

На правах рукописи

Харькова Галина Сергеевна

**ШИЗОАСТЕНИЯ: КЛИНИКА И ТЕРАПИЯ
(НА МОДЕЛИ ИПОХОНДРИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИИ)**

14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки)

Автореферат
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2020

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Иванов Станислав Викторович

Официальные оппоненты:

Краснов Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии

Шмилович Андрей Аркадьевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» апреля 2020 года в 11.00 на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34.

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

Автореферат разослан «__» февраля 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Актуальность исследования диктуется относительно высокой частотой астенических расстройств в рамках шизофрении при недостаточной разработанности проблемы астении в аспекте клинической характеристики, коморбидности с негативными и позитивными расстройствами, психопатологической квалификации, закономерностей течения, прогностической значимости и терапии.

Степень разработанности темы исследования.

Большинство исследований по данной проблеме выполнены в середине прошлого столетия и свидетельствуют о значительной распространённости астенических расстройств при разных формах и на разных этапах течения шизофрении. В основных публикациях, как отечественных, так и зарубежных астения квалифицируется в ряду дефицитарных проявлений эндогенно-процессуального заболевания. При этом целый ряд авторов выделяет астенический дефект в качестве самостоятельной формы конечных состояний (А. Esser, 1928; G. Huber, 1959; Д.Е. Мелехов, 1963). Более того, авторы, придерживающиеся концепции энергетического потенциала как базисного гипотетического расстройства, объясняющего (определяющего) все ключевые проявления шизофрении, рассматривают астенический дефект как непосредственное клиническое выражение основного расстройства (К. Congrad, 1958; W. Janzarik, 1963; G. Huber, 1966; Ch. Mundt, 1984).

Тем не менее, согласно клиническим характеристикам, представленным в этих исследованиях, астенический дефект - как самостоятельное психопатологическое образование - в виде моносиндрома в клинической практике не встречается. Соответственно, астенические расстройства выступают не изолированно, а в рамках более сложных, как правило, ипохондрических симптомокомплексов (А.Н. Молохов, 1945; В.Ю. Воробьев, 1982; Л.В. Соколовская, 1991). При этом явления астении формируют тесные связи с типичными дефицитарными феноменами, в первую очередь - апато-абулического круга (А.Г. Петрова, 1964; В.Ю. Воробьев, 1988; А.П. Чуприков, А.А. Педак, А.Н. Линёв, 1999; А.Г. Мкртчян, 2012; А.П. Коцюбинский, 2015), но не отождествляются полностью с типичными негативными симптомами шизофрении. В то же время астеническая симптоматика обнаруживает свойства, присущие позитивным симптомам, реализующиеся преимущественно в рамках сенестоипохондрических (коэнестезиопатических) расстройств (J. Glatzel, 1972; М.Ю. Дробижев, 1991). В конечном итоге, будучи интегрированной в структуру клинических проявлений ипохондрической шизофрении, астения обеспечивает тесные взаимосвязи между позитивными и негативными расстройствами по типу «общих симптомов» (А.Б. Смулевич, 2018), но остается вне категорий как позитивных, так и негативных симптомов заболевания.

Таким образом, несмотря на достаточно большой объем информации, к концу предыдущего столетия проблема клинической квалификации и места астении в ряду психопатологических проявлений шизофрении не получила полного разрешения.

В последние десятилетия, в процессе эволюции подходов к клинической квалификации негативных симптомов (с целью повышения согласованности данных нейробиологических и психофармакологических исследований), категориальных (дефицитарная шизофрения (W.T. Carpenter, D.W. Heinrichs, A.M. Wagman, 1988; В. Kirkpatrick, S. Galderisi, 2008)) и более признанных на сегодня - дименсиональных (В. Kirkpatrick, В. Fischer, 2006; G.P. Strauss, L.E. Hong, J.M. Gold, et al., 2012) моделей шизофрении, астения, по существу, оказалась вне психопатологического пространства шизофрении, поскольку не была отнесена ни к кругу позитивных, ни к числу позитивных симптомов заболевания. Закономерным образом астеническая симптоматика остается за пределами спектра симптомов, оцениваемых в современных психометрических инструментах (шкалы оценки позитивных и негативных симптомов шизофрении (SANS, PANSS, BNSS, CAINS и т.д.). В результате, в исследованиях шизофрении, начиная с конца прошлого века, астенические расстройства остаются вне рамок основных задач, решаемых как в процессе уточнения клинических характеристик шизофрении, так и оценки эффективности средств психофармакотерапии.

Цель исследования.

Целью проведенного исследования являлся клинический анализ шизоастении и определение места расстройств астенического круга в психопатологическом пространстве ипохондрической шизофрении для усовершенствования критериев диагностики, прогноза и обоснования оптимальных терапевтических подходов.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценка соотношения нарушений астенического круга и позитивных/негативных расстройств
2. Верификация психопатологических характеристик астении при ипохондрической шизофрении
3. Определение места нарушений астенического круга в структуре ипохондрических симптомокомплексов
4. Уточнение прогностических характеристик астении при ипохондрической шизофрении
5. Анализ терапевтических подходов к лечению шизофрении, протекающих с явлениями астении

Научная новизна исследования.

В настоящей работе, в отличие от предыдущих исследований (Б.С. Бамдас, 1961; Г.М. Дюкова, 2007; В.О. Воробьева, 2012) и современных классификаций (МКБ-10: МКБ-10 представлена в рубриках F48.0 - «Невротические расстройства»; R53 и R54 - недомогание и утомляемость, слабость старческая; P96.9 - слабость врожденная; F43.0 - истощение и усталость (вследствие) нервной демобилизации и др.), в которых

астения рассматривается в рамках полиморфных и сложных симптомокомплексов, включающих разнородные по своей природе симптомы, впервые сформулирована и использована двухкомпонентная модель астении, предусматривающая оценку двух ключевых параметров астении – чувство слабости и повышенная истощаемость.

В противовес сложившимся представлениям о единстве проявлений астении в рамках одного синдрома (А.Н. Молохов, 1945; В.Ю. Воробьев, 1982 и др.), впервые показана относительная независимость двух основных клинических компонентов астении – слабости и истощаемости, и разработана соответствующая типология астенических расстройств в структуре коморбидной ипохондрической симптоматики при шизофрении. Также впервые показана дифференциация роли двух компонентов астении в контексте клинической динамики, прогностической ценности, лекарственной резистентности и вклада в дезадаптацию пациентов.

Впервые в настоящем исследовании подвергнута систематическому анализу проблема неоднозначности и противоречивости классификации астении в рамках двух основных доменов психопатологических проявлений шизофрении, представленных негативными и позитивными расстройствами соответственно (J. Glatzel, 1968; В.Ю. Воробьев, 1988; Л.Н. Горчакова, 1989; Р.А. Наджаров, 1972; Л.В. Соколовская, 1991 и др.). На основании полученных в ходе исследования новых данных впервые предложено выделение астении в качестве самостоятельной категории в психопатологическом пространстве шизофрении вне рамок позитивных и негативных расстройств.

