

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

ХАРЬКОВА ГАЛИНА СЕРГЕЕВНА

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

14.01.06 – «Психиатрия»
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор С.В. Иванов

Москва
2019 г.

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы.....	10
Глава 2. Характеристика материала и методов исследования	44
Глава 3. Шизоастения: клиническая модель и соотношение с негативными симптомами.....	53
Глава 4. Характеристика астении, выступающей в клиническом пространстве ипохондрической шизофрении.....	65
Глава 5. Терапия шизоастении	77
Заключение.....	96
Выводы.....	118
Список литературы	121
Приложение	161

Введение

Актуальность исследования диктуется относительно высокой частотой астенических расстройств при шизофрении при недостаточной разработанности проблемы астении в аспекте клинической характеристики, прогностической значимости и терапии. 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 редукции энергетического потенциала как базисного гипотетического расстройства, объясняющего (определяющего) все ключевые проявления шизофрении, рассматривают астенический дефект как непосредственное клиническое выражение основного расстройства [К. Conrad, 1958; W. Janzarik, 1963; G. Huber, 1966; Ch. Mundt, 1984].

Однако, 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. Воробьёв, 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 (кознестезиопатических) 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», 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 приемлемого разрешения.

В последние десятилетия по мере смены категориальной модели шизофрении на дименсиональную с выделением позитивных и негативных в качестве основных независимых дименсий 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 психометрических инструментах (шкалы оценки позитивных и негативных симптомов шизофрении - SANS, PANSS, BNSS, CAINS и т.д.), разработанных в русле дименсиональной модели шизофрении. В результате в исследованиях шизофрении, начиная с конца прошлого века, астенические расстройства остаются вне поля зрения клиницистов, как в процессе уточнения

клинических характеристик, так и оценки эффективности средств психотерапии.

Целью исследования являлся клинический анализ шизоастении и определение места расстройств астенического круга в психопатологическом пространстве ипохондрической шизофрении.

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

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

Научная новизна исследования. 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, в данном исследовании впервые сформулирована и использована двухкомпонентная модель астении, предусматривающая оценку двух ключевых параметров астении – чувство слабости и 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.

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».

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 истощаемости».
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

Необходимая достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается репрезентативностью материала (95 пациентов), адекватностью и комплексностью методов исследования (клинического,

клинико-катамнестического, анализа архивной документации, психопатологического и психометрического), соответствующих поставленным задачам.

Апробация результатов исследования состоялась 01 октября 2019г. на межотделенческой научной конференции ФГБНУ НЦПЗ. Основные положения диссертации изложены в 5 научных публикациях, 3 из которых - в научных журналах, рецензируемых ВАК. Результаты исследования 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).

Объем и структура работы. 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».

Глава 1. Обзор литературы

Термин астения появляется в лексиконе психиатров уже с середины 18 века, однако наиболее значимые и подробные описания астенической симптоматики в структуре шизофрении и расстройств шизофренического спектра опубликованы лишь во второй половине XIX и начале XX столетия. Ключевые клинические исследования были выполнены в XX веке, включая работы В.А. Внукова (1937), А.Н. Молохова (1945), G. Huber (1966), J. Glatzel (1968), Р.А. Наджарова (1972), и др. С конца XX века наблюдается неуклонное и значительное сокращение числа публикаций, в которых затрагивается проблема астении при шизофрении. В последнее десятилетие описания астении в пределах шизофрении ограничены единичными сообщениями русскоязычных авторов [А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, 2009; М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, Г.В. Ковров, 2013; И.В. Макаров, 2013], в то время как большинство зарубежных исследователей и клиницистов упоминает о ней крайне редко и лишь косвенно [W. Chang, C.L. Hui, J.Y. Tang, et al., 2011; R. Dantzer, C.J. Heijnen, A. Kavelaars, et al., 2014], что в определенной степени ограничивает привлечение иностранных научных источников для изучения данной проблемы.

Эпидемиология

Сведения о распространенности астении крайне ограничены. По данным ряда авторов частота астенических расстройств среди пациентов психиатрических клиник и амбулаторий варьирует от 1,2% до 18% [М.Э. Телешевская, 1988; Р. Manu et al, 1989; А.Г. Головина, 2011; О.В. Воробьева, 2012; L. Hedlund et al., 2015]. Что касается обсуждаемой проблемы, то, в доступной на сегодня литературе, систематической информации по эпидемиологической оценке астенической симптоматики при шизофрении и расстройствах

шизофренического спектра представлено немного. Соответственно судить о частоте астении при шизофрении можно лишь опосредованно, опираясь на результаты клинических исследований. Исходя из этих источников информации, можно предполагать относительно высокую распространенность астении, поскольку астенические расстройства, выступающие в ряду ведущих психопатологических нарушений, выявляются при многих и разнородных по темпу прогрессивности формах – от латентной, так называемой мягкой [Л.М. Розенштейн, 1933], неврозоподобной, вялотекущей, малопрогрессирующей [А.В. Снежневский 1983; А.Б., Смулевич 2018], до простой [Е. Краепелин, 1961; J. Klosterkötter, 1983], а также на разных этапах течения шизофрении: инициальном/манифестном, включая состояния ювенильной астенической несостоятельности [Р.Я. Вовин, 1991; И.В. Олейчик, 1997], активного течения - неврозоподобная, сенестоипохондрическая шизофрения, истерошизофрения, шизофрения с аффективными фазами (явления фазного дефекта, переходные синдромы) [R. Tandon et al., 2000; М.Ю. Дробижев, 1991], ремиссии [В.М. Морозов, Ю.К. Тарасов, 1950; Г.В. Зеневич, 1964; R. Schüttler, G. Huber, G. Gross, 1974; Ю.Я. Шеметова, 1974] и резидуальные состояния [Д.Е. Мелехов, 1963; В.Ю. Воробьев, 1988; Т.И. Юдин, 1941; W. Janzarik, 1959].

Дефиниция

Астения, являясь базовой реакцией организма, варьирует в проявлениях в зависимости от коморбидной патологии, подчас приобретая полярные черты и демонстрируя специфичные симптомы, свойственные конкретным нозологиям, отчего одним из главных вопросов и по сей день остается вопрос о границе этого понятия и правомерности его употребления при описании различных патологий, в структуре которых оно занимает, подчас, ведущую роль. Еще E.Kretschmer указывал, что клиническая неоднородность течения астенических состояний отмечена всеми авторами,

которые изучали эту проблему [Б.С. Бамдас, 1961; Г.М. Дюкова, 2007; В.О. Воробьева, 2012]. Подобный полиморфизм клинических характеристик находит отражение и в современных международных классификациях. В МКБ-10 астения квалифицируется в категории психических расстройств в рамках неврастения (F48.0, рубрика «Невротические расстройства»), но также представлена в целом ряде других патологических состояний, в том числе: недомогание и утомляемость, слабость старческая (рубрики R53 и R54 соответственно в разделе «Общие симптомы и признаки»), слабость врожденная (P96.9), истощение и усталость (вследствие) нервной демобилизации (F43.0), чрезмерного напряжения (T73.3), опасности (T73.2), теплового воздействия (T67.-), беременности (O26.8), после перенесенного вирусного заболевания (G93.3) и др.

В общем виде астения представляет собой психопатологическое состояние, характеризующееся физической и психической слабостью и повышенной утомляемостью, как правило, рассматриваемое в комплексе с соматовегетативными (головные боли, нарушения сна и пр.) и эмоциональными (напряжение, раздражительность, эмоциональная лабильность) расстройствами.

Терминологический ряд, используемый разными авторами для обозначения астенических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, достаточно широк. Наиболее часто используется понятие «шизоастения» [W. Mayer-Gross, 1932; H. Ey, 1948; D. Dimitriyewicz, 1952], которое далее будет использоваться в тексте для простоты изложения. Кроме того, предложены такие термины, как пседоневрастения [С. Pascal, 1911, J. Berze, 1914], процессуальная псевдоастения [А.Б. Ордянская, 1975], шизофреническая астения [L. Sass, J. Parnass, 2003]. Единого и исчерпывающего определения шизофренической астении нет. Основной дифференцирующий признак, определяющий принадлежность астении к проявлениям эндогенного заболевания, формулируется по принципу

«исключения» - аутохтонный характер возникновения и прогрессирования астении вне связи с воздействием экзогенных вредностей, физических и умственных перегрузок, соматическими и неврологическими заболеваниями [J. Glatzel, 1968; В.Ю. Воробьев, 1988; Л.Н. Горчакова, 1989]. Второй ключевой характеристикой выступает интеграция астении в психопатологические симптомокомплексы с типичными для шизофрении негативными (дефицитарными) и позитивными симптомами [Р.А. Наджаров, 1972; Л.В. Соколовская, 1991].

