$) по следующим пунктам: повышенная утомляемость, ощущение утренней усталости и утомленности, недержание аффекта, оценка малозначительных событий как психотравмирующих.

На фоне добавления к лечению иммуностропного препарата пациентам *негативно-астенического типа* ($n=29$), симптоматика также редуцировалась постепенно, при этом отчетливо снижалась частота предъявляемых больными жалоб, выраженность показателей психической истощаемости, физической утомляемости, вегетативных проявлений. В психическом статусе пациентов через 30 дней после начала аугментации базовой терапии наблюдалось снижение выраженности показателей психической истощаемости – 64,3% (18 чел.), физической утомляемости – 55,6% (5 чел.), чувства пассивности/вялости – 65,4% (17 чел.), ощущения утренней усталости и утомленности – 71,4% (5 чел.), вегетативных проявлений – 44,4% (3 чел.), «телесных сенсаций» - 30,0% (3 чел.), а так же отмечалось субъективное уменьшение выраженности ощущения физической усталости и утомляемости – 71,4% (5 чел.), появление чувства бодрости – 63,6% (14 чел.), повышение мотивации к выполнению работы лечебно-трудовых мастерских (ЛТМ) – 66,7% (12 чел.).

Динамика наиболее значимых клинических проявлений астении у пациентов негативно-астенической группы представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2. Выраженность астенических расстройств на фоне комплексной терапии у пациентов негативно-астенического типа через 30 дней после начала лечения иммуностропным препаратом

Клинические проявления	Негативно-астенический тип (n=40)			
	γ-D-глутамил-триптофан (n=29)		Плацебо (n=11)	
	исходное количество больных с данной симптоматикой	количество больных с положительной динамикой состояния абс, %	исходное количество больных с данной симптоматикой	количество больных с положительной динамикой состояния абс, %
1. Умственная/психическая истощаемость	28	18 64,3	11	-
2. Физическая истощаемость	9	5 55,6	7	-
3. Повышенная утомляемость	28	19 67,9	11	-
4. Чувство пассивности/вялости	27	17 65,4	10	-
5. Недержание аффекта	7	2 28,6	4	-
6. Оценка малозначительных событий как психотравмирующих	6	2 33,3	4	-
7. Трудность адаптации в нестандартных условиях	9	4 66,7	7	-
8. Вегетативная симптоматика	8	3 44,4	5	-
9. Расстройства сна	10	4 44,4	8	-
10. Ощущение утренней усталости и утомленности	7	5 71,4	4	-
11. Нарастание симптомов астении к вечеру	26	14 51,9	10	-
12. Когнитивные расстройства	19	7 36,8	11	-
13. Непереносимость физических нагрузок	3	-	4	-
14. Непереносимость умственного перенапряжения	27	14 51,9	11	-
15. Желание скрыть свое тягостное состояние от окружающих	23	13 59,1	9	-
16. Наличие сверхценных ипохондрических идей	5	-	3	-
17. Астенический ментизм	1	-	3	-
18. Непроизвольные воспоминания	1	-	1	-
19. Нарушения мышления	7	-	6	-
20. «Телесные сенсации»	10	3 30,0	6	-

Таким образом, на фоне комплексной терапии у пациентов терапевтической группы негативно-астенического типа отмечено наиболее выраженное снижение частоты выявляемости симптомов астенического круга, по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$) по следующим пунктам: умственная/психическая истощаемость, повышенная утомляемость, чувство пассивности/вялости, ощущение утренней усталости и утомленности, недержание, трудность адаптации в нестандартных условиях.

Со стороны пациентов терапевтической группы имели место обращения (27,9%; 12 чел.) с просьбой повторить курс иммуностропной терапии, с целью «закрепить улучшение состояния».

Психометрическая оценка психического состояния пациентов терапевтической и плацебо групп до и через 30 дней после лечения представлена в таблицах 5.3., 5.4.

Таблица 5.3. Психометрическая оценка психического состояния пациентов с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении в терапевтической группе ($M \pm SD$)

Название психометрических шкал	Терапевтическая группа					
	аффективно - астенический тип (n=14)		Статистические различия	негативно-астенический тип (n=29)		Статистические различия
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
PANSS	81,6±16,4	65,6±10,4	<0,001*	61,6±4,4	53,1±4,8	<0,001*
SANSS	51,3±18,0	50,4±17,2	0,182	64,6±8,1	64,3±7,8	0,088
CDSS	8,5±0,9	6,7±1,4	<0,001*	3,0±0,9	2,8±0,8	0,096
MFI-20	62,6±7,7	53,6±8,5	<0,001*	73,4±4,1	56,7±8,7	<0,001*
ВАШ - А	16,8±2,2	12,0±2,5	<0,001*	16,7±2,2	10,6±2,0	<0,001*

Примечание. * – статистически значимые различия

Таблица 5.4. Психометрическая оценка психического состояния пациентов с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении в плацебо-группе (M±SD)

Название психометрических шкал	Плацебо группа					
	аффективно - астенический тип (n=9)		Статистические различия	негативно-астенический тип (n=11)		Статистические различия
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
PANSS	80,1±9,8	78,0±6,2	0,18	63,3±3,6	60,5±2,2	0,061
SANSS	49,8±8,0	50,2±8,4	0,580	61,2±6,9	60,9±6,6	0,340
CDSS	8,1±1,2	7,8±1,2	0,080	3,6±1,7	3,4±1,4	0,720
MFI-20	61,2±6,9	60,0±5,4	0,102	71,2±5,4	70,2±6,9	0,145
ВАШ - А	16,6±1,4	15,7±0,9	0,121	16,9±2,1	15,9±2,9	0,058

Примечание. * – статистически значимые различия

Психометрические показатели, приведенные в таблицах 5.3., 5.4. показывают, что на фоне аугментации базовой терапии иммунотропным препаратом отмечалась статистически достоверная редукция психопатологической симптоматики по шкале PANSS в двух типологических разновидностях ($p < 0,001$). В терапевтической группе фиксировали более значимую регрессию астенической симптоматики по шкале MFI-20 ($p < 0,001$), а также снижение общего балла по ВАШ-А ($p < 0,001$) у пациентов с негативно-астеническим типом расстройств по сравнению с аффективно-астенической группой.

Таким образом, можно констатировать, что аугментация базисной антипсихотической терапии у больных с астенической симптоматикой в ремиссии шизофрении позволила достичь более значительной редукции основных симптомов эндогенной астении у больных негативно-астенического типа, чем у пациентов аффективно-астенической типологической разновидности.

Оценка состояния пациентов аффективно-астенического типа терапевтической группы по шкале CGI показала, что до начала исследования (CGI-S) тяжесть симптоматики у 50,0% больных (7 чел.) оценивалась как

«значительно выраженная», у 35,7% (5 чел.) – как «умеренно выраженная», у 14,3% (2 чел.) – как «слабо выраженная». При первичном обследовании, группы плацебо тяжесть психопатологической симптоматики у 22,2% (2 чел.) интерпретировалась как «значительно выраженная», у 66,7% (6 чел.) – как «умеренно выраженная», у 11,1% (1 чел.) – 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 (22 чел.), «умеренно выраженная» 20,7% пациентов (6 чел.), «слабо выраженная» – 3,4% (1 чел.), а в группе плацебо – у 22,2% больных (2 чел.) «значительно выраженная», 66,7% (6 чел.) – «умеренно выраженная», 11,1% (1 чел.) – «слабо выраженная».

Сразу после курса комплексной терапии (через 5 дней) наблюдалась положительная динамика в психическом статусе пациентов терапевтической и плацебо групп. В терапевтической группе у пациентов аффективно-астенической типологической разновидности отмечалось «незначительное улучшение» – у 42,9% (6 чел.), негативно-астенического типа – «незначительное улучшение» в 37,9% случаев (11 чел.). Согласно данным шкалы CGI-I, в группе плацебо у пациентов I типа эндогенной астении – «значительное улучшение» имело место у 22,2% пациентов (2 чел.), «незначительное улучшение» – 44,4% (4 чел.); у больных II типа – 36,4% пациентов (4 чел.) отмечали «незначительное улучшение». Ухудшения клинического состояния ни у одного больного выявлено не было.

Оценка состояния пациентов аффективно-астенического типа через 30 дней после начала курса иммуностропной терапии по шкале CGI-I: «очень значительное улучшение» в 7,1% случаев (1 чел.), «значительное улучшение» – у 28,6% пациентов (4 чел.), «незначительное улучшение» – 42,9% (6 чел.). Выраженность клинической симптоматики у 21,4% больных (3 чел.) осталась без изменений по сравнению с наблюдаемой до начала терапии. Ухудшения клинического состояния ни у одного больного выявлено не было.

Через 30 дней после начала курса иммуностропной терапии у больных негативно-астенической типологической разновидности по шкале CGI-I:

отмечалось «очень значительное улучшение» – 10,3 % (3 чел.), «значительное улучшение» – 51,8 % (15 чел.), «незначительное улучшение» – 31,0% (9 чел.). Выраженность клинической симптоматики у 6,9% больных (2 чел.) осталась без изменений по сравнению с наблюдаемой до начала терапии.

На фоне плацебо-терапии у всех больных, как I-ой, так II-ой типологической разновидности, астеническая симптоматика через 30 дней фиксировалась «без изменений по сравнению с исходным уровнем».

Таким образом, в результате проведенного рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования установлено, что препарат γ -D-ГТ достоверно, по сравнению с плацебо, способствует редукции клинических проявлений астенического симптомокомплекса в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении. В таблице 5.4. представлен сравнительный анализ эффективности комплексного лечения с применением иммуностропного препарата γ -D-ГТ и плацебо – терапии.

Таблица 5.4. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения с применением иммуностропного препарата γ -D-ГТ и плацебо-терапии через 30 дней (M \pm SD)

Название психометрических шкал	аффективно - астенический тип (n=23)		Статистические различия	негативно-астенический тип (n=40)		Статистические различия
	γ -D-ГТ	плацебо		γ -D-ГТ	Плацебо	
PANSS	65,6 \pm 10,4	78,0 \pm 6,2	0,004*	53,1 \pm 4,8	60,5 \pm 2,2	<0,001*
SANSS	50,4 \pm 17,2	50,2 \pm 8,4	0,983	62,0 \pm 8,0	60,9 \pm 6,6	0,699
CDSS	6,7 \pm 1,4	7,8 \pm 1,2	0,073	2,3 \pm 1,1	3,4 \pm 1,4	0,013*
MFI-20	53,6 \pm 8,5	60,0 \pm 5,4	0,057	56,7 \pm 8,7	70,2 \pm 6,9	<0,001*
ВАШ - А	12,0 \pm 2,5	15,7 \pm 0,9	<0,001*	10,6 \pm 2,0	15,9 \pm 2,9	<0,001*

Примечание. * – статистически значимые различия

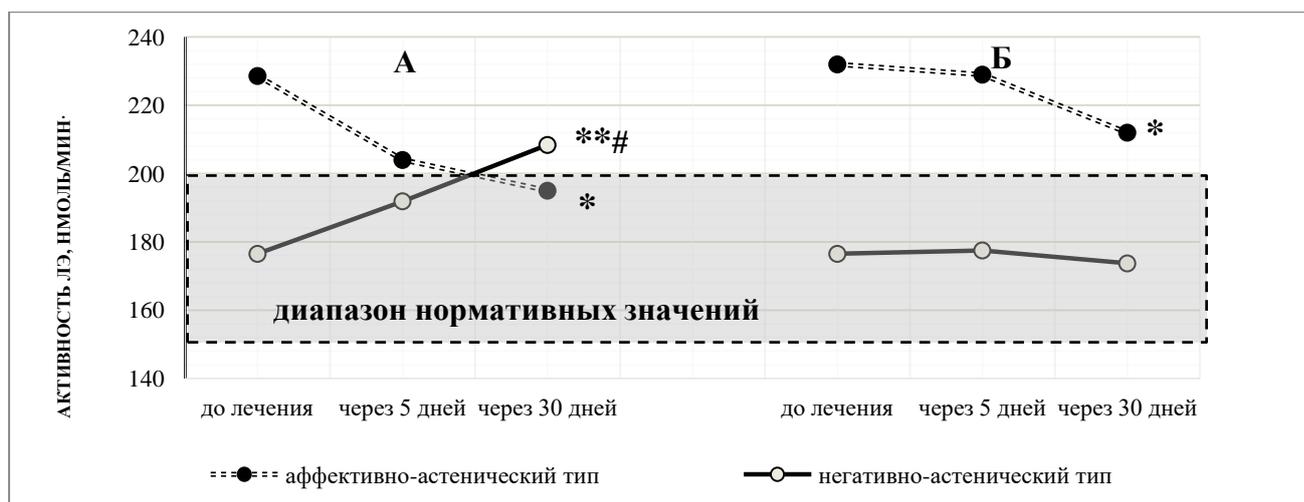
По данным таблицы 5.4. можно утверждать, что комплексная терапия астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной

шизофрении с использованием иммунотропного препарата γ -D-глутамил-триптофана позволяла в значительной мере редуцировать проявления астенического симптомокомплекса у подавляющего большинства обследованных больных, как при аффективно-астеническом, так и в негативно-астеническом типе. Однако, более значимая регрессия астенических нарушений через 30 дней после начала иммунотороной терапии, согласно шкалам MFI-20 и ВАШ-А, а также снижение общего балла по PANSS наблюдалась у пациентов негативно-астенического типа.