Учитывая данные предыдущих исследований о резистентности шизофрении, протекающей с астеническими расстройствами (А.Б. Смулевич, 1979; В.Ю. Воробьев, 1988; Л.Н. Горчакова, 1989), в данном исследовании впервые проведен систематический анализ эффективности разных методов психофармакологического воздействия в лечении пациентов с ипохондрической шизофренией в условиях психиатрического стационара, с выделением наиболее эффективных препаратов для коррекции данных расстройств с учетом ведущих психопатологических синдромов.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

В результате проведенного исследования была решена задача по определению клинических характеристик, обеспечивающих дифференцированную диагностику типологически разнородных астено-ипохондрических состояний при шизофрении. Впервые определена клиническая неоднородность феномена астении с выделением феноменов «слабости» и «истощаемости». Астения представлена как самостоятельная психопатологическая дименсия, обладающая тропностью к позитивной и негативной симптоматике при шизофрении. Установленные клинические характеристики астении с тропностью к ипохондрической симптоматике, негативным расстройствам могут использоваться для дифференцированного подхода к тактике ведения таких пациентов, определения клинического и социального прогноза и их реабилитации.

Результаты исследования курсов эффективной психофармакотерапии астении при ипохондрической шизофрении могут быть использованы для оптимизации лечения этой группы больных амбулаторно и в стационаре.

Разработана методика и показано положительное влияние полипотентных клеток пуповиной крови на редукцию астенической симптоматики, резистентной к ранее проводимой психофармакотерапии.

Методология и методы исследования.

Настоящее исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – проф. Т.П. Ключник) на базе отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор А.Б. Смулевич) в период с 2016 по 2019 гг. Материал настоящего исследования составили данные сплошного обследования 95 пациентов (76 мужчин и 19 женщин, средний возраст – $32,2 \pm 11,2$ лет) с ипохондрической шизофренией (квалифицированной в соответствии с критериями МКБ-10: F20.80) и астеническими явлениями.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: - возраст от 17 до 69 лет; - верифицированный по отечественной версии МКБ-10 диагноз ипохондрической шизофрении; - астенические расстройства: слабость/повышенная истощаемость (психическая и/или физическая); - наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения были следующие: - развернутые психотические расстройства (параноидная, галлюцинаторно-бредовая симптоматика) на момент обследования; - наличие сопутствующей соматической или неврологической патологии в стадии декомпенсации, нейроинфекций, органического поражения ЦНС любой этиологии, которые могут сопровождаться астенической симптоматикой; - злоупотребление психоактивными веществами (F10-19 по МКБ-10).

В соответствии с задачами настоящего исследования, применялись психопатологический, клинико-катамнестический и психометрический **методы** оценки. Диагностическая процедура осуществлялась на основе непосредственного клинического обследования больных и включала анализ психического состояния, субъективных и объективных анамнестических сведений, медицинской документации. Психопатологическое исследование пациентов дополнялось психометрическим методом с использованием шкал SANS (Шкала оценки негативных симптомов), PANSS (Шкала оценки позитивных и негативных симптомов), ВАШ-А (Визуальная аналоговая шкала астении) и вопросника MFI-20 (Вопросник мультидименсиональной оценки астении). В исследовании выдвинута гипотеза об относительной независимости астенических симптомокомплексов и негативных расстройств. Для верификации выдвинутой гипотезы клинической обособленности астении от негативных симптомов шизофрении, выполнена обработка показателей негативных изменений (шкалы PANSS и SANS) и симптомов астении (суммарный балл MFI-20) по методу «сетевого анализа» («network analysis») (D. Borsboom, A.O.J. Cramer, 2013).

Согласно данному методу, психопатологический синдром рассматривается как совокупность («сеть») симптомов с разной степенью связи между собой. Для реализации данного метода в рамках настоящего исследования разработано оригинальное программное обеспечение «Python». В процессе сетевого анализа рассчитывался коэффициент кластеризации («clustering coefficient»), отражающий взаимосвязь показателя астении с негативными симптомами в категориях стандартных психометрических шкал PANSS (субшкала негативного синдрома) и SANS.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Шизоастения представляет отдельную самостоятельную дименсию в ряду психопатологических расстройств шизофрении и полностью не соотносится ни с негативными, ни с позитивными симптомами заболевания.

2. Шизоастения является многокомпонентным феноменом, состоящим из проявлений «слабости» и «повышенной истошаемости».

3. Психопатологический анализ феномена шизоастении в структуре ипохондрической шизофрении показал неоднородность ее клинической картины и позволил выделить 3 типологических разновидности, различающиеся ведущим психопатологическим феноменом, в рамках которого она проявляется.

4. Психопатологические типологические разновидности шизоастении обнаруживают прямое соответствие с клиническими проявлениями и степенью прогрессивности эндогенного заболевания, в рамках которого они формируются, и могут рассматриваться как ведущие параметры диагностики и индивидуального прогноза.

5. Проведенный анализ терапии, эффективной в отношении проявлений шизоастении, позволяет осуществлять выбор антипсихотиков и антидепрессантов для их максимально результативного психофармакологического воздействия, обосновать конкретные показания к их сочетанной терапии с учетом особенностей ведущего психопатологического синдрома.

6. Разработанный немедикаментозный метод коррекции шизоастении с использованием криоконсервированного концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови человека является перспективным направлением в лечении пациентов, резистентных в отношении методов традиционной психофармакотерапии.

Достоверность научных положений и выводов диссертационного исследования обеспечивается репрезентативностью материала (95 пациентов, у которых была диагностирована ипохондрическая шизофрения с явлениями шизоастении), адекватностью и комплексностью методов исследования (тщательный анализ состояния пациентов с использованием клинического, клинико-катамнестического, анализа архивной документации, психопатологического и психометрического методов), соответствующих поставленным задачам. Обоснованность полученных результатов и выводов подтверждена статистическим анализом.

Основные положения были представлены на Научной конференции молодых ученых, посвященной памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского (Москва, 24 мая 2016 года), XIV Юбилейной Всероссийской Школе молодых психиатров «Суздаль-2019» (Суздаль, 17-22 апреля 2019 года).

Результаты данного исследования внедрены в работу ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Психотерапевтическое отделение УКБ №3 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы».

Апробация диссертации состоялась 01 октября 2019 г. на межотделенческой научной конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Публикация результатов исследования. Основное содержание результатов проведенного исследования отражено в 5 научных публикациях, 3 из которых – в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста (основной текст - 160 страниц, приложение – 57 страниц). Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения, содержащего клинические иллюстрации. Библиографический указатель содержит 326 наименований, из них отечественных - 175, иностранных - 151. Приведено 5 таблиц, 4 рисунка и 3 клинических наблюдения. Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате клинического анализа материалов исследования установлено, что астения представляет сложный клинический феномен, в пространстве которого интегрируются два явления: чувство слабости (усталость) и повышенная истощаемость (интолерантность к нагрузкам). Разработана клиническая двухкомпонентная модель астении, в соответствии с которой астения может оцениваться на основании двух ведущих и относительно независимых друг от друга параметров: «слабость» и «истощаемость».