Клинические особенности астении при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра

Клинические проявления шизоастении крайне полиморфны и значительно варьируют в зависимости от коморбидной психопатологической симптоматики. При этом количественные параметры, включая степень выраженности астении и связанных с ней нарушений адаптации, соотносятся с темпом прогрессивности шизофрении.

При более «мягких», вялотекущих формах течения шизофрении, а также в рамках расстройств шизофренического спектра астенические явления тесно связаны с патохарактерологическими изменениями, имеющими вид заострения аномальных черт, которые со временем приобретают характер стойких негативных изменений, преимущественно, по типу психастении, шизоидизации и проявляются нарастанием астенических жалоб, неуверенностью в себе, накоплением чувства усталости, эмоциональным обеднением, углублением аутизма, монотонностью психической деятельности [L. Welbel, 1966; Т.А. Дружинина, В.А. Концевой, А.В. Медведев, Е.К. Молчанова, Э.Я. Штернберг, 1981; Н.А. Мазаева, 1983; А.Б. Смулевич, 2009], а также волевыми нарушениями, тем не менее редко приводящими к стойкой инвалидизации пациентов [Л.М. Розенштейн, 1933; Т.А. Гейер, 1935]. Так, Л.Л. Лукьянова (1989) при бедной симптоматикой вялотекущей шизофрении с преобладанием негативных

расстройств описывает характерное падение психической активности и продуктивности, «отсутствия психической силы» и «слабости эффективной связи с окружающими», снижение побуждений и инициативы.

Во многих описаниях простой формы шизофрении астеническая симптоматика в том или ином виде часто признается одним из основополагающих признаков («диахроническим стержневым расстройством»), при этом выделяется «вялость», снижение психической активности, падение общей продуктивности, апатико-абулические нарушения, нарастающая редукция энергетического потенциала [А.Г. Петрова, 1964; А.П. Чуприков, А.А. Педак, А.Н. Линёв, 1999]. Коморбидными выступают более грубые личностные изменения, апато-абулические расстройства, ведущие к дезадаптации в социальной и профессиональных сферах, а также нарушения мышления [Д.Е. Мелехов, 1963; П.Т. Петрюк, 2011]. В.А. Гиляровский (1938), считал грубые расстройства мышления осевым расстройством при простой формы шизофрении, однако, при этом указывал, что на провоцирующую роль астенической симптоматики. А.Е. Личко (1989) также подчеркивал манифестацию простой формы шизофрении с апато-абулического синдрома с резко сниженным уровнем активности, эмоциональным обеднением и расстройствами мышления. Наряду с астеническими расстройствами, в структуре дефицитарных изменений при данной форме шизофрении описываются явления нарастающей аутизации и эмоционального дефицита [А. Kalinowski, 1980; В.Н. Краснов, 2009; Е.В. Макушкин, 2015], микрокататонические и ипохондрические включения, нестойкие псевдогаллюцинации и фрагментарные бредовые идеи («продуктивный» вариант простой формы шизофрении [В.А. Бажина, 1971; А.К. Ануфриев, 1974; А.Е. Личко, 1989; О.А. Гильбурд, 2007]. Р.А. Наджаров (1965, 1972) при анализе клинических проявлений расстройств анергического полюса, наблюдающихся у больных простой формой шизофрении, указывает на

первичность появления негативных симптомов и рудиментарное присутствие позитивной симптоматики. Автор пишет, что «с самого начала происходит быстро нарастающее падение психической продуктивности», «энергетического потенциала». Особенностью шизофренических астенических нарушений автор считает «легкое возникновение нарушений мышления при незначительном умственном напряжении, значительно менее выраженной или вообще отсутствующей истощаемости физической, а также аффективно-гиперестетической слабости». Среди нарастающих изменений, помимо снижения продуктивности, автор также указывает на стойкие нарушения мышления, личностные и эмоциональные изменения. В отношении симптомов астенического круга, при описании малопрогрессирующего шизофренического процесса с дебютированием заболевания в юношеском возрасте, Бильжо А.Г. [1987] пишет о том, что достаточный уровень социально-трудовой адаптации и высокую продуктивность на последующих за активным периодом этапах болезни имеют пациенты с депрессивно-астенической симптоматикой (т.е. там, где астения представляет собой позитивный феномен), в противовес неблагоприятному прогнозу при наличии негативных изменений личности типа эмоционально-волевого обеднения с редукцией энергетического потенциала. В.М. Максимов (1987) при описании резидуальных состояний бедной симптоматикой вялотекущей шизофрении, априорным признавал наличие выраженной редукции энергетического потенциала со стойким снижением работоспособности, активности как проявлений шизофренического дефекта. Автор указывает на наличие псевдоневрстических расстройств как позитивной симптоматики в активном периоде заболевания, предшествующем формированию отчетливой РЭП. Со временем происходит стабилизация процесса с редукцией позитивной симптоматики и формированием резидуального состояния, при котором отмечается улучшение социальной адаптации, несмотря на падение трудоспособности. Отличительной особенностью резидуальных состояний

при простой шизофрении автор признает их динамику с признаками реактивной лабильности по типу реакции «отказа», возникающих по механизму «ключевого переживания» и реализующихся тенденциями к прекращению всякой деятельности в психотравмирующей обстановке со страхом перед возникшими трудностями, обостренным чувством собственной несостоятельности, что может свидетельствовать о своеобразной «хрупкости», астенизации психического фона с готовностью к формированию позитивных аффективных расстройств. И.В. Макаров (2005) выделяет вариант простой формы шизофрении с началом в раннем подростковом возрасте с проявлениями астеноанэргического синдрома в дебюте заболевания. При этом отчетливая астеническая симптоматика в виде ощущения усталости, слабости, повышенной утомляемости, что сопровождается неприятными ощущениями в теле, выступает в начале заболевания, на более поздних этапах же сменяясь волевыми нарушениями, расстройствами мышления, эмоциональным дефицитом, аутистичностью.

В зависимости от этапа течения шизофрении и расстройств шизофренического спектра, на котором появляется/преобладает астеническая симптоматика, наибольшее внимание уделяется дебюту заболевания (состояния ювенильной несостоятельности) и состояниям ремиссии, описания которых более полно представлены в литературе, накопленной к настоящему времени. При этом, несмотря на феноменологическое сходство имеющихся описаний, возникающая в начале заболевания астеническая симптоматика, как правило, рассматривается как трансфеноменальная дименсия, способная к потенциальной интеграции в структуру формирующейся негативной симптоматики в случае сохранения прогredientной динамики заболевания.

При описании клинической картины «ювенильной астенической несостоятельности» [М. Вьггер, 1936; J. Glatzel, 1972; И.В. Олейчик, 1997] отмечено прогрессирующее падение успеваемости, выраженная умственная

утомляемость, рассеянность, снижение концентрации внимания. При этом преобладают жалобы на «нервное истощение», разбитость, плохую память, рассеянность и трудности осмысления материала, то есть преобладают явления психической астении. Проявления данного феномена нередко перекрываются аффективными (депрессивными) расстройствами. А.А. Северный (1984), при описании данного расстройства, помимо расстройств мышления, указывает также на ослабление инициативности, эмоциональную нивелировку, различные патологические телесные ощущения (головные боли сдавливающего или распирающего характера, усиливающихся при умственном или физическом напряжении, ощущение жара, зуда, кардиалгии, боли в различных частях груди, животе, мышцах спины, конечностей), снижение витального тонуса, деперсонализационные нарушения. В.Ю. Воробьев (1982), описывая юношескую астеническую несостоятельность, подчеркивал, что при ней быстро развиваются псевдоорганические расстройства, переходящее вскоре в стойкий псевдобрадифренический дефект.