Все пациенты полностью завершили исследование, отказов от лечения 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 отмечалось повышение исходно сниженной активности исследуемого фермента до контрольных значений ($p < 0,01$). Активность $\alpha 1$ -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 выявлено снижение активности ЛЭ в сыворотке крови пациентов с аффективно-астеническим типом расстройств, не достигающее, однако, уровня статистической значимости ($p = 0,07$). На отдаленном этапе же назначения плацебо, наблюдалось дальнейшее снижение данного показателя, достигающее высокого уровня значимости по сравнению с соответствующими данными до начала исследования ($p < 0,05$). У пациентов с негативно-астеническим типом после окончания курса плацебо и на отдаленном этапе данного исследования достоверных изменений активности ЛЭ не наблюдалось (рис. 5.1.). Активность острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ в обеих группах в ходе плацебо-терапии оставалась без существенных изменений.



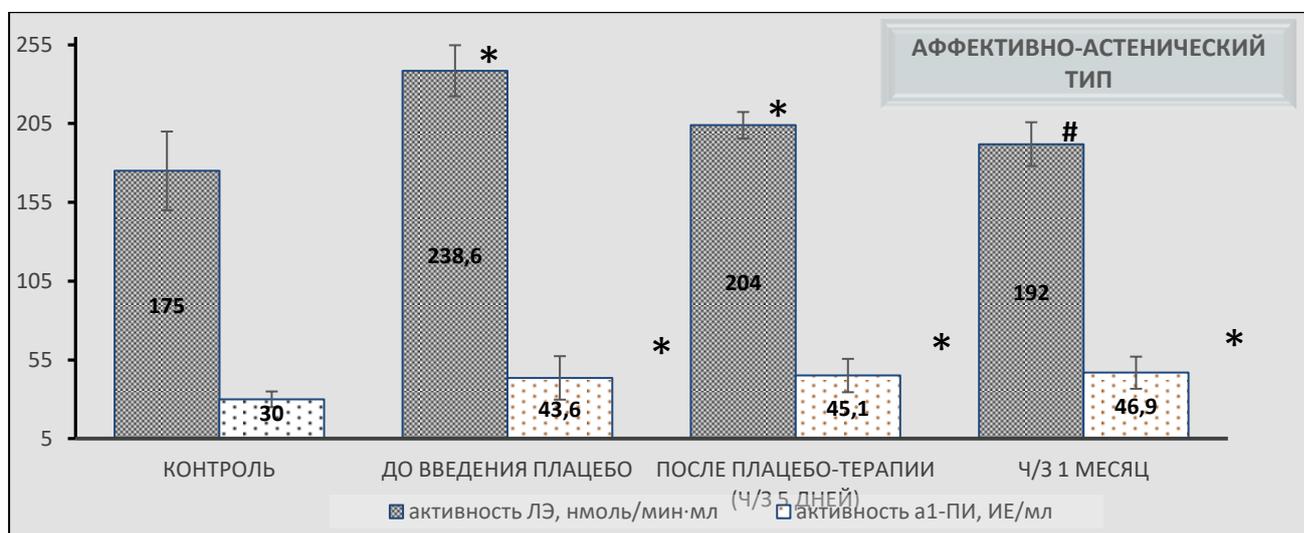
Примечание.

* и ** - значимость различий между показателем до и после лечения ($p < 0,05$ и $p < 0,01$);

- между группами ($p < 0,01$)

Рисунок 5.1. Динамика активности лейкоцитарной эластазы сыворотки крови в терапевтической группе (А) и группе плацебо (Б) в ходе терапии

Результаты иммунологического обследования пациентов выделенных типов эндогенной астении и контрольной группы представлены на рисунке 5.2., 5.3.

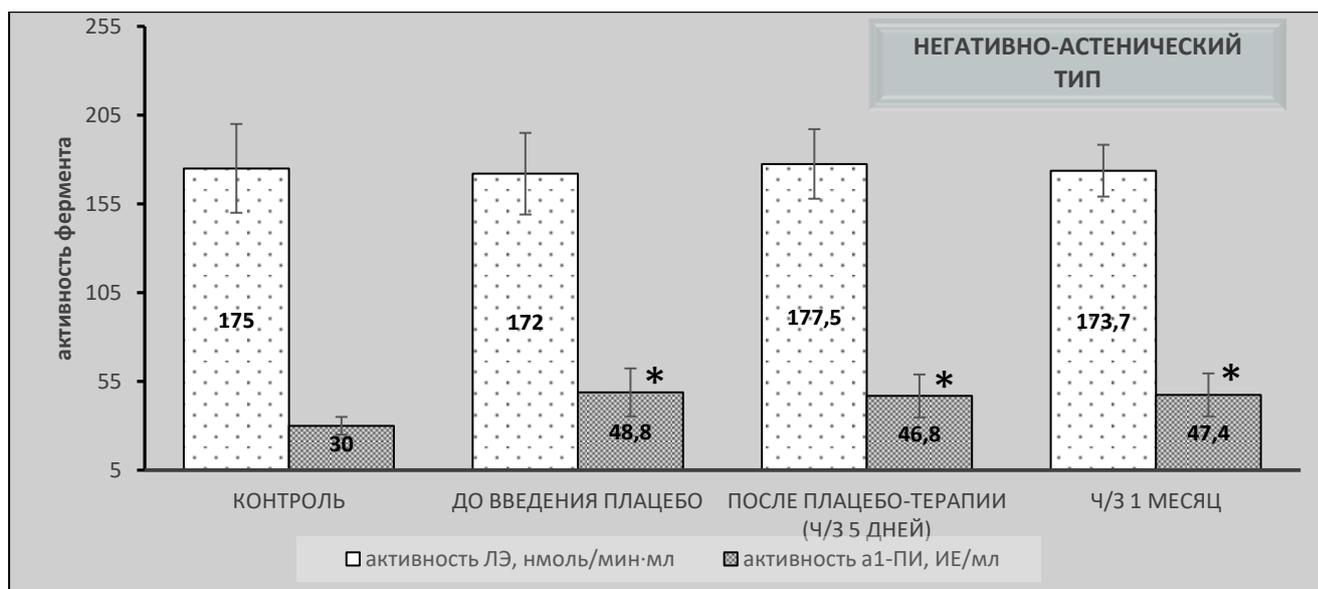


Примечание.

* - достоверное отличие от контроля

- достоверное отличие от соответствующего показателя до лечения

Рисунок 5.2. Динамика иммунологических показателей (активности ЛЭ и α1-ПИ) пациентов аффективно-астенической типологической разновидности на фоне плацебо-терапии



Примечание: * - достоверное отличие от контроля

Рисунок 5.3. Динамика иммунологических показателей (активности ЛЭ и α1-ПИ) пациентов негативно-астенической типологической разновидности на фоне плацебо-терапии

Подводя итог сказанному, можно констатировать что в работе впервые был продемонстрирован тот факт, что воспалительные маркеры такие как, лейкоцитарная эластаза и острофазный белок α1-протеиназный ингибитор, характеризующие медиаторное и эффекторное звенья воспалительной реакции, имеют корреляции с психопатологическими разновидностями астенического симптомокомплекса в рамках ремиссии эндогенного процесса и взаимосвязаны с изменением клинического состояния пациентов с аффективно-астенической симптоматикой в ходе плацебо-терапии.

Таким образом, в ходе настоящего исследования впервые установлено, что комплексная терапия астенических расстройств с использованием иммуностропного препарата у больных в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении способствует редукции астенической симптоматики у пациентов двух выделенных типологических групп – аффективно-астенической и негативно-астенической, что подтверждается сравнением с плацебо. Наиболее значимый терапевтический эффект наблюдается в группе больных с негативно-астеническим типом расстройств.

Иммунологические особенности, и в частности, нарушение соотношения в протеазно-ингибиторной системе, у пациентов с проявлениями астенических расстройств в ремиссии шизофрении, являются подтверждением их выявленной клинической гетерогенности, разделения на негативно-астенический и аффективно-астенический типы, а также определяют различную эффективность аугментации базовой антипсихотической терапии иммуотропным препаратом.

В ходе проведенного исследования выявлено значимое влияние γ -D-глутамил-триптофана на активность ЛЭ, заключающееся в относительной нормализации данного показателя у пациентов обеих типологических разновидностей эндогенной астении и, наиболее ярко проявляющееся через месяц после начала терапии иммуномодулятором. Аугментация иммуотропным препаратом стандартной антипсихотической терапии оказалась более эффективной для пациентов с недостаточной протеазной активностью, характерной для эндогенной астении с преобладанием в клинической картине негативных расстройств (негативно-астенический тип). Постепенное нарастание терапевтического эффекта к 30-му дню после проведенного курса γ -D-глутамил-триптофана у пациентов обеих выделенных типологических разновидностей астении в ремиссии шизофрении, предположительно, может объясняться мобилизацией иммунных механизмов с восстановлением нарушенной функционально-метаболической активности нейтрофилов, а также с вероятным потенцированием действия типичных и атипичных антипсихотиков.

Кроме того, в данной работе подтверждено влияние эффекта плацебо на редукцию астенической симптоматики у больных шизофренией в ремиссии. Выявлено значительно большее (хотя и недолгосрочное) влияние плацебо-эффекта на симптоматику у пациентов с аффективно-астеническим типом, что согласуется с данными других исследователей [Kelley J.M. et al., 2012].

Таким образом, результаты проведенного клинико-иммунологического исследования позволяют рекомендовать аугментацию комплексной терапии астенических расстройств у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в состоянии ремиссии иммуотропным препаратом γ -D-глутамил-

триптофаном для повышения эффективности лечения данного контингента больных. При этом установлено, что нормализация иммунологических показателей находится в тесной взаимосвязи с клиническим эффектом препарата. В качестве предиктора наибольшей эффективности сочетанного лечения астенических расстройств в ремиссии шизофрении с применением γ -D-глутамил-триптофана может служить недостаточная функциональная активность нейтрофилов, определяемая по активности ЛЭ. Полученные результаты могут расцениваться в качестве нового, перспективного подхода к решению проблемы повышения эффективности терапии астенических расстройств при шизофрении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения астенических расстройств определяется как их социальной значимостью и возрастающей распространенностью, так и тем положением, что астенические симптомы являются наименее специфичными, «базовыми» по отношению к любым психическим нарушениями и входят в структуру самых разнообразных психопатологических симптомокомплексов [Тиганов А.С., 2012]. До настоящего времени дискуссионным остается вопрос о роли астении в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра [Смулевич А.Б. с соавт., 2019].

В то же время, обращает на себя внимание отсутствие четких дифференциально-диагностических критериев астенических расстройств в современных систематиках и классификациях психических заболеваний, что существенно затрудняет их адекватную квалификацию, а также правильную прогностическую оценку и лечение [Дюкова Г.М., 2007; Тяглова И.А., 2010; Лебедев М.А., 2014; Иванов С.В. с соавт., 2019; Aslangul E. et al., 2005].

Как показал анализ многочисленных исследований, астения при шизофрении носит непрерывный характер и наблюдается на различных этапах болезни [Гиляровский В.А., 1935; 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; Esser A., 1928; Huber G., 1966, 1969; Glatzel J., 1972].