«Слабость» во всех изученных случаях (n=95) выступает как ведущий психопатологический феномен, реализующийся как в сфере телесной перцепции (физическая слабость), так и в контексте психических функций (психическая слабость), как правило, занимает центральное место среди жалоб пациентов и определяется ими как основная (или одна из основных) причина обращения за медицинской помощью.

Явления *физической слабости* выявляются во всех наблюдениях в ряду основных жалоб/причин госпитализации, представлены наиболее «предметно» и соотносятся пациентами с усвоенным из жизненного опыта ощущением усталости после интенсивных физических нагрузок. Центральное место занимает ощущение мышечной усталости, вялости, «дряблости», снижения/утраты тонуса, которое сопровождается затруднениями в выполнении моторных актов: необходимость дополнительного «осознанного» напряжения сил с концентрацией внимания на соответствующих группах мышц для реализации привычной двигательной активности.

Явления *психической слабости* представлены в изученной выборке в меньшей степени – 74,7% (n=71 из 95), еще реже - в спонтанных жалобах (63,2%, n=60 из 95) и лишь в 17 случаях становятся ведущей причиной обращения. Deskриптивные характеристики психической слабости концентрируются в сферах волевой активности и когнитивных процессов. Пациенты отмечают чувство психического истощения (состояние «разряженной батарейки»: «есть желание, но нет сил его реализовать»). В качестве основного нарушения выступает слабость начального (стартового) усилия, неспособность поддерживать определенный темп работы. Кроме того, сообщается о слабости, «вялости» мыслительных процессов, «разреженности» мыслей, невозможности сконцентрироваться на решении простейших задач – сложение двузначных чисел, чтение беллетристики, последовательность действий в приготовлении привычного блюда и пр.

«Истощаемость» (интолерантность к нагрузкам) установлена во всех изученных случаях (n=95). Истощаемость реализуется (в отличие от слабости) исключительно опосредованно, транзиторными обострениями психопатологической симптоматики (сомато-психическая хрупкость [В.А. Внуков, 1937]) в условиях нагрузки с последующей редукцией симптомов после отдыха, подчас достаточно длительного (до нескольких часов или даже дней). При этом клинические проявления истощаемости ограничиваются утяжелением текущих или экзацербацией имевших место в прошлом психопатологических нарушений.

В отличие от слабости, истощаемость редко (15,3%) включается в число основных жалоб и выявляется в процессе целенаправленного расспроса больного. В то же время именно истощаемость, а не чувство слабости, непосредственно сопряжено с дезадаптацией пациентов. В силу непереносимости нагрузок пациенты утрачивают способность поддерживать стабильный уровень активности, достаточный для выполнения профессиональных обязанностей: добиваются сокращения рабочего дня или переходят к более легким формам трудовой деятельности. Интолерантность к нагрузкам в социальной сфере сопряжена с ограничением круга общения членами семьи («астенический аутизм» по А.В. Снежневскому, 1983), нерегулярным выполнением или отказом от целого ряда бытовых обязанностей. Также стоит отметить, что, по мере прогрессирования заболевания и амплификации ведущих преморбидных акцентуаций, формируются стойкие изменения личностной структуры,

реализующиеся в нарастании шизоидных изменений (эмоциональная дефицитарность, признаки аутизации).

Повышенная истощаемость в изученной выборке верифицируется результатами патопсихологического обследования в когнитивных тестах («Запоминание десяти слов», «Таблицы Шульте»): замедление темпа деятельности, длительные паузы, нарастание ошибочных ответов, снижение темпа деятельности. Нарастание ошибок и снижение продуктивности сопровождались субъективными признаками прогрессирующего утомления, включая нарушения в когнитивной сфере (трудности концентрации, рассеянность, ощущение пустоты в голове, спутанность, обрывы мыслей) и мотивационном компоненте (апатия, потеря интереса, непреодолимое желание перейти в состояние пассивного отдыха), в некоторых случаях (29%) - вплоть до отказа от продолжения работы. При этом у 37% пациентов признаки утомления регистрировались уже в течение первых 15 минут тестирования, у 46% после 30 - 45 минут работы, постепенно нарастая к концу обследования, что проявлялось как в субъективном ощущении утомления, так в и объективном падении темпа и продуктивности работы. В 17% случаев жалобы на утомление впервые появлялись ближе к концу обследования (приблизительно через 1 час 30 минут от начала работы).

В рамках отдельного анализа предпринято сопоставление клинических характеристик астении и негативных симптомов с применением представленной выше двухкомпонентной модели астении. В результате установлено, что феномены физической и психической «слабости» интегрируются в структуру ипохондрических, аффективных и патохарактерологических расстройств, о чем свидетельствует параллелизм динамики указанных психопатологических категорий, сохраняя независимость своих проявлений от негативных симптомов двух основных рядов – эмоционального дефицита и апатии/абулии. В пользу такого выделения явлений «слабости» свидетельствует и значительная редукция вплоть до минимизации или даже полного обратного развития астенической слабости в периоды ремиссий. В свою очередь, в условиях ослабления позитивной симптоматики (депрессивные фазы, ТФР, патологические телесные сенсации), негативные расстройства стойко сохраняются и обнаруживают отчетливое прогрессирование, что не сопровождается усугублением слабости. Кроме того, следует отметить с одной стороны «универсальность», а с другой – подчиненность астенической слабости ведущим (в рамках динамики шизофрении) ипохондрическим расстройствам: неразрывное соединение и приобретение свойств коэнестезиопатий в рамках сенестоипохондрии; свойств неврастении с интеграцией в структуру соматизированных, соматоформных и конверсионных расстройств при невротической ипохондрии; определение центрального предмета страдания при сверхценной ипохондрии. Сходным образом обнаруживается аффинитет астенической слабости к разным по своим ключевым свойствам патохарактерологическим нарушениям, сопровождающим изученные ипохондрические синдромы: пассивный отказ от непереносимых нагрузок при сенестоипохондрии; целенаправленное ограничение активности во всех сферах жизни

для профилактики ухудшения состояния и/или обеспечение основы для манипулятивного поведения при невротической ипохондрии; определение центрального звена в системе представлений о болезни и главной мишени для преодоления заболевания в структуре сверхценной ипохондрии.

Что касается интолерантности к нагрузкам, то данное явление лишь опосредуется экзацербациями психопатологических расстройств в условиях нагрузки по механизму соматопсихической хрупкости, но само по себе не соотносится ни с категорией позитивных, ни с кругом негативных симптомов шизофрении. Более того, при обострении ипохондрических расстройств вследствие нагрузки, значимых изменений в негативных симптомах (как эмоциональных, так и апатоабулических) не фиксируется, а, по завершении подобных периодов обострений, вызванных нагрузкой, усугубления негативных расстройств также не отмечается.

Обоснованность рассмотрения астении в качестве самостоятельной психопатологической дименсии в рамках шизофрении вне кластера негативных симптомов подтверждается результатами проведенного сетевого анализа, с помощью которого были отражены результаты расчетов параметров кластеризации (группирования) для определения т.н. «центральности» (коэффициент кластеризации) негативных симптомов и астении, свидетельствующие о значительно более низкой степени связи, в сравнении с аналогичными показателями для каждого из негативных симптомов, обнаруживающих тесные и сопоставимые по «силе» взаимосвязи между собой.