Многими авторами были описаны варианты ремиссии с преобладанием астенических нарушений при шизофрении. Основными характеристиками считаются собственно вялость, слабость, истощаемость. Подчеркивается характерная диссоциация между умственной и физической утомляемостью: резко повышенная утомляемость в результате умственной деятельности и эмоционального стресса, в результате неприятных в эмоциональном отношении переживаний, в то время как физическая астения, астения при физической работе, у них отступает на задний план. В.М. Морозов, Ю.К. Тарасов (1962) обращают внимание на специфические «ножницы» между сохранностью личности и выраженным снижением работоспособности. Автор выделяется 3 варианта астенического типа ремиссии: астеносензитивный с преобладанием раздражительной слабости; вяло-астенический с преобладанием вялости, истощаемости; астеническая

ремиссия с вялой, монотонной депрессией, для которой характерным является субдепрессивный фон настроения, «бледная, вялая, однообразная, монотонная» тоска, отсутствие суточных колебаний и готовность в ряде случаев к бредообразованию, возникновению эпизодических бредовых идей отношения. Для психастеноподобного типа ремиссии характерно превалирование утрированной рефлексии, неврозоподобных расстройств (навязчивостей). При этом автор подчеркивает, что при этом типе ремиссии психастенические расстройства все же выступают как ингредиент астенического типа ремиссии в силу их рудиментарности.

Место астении в психопатологическом пространстве шизофрении: двумерная дихотомия позитивных и негативных симптомов

Полиморфизм клинических проявлений шизоастении, продемонстрированный выше на примере основных публикаций, в конечном итоге реализуется в крайней неопределенности квалификации астенических расстройств в рамках современной парадигмы позитивной-негативной шизофрении. В исследованиях, посвященных непосредственному изучению шизоастении, астенические расстройства рассматриваются в ряду негативных (дефицитарных) расстройств. Исходя из традиционного подхода к указанной дихотомии, астения как клиническая презентация утраты («дефицита») энергии соотносится с категорией негативных симптомов, включающих ослабление нормальных психических функций. Однако в клинической реальности астенические симптомы далеко не всегда ограничиваются пространством негативных симптомов и в целом ряде случаев, зафиксированных в соответствующих публикациях, обнаруживают свойства и динамику, более характерные для позитивных симптомов.

Астения и негативные симптомы шизофрении

Астения как самостоятельная форма негативных расстройств у больных шизофренией, то есть как астенический вариант дефекта, описана во

многих публикациях, относящихся к прошлому веку [А. Esser, 1928, W. Mayer-Gross, 1932; Ю.М. Пружинин, 1958; Д.Е. Мелехов, 1963; А.В. Снежневский, 1983; Р.Я. Вовин, 1988; В.Ю. Воробьев, 1988; G. Huber, 1966; J. Glatzel, 1972 и др.]. В отечественной литературе подобная тенденция прослеживается до сих пор [М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов, 2008; А.Б. Смугевич, Э.Б. Дубницкая, 2009; А.С. Аведисова, К.О. Чахава, В.В. Ястребова, 2010; М.А. Лебедев, 2014; С.Ю. Палатов, Г.В. Ковров, 2014; Д.С. Данилов, 2014; А.П. Коцюбинский, 2015; А.Н. Бархатова, 2016; А.Я. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, 2018].

При анализе литературы, посвященной расстройствам астенического круга в структуре негативных расстройств у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, можно выделить два основных направления.

Первое – психопатологические расстройства, феноменологически сопоставимые с астеническими, рассматриваются в рамках политегической - многомерной модели шизофренического дефекта, то есть «размещаются» в пространстве комплекса расстройств, на первых этапах, концептуально объединявшихся понятием «основное расстройство».

Ведущей концепцией являлась «энергетическая», берущая начало от исследований «основного расстройства» при шизофрении J. Berze (1914), который, как в последующем и К. Conrad, пытается вывести всю симптоматику шизофрении из одного основания – дефицита энергии. В описаниях автора выступают феномены, сопоставимые, судя по данным и некоторых более поздних исследований, с астеническими расстройствами - снижение «психической активности» (отождествляемой с понятием психической энергии [К. Conrad, 1929]), психическая слабость, падение «духовной работоспособности», низкая физическая выносливость. При этом в качестве фундамента основного расстройства рассматриваются проявления волевого дефекта - снижение интенциональности «Я» - направленности его

на объект, цель, какой-либо смысл, а также чувство собственной неполноценности и другие негативные изменения. В последующем концепция J. Berze получила развитие в исследованиях других авторов К. Conrad, W. Janzarik, G. Huber, Ch. Mundt и т.д.

К. Conrad (1929) выдвинул концепцию редукции энергетического потенциала. Вводя это понятие, К. Conrad ссылается на психологическое учение о поле К. Lewin. Согласно этой теории отдельные психические переживания, побуждения, действия многократно входят в определенные душевные комплексы, формирующиеся в процессе онтогенеза. Эти комплексы или системы постепенно в процессе созревания личности становятся источниками энергии благодаря единству прошлого и настоящего. Такие относительно автономные системы как раз и создают некий общий энергетический потенциал для совершения психических процессов. К. Conrad принадлежат выполненные на базе резидуальных состояний манифестной шизофрении описания падения силы психического напряжения, сопоставимые с характеристиками астенического расстройства - «утрата сил», энергии, которые приходится беречь, падение тонуса поведения. При этом астенические симптомокомплексы, выступающие в рамках редукции энергетического потенциала, рассматриваются в качестве проявлений базисных негативных расстройств.

W. Janzarik (1963) в продолжении этой концепции описал динамическое опустошение, подразумевающее деформацию структуры личности по шизоидному типу и «синдром сломанной пружины», который возникает в наиболее тяжёлых случаях и характеризуется падением психической деятельности вплоть до полной утратой возможностей реализации всякой активности.

С точки зрения Ch. Mundt (1984), представления которого о природе шизофренического дефекта также тесно связаны с концепцией «основного расстройства», негативные изменения сопоставимые с феноменом астении

(отсутствие энергии со снижением инициативы и спонтанной активности, способности концентрации внимания) выступают не изолированно, а в связи с другими дефицитарными расстройствами (аутизм, патохарактерологические изменения и др.), в комплексе отражающими (согласно психологической концепции автора), нестабильность интенциональности.

Н. Еу выделяет особый вариант шизофрении с преобладанием астенических расстройств, для которого характерно конституциональное благоприятное течение болезни, относящееся к так называемым «эволюционирующим» формам. Из описания Н. Еу так же, как, в той или иной степени, во всех предыдущих описаниях невротоподобной шизофрении с преобладанием астенических расстройств следует, наряду с субъективными ощущениями усталости, раздражительностью, капризностью, повышенная утомляемость и раздражительная слабость, свойственные вариантам болезни, близким к пограничным состояниям, так и трудности понимания и усвоения нового, потеря психической активности, продуктивности, трудоспособности, а также апатия. Н. Еу приводит здесь потерю активности, проявляющуюся в апатии. К признакам апатии Н. Еу относит невнимательность, безразличие, отсутствие заинтересованности в своем туалете, невежливость, неумение держать себя, бесцельные хождения, нечистоплотность и т.п.

Все сказанное в полной мере относится и к выделенным J. Glatzel (1972) юношеским астеническим синдромам несостоятельности, в рамках которых рассматриваются «псевдоневрастенические астенические расстройства» наряду с обеднением побуждений, общей недостаточности в деятельности. Не случайно, что сам автор считает «псевдоневрастенические» состояния с астенией выражением основного «болезненного нарушения в теле». Обращает на себя внимание тот факт, что J. Glatzel сравнивает свои случаи так же, как и Н. Еу с казуистикой при простой и мягкой формах шизофрении.

Необходимо подчеркнуть, что наряду с исследованиями, основанными на «энергетических», патопсихологических концепциях, может быть выделен ряд клинических исследований (в основном отечественных авторов), также квалифицирующих, но на основе психопатологического анализа, симптоматику, первоначально относимую на основании жалоб больных и признаков падения работоспособности к кругу астении, в качестве проявления первичных дефицитарных расстройств.