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

С целью решения вышеперечисленных вопросов нами было проведено настоящее клинико-биологическое исследование по изучению астенических расстройств в ремиссии у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией

(F20.01; F20.02 по МКБ-10). Обследовано 63 больных мужского пола возрасте от 20 до 55 лет.

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; нарастание симптомов астении к вечеру; непереносимость физических нагрузок и умственного перенапряжения; желание скрыть свое тягостное состояние от окружающих; наличие сверхценных ипохондрических идей; астенический ментизм; произвольные 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%).

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, идеи самообвинения и малоценности, пассивные суицидальные мысли, признаки идеаторного торможения, отдельные проявления моторного компонента депрессии. На фоне преобладания апатии имели место кратковременные эпизоды тоскливого настроения и повышенной раздражительности.

У пациентов аффективно-астенической типологической разновидности доминировала физическая истощаемость над умственной/психической. Данная отличительная особенность подтверждалась психометрическим методом при использовании шкал MFI-20 ($p < 0,001$), ВАШ-А ($p < 0,001$). Также при I 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, собственно астенические расстройства были достаточно стойкими и лишь незначительно усиливались в периоды гипотимии, в то время как симптомы депрессии (тревога, апатия, психическая анестезия, пессимизм, ранние пробуждения) напротив имели отчетливую сезонную динамику.

Средняя балльная оценка больных по психометрическим шкалам составила: PANSS = $79,10 \pm 15,3$; SANS = $50,7 \pm 14,7$; CDSS = $8,3 \pm 1,03$; MFI-20 = $62,0 \pm 7,3$; ВАШ-А = $16,7 \pm 1,9$.

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 ($p < 0,001$), 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.

В негативно-астенической типологической разновидности наблюдалась суточная ритмика в интенсивности астении: при относительно удовлетворительном самочувствии утром, отмечалось постепенное ухудшение состояния с пиком симптоматики в вечернее время, связанное, чаще всего с интеллектуальными нагрузками.

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

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 узкого профиля, 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; кроме того, имел место болевой синдром разной степени выраженности. Несмотря на то, что пациенты выглядели недовольными, хмурыми, депримированными, никто из них не жаловался на пониженное настроение.

Средняя балльная оценка больных по психометрическим шкалам составила: PANSS = $62,4 \pm 4,8$; SANS = $62,05 \pm 8,7$; CDSS = $3,4 \pm 1,2$; MFI-20 = $72,4 \pm 4,5$; ВАШ-А = $16,8 \pm 2,1$.

Выделенные типологические разновидности статистически различались по основным 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.

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.

В аффективно-астеническом типе выявлено умеренное повышение активности как ЛЭ, так и острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,001$). Активность ЛЭ в сыворотке крови в этой разновидности больных была статистически выше, чем в негативно-астенической ($p < 0,001$). Таким образом, было показано, что аффективно-астеническая симптоматика при приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии ремиссии сопровождается активацией иммунной системы, затрагивающей как эффекторное, так и медиаторное звенья воспалительной реакции.

Для 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 негативно-астенической типологической разновидности обнаруживали преимущественно 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.

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; VanElzaker M.V. et al., 2019].

Таким образом, выявленные типы астенического симптомокомплекса характеризуются не только определенными клиническими проявлениями, 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 оценки эффективности и безопасности комплексного лечения с аугментацией базовой терапии иммунотропным препаратом было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Основную терапевтическую группу составили 43 пациента, которым проводили аугментацию психофармакотерпии иммунотопропным препаратом γ -D-глутамил-триптофаном (торговое название «Бестим»), 100 мкг в 1 мл воды для инъекций, в/м 1 раз в сутки курсом 5 дней); в группу сравнения (плацебо) вошли 20 пациентов, которым по такой же схеме применяли плацебо (1 мл воды для инъекций). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и психометрическим характеристикам ($p > 0,05$).

Всем пациентам проводилась терапия традиционными нейролептиками и атипичными антипсихотиками в соответствии с клиническими показаниями,

которая была стабильной от двух месяцев и более. У большинства пациентов применялся раствор галоперидола-деcanoата (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 (7 чел.) – «значительно выраженная», у 35,7% (5 чел.) – «умеренно выраженная», у 14,3% (2 чел.) – «слабо выраженная». В группе плацебо тяжесть психопатологической симптоматики у 22,2% (2 чел.) интерпретировалась как «значительно выраженная», у 66,7% (6 чел.) – как «умеренно выраженная», у 11,1% (1 чел.) – 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 (22 чел.); «умеренно выраженная» – 20,7% (6 чел.); «слабо выраженная» – 3,4% (1 чел.), а в группе плацебо – у 22,2% больных (2 чел.) «значительно выраженная», у 66,7% (6 чел.) – «умеренно выраженная», у 11,1% (1 чел.) – «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 постсомнических 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% (6 чел.), негативно-астенического типа – «незначительное улучшение» в 37,9% случаев (11 чел.), а в группе плацебо у пациентов I типа эндогенной астении – «значительное улучшение» имело место у 22,2% (2 чел.), «незначительное улучшение» – у 44,4 % пациентов (4 чел.); II типа – у 36,4% (4 чел.) «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. Тогда как после курса иммуностропной терапии более значимое снижение выраженности астенического симптомокомплекса отмечалась через 30 дней после начала лечения, что возможно связано с мобилизацией компенсаторных механизмов организма и потенцированием эффекта атипичных и атипичных антипсихотиков.

В психическом статусе пациентов аффективно-астенической типа ($n=14$, *терапевтическая группа*) на 30 день от начала иммуностропной терапии: значительно уменьшилось количество жалоб астенического характера, пациенты ощутили «прилив сил», повысилась мотивация к трудовой деятельности. Исчезли/стали единичными эпизоды повышенной раздражительности, уменьшилась реакция на малозначительные внешние факторы. У 57,1% (8 чел.) пациентов данной типологической группы улучшилось настроение, уменьшилась выраженность его колебаний (14,3%, 2 человек). Наряду с уменьшением объема астенических жалоб, изменения претерпевали и когнитивные расстройства (ускорился темп психической деятельности – 40,0% (4 чел.)).

Оценка состояния пациентов аффективно-астенического типа через 30 дней после начала курса иммуностропной терапии по CGI-I: «очень значительное

улучшение» у 7,1% больных (1 чел.), «значительное улучшение» – у 28,6% пациентов (4 чел.), «незначительное улучшение» – у 42,9% (6 чел.). Выраженность клинической симптоматики у 3 больных (21,4%) 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% (18 чел.), физической утомляемости – 55,6% (5 чел.), чувства пассивности/вялости – 65,4% (17 чел.), ощущения утренней усталости и утомленности – 71,4% (5 чел.), вегетативных проявлений – 44,4% (3 чел.), «телесных сенсаций» – 30,0% (3 чел.), а так же отмечалось субъективное уменьшение выраженности ощущения физической усталости и утомляемости, появление чувства бодрости, повышение мотивации к выполнению работы лечебно-трудовых мастерских (ЛТМ).

После начала курса иммуностропной (через 30 дней) у больных негативно – астенической типологической разновидности по CGI-I: «очень значительное улучшение» – 10,3% пациентов (3 чел.), «значительное улучшение» – в 51,8% случаев (15 чел.), «незначительное улучшение» – 31,0% (9 чел.). Выраженность клинической симптоматики у 6,9% больных (2 чел.) оставалась без изменений по сравнению с наблюдаемой до начала терапии.

Через 30 дней на фоне плацебо-терапии у всех больных, как I-ого, так 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 выявлено снижение активности ЛЭ в сыворотке крови пациентов с аффективно-астеническим типом расстройств, 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 показано, 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 группе больных с негативно-астеническим типом расстройств.

Выявленные особенности в протеазно-ингибиторной системе у пациентов с проявлениями астенических расстройств при шизофрении являются подтверждением их клинической гетерогенности (негативно-астенический и аффективно-астенический тип), а также определяют различную эффективность аугментации терапии иммуотропным 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, 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 иммунотропным препаратом оказалась более эффективной: наблюдаемое снижение выраженности астенических симптомов сопровождалось статистически значимым повышением исходно сниженной активности ЛЭ.

В заключении можно сказать, что полученные результаты согласуются с другими исследованиями и подтверждают наличие астенической симптоматики при шизофрении в период ремиссии [Морозов В.М., Тарасов Ю.К., 1951; Зеневич Г.В., 1964; Морозов В.М., 2008; Потапов А.В. с соавт., 2010; Цьона А.Р. с соавт., 2011]. В то же время значимым и новым является выявление неоднородности клинической картины и связи астенических расстройств с аффективной, ипохондрической и негативной симптоматикой.

Таким образом, проведенное клинико-биологическое исследование, показало, что для астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении характерна психопатологическая и патогенетическая неоднородность структуры. Это позволяет по-новому посмотреть на вопрос о взаимосвязи астенической и аффективной симптоматики, а также уточнить место астенических нарушений в структуре негативных расстройств. В тоже время, изменения в показателях воспалительных маркеров (ЛЭ, α 1-ПИ), полученные в результате данного исследования, подтверждают предположение о том, что астения является синдромом «иммунной дисфункции». Выявленные изменения в нейробиологических показателях (недостаточная функциональная активность нейтрофилов) подтверждает гетерогенность выделенных типов эндогенной астении и могут служить одним из критериев прогноза эффективности комплексной терапии астенических расстройств при

шизофрении с помощью аугментации иммуностропным препаратом. Полученные данные могут быть использованы в дальнейших клинических и клиническо-биологических исследованиях.

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) и 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», в котором негативная процессуальная симптоматика не сочеталась с расстройствами иных регистров, и «ипохондрический», где негативные расстройства сочетались с сверхценной (небредовой) ипохондрии, при этом наблюдалось несоответствие астенических жалоб поведению больных.

3. По результатам исследования показана вовлеченность воспалительных реакций в патогенез астенических расстройств в ремиссии шизофрении и снижение 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 группой).

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

4. В качестве предиктора наибольшей эффективности комплексного лечения астенических расстройств в ремиссии шизофрении с применением гамма-D-глутамил-триптофана служит недостаточная функциональная активность нейтрофилов, определяемая по активности ЛЭ.

4.1. Аугментация базовой антипсихотической терапии иммуностропным препаратом гамма-D-глутамил триптофаном способствовала значительной редукции астенической симптоматики, как в аффективно-астенической, так и в негативно-астенической группе. При этом наиболее значимая регрессия показателей эндогенной астении по шкале MFI-20 и снижение общего балла по PANSS наблюдалась у пациентов негативно-астенического типа.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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 иммунотропного 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 иммунотропным препаратом.

5. Использованный в настоящей работе, разработанный нами глоссарий для исследования астенической симптоматики при шизофрении, может оказать существенную помощь врачам-психиатрам, работающим с данным контингентом больных, в диагностике особенностей эндогенной астенической симптоматики и выборе адекватной терапевтической тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Н.Н. Влияние Бестима и Беталейкина на эффективность вакцинации против вирусного гепатита В: специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: / Абрамова Наталья Николаевна; НИИ иммунологии ГО ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Челябинск, 2005. – 20 с.
2. Аведисова, А.С. Антиастенические препараты как средства первого выбора при астенических расстройствах / А. С. Аведисова // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 101-104.
3. Аведисова, А.С. Плацебо-эффект в психиатрии (обзор литературы) / А. С. Аведисова, В. О. Чахава, Н. В. Люпаева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 57-60.
4. Аведисова, А.С. Эффективность и переносимость препарата "сердолект" (сертиндол) при неврозоподобной шизофрении с преобладанием в клинической картине заболевания симптомов астении / А.С. Аведисова, К.О. Чахава, В.В. Ястребова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 39-44.
5. Авруцкий, Г.Я. Лечение психически больных / Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува – М.: Медицина, 1988. – 528с.
6. Активация ядра нейтрофильных гранулоцитов в клинических и экспериментальных условиях. Эффекты цитокиновой и пептидной регуляции / И.В. Нестерова, И.Н. Швыдченко, Е.В. Фомичева, С.Г. Петренко // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 156-162.
7. Ануфриев, А. К. Скрытые эндогенные депрессии (сообщение 1). / А.К. Ануфриев // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1978. – № 6. – С. 857-862.
8. Астения – симптом, синдром, болезнь / М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, Г. В. Ковров [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 1. – С. 30-38.