Обоснованность выделения астении как отдельного феномена, образующего тесные коморбидные связи с психопатологическими проявлениями эндогенного процесса, подтверждается данными клинического анализа ипохондрической шизофрении в изученной выборке пациентов. Ипохондрические симптомокомплексы с явлениями астении в изученных случаях обнаруживают значительную клиническую гетерогенность и дифференцируются в рамках трех основных психопатологических синдромов - сенестопатической, невротической и сверхценной ипохондрии.

1. Астения в структуре сенестоипохондрии (n=21) формируется в рамках сенестоипохондрической шизофрении (сенестетической шизофрении по G. Huber, 1966). Баллы по шкале MFI – суммарный балл от 78 до 96, среднее - $80,3 \pm 4,1$ баллов; физическая астения от 16 до 20 баллов, среднее – $18,0 \pm 2,0$ баллов; психическая астения - от 15 до 18, среднее – $16,2 \pm 1,7$ балла.

Чувство физической слабости приобретает свойства коэнестезиопатического феномена по типу сенестопатий и сенестезий: ощущение «ватности», дряблости во всех группах мышц, потери «прочности» в суставах, «слабости» в костях, чувство «чрезмерной легкости», «невесомости» в теле, прохождения волн жара/холода по телу, разрядов электрического тока, «зыбкости» почвы под ногами. Клиническая картина дополняется полиморфными сенестоалгиями и сенестопатиями различной локализации, явлениями сенестезии (радужные оболочки, дрожание контуров предметов, «приглушенность» звуков, нечеткость тактильных ощущений), в ряде

случаев (n=6 из 21) - соматопсихической деперсонализацией (тело «не свое», как «искусственная оболочка»).

Явления психической слабости выступают как чувство «внутреннего бессилия», недостаточность энергии для инициации деятельности, также характерны признаки интеллектуальной слабости: ощущение замедленности и обедненности («разреженности») мышления (псевдобрадикация по В.Ю. Воробьеву, 1988) «базисные нарушения» [W. Janzarik, 1983], «астеническое мышление» [Е.С. Авербух, 1950].

Феномен истощаемости реализуется усугублением коэнестезиопатических расстройств, субъективно фиксируемых изменений мышления, недостаточной концентрацией внимания. В ряду факторов, провоцирующих ухудшения состояния, могут выступать любые, включая повседневные, физические (уборка, приготовление пищи) и эмоциональные (незначительные конфликты с близкими людьми, негативная информация в новостных телепередачах). Для восстановления сил на поддержание активности, требуется длительный (по несколько часов, реже - дней) пассивный отдых, как правило, многократно превосходящий по продолжительности период нагрузки.

В динамике течения заболевания выявляется относительная независимость феноменов «слабости» и «истощаемости».

Чувство слабости обнаруживает параллелизм с изменениями в выраженности позитивной симптоматики. В периоды эксацербаций ощущение слабости, потери энергии усугубляется одновременно с нарастанием тяжести и расширением спектра коэнестезиопатических расстройств и подвергается обратному развитию по мере редукции сенесто-ипохондрических нарушений. Сходная динамика прослеживается и в случаях аффективных эпизодов (спонтанных или спровоцированных), выявленных у 8 (из 21) пациентов. На фоне гипотимии, в рамках умеренных затяжных (от 3 до 8 месяцев) апатических и апато-адинамических депрессий слабость усугубляется, обнаруживает подчиненность суточному ритму симптоматики. В периоды гипертимии/гипомании (3 из 21 пациента) наблюдается значительное ослабление чувства слабости вплоть до полной редукции.

Истощаемость обнаруживает иные закономерности динамики. Интолерантность к нагрузкам постепенно и неуклонно нарастает со времени манифестных проявлений шизофрении, а затем, на определенном этапе заболевания, стабилизируется – от 3 до 9 лет после начала заболевания. При этом, начиная с первых проявлений заболевания, истощаемость не обнаруживает прямого параллелизма с динамикой ведущих психопатологических нарушений: не усугубляется в периоды эксацербаций, не уменьшается в ремиссиях. Даже в условиях гипертимии, несмотря на значительную редукцию слабости и явлений коэнестезиопатии, истощаемость сохраняется, по-прежнему определяя значительное препятствие к поддержанию продуктивной активности.

Личностные изменения реализуются в рамках «эволюционирующей шизоидии [Н. Еу, 1952] – нарастание свойственного до манифестации заболевания шизоидных черт (шизоидное, шизотипическое расстройство личности) с постепенным обеднением в эмоциональной сфере, снижением притязаний, ограничением круга интересов и общения («простые шизоиды»). При этом, феномен истощаемости в ряду астенических расстройств становится значимым фактором трудовой и социальной дезадаптации. Поведение пациентов выстраивается по принципу приспособления жизненного уклада к собственным ограниченным возможностям: селекция и распределение нагрузок в соответствии с возможностью их реализации, обязательные длительные периоды отдыха между ними. В том числе, обнаруживается целенаправленное ограничение социальных контактов вплоть до пределов членов семьи («астенический аутизм» [А.В. Снежневский, 1974]). Уровень дезадаптации при данном типе наибольший, инвалидность имеют 10 из 21 пациентов (47,6%), не работают 17 из 21 (81,0%).

2. *Астения в структуре невротической ипохондрии* (n=50) формируется в рамках ипохондрической шизофрении. суммарные баллы от 60 до 88, среднее - $69,7 \pm 3,4$; физическая астения от 15 до 20 баллов, среднее – $16,4 \pm 1,6$ баллов; психическая астения - от 14 до 18, среднее – $15,0 \pm 1,8$ баллов. Все показатели MFI-20 значительно ниже, чем у пациентов 1-й группы.

Физическая слабость приобретает свойства псевдоневрастения и выступает в ряду полиморфных невротических симптомов - соматизированных, соматоформных и конверсионных расстройств. Характеристики слабости, в отличие от предыдущей группы, более предметны и сопоставимы с понятием гомономных телесных ощущений. Пациенты сообщают о таких ощущениях, как общая усталость, вялость во всем теле, слабость, «ватность» в ногах, подчеркивая сходство с общим изменением состояния на фоне какой-либо вирусной инфекции. Ощущение слабости неразрывно связано с другими явлениями телесного дискомфорта (алгиями - цефалгии, люмбалгии, парестезиями, конверсиями - астазия-абазия) и воспринимаются как неотъемлемая часть общего состояния.

Феномен психической слабости представлен редуцированно, ограничивается нарушениями концентрации внимания и памяти (рассеянность, забывчивость). В отличие от первой группы, эти нарушения не выступают как самостоятельные феномены, а, напротив, представлены в тесной связи или даже воспринимаются как следствие телесного недомогания – «трудно собраться с силами из-за головной боли», «невозможно отвлечься от плохого самочувствия» и пр.

Явления астении в структуре соматизированных симптомокомплексов обнаруживают тесную сопряженность с тревожно-фобической симптоматикой, персистируют на фоне генерализованной тревоги, усиливаются в рамках панических атак, определяют содержание ипохондрических фобий.