Так, Г.Е. Сухарева (1933) выделяет атоническую форму дефекта, для которой характерно угасание психической живости и активности субъекта, выступающую в пространстве негативных расстройств у больных «мягкой» шизофренией (1/3 случаев автор идентифицирует с простой формой шизофрении). При этом в рамках выделяемых дефицитарных дименсий рассматривается большой спектр (от признаков соматического недомогания и жалоб на физическую слабость до падения работоспособности) астенических расстройств. Вместе с тем, манифестация этих расстройств интерпретируется автором не как самостоятельный психопатологический феномен, а в качестве проявления расстройств мотивации (иллюстрацией этого положения служат высказывания больных – «при одной мысли о необходимости сделать усилие начинает болеть голова», «не работа трудна, а самое решение на работу» и пр.).

Р.А. Наджаров (1965) при анализе клинических проявлений расстройств анергического полюса, наблюдающихся у больных простой формой шизофрении, указывает, что жалобы на утомляемость, снижение успеваемости в учёбе, на плохую память, истощение нервной системы и т. д. не являются признаками, свойственными астении (не зависят от времени занятий (утро/вечер), а отдых не способствует восстановлению прежних сил и возможностей).

Соответственно падение умственной продуктивности у этого контингента пациентов, по Р.А. Наджарову, носит характер тотального

расстройства, определённого Т.И. Юдиным (1941) в качестве «первичного падения психической продуктивности».

Л.И. Завилянская (1966) при анализе жалоб больных шизофренией на повышенную утомляемость, импонирующих как астенические, обнаружила, что речь идёт о проявлениях апатии и вялости.

Л.Л. Лукьянова (1989) также при бедной симптомами вялотекущей шизофрении с преобладанием негативных расстройств выделяет вариант дефекта по типу простого дефицита. Автор описывает характерное падение психической активности и продуктивности, «отсутствия психической силы» и «слабости эффективной связи с окружающими», снижение побуждений и инициативы, что соответствует астено-абулической симптоматике. При этом также подчеркивается наличие стойкой псевдоорганической симптоматики и психопатоподобных изменений личности.

И.В. Макаров (2005) выделяет вариант простой формы шизофрении с началом в раннем подростковом возрасте с проявлениями астеноанэргического синдрома в дебюте заболевания. При этом отчетливая астеническая симптоматика в виде ощущения усталости, слабости, повышенной утомляемости, что сопровождается неприятными ощущениями в теле, выступает в начале заболевания, на более поздних этапах же сменяясь волевыми нарушениями, расстройствами мышлениями, эмоциональным дефицитом, аутистичностью.

В настоящее время концепция основного расстройства применительно к генезу шизофрении (в связи с очевидной бесперспективностью попыток установления единой природы клинически неоднородных психопатологических образований) утратила свою актуальность. Фокус исследований, выполненных с применением дименсионального подхода, свойственного работам этого направления, сместился в сферу формирующихся в рамках шизофрении первичных - дефицитарных

расстройств, что сказалось на интерпретации природы астении и ее месте в систематике негативных расстройств шизофренического спектра. Благодаря разработке валидных методов психометрической оценки негативной симптоматики выделена группа свойственных шизофрении и расстройствам шизофренического спектра первичных, непосредственно «являющихся следствием отражения ядерной эндогенно-процессуальной патологии», дефицитарных проявлений, «нечувствительных» к влиянию коморбидных соматических и неврологических расстройств, воздействию экзогенных вредностей (интеллектуальные и физические перегрузки и пр.)

Соответственно астения, трактуемая как транснозологическое образование, широко представленное в сфере не только психических, но и общемедицинских патологий, не укладывается в ограниченные рамки первичных, свойственных эндогенному процессу, дефицитарных расстройств, и будучи расцененной как нозологически малоспецифический (т.е. недостаточно патогномичный и «тропный» к шизофреническим расстройствам) синдром, исключена из блока клинических шкал негативной симптоматики (SANS, PANSS, BNSS, CAINS и т.д.).

При этом положение астении в ряду расстройств, выступающих в психопатологическом пространстве шизофрении, в свете концепции, разрабатываемых в исследованиях этого направления, представляется весьма неопределённым. Астения не только исключается из негативных, но не относится и к позитивным расстройствам.

В соответствии со стандартизованными исследованиями астения отнесена к группе вторичных - «следствие других симптомов болезни или их лечения, например, симптомы депрессии, копинг-стратегии или побочные эффекты фармакотерапии или злоупотреблением ПАВ» [В.Ю. Воробьев, 1982; Д.С. Данилов, 2009; S.D. Targum et al., 2012] - психопатологических образований.

Второе направление рассматривает астению, интерпретируемую как дефицитарную психопатологическую категорию, в рамках монотетической – категориальной модели негативных расстройств. Построение такой модели аналогично подходу к систематике, используемому при классификации позитивных расстройств и опирается на выделение отдельных синдромов. Соответственно шизофренический дефект рассматривается как группа типологически дискретных психопатологических образований; выделяются чётко разграниченные дефицитарные синдромы [В.А. Внуков, 1937; В.Ю. Воробьёв, 1982] (психопатоподобный, псевдоорганический, олигофреноподобный), псевдобрадифренический [В.Ю. Воробьёв, 1982], и в том числе – астенический [А. Esser, 1928; G. Huber, 1966; В.Ю. Воробьёв, 1982; М.В. Иванов, Н. Г. Незнанов, 2008 и др.].

Первое описание самостоятельного чистого астенического дефекта принадлежит А. Esser (1928). Автор приводит клиническую характеристику астенических конечных состояний. При шизофрении (течение, реализующееся либо затяжными психотическими состояниями, либо сдвигами) по завершении эндогенного процесса, сопровождающегося полной редукцией манифестных проявлений заболевания, формируется картина «чистой астении»: утрата способности к продуктивной, оплачиваемой трудовой деятельности, чувство беспомощности при возникновении каких-либо жизненных трудностей, многочисленные телесные жалобы, неустойчивость настроения. Подчёркивая сложности дифференциации с картиной астенических психопатий и неврастении, А. Esser отмечает наличие (хотя и не во всех описываемых им случаях) некоторых, выходящих за рамки астенической симптоматики, негативных изменений, находящихся на периферии клинической картины - странностей поведения – «больные становились пустыми, скучными, ригидными...».

G. Huber (1945, 1959, 1979) вводит понятие «чистого», полностью лишённого каких-либо позитивных расстройств, астенического дефекта,

определяющего клиническую картину как продромальных проявлений шизофрении (в виде форпост-симптомов), так и резидуальных состояний. При этом автор подчёркивает, что значительная часть этих пациентов существует «вне психиатрического режима» и социально относительно благополучна. Лишь 50% из них функционируют ниже доболезненного уровня. G. Huber приводит обстоятельную клиническую характеристику астенического дефекта. В ряду психопатологических проявлений этого расстройства автор подчёркивает витальную слабость, общую астению - «астеническая бесцветная несостоятельность», падение элементарных жизненных стимулов, сужение психической активности, проявляющееся в первую очередь утратой возможности спонтанных (без стимуляции извне) действий и реакций.

При этом G. Huber выделял «базисные стадии», которые, по сути, являются психопатологическими синдромами, основу которых и составляют базисные симптомы. Это обратимые, дистимически окрашенные состояния, которые могут проявляться в продроме, в качестве «форпост-синдромов», а также в постпсихотических периодах. Принято считать, что если в течение двух лет не произошла полная редукция нарушений, то речь может идти о необратимом состоянии «астенического чистого дефекта». «Чистый дефект» нозонеспецифичен, и характер шизофренического он приобретает только во взаимосвязи с продуктивными процессуальными симптомами. Таким образом, под термином «базисные стадии» объединены на оси заболевания как периоды продрома, обратимые и стойкие постпсихотические синдромы, так и резидуальные синдромы, имеющие идентичную астено-анергическую симптоматику. Интересна динамика базисных нарушений при шизофрении. Развиваясь от неспецифических, «близких к субстрату», элементарных переживаний, проходя через призму субъективного опыта, они эволюционируют в оформленные, характерные феномены шизофрении.

J. Glatzel (1972) описал «аутохтонную астению», характеризующуюся преобладанием спонтанно возникающих астенических расстройств в физической и умственной сфере с поэтапным развитием симптомов, включающих вычурную гиперестезию, коэнестезии, сенестопатии, дизестетические кризы и выраженные когнитивные нарушения (рассеянность, трудности концентрации, наплывы, путаница и обрывы мыслей, вязкость, ригидность, расплывчатость и аморфность мышления, трудности в осмыслении прочитанного, временами полное отсутствие мыслей, нарушения памяти).