9. Астения в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция астенического дефекта в аспекте современных моделей негативных расстройств) / А.Б. Смулевич, Г.С. Харькова, В.М. Лобанова, Е.И. Воронова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 7-14.
10. Аутохтонные непсихотические расстройства / под ред. А. П. Коцюбинского. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 495 с.
11. Бамдас, Б.С. Астенические состояния / Б.С. Бамдас. – М.: Медгиз, 1961. – 203 с.
12. Бархатова, А.Н. Проблемы определения понятия «дефект– симптомы» при шизофрении / А. Н. Бархатова // Психиатрия. – 2014. – № 2. – С. 72-83.
13. Биологические и клиникосоциальные механизмы развития шизофрении (Итоги комплексной темы НИР ФГБУ "НИИПЗ" СО РАМН, 2009–2012 гг.) / А. В. Семке, Т. П. Ветлугина, Л. Д. Рахмазова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4. – С. 18-26.
14. Биологические свойства нового иммуномодулятора «Бестим» / А.В. Петров, Н.В. Пигарева, А.Ю. Котов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т8, №2. – С. 455.
15. Васильева, Е.Ф. Иммунная система при шизофрении / Е.Ф. Васильева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 1. – С. 21-24.
16. Ветлугина, Т. П. Иммунная система при шизофрении / Т.П. Ветлугина; Рос. акад. мед. наук. Сиб. отд-ние, Том. науч. центр, НИИ псих. здоровья. – Томск: МГП «РАСКО», 2000. – 112 с.
17. Виш, И.М. Функциональный диагноз как клиническая основа восстановительного лечения и реабилитации психически больных / И.М. Виш, В.Я. Романюк // Клинические и органические основы реабилитации психических больных. – М. – 1980г.
18. Влияние адамантилбромфениламина на параметры иммунитета и симптомы астении у пациентов с непсихотическими психическими

расстройствами / Т.П. Ветлугина, В.Б. Никитина, С.А. Сергеева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 4. – С. 468-474.

19. Влияние Ладастена на характеристики психофизиологического состояния и когнитивные функции у больных с психогенными астеническими расстройствами / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Е.С. Телешова [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – N 2. – С.14-19.

20. Влияние тимогена на иммунокомпетентные клетки больных шизофренией в клинике и эксперименте / О. А. Никифорова, Т. П. Ветлугина, А. В. Семке [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Прил. 1. – С. 54-57.

21. Внуков, В.А. О дефекте при шизофреническом процессе и об отдельных видах его / В. А. Внуков // Труды 2-го Всесоюзного съезда психиатров и невропатологов. – М., 1937. – Вып. 2. – С. 466-470.

22. Возможности лечения вегетативных, когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с астеническим синдромом при использовании препарата Рекогнан (Цитиколин) / С.А. Немкова, Д.В. Семенов, Е.А. Петрова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 7. – С. 27-34.

23. Воробьев, В.Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств): специальность 14.00.18 «Психиатрия» : дис. ... д-ра мед. наук / Воробьев Владимир Юрьевич; Акад. мед. наук СССР, НИИ клинич. психиатрии Всесоюзного науч. центра психич. здоровья. – М., 1988. – 128 с.

24. Воробьева, А.А. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия / А. А. Воробьева // Российский Медицинский Журнал. – 2009. – №20. С.1330-1334.

25. Воскресенский, В. А. О псевдоастеническом синдроме в инициальном периоде шизофрении / В.А. Воскресенский // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – Т. 84, № 1. – С. 70-74.

26. Гиляровский, В.А. Психиатрия: Руководство для врачей и студентов / В. А. Гиляровский. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Медгиз, 1954. – 520 с.
27. Гиндикин, В.Я. Соматогенные и соматоформные психические расстройства: Справочник / В.Я. Гиндикин. – М.: Триада - X, 2000. – 256 с.
28. Гомазков, О.А. Кортиксин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности / О.А. Гомазков // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8. – С. 99-104.
29. Горчакова, Л.Н. Вялотекущая шизофрения с преобладанием астенических расстройств / Л.Н. Горчакова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, № 5. – С. 76-82.
30. Горчакова, Л.Н. Вялотекущая шизофрения с преобладанием астенических расстройств: специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Горчакова Людмила Николаевна; Акад. мед. наук СССР, Всесоюзный науч. центр психич. здоровья. – М., 1989. – 25 с.
31. Гусев, В.В. Современные подходы к терапии астенического синдрома / В.В. Гусев, О.А. Львова // Consilium medicum. — 2013. —Т. 15, № 2. – С. 60-64.
32. Данилов, Д.С. Современные психофармакотерапевтические подходы к коррекции негативных расстройств у больных шизофренией / Д.С. Данилов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2014. – № 3. – С. 69-79.
33. Доценко, В.Л. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным альфа1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом / В.Л. Доценко, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая // Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40, № 3. – С. 20-25.
34. Дробижев, М.Ю. Лечение астении. Можно ли предложить что-то новое? / М.Ю. Дробижев, А.В. Федотова, С.В. Кикта // Русский Медицинский Журнал. – 2017. – Т. 25, № 9. – С. 671-676.

35. Дубницкая, Э.Б. К вопросу об антидепрессивных свойствах Ладастена (пилотное исследование) / Э.Б. Дубницкая, Д.Ф. Пушкарев // Психические расстройства в общей медицине. – 2010. – № 3. – С.34-38.
36. Дюкова, Г. М. Астения: критерии диагностики и лечения / Г. М. Дюкова // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 11. – С. 9-13.
37. Завилянская, Л.И. Типология и клиническая характеристика астенических состояний: специальность 14.00.18 «Психиатрия» : дис. ... канд. мед. наук / Завилянская Лора Израилевна; Киев. мед. ин-т им. А. А. Богомольца. – Киев, 1966. – 271 с.
38. Зеневич, Г.В. Ремиссии при шизофрении / Г.В. Зеневич. – Л.: Медицина, 1964. – 216 с.
39. Зиновьев, П.М. Об астенических синдромах / П. М. Зиновьев // 50 лет психиатрической клинике им. С. С. Корсакова / Первый Моск. мед. ин-т; под ред. М. О. Гуревича, А. О. Эделынтейна. – М., 1940. – С. 90-98.
40. Зурочка, В.А. Изучение влияния иммуномодулятора "Бестим" на активность иммунокомпетентных клеток *in vitro* и течение экспериментальной стафилококковой инфекции: специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: / Зурочка Владимир Александрович; НИИ иммунологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ". – Челябинск, 2006. - 20 с.
41. Иванов, М.В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия / М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов; С.–Петерб. науч.-исслед. психоневрологический ин-т им. В.М. Бехтерева. – СПб.: Европейский Дом, 2008. – 286 с. – (Серия: Современная психоневрология: СНГ).
42. Иммунная система при юношеской шизофрении в момент первой манифестации заболевания / Г.И. Коляскина, О.С. Брусов, Т.П. Секирина [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – Т.48, № 1. – С. 22-26.

43. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии / Т.П. Ключник, Т.М. Сиряченко, З.В. Сарманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 4. – С. 55-58.
44. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов / Т.П. Ключник, С.А. Зозуля, Л.В. Андросова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 37-41.
45. Иммуномодулирующая терапия в лечении труднокурабельных больных шизофренией / О.А. Никифорова, Т. П. Ветлугина, А. В. Семке [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2000. – № 3. – С. 92-94.
46. Использование иммуномодулятора тимогена в комплексном лечении больных шизофренией, резистентных к психофармакотерапии / О.А. Васильева, Г.В. Логвинович, О.А. Никифорова [и др.] // Бюллетень Томского научного центра СО РАМН. – Томск, 1994. – Вып. 5. – С. 65-72.
47. Канаева, Л.С. Перспективы применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами / Л.С. Канаева, Т.И. Вазагаева, В.В. Ястребова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 6. – С.34-39.
48. Каплинский, М.З. Постановка вопроса о роли астении в течении шизофренического процесса / М.З. Каплинский // Труды института им. П. Б. Ганнушкина. – 1936. – Вып. 1. – С. 229-236.
49. Карвасарский, Б.Д. Неврозы / Б.Д. Карвасарский. – 2-е изд., переработ. и доп. – М.: Медицина, 1990. — 576 с.
50. Кинкулькина, М.А. Лечение депрессий, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психотического состояния / М.А. Кинкулькина // Российский психиатрический журнал. – 2007. – № 3. – С. 64-68.
51. Клинические и патопсихологические аспекты формирования негативных личностных изменений в ремиссии при приступообразной шизофрении при лечении нейролептиками разных поколений / Г. П. Пантелеева, И.В. Олейчик, Л.И. Абрамова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11-2. – С. 62-69.

52. Ключник, Т.П. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний / Т.П. Ключник // Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / А.С. Бойко, Н.А. Бохан, В.Н. Бунева [и др.]; ред. Н.А. Бохан, С.А. Иванова. – Новосибирск: Сиб. отд-ние РАН, 2017. – С. 34-46.

53. Ковалев, Ю.Н. Применение новой схемы лечения (таваник+бестим) у мужчин с хроническими уретритами, простатитами и уретропростатитами хламидийной этиологии / Ю.Н. Ковалев, А.В. Корнеев, О.Р. Зиганшин, М.А. Захарова // Актуальные вопросы дерматовенерологии: тез. регион. науч.-практ. конф. дерматовенерологов. – Челябинск, 2003. – С. 27-29.

54. Ковалевская, К.Б. Когнитивные нарушения при соматогенной астении: эффективность Ладастена / К.Б. Ковалевская, Д.Ю. Вельтищев // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 84-88.

55. Коляскина, Г.И. Иммунология шизофрении. Современные проблемы и перспективы: (Обзор) / Г.И. Коляскина, Т.П. Секирина // Медицинский реферативный журнал. Психиатрия. – 1990. – № 3. – С. 6-9.

56. Котова, О.В. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // Русский Медицинский Журнал. – 2016. – Т. 24, № 13. – С. 824-829.

57. Коцюбинский, А.П. Динамика эндогенных психических расстройств. Сообщение 1 / А.П. Коцюбинский, Н.С. Шейнина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 5-9.

58. Коцюбинский, А.П. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии (биологический, психологический, социальный и функциональный диагнозы) / А.П. Коцюбинский. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 285 с.

59. Краснов В.И. Иммунологические и клинические эффекты Т-активина при эндогенных психозах / В.И. Краснов, И.В. Домашнева, Н.К. Асанова // Взаимодействие нервной и иммунной систем. – Ростов-на-Дону, 1990. – С. 141.

60. Кузнецов, В.Н. Памяти профессора И.А. Полищука (к 105-летию со дня рождения) / В. Н. Кузнецов, П.Т. Петрюк // Психическое здоровье. – 2012. – № 2. – С. 90-98.
61. Кузнецов, В.Н. Профессор Тихон Иванович Юдин — крупнейший отечественный психиатр и бывший сабурянин (к 130-летию со дня рождения) / В.Н. Кузнецов, А.П. Петрюк, П.Т. Петрюк // Психическое здоровье. – 2009. – Т. 2. – С. 154-159.
62. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): медицинская технология / Т.П. Ключник, С.А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.]; ФГБУ "Науч. центр психического здоровья" Рос. акад. мед. наук. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Мед. информ. агентство, 2016. – 31 с.
63. Лапин, И. П. Плацебо и терапия / И. П. Лапин. – СПб. : Лань, 2000. – 224 с.
64. Лобачева, О.А. Способы иммунокоррекции в комплексной терапии больных шизофренией / О.А. Лобачева // Вестник уральской академической науки. Темат. выпуск по аллергологии и иммунологии. – 2010. – № 2/1 (29). – С. 256 – 257.
65. Лобзин, Ю.В. Эффективность применения иммунопрепарата Бестим при острой нейроинфекции хламидийного генеза / Ю.В. Лобзин, А.Л. Позняк, А. С. Симбирцев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2004. – №4. – С. 24 –26.
66. Львова, О.А. Астенические состояния: современные подходы к диагностике и лечению: (обзор литературы) / О.А. Львова, Е.А. Орлова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 3. – С. 23-28.
67. Мазо, Г.Э. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии / Г.Э. Мазо, С.Е. Горбачев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 5-14.
68. Малис, Г.Ю. Иммунобиологическая диагностика шизофрении / Г.Ю. Малис // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1957. – Т. 57, № 1. – С. 82-86.

69. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста / Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, С.А. Зозуля [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 60-64.
70. Мелехов, Д.Е. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза) / Д. Е. Мелехов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981. – Т. 81, № 1. – С. 128-138.
71. Мелехов, Д.Е. Основные типы дефектных состояний, прогноз компенсации и трудоспособности / Д.Е. Мелехов // Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. – М.: Медгиз, 1963. – Гл. IV. – С. 128-137.
72. МКБ-10: Международная классификация болезней (10-й пересмотр) // Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. – СПб.: Оверлайд., 1994. – 301с.
73. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям / С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Л.В. Андросова [и др.] // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 11-18.
74. Морозов, В.М. Клиника ремиссий при шизофрении / В.М. Морозов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 66-73.
75. Морозов, В.М. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении / В.М. Морозов, Ю.К. Тарасов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1951. – Т. 51, № 4. – С. 44-47.
76. Мороз, И.Н. Клинико – иммунологическая характеристика больных с астеническими расстройствами и обоснование применения для их лечения иммуностропных препаратов: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Мороз Ирина Николаевна; гос. науч. центре соц. и суд. психиатрии им. В. П. Сербского. – М., 2003. – 25 с.
77. Наджаров, Р.А. Клиника. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях / Р.А. Наджаров // Шизофрения: Клиника и патогенез / под общ. ред. А. В. Снежневского; Акад. мед. наук. – М.: Медицина, 1969. – С. 29-119.

78. Нартикова, В.Ф. Унифицированный метод определения активности α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина активности в сыворотке (плазме) крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 25, № 4. – С. 494-499.

79. Новикова, Л.Я. Астения – проблема современности / Л.Я. Новикова // Уральский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 22-26.

80. Овденко, М. Б. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения бестима в комплексной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин: специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Овденко Мария Борисовна; НИИ иммунологии ГОУ ВПО «Челябинская гос. мед. академия Федерал. агентства по здравоохранению и соц. развитию РФ». – Челябинск, 2006. – 20 с.

81. Олейчик И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование) / И.В. Олейчик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №2. – С. 10-18.

82. Олейчик, И.В. Синдром юношеской астенической несостоятельности / И. В. Олейчик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – Т. 98, № 2. – С. 13-19.

83. Олейчик, И.В. Эндогенные депрессии юношеского возраста (клинико – психопатологическое, клинико – катамнестическое и фармако – терапевтическое исследование: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: / Олейчик Игорь Валентинович; ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Рос. акад. мед. наук. – М., 2011. – 34 с.

84. Олейчик, И.В. Юношеские эндогенные депрессии (психопатология, типология, нозологическая оценка, лечение) / И.В. Олейчик, О.Ю. Казьмина, Г.В. Савенко [и др.] // Пособие для врачей / под ред. М.Я. Цуцукловской; М.: НЦПЗ РАМН, 2000. – 34 с.

85. Олейчик, И.В. Эндогенные депрессии в юношеском возрасте (психопатологические особенности, типологическая дифференциация,

нозологическая оценка, вопросы терапии) / И.В. Олейчик // Научно–практический медицинский журнал Доктор. ру (неврология, психиатрия). – 2008. – № 4. – С. 64-68

86. Олейчик, И.В. Юношеские депрессии с «ювенильной астенической несостоятельностью» (психопатология, диагностика, прогноз): специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: / Олейчик Игорь Валентинович; ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Рос. акад. мед. наук. – М., 1997. – 24 с.

87. Осипов, В.П. Частное учение о душевных болезнях / В.П. Осипов // Т. П, М.- Л., 1926. - С. 146-201.

88. Особенности состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях с маниакальным и депрессивным аффектом / С.А. Зозуля, В.Г. Сиряченко, В.Г. Каледа [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 12. – С. 63-67.

89. Патогенетическое обоснование технологии иммунокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости / Т.П. Ветлугина, Т.И. Невидимова, В.Б. Никитина [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С. 7-12.

90. Петров, А.В. Изучение влияния [Г]-D-глутаминил-L-триптофана (Бестима) на дифференцировку и функциональную активность лимфоцитов: специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Петров Александр Владимирович: Науч.-исслед. ин-т эксперим. медицины Рос. Акад. Мед. наук. – СПб., 2007. – 27 с.

91. Погосян, А.М. Простая форма шизофрении, клиника и врачебно-трудовая экспертиза: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: дис. ... канд. мед. наук / Погосян А.М. – М., 1963. – 183 с.

92. Поиск предикторов эффективности антипсихотической терапии шизофрении по иммунологическим показателям сыворотки / Т.П. Ключник, Т.М. Сиряченко, О.С. Брусов, З.В. Сарманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 31-35.

93. Поплавская, О.В. Современные подходы к применению Грандаксина (Тофизопама) в терапии астенических состояний / О.В. Поплавская, Ю.В. Цыбуля // Лекарственный вестник. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 32-37.

94. Предварительные данные изучения больных шизофренией в условиях диспансера / Н.М. Жариков, В.Г. Левит, И.О. Ратнер [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1964. – № 4. – С. 596-602.

95. Применение концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови у больных с астеническими расстройствами (шизоастения) в рамках шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств / С.В. Иванов, Г.С. Харькова, А.Б. Смулевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, № 9. – С. 68-73.

96. Принципы иммунотерапии при психических расстройствах / Т. П. Ветлугина, В.Б. Никитина, О.А. Лобачева, Т.И. Невидимова // Медицинская иммунология. – 2017. – № 19. – С. 268-269.

97. Психонейроиммунотерапия при шизофрении / Т.П. Ветлугина, О. А. Лобачева, Н.Н. Найденова [и др.] // Патогенез. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 42.

98. Путилина, М. В. Особенности терапии астенических расстройств / М.В. Путилина // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – № 1. – С. 30-35.

99. Ранняя диагностика психических заболеваний / под общ. ред. В.М. Блейхера, В.М. Воронкова, Вл. Иванова. – Киев: Здоров'я, 1989. – 288 с.

100. Расстройства личности и шизофренический дефект (проблема коморбидности) / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, В.М. Лобанова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 11. – С. 4-14.

101. Ремиссии при шизофрении: результаты популяционного и фармакотерапевтического исследований / А.В. Потапов, Ю.М. Дедюрина, Ю.В. Ушаков [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 5-12.

102. Рогожникова, О.А. Динамика изменений показателей Т-системы иммунитета у больных с впервые диагностированной приступообразно-прогредиентной шизофренией в процессе лечения / О.А. Рогожникова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 10. – С. 42-45.

103. Родштат, И.В. К патогенезу астенических состояний / И. В. Родштат // Неврозы и соматические расстройства: материалы Всесоюз. науч. конф. (Ленинград, 14–17 дек. 1966 г.) / М-во здравоохранения СССР, М-во здравоохранения РСФСР, Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В. М. Бехтерева; под ред. В. Н. Мясищева [и др.]. – Л.: Изд-во Психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1966. – С. 72-74.

104. Руководство по психиатрии: в 2-х т. / под ред. А. В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – 480 с.; Т. 2. – 544 с.

105. Руководство по психиатрии: в 2-х т. Т. 1, ч. 2. Частная психиатрия / А. С. Тиганов, А. В. Снежневский, Д. Д. Орловская [и др.]; под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Разд. I: Эндогенные психические заболевания; Гл. 1: Шизофрения. – С. 407-555.

106. Сарманова, З.В. Эластазоподобная и антипротеолитическая активность сыворотки крови пациентов детского и подросткового возраста с шизофренией как предикторы эффективности психотропной терапии (в соответствии с критериями доказательной медицины): специальность 03.01.04 «Биохимия»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сарманова Зоя Викторовна; «Научный центр психического здоровья» Рос. акад. мед. наук. – М., 2012. – 26 с.

107. Связь иммунологических и нейрофизиологических показателей при активации шизофренического процесса / Т.П. Ключник, И.С. Лебедева, И.В. Щербакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 10. – С. 42-45.

108. Система интерлейкинов у больных шизофренией / Г.И. Коляскина, Л. В. Андросова, Т.П. Секирина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 2. – С. 43-47.

109. Смулевич А.Б. Новое средство в арсенале терапии астенических депрессий (опыт исследования эффективности препарата Кортексин) / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Читлова В.В. // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2012. – №4. – С. 13-17.

110. Смулевич, А.Б. Астения и коморбидные психические расстройства / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 4-7.

111. Смулевич, А.Б. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена) / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 18-26.

112. Смулевич, А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния / А.Б. Смулевич // АМН СССР. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.

113. Современный взгляд на основные патогенетические гипотезы шизофрении / Т.П. Ключник, О.С. Брусов, Г.Ш. Бурбаева, Г.И. Коляскина // Психиатрия. – 2010. – № 1. – С. 7-13.

114. Соколовская, Л.В. К дифференциальной диагностике астенических состояний / Л.В. Соколовская // Материалы шестого Всерос. съезда психиатров (Томск, 24–26 окт. 1990 г.): сб. тез. докл. – Томск, 1990. – Т. 1. – С. 255-256.

115. Соколовская, Л.В. Астения - типология, динамика (пограничные состояния и эндогенные заболевания): специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Соколовская Лариса Викторовна; Акад. мед. наук СССР, Всесоюзный науч. центр психич. зороя. – М., 1991. – 25 с.

116. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах / Т.П. Ключник, Л.В. Андросова, С.А. Зозуля [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – № 2. – С. 64-69.

117. Средства, применяемые при астенических состояниях. – Текст: электронный // VIDAL. Справочник лекарственных средств. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/16.14> (дата обращения: 24.11.2019).

118. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: разработка и валидизация / С.Н. Мосолов, А.В.Потапов, Ю.В. Ушаков [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. – 2012. – Т. 14. – С. 9-19
119. Суханов, С.А. О психастении / С.А. Суханов // Практический врач. – 1908. – Т. 33. – С. 559-560.
120. Сухарева, Г.Е. К проблеме дефектности при мягких формах шизофрении / Г.Е. Сухарева // Советская невропатология, психиатрия, психогигиена. – 1933. – Т. 2, вып. 5. – С. 24-38.
121. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах / Т. П. Ветлугина, Т.И. Невидимова, О.А. Лобачева, В. Б. Никитина. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – 172 с.
122. Тиганов, А.С. Негативные психопатологические синдромы / А.С. Тиганов // Общая психопатология: курс лекций. – 2-е изд., доп. – М.: Мед. информ. агентство, 2016. – Лекция 6. – С. 125-140.
123. Тиганов, А.С. Эндогенные психические заболевания в адаптированной для использования в Российской Федерации версии Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) / А.С. Тиганов, Г.П. Пантелеева, М.Я. Цуцульковская // Психиатрия. – 2003. – № 1. – С. 17-23.
124. Ткачева, А.Г. Бестим в комплексной терапии язвенной болезни / А.Г. Ткачева // Материалы IX российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2004. – С. 367.
125. Тювина, Н.А. Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении / Н.А. Тювина, Д.О. Магомедова, В.Д. Морозова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 24-30.
126. Тяглова, И.А. Астенический синдром в клинике эндогенных заболеваний / И.А. Тяглова // Психиатрия. – 2010. – № 1. – С. 43-47.

127. Узбеков, М.Г. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода / М. Г. Узбеков, И. Я. Гурович, С. А. Иванова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 77-94.

128. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных шизофренией и шизоаффективным психозом / С. Г. Кушнер, Г. И. Коляскина, М. Я. Цуцуйковская, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 4. – С. 64-65.

129. Фрумкин, Я.П. О «принципе соответствия» в диагностике психических заболеваний / Я.П. Фрумкин, И.Я. Завилянский // Актуальные вопросы психоневрологии : материалы конф. (Донецк, 21-22 мая 1964 г.) / отв. ред. Е. А. Щербина; М-во здравоохран. УССР, Украинский науч.-исслед. психоневрол. ин-т, Донецкая обл. психиатрич. б-ца № 1, Донецкий мед. ин-т им. А. М. Горького. – Киев: Здоров'я, 1964. – С. 11-20.

130. Харькова, Г.С. Астенические состояния в клинической психиатрии / Г. С. Харькова, А. А. Гиацинтова // Школа молодых ученых. Шизофрения: настоящее, взгляд в будущее: Материалы III Всерос. Костром. шк. молодых ученых и специалистов в обл. психич. здоровья (Кострома, 19–22 апр. 2016 г.): сб. тр. / ФГБНУ Науч. центр психич. здоровья, Рос. о-во психиатров ; ред. кол. : А. С. Тиганов, Т.П. Ключник, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова. – Кострома, 2016. – Разд. 2: Психопатология и клиника пограничных и психосоматических расстройств. – С. 104–107.