Истощаемость, как и в первой группе, реализуется ухудшением общего состояния с усилением и расширением круга соматизированных и конверсионных, а

также тревожно-фобических и когнитивных (снижение концентрации внимания и памяти) расстройств.

Однако, выявляется и существенное отличие от пациентов первой группы: наиболее актуальными факторами, провоцирующими ухудшения состояния, становятся эмоциональные (как то, конфликты с близкими людьми, напряженные отношения со знакомыми, ситуации ожидания значимых событий и пр.), тогда как физические и интеллектуальные нагрузки провоцируют эскалации симптомов в меньшей степени.

Как и в первой группе, прямого параллелизма между слабостью и истощаемостью не наблюдается. Ощущение слабости, как физической, так и психической обнаруживает динамику, параллельную изменениям соматизированной, конверсионной и тревожно-фобической симптоматике. Интолерантность к нагрузкам, в свою очередь, как и в первой группе, обнаруживает постепенное и более медленное прогрессирование, стойко сохраняется и не обнаруживает значимого изменения ни в периоды эскалаций (в т.ч., в рамках тревожно-депрессивных состояний, которые наблюдались у 30 из 50 пациентов), ни в периоды ремиссий. Стабилизация астено-ипохондрической симптоматики наблюдается позднее, спустя 6–12 лет от начала заболевания.

В ряду патохарактерологических расстройств, сопровождающих астению при невротической ипохондрии, выступают личностные девиации тревожного, истерического и шизоидного круга. В отличие от приспособительного модуса адаптации в первой группе, у пациентов с явлениями невротической ипохондрии наблюдается формирование охранительного (избегающего) поведения, основной целью которого является максимально возможное устранение нагрузок, способных вызвать ухудшение состояния. В русле разработанных ограничений пациенты отказываются от профессиональной активности, лимитируют круг и время общения, вплоть до выделения фиксированных периодов отдыха в течение дня, когда требуется полное уединение в максимально комфортных (тишина, сумрак и пр.) условиях. При этом подобные ограничения приобретают утрированный характер, поскольку в значительной степени выходят за рамки «необходимого» уровня, определяющегося истинной выносливостью к нагрузкам. Соответственно, участие феномена истощаемости в дезадаптации амплифицируется за счет аномального поведения: избирательное общение с делением собеседников на «приятных» и «неприятных» в контексте изменений самочувствия в результате общения, манипулятивный характер презентации жалоб с явлениями «вторичной выгоды» и драматизацией, утрирование тяжести болезненных явлений с целью разрешения семейных конфликтов.

Еще одно различие заключается в модусе реакции на нагрузку. Если в первой группе ухудшение самочувствия при нагрузке сопровождается пассивным уходом от деятельности без явных изменений аффективного фона, то при невротической ипохондрии реакции на нагрузку сопряжены с раздражительными симптомами по типу «раздражительной слабости»: сначала следует кратковременная эмоциональная

реакция с тревогой, плаксивостью, раздражительностью, элементами дисфории, а затем резкое нарастание слабости и других явлений телесного неблагополучия.

Несмотря на дополнительные патохарактерологические факторы дезадаптации, прогноз при данной форме шизофрении более благоприятный, чем в первой группе: инвалидность имели 12 из 50 пациентов (24,0%), не работают 28 из 50 (56,0%). Вероятно, данное различие в первую очередь связано с меньшей выраженностью астенических расстройств, в том числе - истощаемости.

3. *Астения в структуре сверхценной ипохондрии* (n=24) формируется в рамках ипохондрической шизофрении с явлениями моральной ипохондрии. Баллы по шкале MFI-20 – суммарный балл от 57 до 86, среднее - $65,8 \pm 7,1$ баллов; физическая астения от 8 до 16 баллов, среднее – $10,6 \pm 3,2$ баллов; психическая астения - от 15 до 20, среднее – $18,0 \pm 1,9$ баллов.

Отличительной характеристикой пациентов данной группы является доминирование астенических жалоб при относительной редуцированности реальных проявлений слабости и истощаемости, а также значительное ограничение круга других ипохондрических расстройств.

Астенические расстройства, реализующиеся, преимущественно, в ограниченной сфере ипохондрических проявлений по типу моральной ипохондрии J. Falret (1866), занимают центральное место в ряду феномена сверхценной ипохондрии. Основным содержанием ипохондрии становится недовольство собственными интеллектуальными возможностями. Чувство физической слабости приобретает свойства коэнестезиопатий: выражается как необычное, трудно поддающееся описанию ощущение изменения общего мышечного тонуса – вялость одновременно с чувством напряжения, растянутости, «дрожания» мышечной ткани. Однако, в отличие от пациентов первой группы, ощущение физической слабости, формируя общий «фон» физического неблагополучия, несмотря на стойкость и непрерывность остается как бы на периферии сознания и не определяет основное содержание мыслей и поведения пациента, частично актуализируясь только в условиях нагрузки.

Явления психической слабости, концентрирующиеся в сфере мышления, напротив, выступают на первый план в клинической картине. Пациенты сообщают о слабости и непродуктивности мышления, утраты глубины понимания явлений, неспособности понять информацию в контексте отраженного в ней события. Еще одной особенностью пациентов данной группы является своего рода отождествление мыслительных процессов с физическими свойствами: мысли «тяжелые, ватные» «двигаются медленно», «застревают» в мозге как «в желе» или «плотном тумане» и пр.

Истощаемость также обнаруживает селективность, ограничиваясь в своих основных проявлениях ситуациями интеллектуальной нагрузки, тогда как физические и эмоциональные нагрузки переносятся значительно легче или вообще не оказывают существенного влияния на самочувствие. Попытки сосредоточиться на определенном психическом акте (беседа, чтение литературы, просмотр кинофильма) неизбежно приводят к усугублению субъективно воспринимаемых нарушений мышления вплоть

до ощущения полной рассредоточенности и утраты возможности осмысливать происходящее.

Непереносимость умственных нагрузок объективизируется в ходе психиатрического обследования. После непродолжительной (в пределах 10-15 минут) беседы выявляются нарастающие нарушения мышления в виде разорванности (шперрунги), отвлекаемости, утраты ассоциативного строя, путаницей в хронологии событий и пр. Как правило пациенты просят о прерывании беседы для длительного (30 мин и более) отдыха для восстановления способности к продолжению обследования.

Клиническая картина подобных реакций истощения дополняется усугублением телесного дискомфорта с экзацербацией коэнестезиопатических расстройств (сенестоалгии, сенестопатии, сенестезии) различной проекции (включая усиление чувства мышечной слабости), но сохраняющих преимущественную локализацию в области головы. После периода отдыха отмечается значительное улучшение с полной редукцией аномальных телесных ощущений и явлений гиперестезии, восстановлением последовательности мышления до предшествующего нагрузке уровня.