J. Glatzel считал, что расширение набора симптомов происходит посредством присоединения «чего-то такого, что, хотя и существовало ранее, но заметно не проявляло себя». Он писал о том, что картина неврастении, не редуцируясь, феноменологически видоизменяется, проходя определенные фазы. Первая фаза - фаза парциальных нарушений телесного чувства, для которой характерно появление гомонимных телесных ощущений с общим чувством слабости. Вторая фаза - фаза витальных нарушений – включает аффективные расстройства, когнитивные нарушения. Для больных на этой стадии характерна «одеревенелая и лишенная резонанса странная грусть», вялость, бездеятельность с отчуждением «я», чувством потери жизненности (нарушение чувства витальности по К. Schneider (1959)), «ипохондрическим тоном». Фаза аномалий ощущений (третья фаза) – отличается особым «переживанием отчуждения». Характерно «усиление интенсивности восприятия», изменение модуса выделения составляющих целое частей (т.е. расчленение поля восприятия и обособление фрагментов, не соответствующих выступающим феноменально в качестве естественных частей членам). Четвертая фаза - фаза коэнестезий и нарушений мышления (собственно аутохтонная астения). Этой фазе свойственны дизестетические кризы, нарушения концентрации (трудности отделения существенного от несущественного), нарушения памяти (слабость интенции, выражающаяся в

невозможности видеть аспекты в целом и перспективном), отсутствие мыслей (дефицит побуждений), снижение энергетики и способности к эмоциональному резонансу). При этом им было выделено 2 когорты больных: у одних подобная картина кончалась психозом (экзацербации на фоне аутохтонной астении), у других – собственно аутохтонной астенией («психоз без психоза»).

Феноменологически идентичной чистому астеническому дефекту считается «ювенильная астеническая несостоятельность» [М. Вьргер, 1936; И.В. Олейчик, 1997], однако, в отличие от дефекта, она обратима и может возникнуть на доманифестном этапе течения шизофрении.

Д.Е. Мелехов (1963) рассматривает явления астенического дефекта, формирующегося у больных шизофренией, в рамках резидуальных состояний. При этом автор подчёркивает значительный удельный вес (18,3%) в ряду дефектных синдромов у больных шизофренией негативных расстройств астенического круга. Картину шизоастении отличает стойкое снижение психического и физического тонуса вплоть до полного бессилия, заторможенности. Больные неспособны к длительному психическому и физическому напряжению. При всяком утомлении падает психическая активность, возникают эпизоды расстройств мышления (соскальзывания на путь случайных ассоциаций) и внимания, замедляется темп работы, понижается её продуктивность, отчётливо выступает тенденция к самоощажению.

Сходные характеристики астенического дефекта с акцентом на ощущениях и жалобах, отражающих сужение объёма физической и психической активности, содержатся в исследовании В.Ю. Воробьёва (1988). При этом характерны ощущение непреходящей усталости, падения умственной активности, недостаточности собственных сил, способности к действию.

Р.Я. Вовин (1988), а затем М.В. Иванов и Н.Г. Незнанов (2008) в качестве главной характеристики негативных изменений астенического круга рассматривают снижение способности к деятельности, сопровождающиеся падением работоспособности. Опираясь на разработанную Р.Я. Вовиным с соавт. (1988) шести компонентную шкалу базисных нарушений при шизофрении, позволяющую оценивать негативные проявления по шести параметрам (тоническому, способности к инициации (самопобуждение), моторному, когнитивному, соматовегетативному и тимическому) М.В. Иванов и Н.Г. Незнанов, выделили астенический вариант тонического дефекта, главной характеристикой которого является стойкое снижение способности к деятельности вследствие сужения объема физической и психической активности с переживанием чувства слабости, истощаемости, упадка сил, что нередко сопровождается соматовегетативными расстройствами в виде эпизодической потливости, головокружения, головных болей и тахикардии, обычно проявляющихся при попытках активного преодоления утомления, при отсрочке необходимого отдыха и увеличении нагрузки. Неотъемлемой частью являются также личностные изменения с нарастанием черт дефензивности и явлениями «астенической аутизации», выступающей здесь как защита от избыточной социальной стимуляции.

Если судить по декларируемым подходам к концептуализации проблемы астенического дефекта представители двух выделенных направлений приходят к диаметрально противоположным выводам.

Представители второго направления рассматривают астенический дефект как клиническую реальность. В то же время в работах первого направления (к этому направлению примыкает большинство современных исследователей негативных расстройств у больных шизофренией) полностью отрицается сам факт существования такого психопатологического образования.

Однако, о чем свидетельствуют результаты анализа литературы, столкновение с клинической реальностью приводит некоторых, менее радикальных представителей как первого, так и второго направления к смещению крайних позиций и признанию связей расстройств астенического круга с основными проявлениями шизофренического дефекта.

Несмотря на то, что изучение шизофренического дефекта с коморбидными астеническими симптомокомплексами в рамках исследований первого направления последовательно сводится к интерпретации специфики этих астенических образований в качестве проявления иной, преимущественно апато-абулической дефицитарной симптоматики, связи дефекта с астенией полностью не отрицаются. Об этом свидетельствует целый ряд дополнений и комментариев к пунктам шкал, выделяющим те или иные проявления шизофренического дефекта, в разной степени открыто, либо завуалированно, фиксирующих коморбидные соотношения негативных и астенических расстройств.

С другой стороны, клинический анализ материалов исследования астенического дефекта в публикациях второго направления с очевидностью свидетельствует о сопоставимости симптомокомплексов, определяемых в рамках астенического дефекта с дефицитарными расстройствами, выделяемыми в рамках первого направления.

Минуя сложные теоретические построения, эти данные могут быть сведены к следующей, достаточно простой парадигме: чем больше в описаниях астенического дефекта подчёркиваются психопатологические характеристики, отличные от соматогенной астении, тем очевидней становится их сопоставимость по целому ряду параметров с проявлениями, рассматриваемыми в рамках шизофренического дефекта, при чем, как и в исследованиях первого направления, преимущественно апато-абулического типа.

Следует отметить, что сходная оценка психопатологической структуры эндогенно-шизофренической астенизации принадлежит М.З. Каплинскому (1934), а позднее с особой чёткостью и прямотой была сформулирована В.Ю. Воробьёвым (1988). В качестве отличительного свойства этого расстройства выступает, как отмечает М.З. Каплинский, «подчёркивание основных шизофренических симптомов». По В.Ю. Воробьеву, все учение о шизофренической астении отличает тенденция как бы перемещать это понятие в сторону основного расстройства J. Berze.

Наиболее отчётливо расхождение между квалификацией астенического дефекта как моносиндромальной структуры и выявляемой в процессе клинического исследования сложной полиморфной психопатологической организацией этой структуры вырисовывается при анализе концепций G. Huber («чистого» астенического дефекта) и Д.Е. Мелехова (астенического синдрома). Обращаясь к исследованиям G. Huber, прежде всего необходимо подчеркнуть двойственность терминологических обозначений, избранных автором. «На поверхности» речь идёт о чистом астеническом дефекте, т.е. типологически ограниченном расстройстве, рядоположенном другим, свойственным шизофрениии, вариантам негативных расстройств. На самом же деле рассматривается значительно более сложное психопатологическое образование. В ряду негативных расстройств, описываемых в рамках «чистого» астенического дефекта выступают не только астенические расстройства, но также ангедония (неумение радоваться, «чувство бесчувственности»), потеря целеустремленности, выдержки и воли, апатия, когнитивные расстройства (расстройства концентрации, потеря целенаправленности мыслительных процессов), эмоциональные изменения (потеря свежести, наивности, непосредственности и тепла, оскудение чувств, эмоционального соучастия – чувства симпатии, любви, жалости и сочувствия, участия в окружающем), этическое и эстетическое притупление.