131. Харькова, Г.С. Астения в структуре негативных расстройств шизофрении / Г.С. Харькова // Психиатрия. – 2016. – № 3. – С. 84-85.

132. Харькова, Г.С. Астения в структуре шизофрении и расстройств шизофренического спектра с явлениями ипохондрии / Г.С. Харькова // Депрессия – вызов XXI века: Материалы IV Костром. Всерос. шк. молодых ученых и специалистов в обл. психич. здоровья с междунар. участием (Кострома, 17-19 апр. 2018 г.): сб. тр. / ред.: В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова, У.О. Попович. – М.: Науч. центр психич. здоровья, 2018. – Разд. 1: Психопатология и клиника эндогенных психозов и аффективных расстройств. – С. 50-54.

133. Цивилько, М.А. Неврозоподобное начало шизофрении: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Цивилько; 2-й Моск. гос. мед. ин-т им. Н. И. Пирогова. – М., 1967. – 19 с.

134. Цуцульковская, М.Я. К вопросу о дифференциации состояний так называемой юношеской психической несостоятельности / М.Я. Цуцульковская, В. А. Орлова // Материалы I съезда невропатологов, психиатров и нейрохирургов Армении (Армения, 9–11 окт. 1980 г.): сб. тр. – Ереван: Айастан, 1980. – С. 431-435.

135. Цыганков, Б.Д. Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии / Б.Д. Цыганков, С. А. Овсянников, А.Н. Ханнанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — №11. – С. 101-107.

136. Цьона, А.Р. Психопатологічна картина астеничного синдрому та порушення нейрокогнітивного функціонування при параноїдній шизофренії в стадії ремісії / А.Р. Цьона, І.Й. Влох, Ю.М. Даниленко // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19, № 2. – 71-73.

137. Шакирова, И.Н. Астения - междисциплинарная проблема / И.Н. Шакирова, Г.М. Дюкова // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 14-16.

138. Шеметова, Ю. Я. Распространение, клиника и реабилитация больных с астеническим типом ремиссии шизофрении: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: дис. ... канд. мед. наук / Шеметова Ю. Я. – Томск, 1974.

139. Шизотипические расстройства: учеб.-метод. пособие / А.П. Коцюбинский, Ю.В. Исаенко, К.А. Лукманова, А. М. Моргунова; ФГБУ С.–Петербург. науч.-исслед. психоневролог. ин-т им. В. М. Бехтерева М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – СПб.: Изд-во С.–Петербург. науч.-исслед. психоневролог. ин-та им. В. М. Бехтерева, 2015. – 107 с.

140. Штернберг, Э.Я. Хроническая прогрессирующая астения / Э.Я. Штернберг // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1961. – Т. 61, № 8. – С. 1268-1269.

141. Щербакова, И.В. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе её развития (клинико-иммунологические аспекты): специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Щербакова Ирина Валентиновна; Научный центр психического здоровья. – М., 2006. – 36 с.

142. Эволюция учения о шизофреническом дефекте / А.Б. Смулевич, Д.В. Романов, Е.И. Воронова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 9. – С. 4-14.

143. Эффективность различных доз препарата Бестим у больных инфильтративным туберкулезом легких / Г.Ю. Васильева, Г.С. Баласанянц, И.Я. Сахарова // Материалы VII Российского съезда фтизиатров (Москва, 3-5 июня 2003): сб. тез. докл. – Москва, 2003. – Разд.: Патогенетические и немедикаментозные методы лечения туберкулеза. – С. 27-29.

144. Юдин, Т.И. Шизофрения как первичный дефект-психоз / Т.И. Юдин // Труды центрального института психиатрии НКЗ РСФСР / под общ. ред. П.Б. Посвянского; Клинич. психиатрич. б-ца им. П. Б. Ганнушкина Мосгорздравотдела. – М., 1941. – Т. 2. – С. 48-55.

145. Afari, N. Chronic fatigue syndrome: a review / N. Afari, D. Buchwald // The American journal of psychiatry. – 2003. – Vol. 160, № 2. – P. 221-236.

146. Al-Amin, M.M. Neuroinflammation: Contemporary anti-inflammatory treatment approaches / M.M. Al-Amin, H. M. Reza // Neurosciences (Riyadh). – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 87-92.

147. Altmann, D. M. Neuroimmunology and neuroinflammation in autoimmune, neurodegenerative and psychiatric disease / D.M. Altmann // Immunology. – 2018. – Vol. 154, № 2. – P. 167-168.

148. Anderson, G. Biological phenotypes underpin the physio-somatic symptoms of somatization, depression, and chronic fatigue syndrome / G. Anderson, M. Berk, M. Maes // Acta psychiatrica Scandinavica. – 2014. – Vol. 129, № 2. – P. 83-97.

149. Andreasen, N.C. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation / N.C. Andreasen, S. Olsen // *Archives of general psychiatry*. – 1982. – Vol. 39, № 7. – P. 789-794.
150. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis / V. Tourjman, E. Kouassi, M. E. Koue [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2013. – Vol. 151, № 1-3. – P. 43-47.
151. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders / M. K. Chan, M. G. Gottschalk, F. Haenisch [et al.] // *Progress neurobiology*. – 2014. – Vol. 122. – P. 4572.
152. Arolt, V. The question of pro-inflammatory immune activity in schizophrenia and the potential importance of anti-inflammatory drugs / V. Arolt, O. Ambrée // *Modern trends in pharmacopsychiatry*. – 2013. – Vol. 28. – P. 100-116.
153. Aslangul, E. Diagnosing asthenia and chronic fatigue syndrome / E. Aslangul, C. Le Jeune // *La Revue du praticien*. – 2005. – Vol. 55, № 9. – P. 1029-1033.
154. Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia / B. Kirkpatrick, A. Kopelowicz, R. W. Buchanan, W. T. Carpenter // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 22, № 3. – P. 303-310.
155. Balestreri, R. Study of the therapeutic activity of Arcalion on the psychophysical manifestation in «asthenic syndromes» / R. Balestreri, S. Bertolini // *Vie Med*. – 1981. – Vol. 18 – P. 12-15.
156. Bergink, V. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers / V. Bergink, S. M. Gibney, H. A. Drexhage // *Biological psychiatry*. – 2014. – Vol. 75, № 4. – P. 324-331.
157. Biomarkers for psychiatry: The journey from fantasy to fact, a report of the 2013 CINP Think Tank / E. Scarr, M. J. Millan, S. Bahn [et al.] // *The international journal of neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 18, № 10. – P. 42.
158. Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration / C. S. Weickert, T. W. Weickert, A. Pillai, P. F. Buckley // *Disease Markers*. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 3-9.

159. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics / C.Y. Lai, E. Scarr, M. Udawela [et al.] // *World journal of psychiatry*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 102-117.
160. Buckley, P.F. Neuroinflammation and Schizophrenia / P.F. Buckley // *Current Psychiatry Reports*. – 2019. – Vol. 21, №8. – P. 72.
161. Bürger, M. Epizodische Versagenszustände (pseudoneurasthenische Phasen) als Frühsymptom der Schizophrenie / M. Bürger // *Der Nervenarzt*.- 1936.- Bd. 9.- P. 217-225.
162. Carpenter, W. T. Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia / W. T. Carpenter, J. S. Strauss, J. J. Bartko // *Science*. – 1973. – Vol. 182, № 4118. – P. 1275-1277.
163. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome / S. Galderisi, P. Bucci, A. Mucci [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2013. – Vol. 147, № 1. – P. 157-162.
164. Chronic asthenia syndrome and viral infections / J.I. Cuende, M. Serrano, J. Prieto // *Rev Clin Esp*. – 1991. – Vol. 188, № 5. – P. 257-262.
165. Chronic fatigue syndrome: is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? / B. Van Houdenhove, C. U. Pae, P. Luyten // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 215-223.
166. Clinical and immunological study of patients with psychogenic asthenia: The way for optimization of therapy / I. N. Moroz, O. I. Gurina, O.L. Palko, D. L. Novikov // *Abstracts of the 8th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Regional Meeting (Moscow, Russia, April 14–16, 2005)* // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 227.
167. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients / J. G. Montoya, T. H. Holmes, J. N. Anderson [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2017. – Vol. 114, № 34. – P. 7150-7158.

168. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review / B. Misiak, B. Stańczykiewicz, K. Kotowicz [et al.] // *Schizophrenia research.* – 2018. – Vol. 192. – P. 16-29.
169. Depressive symptoms in stable chronic schizophrenia: prevalence and relationship to psychopathology and treatment / D. Baynes, C. Mulholland, S. J. Cooper [et al.] // *Schizophrenia research.* – 2000. – Vol. 45, № 1-2. – P. 47-56.
170. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset / M. K. Chan, M.-O. Krebs, D. Cox [et al.] // *Translational Psychiatry.* – 2015. – P. 5.
171. Dimitrijevic, D. T. Sizoastenija / D. T. Dimitrijevic. – Sarajevo, 1954.
172. DSM – V: Diagnostical and Statistical of Mental Disorders. D. S. American Psychiatric Association, 5-th ed. Waschington, 2013.
173. Du Boistesselin, R. Hydrotherapeutics and biophysiological developments. Roles of certain regulatory structures in asthenia: detection of Arcalion binding by histofluorescence / R. Du Boistesselin // *Medical Gas Research.* – 1988; Vol. 95, Suppl.3. – P. 21-24.
174. Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – evidence for an autoimmune disease / F. Sotzny, J. Blanco, E. Capelli [et al.] // *Autoimmunity reviews.* – 2018. – Vol. 17, № 6. – P. 601-609.
175. Esser, A. Ueber rein asthenische Endzustände bei Schizophrenie / A. Esser // *Aerztliche Sachverständigen-Zeitung.* – 1928. – № 1. – P. 1-3.
176. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , PMN-elastase, lysozyme and neopterin / M. Maes, F. N. Twisk, M. Kubera, K. Ringel // *Journal of affective disorders.* – 2012. – Vol. 136, № 3. – P. 933-939.
177. Feigenson, K. A. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia / K. A. Feigenson, A. W. Kusnecov, S. M. Silverstein // *Neuroscience and biobehavioral reviews.* – 2014. – Vol. 38. – P. 72-93.

178. Feuerstein, C. Neurophysiological data concerning fatigue. Role of activator reticular formation / C. Feuerstein // *Entretien de Bichat (hors-serie)*. – Paris, 1992.
179. Glatzel, J. Autochthonous asthenia. Course forms of juvenile failing conditions / J. Glatzel // *Fortschritte der neurologie, psychiatrie, und ihrer grenzgebiete*. – 1972. – Vol. 40, № 11. – P. 596-619.
180. Glatzel, J. Periodic states of failure in preschizophrenic psychoses / J. Glatzel // *Fortschritte der neurologie, psychiatrie, und ihrer grenzgebiete*. – 1968. – Vol. 36, № 9, № 1. – P. 509-526.
181. Gross, G. Therapy of subclinical (subdiagnostic) syndromes of schizophrenia spectrum / G. Gross // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2001. – Vol. 69, Suppl. 2. – P. 95-100.
182. Haddad, P.M. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses / P. M. Haddad, C. U. Correll // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 8, № 11. – P. 303-318.
183. Hall, K. T. Genetics and the placebo effect: the placebome / K. T. Hall, J. Loscalzo, T. J. Kaptchuk // *Trends in molecular medicine*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 285–294.
184. Heath, R. G. Schizophrenia as an immunologic disorder. I. Demonstration of antibrain globulins by fluorescent antibody techniques / R.G. Heath, I. M. Krupp // *Archives of general psychiatry*. – 1967. – Vol. 16, № 1. – P. 1-9.
185. Hedlund, L. A psychometric study of the multidimensional fatigue inventory to assess fatigue in patients with schizophrenia spectrum disorders / L. Hedlund, A.L. Gyllensten, L. Hansson // *Community mental health journal*. – 2015. – Vol. 51, № 3. – P. 377-382.
186. Hedlund, L. The experience of basic body awareness therapy in patients with schizophrenia / L. Hedlund, A. L. Gyllensten // *Journal of bodywork and movement therapies*. – 2010. – Vol. 14, № 3. – 245-254.
187. Helman, D.S. Schizophrenia remission without medication / D.S. Helman // *Journal asian psychiatr*. – 2018. – Vol. 36. – P. 108-109.