Как и в первых двух группах прямого параллелизма между слабостью и истощаемостью не наблюдается. Отличительной особенностью пациентов данной группы становится значительное преобладание явлений интеллектуальной истощаемости при малой выраженности психической и минимальной выраженности физической слабости. Более того, психическая слабость, ограниченная интеллектуальной сферой, реализуется в полной мере в условиях умственной нагрузки. Также следует отметить ограниченность ипохондрической симптоматики отдельными редкими транзиторными коэнестезиопатиями, возникающими в рамках реакций на нагрузку и полностью редуцирующихся после периода отдыха. Как и в первых двух группах интолерантность к нагрузкам медленно и неуклонно прогрессирует. Стабилизация астено-ипохондрической симптоматики наблюдается позднее, чем у пациентов 1 и 2 групп, спустя 8-16 лет от начала заболевания.

Патохарактерологические изменения в данной группе представлены постепенным заострением свойств в рамках паранойяльного расстройства личности, либо паранойяльной акцентуации в пределах расстройств личности шизоидного или шизотипического круга.

Поведение пациентов определяется активностью, направленной на устранение «страдания», приобретающего характер ипохондрической одержимости вплоть до «паранойи борьбы» (Е.Кretschmer, 1927).

Будучи вынужденными ограничивать сферы деятельности в связи с непереносимостью умственных нагрузок, пациенты оставляют учебу в ВУЗе, либо переходят на более легкие программы обучения, снижают уровень собственной профессиональной активности, направляя большую часть усилий на выяснение причин и способов преодоления умственной слабости. При этом отчетливо нарастающее снижение активности в производственной, образовательной, бытовой и социальной сферах контрастирует с объемом ипохондрической активности в «борьбе с

астенией»: изучение медицинской и околomedicalной литературы, многократные обследования, посещение врачей различных (преимущественно, психиатров и психотерапевтов) специальностей («медицинская одиссея» по К. Reckel, 1978). В ряде случаев (13 из 24) пациенты предлагали собственные концепции заболевания, продумывали методы оздоровления, как правило, предполагающего некое «не обнаруженное» заболевание органической природы (неврологическое, соматическое) с сомнениями в возможности связи астении с психической патологией. Однако подобные представления не достигали бредового регистра, оставаясь в границах сверхценного симптомокомплекса: пациенты оставались приверженцами обращения за психиатрической помощью, поддавались частичному или полному разубеждению в контексте их теорий генеза недуга, оставались полностью комплаентны психофармакотерапии при предоставлении рациональных обоснований лекарственных назначений.

Прогноз в данной группе относительно благоприятный, что, связано с ограниченным проявлением астении и относительно стеничным модусом поведения, свойственным сверхценной ипохондрии: инвалидность имели 7 из 24 пациентов (29,2%), не работают 9 из 24 (37,5%).

Основным методом лечения является психофармакотерапия.

В рамках настоящего исследования основу схемы лечения составляли антипсихотики (АП), как наиболее показанные в случаях шизофрении с преобладанием ипохондрических расстройств, с дополнительным назначением препаратов других классов (антидепрессанты, транквилизаторы и др.) на основании синдромальных характеристик состояния согласно стандартным показаниям в соответствии с современными подходами к психофармакотерапии малопрогрессирующей шизофрении [А.Б. Смулевич, 2017].

Для оценки динамики состояния пациентов в ходе терапии использовалась Шкалы общего клинического впечатления - тяжесть заболевания (CGI-s) [W. Guy, 1976]. Выполнялись измерения общей тяжести состояния и отдельно выраженности астении перед началом (включение в исследование) и по завершении терапии (выписка из стационара). Использовались следующие градации эффективности в зависимости от степени редукции стартового балла CGI-s: респондеры - на 3 и более баллов; частичные респондеры - на 1-2 балла, нон-респондеры - без изменения/увеличение балла.

Психофармакотерапия в условиях стационара проводилась всем 95 пациентам. Средняя длительность терапии составила $57,2 \pm 20,2$ дней, от 32 до 96 дней.

С учетом изменений в схеме лечения, связанных с недостаточной эффективностью и/или плохой переносимостью среднее количество курсов (регулярное применение неизменной комбинации медикаментов минимум 2 недели) на одного пациента составило $3,4 \pm 2,0$ (от 2 до 6 курсов). У 8% (n=7) пациентов дополнительно проводились курсы ЭСТ (от 6 до 12 сеансов с интервалами в 1-2 дня) для преодоления лекарственной резистентности.

В рамках настоящего исследования, проведенный анализ терапии показал, что наиболее эффективными были атипичные АП (82,3%), среди которых - препараты новых поколений aripiprazole, quetiapine, olanzapine (18,4%, 23,7% и 23,7% соответственно), реже – clozapine (13,2%). У 41,2% использовались типичные антипсихотики, включая chlorprothixene, sulphiride, haloperidol. В 21,0 % случаев применялся один антипсихотик; применение двух антипсихотиков - в 79,0 % случаев.

Терапии в комбинации с антидепрессантами была эффективна в 96,0% случаев, при этом использовались ТЦА - amitriptyline, СИОЗС - sertraline, escitalopram, НаССА - mianserin. Один антидепрессант в финальном курсе терапии применялся в 56,6%, два - в 39,5%.

Нормотимики (carbamazepine) были эффективны в 15,8% случаев, ноотропы (piracetam, cerebrolysin) - 10,5 % пациентов.

Общая доля респондеров в отношении симптомов заболевания в целом по результатам шкалы CGI-S оказалась выше, по сравнению с аналогичными показателями для астенических расстройств, и составила 10,5%. Доля частичных респондеров оказалась значительно выше и составила 60,5%. 29% оказались нон-респондерами.

Доля респондеров при оценке астении составила 7,9%, все пациенты из числа респондеров по общему критерию эффективности. В 42,1% случаев можно говорить лишь о частичном улучшении (снижение на 1-2 пункта по CGI-S). В 50% астенические расстройства остаются резистентными к психофармакотерапии (нон-респондеры).

Терапия астении в структуре сенестоипохондрии была наиболее интенсивной. Наиболее эффективными антипсихотиками являются: chlorprothixene (75-200 мг), haloperidol (5-13,5 мг), clozapine (25-400 мг), aripiprazole (10-30 мг), quetiapine (150-600 мг), sulphiride (200-900 мг), olanzapine (5-20 мг). Среди антидепрессантов чаще всего назначались amitriptyline (25-125 мг), mianserin (30-90 мг). Значимых различий по назначениям препаратов других групп отмечено не было. Психотерапия при этом носит поддерживающий характер, используются методы групповой и семейной терапии. Также может быть рекомендована групповая психотерапия. Рекомендуется оформление группы инвалидности с установлением степени ограничения к труду для поддержания адаптации.

Спектр наиболее часто назначаемых нейрорептиков при терапии астении в структуре невротической ипохондрии, следующий: olanzapine (5-12,5 мг), quetiapine (25-300 мг), periciazine (2-20 мг), chlorprothixene (50-100). Антидепрессанты, наиболее распространенные в данной группе, это mirtazapine (15-60 мг), sertraline (100-200 мг), escitalopram (20 мг). Также в этой группе пациентов чаще всего назначались препараты с нормотимическим типом действия, среди которых наиболее эффективным был carbamazepine в дозе 200-400 мг. В психотерапии пациентов рекомендовано применение рациональных и когнитивно-поведенческих методов.