Описываемые негативные изменения автор относит к «базисным», т.е. первичным (в его интерпретации – непосредственно связанным с патологическим процессом) расстройствам. Тем самым клинико-патогенетическая модель G. Huber, декларируемая как модель «чистого» астенического дефекта (т.е. соотносящаяся с категориальной концепцией астенического дефекта – второе направление), по ряду основных параметров сопоставима с представленными выше концепциями первого направления - концепциями основного расстройства J. Berze и редукции энергетического потенциала K. Conrad (а также с рядом других, концептуально близких моделей), что в конечном итоге признаёт и сам автор. В статье «Актуальные аспекты исследования шизофрении» G. Huber (1969) пишет: «Старые термины, такие, как «ослабление интенциональной дуги» [K. Beringer, 1924] и более поздние формы, такие как «редукция энергетического потенциала» [K. Conrad, 1958] или «динамическое опустошение» [W. Janzarik, 1959], являются аналогичными описаниями, которые я использую в качестве синонимов «чистому» дефекту».

Д.Е. Мелехов выделяет, как указывалось выше, астенический синдром (шизоастению) в качестве самостоятельного психопатологического образования, выступающего в ряду основных типов дефектных состояний. Вместе с тем, автор, так же, как и G. Huber, подчёркивая выявляющуюся в рамках представленного им исследования коморбидность шизоастении с целым рядом дефицитарных симптомокомплексов, указывает на неадекватность термина «астенический дефект» для квалификации таких сложных симптомокомплексов («...мы вместе с многими исследователями сохраняем это название, поскольку более удачного названия не предложено, а все эти больные имеют четко очерченный дефект работоспособности»). В качестве отличительных свойств шизоастении Д.Е. Мелехов рассматривает наличие почти полного набора дименсий, принадлежащих первичным дефицитарным расстройствам – обеднение эмоций, сужение круга интересов,

явные аутистические тенденции, апатию, ослабление волевых усилий (потеря уверенности в своих силах, настойчивости в достижении своей цели).

В ряде других исследований, выполненных приверженцами концепции астенического дефекта как самостоятельной клинической формы, при описании психопатологии этой группы негативных расстройств также обнаруживается тесная связь проявлений, квалифицируемых авторами в качестве негативной астении с дефицитарными дименсиями, относящимися преимущественно к сфере апато-абулических расстройств.

Так, В.Ю. Воробьев (1988), а позднее А.Г. Мкртчян (2012) в рамках астенического дефекта наряду с признаками аутохтонной астении (ощущение непреходящей усталости, недостаточной умственной активности и др.) выделяют и негативные изменения, относящиеся к сфере расстройств мотивации – явления абулии - падение побуждений, спонтанности, снижение активности собственного «Я», отказ от деятельности, требующей целенаправленных усилий. А.П. Коцюбинский с соавт. (2015) при описании псевдоастенического синдрома у больных с шизотипическим расстройством рассматривают признаки эмоционально-волевого обеднения, недостаточную мотивированность эмоционального реагирования.

Данные, свидетельствующие о «размывании» границ шизоастении за счёт негативных расстройств спектра абулии (avolition) и эмоционального дефицита содержатся и в материалах исследований, посвящённых особым, протекающим с преобладанием астенических расстройств, формам шизофрении [И.А. Тиглова, 2010].

С.И. Гольденберг (1934) рассматривая явления соматопсихической астении (квалифицируемой автором в рамках псевдоневрастении), выступающей в клинической картине «мягкой сомато-психической формы шизофрении», отмечает (в отличие от свойственных неврастении симптомов «истощения») значительный сдвиг проявлений астении в сторону «апатизации», снижения побуждений, эмоционально-волевого напряжения.

В.А. Внуков в 1937 году описал ряд негативных изменений в рамках шизофрении, при которых астенические расстройства принимают форму соматопсихической хрупкости и приводят к неуклонному падению работоспособности, ввиду того, что даже незначительное физическое напряжение или психоэмоциональные нагрузки сопровождаются нарастанием интенсивности астенических расстройств, как то, слабости, вялости, чувства разбитости, тяжести в голове, стягивания в затылке и сопровождаются обостренной чувствительностью к малейшим изменениями сложившегося жизненного стереотипа.

Л.Н. Горчакова (1989) в ряду негативных изменений у больных вялотекущей шизофрении с преобладанием астенических расстройств: выделяет наряду с падением работоспособности и расстройствами аутистического круга (астенический аутизм – А.В. Снежневский (1983)) эмоциональный дефицит (редукция эмоционального резонанса), а также волевые расстройства – падение побуждений, аспонтанность, апатию.

Астения и позитивные симптомы шизофрении

Дефект типа абулии (avolition) ассоциирован чаще всего, как свидетельствует целый ряд исследований, с позитивными расстройствами коэнестезиопатически-ипохондрического регистра, клиническая картина которых определяется явлениями шизоастении.

На связь астении с ипохондрией указывает А.Н. Молохов, который в 1945 году выделяет астеническую ипохондрию, описывая психогению военного времени. Автор описал случаи при начинающейся простой форме шизофрении с общей «психастенизацией» упорной ипохондрией, резкой тревожностью, окрашенной то тоскливостью, то раздражительностью, нестойкими бредовыми интерпретациями.

R. Lemke (1949) описывал «вегетативную дистонию» проявляющуюся глубоким нарушением чувства витальности (собственно астенические

расстройства) и доминированием патологических телесных ощущений, а также соматовегетативной симптоматикой (потливость, тремор, головная боль, головокружение, отсутствие аппетита, затрудненное дыхание, бессонница, импотенция). Б.С. Бамдас (1961) считал вегетативные нарушения и разнообразные телесные ощущения (как то, головные боли, неприятные ощущения в области сердца, чувство жара, головокружения т.п.) обязательным симптомом каждого астенического состояния. При этом автор указывает на возможность ипохондрической фиксации на данных расстройствах, при которой они могут выступать на первый план, определяя картину болезни. Также автор подчеркивает возможность сочетания астении при шизофрении с сенестопатиями, дисморфофобией. В.Ю. Воробьев (1982) пишет о том, что больные с неврастеноподобным дефектом (неврастеноподобный вариант астенического дефекта Д.Е. Мелехова [1981]) чаще всего ипохондричны и высказывают множество жалоб. Л.В. Соколовская (1991) пишет об ипохондрической астении, при которой на первый план выступают явления обостренной чувствительности к ощущениям со стороны телесной сферы (гиперсенестезия), что сочетается с замкнутостью на самоощущении, аномальными телесными ощущениями и психической гиперестезией.

Л.Н. Горчакова (1989), описывая эндогенную астению в рамках вялотекущей шизофрении с преобладанием астенических нарушений, рассматривает ее как феномен, занимающий особое место в круге позитивных расстройств, имеющих аффинитет к ипохондрическим расстройствам и обнаруживающий определенный тропизм к негативным изменениям, являясь предиктором их формирования. При этом подчеркивается, что, в случаях прогрессивного развития процесса, выявляется отчетливая тенденция к интеграции астенических расстройств в структуре дефекта, т.е. позитивная астения (которой в большей мере свойственны раздражительная слабость, гиперестезия, эмоциональная

лабильность) выступает, по наблюдениям автора, уже как негативное расстройство с преобладанием вялости, аспонтанности, уменьшением объема психической деятельности, стойким падением работоспособности. Автор выделяет псевдоневрастению и аутохтонную астению. Картину псевдоневрастения как расстройства в физической и умственной сферах, сочетающиеся с негрубыми нарушениями мышления, утрированной гиперестезией, сенестезиями и локальными сенестопатиями при котором астения играет роль переходного симптома, который в начале выступает как самостоятельное расстройство позитивного круга с постепенным присоединением ипохондрической симптоматики круга небредовой ипохондрии невротического уровня, а затем переходит в разряд негативных расстройств, интегрируясь в структуру астенического/псевдоорганического дефекта с нарастающей шизоидией. При аутохтонной астении, клиническая картина которой характеризуется преобладанием спонтанно возникающих астенических расстройств преимущественно в умственной сфере с выраженными когнитивными нарушениями, сочетающихся с вычурной гиперестезией, а также распространенными, выступающими преимущественно в области всего опорно-двигательного аппарата сенестопатиями, возникновением симптомов сверхценной ипохондрии (доминирующая идея восстановления здоровья со сложной системой оздоровительных мероприятий, включающей физические упражнения, особую диету и т.д.), астения является преходящим позитивным расстройством, негативная же симптоматика представлена более выраженными психопатоподобными изменениями типа фершробен, а также грубыми псевдоорганическими нарушениями и РЭП.