188. Hickie, I. Immunological and psychological dysfunction in patients receiving immunotherapy for chronic fatigue syndrome / I. Hickie, A. Lloyd, D. Wakefield // *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. – 1992. – Vol. 26, № 2. – P. 249-256.
189. Horvath, S. Immune system disturbances in schizophrenia / S. Horvath, K. Mirnics // *Biological psychiatry*. – 2014. – Vol. 75, № 4. – P. 316-323.
190. Howes, O. D. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization / O. D. Howes, R. McCutcheon // *Translational psychiatry*. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 1024.
191. Huber, G. Aktuelle aspekte der schizophrenieforschung / G. Huber // *Schizophrenie und zykllothymie ergebnisse und probleme* / G. Huber. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1969. – P. 188-196.
192. Huber, G. Cenesthetic schizophrenia / G. Huber // *Fortschritte der neurologie, psychiatrie, und ihrer grenzgebiete*. – 1957. – Vol. 25, № 9. – P. 491-520.
193. Huber, G. Reine defektsyndrome und basisstadien endogener psychosen / G. Huber // *Fortschritte der neurologie-psychiatrie*. – 1966. – Vol. 34. – P. 409-426.
194. Huber, G. Schizophrenie. Verlaufsund sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken: Monographien aus dem gesamtgebiete der psychiatrie / G. Huber, G. Gross, R. Schuttler. – Bd. 21. – Berlin; Heidelberg: Springer, 1979. – 399 p.
195. Huber, G. The concept of substrate-close basic symptoms and its significance for the theory and therapy of schizophrenic diseases / G. Huber // *Der Nervenarzt*. – 1983. – Vol. 54, № 1. – P. 23-32.
196. Huber, G. Chronische Schizophrenie: Synopsis klinischer und neuroradiologischer Untersuchungen an defektschizophrenen Anstaltspatienten / G. Huber. – Heidelberg: Hüthig, 1961. – 166 p.
197. Immunological abnormalities as potential biomarkers in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis / E. W. Brenu, M. L. van Driel, D.R. Staines [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2011. – Vol. 9. – P. 81.

198. Impaired monocyte activation in schizophrenia / N. Müller, J. K. Wagner, D. Krause [et al.] // *Psychiatry research*. – 2012. – Vol. 198, № 3. – P. 341-346.
199. In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma / J. M. Coughlin, Y. Wang, E. B. Ambinder [et al.] // *Translatijnal psychiatry*. – 2016. – Vol. 6. – P. 777.
200. Inflammation and elevation of interleukin-12p40 in patients with schizophrenia / N. Bedrossian, M. Haidar, J. Fares [et al.] // *Frontiers in molecular neuroscience*. – 2016. – Vol. 9. – P. 16.
201. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment / G. M. Khandaker, L. Cousins, J. Deakin [et al.] // *The lancet. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 258-270.
202. Inflammation in schizophrenia: A question of balance / J. C. Leza, B. García-Bueno, M. Bioque [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2015. – Vol. 55. – P. 612-626.
203. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review / S. Potvin, E. Stip, A. A. Sepehry [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2008. – Vol. 63, № 8. – P. 801-808.
204. Inflammatory proteins are altered in chronic fatigue syndrome-A systematic review and meta-analysis / R. Strawbridge, M.L. Sartor, F. Scott [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2019. – Vol. 107. – P. 69-83.
205. Investigating the neuroimmunogenic architecture of schizophrenia / R. Birnbaum, A.E. Jaffe, Q. Chen [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 1251-1260.
206. Janet, P. Les obsessions et la psychasthénie: in 2 vol. / P. Janet. – Paris: Alcan, 1903. – Vol. 1. – 782 p.; Vol. 2. – 543 p.
207. Janzarik, W. Dynamische grundkonstellationen in endogenen psychosen: Monographien aus dem gesamtgebiete der neurologie und psychiatrie / W. Janzarik. – Vol. 86. – Berlin; Heidelberg: Springe, 1959. – 98 p.

208. Kaneko, K. Negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: two key symptoms negatively influencing social functioning / K. Kaneko // *Yonago acta medica*. – 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 91-102.
209. Kay, S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L. A. Opler // *Schizophrenia bulletin*. – 1987. – Vol. 13, № 2. – P. 261-276.
210. Khandaker, G.M. Immunopsychiatry: important facts / G. M. Khandaker, R. Dantzer, P.B. Jones // *Psychological medicine*. – 2017. – Vol. 47, № 13. – P. 2229-2237.
211. Kirch, D.G. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: a review and reappraisal / D.G. Kirch // *Schizophrenia bulletin*. – 1993. – Vol. 19, № 2. – P. 355-370.
212. Kirkpatrick, B. Inflammation and schizophrenia / B. Kirkpatrick, B. J. Miller // *Schizophrenia bulletin*. – 2013. – Vol. 39, № 6. – P. 1174-1179.
213. Klosterkötter, J. Schizophrenia simplex: does it exist? / J. Klosterkötter // *Der Nervenarzt*. – 1983. – Vol. 54, № 7. – P. 340-346.
214. Komaroff, A.L. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome / A.L. Komaroff // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2017. – Vol. 114, № 34. – P. 8914-8916.
215. Kraepelin, E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* / E. Kraepelin. – Stuttgart: Thieme, 1961.
216. Layzer R. B. Asthenia and the chronic fatigue syndrome / R.B. Layzer // *Muscle&Nerve*. – 1998. – Vol. 21. – P. 1609-1611.
217. *Lexicon of psychiatric and mental health terms* / World Health Organization. – 2nd ed. – Geneva, 1994. – 112 p.
218. Maes, M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress cascades as new drug targets in myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome / M. Maes // *Modern trends in pharmacopsychiatry*. – 2013. – Vol. 28. – P. 162-174.

219. Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder / S.G. Fillman, D. Sinclair, S. J. Fung [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2014. – Vol. 4. – P. 365.
220. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation / P. Manu, C.U. Correll, M. Wampers [et al.] // *World Psychiatry*. – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 189-192.
221. Mayer-Gross, W. Die schizophrenien: atypische gestaltung / W. Mayer-Gross // *Handbuch der Geisteskrankheiten* / hrsg. von O. Bumke. – Berlin: Springer, 1932. – Bd. 9, spezieller teil 5.
222. Meyer, U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia / U. Meyer // *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. – 2013. – Vol. 42. – P. 20-34.
223. Möller, H. J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options / H. J. Möller // *CNS drugs*. – 2003. – Vol. 17, № 11. – P. 793-823.
224. Mondelli, V. Inflammation: its role in schizophrenia and the potential anti-inflammatory effects of antipsychotics / V. Mondelli, O. Howes // *Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 231, № 2. – P. 317-318.
225. Müller, N. Immune system and schizophrenia / N. Müller, M. J. Schwarz // *Current immunology reviews*. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 213-220.
226. Müller, N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia / N. Müller // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 55-63.
227. Müller, N. Immunological treatment options for schizophrenia / N. Müller, A. M. Myint, M. J. Schwarz // *Current pharmaceutical biotechnology*. – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 1606-1613.
228. Müller, N. Inflammation in schizophrenia / N. Müller, A. M. Myint, M. J. Schwarz // *Advances in protein chemistry and structural biology*. – 2012. – Vol. 88. – P. 49-68.

229. Müller, N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations / N. Müller // *Schizophrenia bulletin*. – 2018. – Vol. 44, № 5. – P. 973-982.
230. Natelson, B.H. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome / B.N. Natelson, M.N. Haghghi, N. M. Ponzio // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. – 2002. – Vol. 9, № 4. – P. 747-752.
231. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models, and prospects for improved treatment / M. J. Millan, K. Fone, T. Steckler, W. P. Horan // *European Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 24, № 5. – P. 645-692.
232. Networks of blood proteins in the neuroimmunology of schizophrenia / C. D. Jeffries, D.O. Perkins, M. Fournier [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 112.
233. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology / A.C. Altamura, S. Pozzoli, A. Fiorentini, B. Dell'osso // *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. – 2013. – Vol. 42. – P. 63-70.
234. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia / J. Tomasik, H. Rahmoune, P. C. Guest, S. Bahn // *Schizophrenia research*. – 2016. – Vol. 176, № 1. – P. 3-13.
235. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions / C. Fourrier, G. Singhal, B. T. Baune // *CNS Spectrums*. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 4-15.
236. Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk / H. Barron, S. Hafizi, A.C. Andreazza, R. Mizrahi // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. E651.
237. Neuroinflammation in schizophrenia: a critical review and the future / F. Aricioglu, C.S. Ozkartal, G. Unal [et al.] // *Klinik psikofarmakoloji bülteni-bulletin of clinical psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 429-437.
238. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study / J. Doorduyn, E. F. de Vries, A.T. Willemsen [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. – 2009. – Vol. 50, № 11. – P. 1801-1807.

239. Nuclear receptors and neuroinflammation in schizophrenia / S.Y. Tsai, V.S. Catts, J.M. Fullerton [et al.] // *Molecular neuropsychiatry*. – 2018. – Vol. 3, № 4. – P. 181-191.
240. On chronic fatigue syndrome and nosological categories / K. Sharif, A. Watad, N. L. Bragazzi [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2018. – Vol. 37, № 5. – P.1161-1170.
241. Open-label placebo for major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial / J.M. Kelley, T.J. Kaptchuk, C. Cusin [et. al.] // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2012. – Vol.81. – P. 312-314.
242. Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial / J.M. Kelley, T.J. Kaptchuk, C. Cusin [et al.] // *Psychotherapy and Psychosomatics*. – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 312-314.
243. Patient-based and clinician-based support for the remission criteria in schizophrenia / J.P. Docherty, C.A. Bossie, B. Lachaux [et al.] // *International clinical psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 51-55.
244. Persistent fatigue induced by interferon-alpha: a novel, inflammation-based, proxy model of chronic fatigue syndrome / A. Russell, N. Hepgul, N. Nikkheslat [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 100. – P. 276-285.
245. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants / C.U. Pae, D.M. Marks, A.A. Patkar [et al.] // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 10, № 10. – P. 1561-1570.
246. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review / M.O. Trépanier, K.E. Hopperton, R. Mizrahi [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2016. – Vol. 21, № 8. – P. 1009-1026.
247. Potential roles of s100b in schizophrenia / J. Steiner, H.-G. Bernstein, B. Bogerts, C.-A. Gonçalves // *Revista de psiquiatria clinica*. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 35-40.
248. Raison, C.L. Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample / C. L. Raison, J. M. Lin, W.C. Reeves // *Brain, behavior, and immunity*. – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 327-337.

249. Rapaport, M. H. Immunological states associated with schizophrenia / M.N. Rapaport, N. Müller // *Psychoneuroimmunology* / eds. A. Ader, D. L. Feiten, N. Cohnen. – 3rd ed. – San Diego: Academic Press, 2001. – Vol. 2. – P. 373-382.
250. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics / D. Addington, J. Addington, E. Maticka-Tyndale, J. Joyce // *Schizophrenia research*. – 1992. – Vol. 6, № 3. – P. 201-208.
251. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort / M. De Hert, R. van Winkel, M. Wampers [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2007. – Vol. 92, № 1-3. – P. 68-73.
252. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus / N.C. Andreasen, W.T. Carpenter, J.M. Kane [et al.] // *The American journal of psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, № 3. – P. 441-449.
253. Rimes, K.A. Treatments for chronic fatigue syndrome / K.A. Rimes, T. Chalder // *Occupational Medicine (Lond.)*. – 2005. – Vol. 55, № 1. – P. 32-39.
254. Risk factors for the deficit syndrome of schizophrenia / B. Kirkpatrick, D. Castle, R.M. Murray, W.T. Carpenter // *Schizophrenia Bulletin*. – 2000. – Vol.26, № 1. – P.233 – 242.
255. Rothermundt, M. S100B in schizophrenia: an update / M. Rothermundt, J. N. Ahn, S. Jörgens // *General physiology and biophysics*. – 2009. – Vol. 28, Focus Issue. – P. 76-81.
256. Rubesa, G. Immunological characteristics of schizophrenia / G. Rubesa, L. Gudelj, D. Makovac // *Psychiatria Danubina*. – 2018. – Vol. 30, Suppl. 4. – P. 180-187.
257. Schüttler, R. Types of psychopathologic remission in schizophrenics and echoencephalography of the third ventricle / R. Schüttler, G. Huber, G. Gross // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. – 1974. – Vol. 218, № 3. – P. 251-264.
258. Serum proteins mediate depression's association with dementia / D.R. Royall, S. Al-Rubaye, R. Bishnoi, R. F. Palmer // *PLoS one*. – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0175790.
259. Severance, E. G. Role of immune and autoimmune dysfunction in schizophrenia / E.G. Severance, R.H. Yolken // *Handbook of Behavioral Neuroscience*

/ eds. M. Pletnikov, J. Waddington. – Dublin: Academic Press, 2016. – Vol. 23: Modeling the psychopathological dimensions of schizophrenia. – P. 501-516.