Терапия астении в структуре сверхценной ипохондрии сопровождалась наиболее частым назначением таких антипсихотиков, как aripiprazole (5-30 мг),

quetiapine (100-450 мг), olanzapine (5-17,5 мг), chlorprothixene (25-350 мг). Среди антидепрессантов чаще всего использовался amitriptyline (50-100 мг). Прочие препараты назначались с одинаковой частотой. Исключительно в этой группе встречались редкие назначения, такие как Ziprasidone, Aasenapine, Moclobemide. Основной целью психотерапии является повышение приверженности лечению для чего используется клиент-центрированная терапия.

Несмотря на проведение массивной психофармакотерапии, доли респондеров в случаях астении среди пациентов с астенией в структуре сенесто-, невротической и сверхценной ипохондрии были невелики: 6,8%, 8,1% и 7,8% соответственно по критерию общей тяжести состояния, 6,6%, 8,4% и 7,0% соответственно по степени редукции астении, 6,9%, 8,3% и 7,2% пациентов соответственно с 1-2 баллами по шкале CGI-i.

Проведенные измерения свидетельствуют об общей выраженной резистентности психофармакотерапии, в том числе и с применением ЭСТ при ипохондрической шизофрении с большой длительностью заболевания, протекающей с астеническими расстройствами.

В рамках настоящего исследования у пациентов, не обнаруживших значимого эффекта стандартной терапии, в качестве дополнительного использовался метод регенеративной медицины – внутривенные инфузии криоконсервированного концентрата ядросодержащих клеток пуповинной крови (КПК). Обоснованность применения этого метода у пациентов изученной выборки определяется данными предыдущих исследований о его эффективности в преодолении лекарственной резистентности при целом ряде психических заболеваний, включая шизофрению на этапе ремиссии [С.И. Гаврилова, И.В. Калыхалов, Я.Б. Калын, Н.М. Михайлова, Н.Д. Селезнева, Е.В. Пономарева, И.Ф. Рощина, 2012; А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Л.К. Павлова, Я.В. Морозова, 2012).

В рамках настоящего исследования инфузии КПК (Рег. Удостоверение № ФС 2010/342 от 21.09.2010 г.) проводились совместно с канд. соц. наук, научным сотрудником лаборатории стволовых клеток ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Я.В. Морозовой (организатор - общество с ограниченной ответственностью «КриоЦентр», генеральный директор - Антон Юрьевич Прошкин). Инфузии назначались 15 пациентам из общей выборки, выбранных случайным образом при соответствии критериям включения в исследование (мужчины; средний возраст $30,2 \pm 7,7$ года; средняя длительность болезни – $13,2 \pm 5,8$ лет) после исключения противопоказаний (оценка актуального соматического состояния, рост, вес, АД, ЧСС и др.; данные о соматических заболеваниях в анамнезе). Каждому пациенту препарат КПК (исследуемый препарат) вводился в периферическую вену в разовой дозе 250 ± 50 млн. клеток, четырехкратно, с интервалом в 14 дней между введениями на фоне психофармакотерапии обычной для подобной категории больных терапии. Состояние больных оценивалось клиническим, психометрическим и патопсихологическим методами исходно за 3 дня до первой инфузии, а затем через две недели, один месяц,

три месяца, полгода и год после последней процедуры. Методы оценки включали: психопатологический; психометрический (Шкала позитивных и негативных симптомов шизофрении (PANSS), Шкала общего клинического впечатления (CGI; [W. Guy, 1976]), Шкала астении MFI-20); патопсихологический (когнитивная батарея «The MATRIX Consensus Cognitive Battery» (МССВ); клиническая оценка нежелательных явлений (побочных эффектов).

Установлено улучшение состояния большинства (11 из 15) пациентов, при этом положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (в течение 1 года), более выражено – в течение первых 3 месяцев. Положительная динамика состояния реализовывалась редукцией астенической симптоматики в виде субъективного ощущения повышения выносливости к нагрузкам, большем уровне активности, что подтверждалось статистически достоверными данными субъективной шкалы оценки астении MFI-20 с пиковыми улучшениями по шкалам «физическая астения», «понижение активности», «общая астения» (Тэмп 9,5, 13 и 15,5, соответственно, при $p < 0,01$).

Значительное улучшение с высокой статистической достоверностью установлено по показателям когнитивного профиля по МССВ. Уже на момент окончания курса инфузий исследуемого препарата отмечается значимое улучшение когнитивного функционирования в показателях скорости психических процессов, внимания/бдительности, рабочей памяти, способности к обучению, исполнительных функций.

Степень восстановления большинства изученных когнитивных функций (скорости психических процессов, рабочей памяти, вербального и визуального научения, а также исполнительных функций) в основной выборке в посттерапевтический период достигает уровня среднестатистической нормы, т.е. превышает среднюю шкальную оценку в 50 Т-баллов и в 50 перцентилей соответственно по когнитивной батарее МССВ.

Недостаточный эффект инфузий отмечался в меньшей части случаев ($n=4$). Среди предикторов неэффективности воздействия концентрата полипотентных клеток пуповиной крови можно выделить психометрические, клинические и социальные показатели. Среди психометрических показателей в сравнении у нонреспондеров и респондеров были выявлены более высокие показатели негативных расстройств и тяжести заболевания, о чем свидетельствуют высокие баллы по шкале PANSS по показателям «притупленный аффект», «эмоциональная отгороженность», «нарушение абстрактного мышления», «стереотипное мышление» (3,8; 4,2; 4,3 и 4,2 против 3,2; 3,4; 3,6 и 3,1 соответственно); высокие баллы по результатам оценки по шкале CGI-тяжесть заболевания на момент включения в исследование (4,8 против 4,3 баллов соответственно); выраженные когнитивные нарушения по результатам оценки тестов когнитивной батареи МССВ. Значимых различий по шкале астении MFI-20 выявлено не было. Среди клинических характеристик, соответствующих неэффективности данного вида терапии можно выделить следующие: ипохондрическая фиксация на

своем здоровье при отсутствии каких-либо прочих интересов; наличие стойких патологических телесных ощущений с преобладанием коэнестезиопатий; преобладание манипулятивных и рентных установок. Наиболее значимым социальным показателем неэффективности воздействия инфузий был больший процент инвалидизации: так нонреспондеры чаще имели группу инвалидности (75% против 36,4% в группе респондеров), все находились на иждивении близких и в течение длительного времени не предпринимали попыток трудоустройства, а также не имели иного круга общения, помимо ближайших членов семьи.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что введение КПК оказывает положительное воздействие на обусловленные психопатологическим процессом расстройства астенического круга при ипохондрической шизофрении, включая как снижение уровня активности, так и явления психической астении в виде нарушения когнитивного функционирования и тем самым способствует коррекции явлений терапевтической резистентности. При этом положительный эффект изученного метода аугментивной терапии не сопровождается нежелательными явлениями.

Можно предположить, что клетки пуповинной крови потенцируют механизмы действия типичных и атипичных антипсихотиков, тем самым оказывая наблюдаемое нейромодулирующее действие в фармакологическом эффекте психотропных препаратов. В качестве научной гипотезы результаты проведенной терапии можно интерпретировать как следствие активации нейрогенеза у взрослого человека, что является нехарактерным для типично наблюдаемого течения ипохондрической шизофрении.