Д.А. Пожарицкая (1993) также указывает на возможную трансформацию этих симптомов, описывая картину позитивных астенических расстройств в рамках психастеноподобного симптомокомплекса, являющихся ведущей симптоматикой на инициальном

этапе юношеской вялотекущей шизофрении, редукция которых совпадает с одновременным выявлением бредовых расстройств и появлением выраженных негативных изменений по типу редукции энергетического потенциала с психопатоподобными изменениями личности типа «фершробен».

Неоднозначный взгляд на астению представлен и у М.Ю. Дробижева (1991), который описывает ее при вялотекущей шизофрении с преобладанием негативных расстройств с одной стороны в структуре депрессивной фазы как переходного синдрома, который является потенциально обратимым, с другой – пишет о возможном развитии (при сохранении прогрессивности эндогенного процесса) данной симптоматики в стойкие дефицитарные астенические нарушения, то есть астенический дефект. Под дефицитарными нарушениями астенического круга автор подразумевает редукцию энергетического потенциала со стойким снижением работоспособности, сомато-психической хрупкостью.

Описанный автором, коррелирующий с астеническим дефектом тип переходного синдрома – коэнестезиопатическая депрессия – характеризуется тем, что собственно аффективные проявления обнаруживают тенденцию к соматизации. Астенические проявления при этом сопровождаются нарушением общего чувства тела и реализуются жалобами ипохондрического содержания, что контрастирует с объективно относительно сохранной физической и психической активностью, что и отличает «переходность» данной астении от собственно астенического дефекта, который сопряжен с объективно регистрируемым стойким снижением работоспособности.

М.А. Лебедев (2014), описывая астению как широкий полиэтиологичный феномен, включает в ее описания помимо повышенной физической и/или психической утомляемости, дефицит энергии, мотивации,

что приводит к уменьшению объема и эффективности деятельности. Также автор пишет об особой астено-ипохондрической форме астении, при которой ипохондрия носит фобический характер.

Патофизиология астении при шизофрении

Обсуждение астении в контексте современных данных медицины невозможно без рассмотрения ее патофизиологических коррелятов. Поскольку специальных исследований природы астенических расстройств в рамках биологической психиатрии не проводилось, представляется уместным кратко обратиться к соответствующим источникам информации в других областях медицины. Подобные ассоциации, несомненно, могут быть сугубо условными и исключительно гипотетическими. Хотя отчасти проведение аналогии с соматическими заболеваниями можно считать оправданным в связи с сопоставимостью ключевых характеристик астении – слабость, утрата энергии, повышенная утомляемость – при шизоастении и астенических состояниях иного генеза. Кроме того, ведущая на сегодня концепция происхождения астенической симптоматики в общей медицине представлена в рамках иммунологического подхода, что согласуется с современными представлениями о высокой вероятности участия аутоиммунных процессов в генезе шизофрении (как и целого ряда других форма психической патологии).

Биологический смысл субъективного ощущения утомления и усталости состоит в побуждении организма к прекращению любой деятельности (фаза истощения адаптационного синдрома Н. Selye (1936)). Это универсальный механизм, а сама астения – базальная реакция организма, возникающая в ответ на любое состояние (реальное или мнимое), угрожающее истощением энергетических ресурсов, и включающаяся задолго до реальной потери энергетических ресурсов [О.В. Воробьева, 2012].

В последнее время в качестве этиологических широко обсуждаются инфекционно-иммунные концепции астении («поствирусный синдром утомляемости», «синдром хронической усталости и иммунной дисфункции»). Исследования последних десятилетий позволяют рассматривать нервную и иммунные системы как части комплексного механизма адаптации [В.К. Бочкарев, А.З. Файзуллоев, Т.Ю. Куликова, 2009]. Многочисленными и детальными исследованиями, были установлены различные иммунологические нарушения, преимущественно в виде снижения функциональной активности естественных и натуральных киллер-клеток [Г.М. Дюкова, 2007].

Отдельно выделенный синдром хронической усталости (СХУ) многими исследователями трактуется как собственно иммунодефицитное состояние. Было отмечено, что, при лечении больных с помощью интерлейкинов у них наблюдались нарушения сна, чувство усталости, утомляемости. Исходя из этих наблюдений, R.T. Schooley (1995) сделал предположение о вероятности участия в формировании СХУ процессов неадекватной активации иммунных клеток, сопровождающейся гиперсекрецией одного или нескольких интерлейкинов, формированием регуляторного дисбаланса цитокинов и неспособностью организма восстановить баланс секретируемых интерлейкинов. В. Betty и W. Francis (1993) также обнаружили у больных с астеническим синдромом достоверное снижение числа В-лимфоцитов в циркуляции, что может отражать дефекты В-лимфопоэза, их созревание или перераспределение клеток. И.Н. Мороз (1997, 2003), при изучении астенических расстройств, в качестве общих для них нарушений выделяла изменения процессов, связанных с апоптозом иммуноцитов в виде увеличения уровня проапоптогенного цитокина TNF, роста числа лимфоцитов с готовностью к Fas-зависимому апоптозу и количества иммуноцитов с морфологическими признаками программированной клеточной смерти, достоверное повышение относительного и абсолютного

количества лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD95, снижение концентрации иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа (IgG), тенденция повышения уровня ЦИК, снижение общей активности комплемента и его ключевых компонентов C1, C3, C5.

Вместе с тем, некоторые авторы отмечают, что, на фоне длительного применения некоторых атипичных антипсихотиков, также имеют место определенные иммунные нарушения (в частности, Т-иммунодефицит), свойственные больным шизофренией, которые при этом могут углубляться [Т.П. Ветлугина, О.А. Лобачева, А.В. Семке, 2006].

Аспекты терапии

Переходя к обсуждению корректировки астенических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра стоит подчеркнуть, что к настоящему времени не существует однозначных эффективных терапевтических стратегий (включая психофармакотерапию и психотерапевтические методики), направленных на восстановление психической активности и когнитивных расстройств, толерантности к нагрузкам, редукции повышенной утомляемости. Актуальная на сегодня теория, объясняющая терапевтические эффекты антипсихотиков на позитивные (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение), негативные и когнитивные симптомы шизофрении и соответственно определяющая разработку новых препаратов этого класса, предполагает заинтересованность дофаминергических систем. Однако, в отличие от перечисленных симптомов астенические расстройства не рассматриваются в качестве потенциальных фармакологических мишеней дофаминергических препаратов. Специальных клинических исследований средств из современного арсенала психофармакотерапии в контексте эффективности их воздействия на астению при шизофрении не проводилось. В ряде исследований, цитированных выше при обсуждении клинических аспектов шизоастении, сообщается о значительной резистентности шизофрении, протекающей с выраженными

астеническими расстройствами, к психофармакотерапии (более подробно см. в главе по терапии).

В последние годы появляется информация о применении в психиатрии методов регенеративной медицины, к которым принадлежит терапия стволовыми клетками пуповинной крови [А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Л.К. Павлова, Я.В. Морозова, 2011; М.А. Пальцев, В.Н. Смирнов, 2011; А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Е.И. Воронова и др., 2015]. Различные трансплантационные протоколы указывают на терапевтический вклад стволовых клеток или в нейронное замещение, или в нейротрофическую поддержку. Указывается на важность трофических факторов и их взаимодействие с эндогенными клетками. Ткани реципиента, вероятно, поддерживаются клетками различного происхождения, в том числе и клетками пуповинной крови. Успешными оказались опыты по стимуляции выработки нейронов при помощи трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: в результате происходит улучшение когнитивных функций подвергшихся клеточной терапии субъектов [К. Sugaya, 2003]. Исходя из данных фундаментальных исследований в свете концепции нейропластичности была предложена новая стратегия терапии нейрокогнитивных расстройств (к ним по ряду параметров могут быть отнесены и явления шизоастении): путем воздействия различных цитокинов и факторов транскрипции побудить к дифференциации персистирующие в головном мозге стволовые клетки [Т. Saito, 2005]. Таким образом, учитывая успех доклинических и некоторых клинических исследований эффективности использования клеток пуповинной крови, представляется актуальным изучение действия внутривенного введения клеток на стадии стабилизации шизофренического процесса с расстройствами круга шизоастении.