260. Shastri, A. Innate immunity and neuroinflammation / A. Shastri, D.M. Bonifati, U. Kishore // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 342931.

261. Smyth, A.M. The neuroimmunology of schizophrenia / A. M. Smyth, S. M. Lawrie // *Clinical psychopharmacology and neuroscience*. – 2013. – Vol. 11, № 3. – P. 107-117.

262. Sperner-Unterweger, B. Schizophrenia and psychoneuroimmunology: an integrative view / B. Sperner-Unterweger, D. Fuchs // *Current opinion in psychiatry*. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 201-206.

263. Suvisaari, J. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review / J. Suvisaari, O. Mantere // *Infectious disorders drug targets*. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 59-70.

264. The application of multiplex biomarker techniques for improved stratification and treatment of schizophrenia patients / J. Steiner, P.C. Guest, H. Rahmoune, D. Martins-de-Souza // *Methods in molecular biology*. – 2017. – Vol. 1546. – P. 19-35.

265. The chronic asthenia syndrome: a clinical approach / P. Young, B.C. Finn, J. Bruetman [et al.] // *Medicina*. – 2010. – Vol. 70, № 3. – P. 284-292.

266. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J.C. De Haes // *Journal of psychosomatic research*. – 1995. – Vol. 39, № 3. – P. 315-325.

267. The placebo effect: From concepts to genes / B. Colagiuri, L.A. Schenk, M. D. Kessler [et al.] // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 307. – P. 171-190.

268. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders / G.Z. Réus, G.R. Fries, L. Stertz [et al.] // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 300. – P. 141-154.

269. The role of inflammation in schizophrenia / N. Müller, E. Weidinger, B. Leitner, M. J. Schwarz // *Frontiers in neuroscience*. – 2015. – Vol. 9. – P. 372.

270. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients / O. Lingjaerde , U.G. Ahlfors , P. Bech [et al.] // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1987. – Vol. 334. – P. 1 – 100.
271. Thibaut, F. Neuroinflammation: new vistas for neuropsychiatric research / F. Thibaut // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 3-4.
272. Treatment of schizophrenic patients and rTMS / E. Poulet, F. Haesebaert, M. Saoud [et al.] // *Psychiatria Danubina.* – 2010. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S143-146.
273. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder / D. Boerrigter, T.W. Weickert, R. Lenroot [et al.] // *Journal of Neuroinflammation.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 188.
274. VanElzakker, M.B. Neuroinflammation and cytokines in myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a critical review of research methods / M. B. VanElzakker, S. A. Brumfield, P. S. Lara Mejia // *Frontiers in neurology.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1033.
275. Waters, F. Sleep, fatigue, and functional health in psychotic patients / F. Waters, N. Naik, D. Rock // *Schizophrenia research and treatment.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 425826.
276. Watkins, C.C. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia / C. C. Watkins, S. R. Andrews // *Schizophrenia research.* – 2016. – Vol. 176, № 1. – P. 14-22.
277. Waynberg, J. Asthenia and male sexual dysfunction / J. Waynberg // *JAMA.* – 1991. – Vol. 222, Suppl. – P. 4-12.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Глоссарий для диагностики симптомов астении у больных шизофренией в стадии ремиссии

Якимец А. В., Олейчик И.В., 2020

Клинические проявления	аффективно – астенический тип		негативно – астенический тип	
	наличие	отсутствие	наличие	отсутствие
1. Умственная/психическая истощаемость (объективно)				
2. Физическая истощаемость (объективно)				
3. Повышенная утомляемость (субъективные жалобы)				
4. Чувство пассивности/вялости (субъективные жалобы)				
5. Недержание аффекта				
6. Оценка малозначительных событий как психотравмирующих				
7. Трудность адаптации в нестандартных условиях				
8. Вегетативная симптоматика (на основании жалоб)				
а) колебания артериального давления				
б) тахикардия/брадикардия				
в) гипергидроз				
г) озноб				
д) диспептические расстройства				
е) полиурия/дизурия				
9. Расстройства сна				
а) трудности засыпания				
б) поверхностный сон с обилием сновидений				
в) пробуждение среди ночи и трудностью последующего засыпания				
г) раннее пробуждение				
д) отсутствие чувства сна в ночное время				
10. Ощущение утренней усталости и утомленности (жалобы)				
11. Нарастание симптомов астении к вечеру (объективно)				
12. Когнитивные расстройства				

а)снижение внимания	концентрации				
б)повышенная внимания	истощаемость				
в)нарушение памяти	краткосрочной				
г)нарушение скорости обработки новой информации					
<i>13. Непереносимость физических нагрузок</i>					
<i>14. Непереносимость умственного перенапряжения</i>					
<i>15. Желание скрыть свое тягостное состояние от окружающих</i>					
<i>16. Наличие сверхценных ипохондрических идей</i>					
<i>17. Астенический ментизм</i>					
<i>18.Непроизвольные воспоминания</i>					
<i>19. Нарушения мышления</i>					
а) единичные шперрунги					
б) витиеватость мышления					
в)склонность к рассуждательству					
г)разноплановость мышления					
<i>20. «Телесные сенсации»</i>					
а) головная боль					
б) головокружение					
в) тяжесть в голове					
г) алгии					

Приведенный выше глоссарий был создан специально для данного исследования, т.к. рутинное описание психического статуса оказалось недостаточно информативным для оценки астенической симптоматики, учитывая ее полиморфизм. В литературе к «астеническим» относят очень широкую группу симптомов, при этом каждый автор предлагает свой «набор признаков». Учитывая противоречивость трактовки проявлений астении, мы постарались включить в глоссарий максимальное количество симптомов, относящихся, по данным различных источников, к «астеническим». Для удобства использования, глоссарий разделен на 20 групп (кластеров) симптомов. Кроме чисто астенических, туда включен ряд аффективных симптомов и некоторые расстройства, имеющие отношение к негативным процессуальным нарушениям. Это обусловлено частым сочетанием описанных выше расстройств и астении, а

также трудностями их феноменологического разграничения. Ряд симптомов разделяется на субъективные и объективные: объективная оценка производится врачом-психиатром, субъективная оценка - пациентом. Хотя глоссарий был создан специально для данного исследования, мы полагаем, что его использование в повседневной клинической практике может быть полезным для улучшения и уточнения диагностики астенических расстройств в ремиссиях шизофрении.

Субъективная шкала оценки астении
(Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20)

E.M. Smets et al., 1994

№	Предложения	Ответы
1	Я чувствую себя здоровым	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
2	Физически я способен на немногое	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
3	Я чувствую себя активным	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
4	Все, что я делаю, доставляет мне удовольствие	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
5	Я чувствую себя усталым	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
6	Мне кажется, я многое успеваю за день	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
7	Когда я занимаюсь чем-либо, я могу сконцентрироваться на этом	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
8	Физически я способен на многое	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
9	Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
10	Я думаю, что за день выполняю очень мало дел	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
11	Я могу хорошо концентрировать внимание	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
12	Я чувствую себя отдохнувшим	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
13	Мне требуется много усилий для концентрации внимания	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
14	Физически я чувствую себя в плохом состоянии	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
15	У меня много планов	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда
16	Я быстро устаю	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
17	Я очень мало успеваю сделать	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
18	Мне кажется, что я ничего не делаю	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
19	Мои мысли легко рассеиваются	да, это правда 5 4 3 2 1 нет, это неправда
20	Физически я чувствую себя в прекрасном состоянии	да, это правда 1 2 3 4 5 нет, это неправда

Обработка результатов

В норме общее количество баллов не должно превышать 30.

Кроме общего результата по шкале, состояние может оцениваться по следующим субшкалам:

Общая астения (вопросы № 1, 5, 12, 16)

Пониженная активность (вопросы № 3, 6, 10, 17)

Снижение мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18)

Физическая астения (вопросы № 2, 8, 14, 20)

Психическая астения (вопросы № 7, 11, 13, 19)

Если суммарный балл по одной из субшкал выше 12, то это может быть предварительным основанием для постановки диагноза «астенический синдром».

Бестим® — регистрационное удостоверение Р N003335/03

Номер:	Р N003335/03
Дата регистрации:	2016-12-16
Дата прекращения регистрации:	
Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения:	ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА ФГУП
Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения:	Россия
Торговое наименование лекарственного препарата:	Бестим®
Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование:	Гамма-D-глутамил-триптофан
Сведения о производителях:	производитель ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА ФГУП
Срок годности:	2 года в защищенном от света месте, при температуре 2–10 °С

Бестим[®]**Инструкция по медицинскому применению - РУ № Р N003335/03**

Дата последнего изменения: **16.12.2016**

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

Состав

1 ампула — *активный компонент*: «Бестим[®]» (гамма-D-глутамил-триптофан натрия) — 100 мкг; *вспомогательные компоненты*: натрия хлорид — 1,0 мг, маннитол — 9,0 мг.

Описание лекарственной формы

Белый порошок или пористая масса без запаха

Фармакологическая группа

Иммуностимулирующее средство

Фармакологическое действие

Гамма-D-глутамил-триптофан натрия — дипептид, обладающий иммуностимулирующим действием. Стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Повышает антибактериальную и противовирусную резистентность. Фармакологическое действие определяется усилением дифференцировки и пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, стимуляцией продукции интерлейкина-2, увеличением экспрессии рецепторов интерлейкина-2 и маркеров дифференцировки Т-клеток, восстановлением иммунорегуляторного индекса. Применение препарата Бестим[®] в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами, значительно повышает ее эффективность. Препарат эффективен при включении в комплексную терапию вирусных заболеваний, сопровождающихся недостаточностью клеточного звена иммунитета.

Фармакокинетика

Распределение препарата в организме ограничено внеклеточной водной фазой. Препарат быстро выводится из системного кровотока — среднее время его

циркуляции составляет 10–11 мин; скорость элиминации характеризуется высоким клиренсом — 25–30 мл/кг/мин. Из организма препарат выводится в виде метаболитов с мочой и калом.

Показания

У взрослых в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний, развивающихся после тяжелых травм на фоне гнойно-септических и гнойно-деструктивных процессов, после обширных хирургических вмешательств, при хронических септических состояниях с явлениями анергии, а также при инфекционных заболеваниях (вирусные гепатиты, туберкулез, хламидиоз).

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость препарата, аллергические и аутоиммунные заболевания (крапивница, отек Квинке, синдром Лайелла, системные заболевания соединительной ткани), беременность и период лактации, детский возраст.

Способ применения и дозы

Внутримышечно по 100 мкг в объеме 1 мл воды для инъекций 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения — пять инъекций.

Побочные действия

В отдельных случаях может наблюдаться тошнота и головокружение. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

До настоящего времени не описано случаев передозировки, сопровождающихся какими клиническими симптомами. Однако, как и при передозировке любого лекарственного средства, следует проводить симптоматическую терапию с мониторингом функций жизненно-важных органов и регулярным контролем состояния пациента.

Взаимодействие

При одновременном применении Бестим® повышает клиническую эффективность противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид,

этамбутол, ципрофлоксацин) в комплексной терапии туберкулеза легких; антибиотиков различных групп (азитромицин, ровамицин, доксициклин) и противомикробных препаратов группы фторхинолонов (лемефлоксацин, спарфлоксацин) в комплексной терапии урогенитального хламидиоза; противовирусного препарата рибавирина в комплексной терапии вирусного гепатита С.

Особые указания

Учитывая возможность возникновения головокружения, следует быть осторожным при управлении транспортными средствами и работе с точными механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. 100 мкг в ампуле из бесцветного стекла. 5 ампул в кассетной контурной ячейковой упаковке. 1 кассетная контурная ячейковая упаковка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 10 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.