Заключение

Результаты исследования шизоастении на модели ипохондрической шизофрении позволяют сделать следующие выводы:

1. Шизоастения представляет отдельную психопатологическую дименсию, выступающую вне рамок позитивных и негативных симптомов шизофрении.

2. Астения при ипохондрической шизофрении (шизоастения) интегрирует два относительно независимых клинических явления: «слабость» (физическая и психическая) и «истощаемость» (непереносимость нагрузок).

2.1 «Слабость» реализуется психопатологическими симптомами в соматической (телесная, мышечная вялость) и психической (неспособность инициации деятельности) сферах

- приобретает свойства ведущего ипохондрического синдрома;
- обнаруживает параллелизм динамики (экзацербация, редукция) с другими психопатологическими симптомами в процессе течения заболевания.

2.2 «Истощаемость» проявляется опосредованно, в динамике психопатологических расстройств, экзацербацией или редукцией симптомов в условиях нарастания или ослабления нагрузки соответственно

- выступает как общее, не зависимое от типа ипохондрии, свойство эндогенного процесса;

- неуклонно прогрессирует до этапа стабилизации заболевания;

3 Шизоастения при ипохондрической шизофрении выступает в рамках трех психопатологических синдромов: невротической (53%), сенестоипохондрической (22%) и сверхценной (25%) ипохондрии.

3.1 При сенестоипохондрии шизоастения реализуется коэнестезиопатией (сенестезии, расстройство общего чувства тела и др.) (средние баллы по опроснику MFI-20: общий $80,3 \pm 8,2$; физическая астения $18,0 \pm 2,3$; психическая астения $16,2 \pm 1,8$);

3.2 В рамках невротической ипохондрии шизоастения приобретает свойства псевдоневрастения (средние баллы по опроснику MFI-20: общий $69,7 \pm 6,2$; физическая астения $16,4 \pm 1,8$; психическая астения $15,0 \pm 2,2$);

3.3 В пределах сверхценной ипохондрии шизоастения реализуется явлениями моральной ипохондрии со стремлением к редукции как психической (нарушения мышления), так и физической (чувство слабости) астении (средние баллы по опроснику MFI-20: общий $65,8 \pm 6,4$; физическая астения $10,6 \pm 0,9$; психическая астения $18,0 \pm 2,0$).

4 Шизоастения при ипохондрической шизофрении - предиктор неблагоприятного социального и клинического прогноза. Доля нетрудоспособных по причине психического заболевания пациентов 63,1%, инвалидов по психическому заболеванию 36,9%, преимущественно 2 группы (29,7%), что соотносится с высоким средним баллом астении по MFI: $71,7 \pm 12,9$ (макс.=100).

5 Вклад шизоастении в процесс дезадаптации пациентов с ипохондрической шизофренией дифференцируется в зависимости от типа ипохондрического синдрома, что соотносится с различиями в средних баллах по опроснику MFI-20.

5.1 Дезадаптация максимальна при сенестоипохондрии: не работают 81,0%, инвалидность 47,6%. Средний балл по опроснику MFI-20: $80,3 \pm 11,6$.

5.2 При невротической ипохондрии дезадаптация умеренная: не работают 56,0%, имеют группу инвалидности - 24,0%. Средний балл по опроснику MFI-20: $69,7 \pm 13,8$.

5.3 При сверхценной ипохондрии показатели дезадаптации минимальны: не работают 37,5%, инвалидность - 29,2%. Средний балл по опроснику MFI-20: $65,8 \pm 10,7$

6 Основным методом лечения шизоастении, выступающей в клиническом пространстве ипохондрической шизофрении, является психофармакотерапия с применением психотропных средств основных классов. Оптимальные методы лекарственной терапии носят интенсивный и комбинированный характер, дифференцируются в зависимости от типа ипохондрического синдрома.

6.1 При сенестоипохондрии - типичные/атипичные антипсихотики в средних/высоких дозах (haloperidol 5-13,5 мг; clozapine 25-400 мг; olanzapine 5-20 мг) в

комбинации с трициклическими (парентерально - amitriptyline 25-125 мг) и гетероциклическими (mianserin 30-90 мг) антидепрессантами в средних/высоких дозах.

6.2 При невротической ипохондрии – атипичные антипсихотики в малых дозах (quetiapine 25-300 мг, olanzapine 5-12,5 мг) в комбинации с селективными серотонинергическими антидепрессантами в средних/высоких дозах (sertraline 100-200 мг, escitalopram 20 мг) и нормотимиками в средних дозах (carbamazepine 200-400 мг).

6.3 При сверхценной ипохондрии – атипичные антипсихотики в средних/высоких дозах (aripiprazole 5-30 мг, quetiapine 100-450 мг, olanzapine 5-17,5 мг).

7 Ипохондрическая шизофрения с явлениями шизоастении обнаруживает высокий уровень лекарственной резистентности: доли респондеров (по критерию шкалы CGI-S) при комбинированной интенсивной психофармакотерапии препаратами основных классов психотропных средств составляют 7,8%, 12,1% и 9,8% при сенестопатической, невротической и сверхценной ипохондрии соответственно. Приведенные данные определяют актуальность разработки альтернативных терапевтических стратегий.

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы:

Разработанная в настоящем исследовании двухкомпонентная модель астении позволяет дифференцировать проявления слабости и истощаемости, влияющие на прогноз заболевания.

Типологическая дифференциация коморбидных астенических и ипохондрических симптомокомплексов позволяет произвести своевременную диагностику данных сложных синдромов, дать прогностическую оценку состоянию пациента.

Результаты исследования подтверждают необходимость дифференциального подхода при выборе терапевтической тактики в отношении пациентов с коморбидными астено-ипохондрическими симптомокомплексами при ипохондрической шизофрении.

Результаты проведенного исследования возможно использовать при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, а также медицинских психологов, нейропсихологов, работающих в психиатрических больницах и диспансерах.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение феноменов слабости и истощаемости не только в рамках шизофрении, но и при расстройствах шизофренического спектра, а также других психических заболеваниях психопатологическим методом, с привлечением дополнительных методов функциональной диагностики.

Список работ, опубликованных по теме диссертации**Статьи в журналах, рецензируемых ВАК:**

1) Харькова, Г.С. Астения в структуре негативных расстройств шизофрении / Г.С. Харькова // Психиатрия. – 2016. – Т.71. – С. 84-85.

2) Харькова, Г.С. Астения в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция астенического дефекта в аспекте современных моделей негативных расстройств) / Г.С. Харькова, А.Б. Смулевич, В.М. Лобанова, Е.И. Воронова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. - №5. – С. 7-14.

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

Статьи в других периодических изданиях:

1) Харькова, Г.С. Астения в структуре шизофрении и расстройств шизофренического спектра с явлениями ипохондрии / Г.С. Харькова // Материалы 4-й Костромской Всероссийской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья с международным участием (Кострома, 17-19 апреля 2018 г.). - С. 50-54.

2) Харькова, Г.С. Шизоастения / Г.С. Харькова, С.В. Иванов, А.А. Гиацинтова // Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья (Москва, 07 июня 2019г.). – С. 35-37.