Согласно клиническим характеристикам, представленным в анализе литературы по рассматриваемой проблеме, астенический дефект как самостоятельное психопатологическое образование в виде моносиндрома в клинической практике не встречается. В согласии с клиническими характеристиками, представленными в настоящей работе, а также данных различных авторов, астенические расстройства выступают не изолированно, а в рамках более сложных, как правило, ипохондрических симптомокомплексов. При этом явления астении формируют тесные связи с дефицитарными феноменами, в первую очередь, апато-абулического круга. В то же время астеническая симптоматика обнаруживает свойства, присущие позитивным симптомам, реализующиеся, преимущественно, в рамках сенестоипохондрических (коэнестезиопатических) расстройств.

Несмотря на достаточно большой объем информации, накопленной до настоящего столетия проблема клинической квалификации и места астении в ряду психопатологических проявлений шизофрении не получила полного разрешения. В порядке рабочей гипотезы, с опорой на доступную на сегодня информацию, может быть выдвинуто следующее положение: астения, будучи интегрированной в структуру клинических проявлений ипохондрической шизофрении, обеспечивает тесные взаимосвязи между позитивными и негативными расстройствами по типу «общих симптомов», но остается вне категорий как позитивных, так и негативных симптомов заболевания.

В последние десятилетия, по мере смены категориальной модели шизофрении наdimensionальную с выделением позитивных и негативных в качестве основных независимых измерений, астения, по существу, оказалась вне психопатологического пространства шизофрении, поскольку не была отнесена ни к кругу позитивных, ни к числу негативных симптомов заболевания. Закономерным образом астеническая симптоматика остается за пределами спектра симптомов, оцениваемых в психометрических инструментах (шкалы оценки позитивных и негативных симптомов шизофрении SANS, PANSS, BNSS, CAINS и т.д.), разработанных в русле

двумерной модели шизофрении. В результате, в исследованиях шизофрении, начиная с конца прошлого века, астенические расстройства остаются на периферии поля интересов клиницистов, как в процессе уточнения клинических характеристик, так и оценки эффективности средств психотерапии.

Учитывая разнообразие форм и этапов течения шизофрении, в рамках которых астения может выступать в ряду ведущих клинических феноменов, значимость астенических расстройств в контексте социальной и профессиональной дезадаптации пациентов, нельзя признать клинически оправданным сниженный интерес к проблеме астении при шизофрении со стороны современных клиницистов и исследователей. Представляемые некоторыми исследованиями суждения о недостаточной «специфичности» астенической симптоматики для проявлений шизофрении, либо отказ от дальнейших исследований из-за невозможности точной идентификации астении в пределах одной из выделенных клинических дименсий шизофрении, следует оценивать, скорее, как подтверждение необходимости дальнейшего изучения астенических расстройств, нежели весомые аргументы для игнорирования астенических проявлений.

Глава 2. Характеристика материала и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в период с 2016 по 2019 гг. на базе клиники отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель – академик РАН А.Б. Смулевич) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – проф. Т.П. Ключник).

Выборка исследования сформирована из числа больных (всего 95 набл., набранных сплошным методом), обследованных в стационарных условиях.

В качестве *критериев включения* в выборку исследования приняты:

- возраст от 17 до 69 лет;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие в клинической картине астенических расстройств, а именно, повышенная умственная и физическая истощаемость, сопровождающихся когнитивными расстройствами и снижением работоспособности;
- установленной диагнозом шизотипического расстройства (F21.3-21.8 по МКБ-10)

Критерии невключения:

- развернутые психотические расстройства на момент обследования
- наличие сопутствующей соматической или неврологической патологии (острых или тяжелых хронических соматических и/или инфекционных заболеваний) в стадии декомпенсации,

нейроинфекций, органического поражения ЦНС любой этиологии, которые могут сопровождаться астенической симптоматикой.

- злоупотребления психоактивными веществами (F10-19 по МКБ-10).

Методы исследования

Для решения поставленных в настоящем исследовании задач основным методом был избран клинический, что позволило определить дифференцированные психопатологические характеристики изучаемого феномена, судить о динамике изменений астенического круга, оценить их прогностическую значимость.

Отбор материала осуществлялся автором работы путем сбора анамнестических сведений у пациентов и их родственников, а также анализа данных медицинской документации.

Неврологический и соматический статус пациентов верифицировался на основании осмотра невролога, терапевта, офтальмолога, проведения рутинных диагностических процедур (лабораторный, электроэнцефалографический методы, ЭКГ).

Основной психопатологический метод дополнялся психометрическим с использованием шкал PANSS (Шкала оценки позитивных и негативных синдромов – The Positive and Negative Syndrome Scale), SANS (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms), тест MFI-20 (субъективная шкала оценки астении - The Multidimensional Fatigue Inventory), ВАШ астении (Визуальная аналоговая шкала астении).

С применением шкалы PANSS в рамках структурированного интервью оценивалась выраженность позитивной и негативной симптоматики у обследованных пациентов путем измерения предусмотренных инструментом признаков-симптомов по балльной системе (от 1 до 7).

Шкала SANS делится на 5 доменов, в пределах каждого из которых отдельные симптомы оцениваются от 0 (отсутствует) до 5 (тяжелого) баллов,

что позволило более точно оценить выраженность негативной симптоматики у пациентов изученной выборки.

Шкала астении MFI-20 являлась инструментом оценки субъективного уровня выраженности астенической симптоматики. Анкета состоит из 20 пунктов (утверждений), составляющих 5 подшкал: общая астения, физическая астения, снижение активности, снижение мотивации и психическая астения. Каждое утверждение оценивалось от 1 до 5 баллов: 1 — отсутствие жалоб; 5 — наиболее выраженные проявления астении; 2, 3, 4 — промежуточные варианты. Таким образом, максимальный балл по отдельной шкале оставляет 15, а общий балл – 100. В норме общее количество баллов не должно превышать 20—30. При сумме баллов больше 12 хотя бы по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 по всем подшкалам — астения считалась значимой.

ВАШ-А позволяла получить количественную оценку субъективной тяжести состояния пациента.

Патопсихологическое обследование и анализ полученных результатов проводились совместно с клиническим психологом, младшим научным сотрудником отдела пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ, Анастасией Александровной Гиацинтовой. Патопсихологическое обследование проводилось с использованием традиционных методик, направленных на оценку когнитивной и личностной сферы.

Обследование включало набор методик и опросников, для анализа мнестических способностей, нарушений мышления, характера ассоциаций и особенностей речи применялись методики «10 слов», «Пиктограмма», «4й лишний», «Толкование пословиц»). Оценка уровня интеллекта с использованием методики «Прогрессивные матрицы Равена» [Дж.К. Равен с соавт., 1997]. Для анализа личности – опросник мини-мульти (Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности - Mini-Mult).

Подробное описание методик и результатов патопсихологического и нейропсихологического исследований приводится в четвертой главе.

Последующая экспертная оценка психической патологии обследованных пациентов с установлением окончательного психиатрического диагноза на основании полученных данных (анамнестических, патопсихологических, психометрических и пр.) производилась в рамках клинических разборов под руководством академика РАН А.Б. Смулевича с участием научного руководителя проф., д.м.н. С.В. Иванова, а также других сотрудников отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Статистический метод реализован с применением пакета программ SPSS 20.0. Для сравнения бинарных категориальных данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона-Фишера с поправкой Йейтса, для сопоставления относительных частот – Z-критерий. Для выявления связей между различными показателями выполнен корреляционный анализ (коэффициент Спирмена), а для поиска значимых различий (при сравнении групп по разным параметрам) – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Разработка оптимальных стратегий терапии изученных состояний осуществлялась с привлечением натуралистического дизайна в 2 этапа: 1) стандартная психофармакотерапия; 2) дополнительная терапия с целью преодоления лекарственной резистентности методом регенеративной медицины – внутривенные инфузии концентрата стволовых клеток.

Этап 1. Купирующая психофармакотерапия.

В рамках настоящего исследования, учитывая шизофренический генез астенических расстройств и известную резистентность данной симптоматики, психофармакотерапия проводилась комбинированным методом. Основу схемы лечения составляли атипичные антипсихотики, как наиболее показанные в случаях шизофрении с преобладанием негативной

симптоматики. Дополнительное назначение препаратов других классов (антидепрессанты, транквилизаторы и др.) определялось синдромальными характеристиками состояния в соответствии со стандартными показаниями в соответствии с современными подходами к психофармакотерапии малопрогрессирующей шизофрении [А.Б. Смулевич, 1979].

Состояние пациентов оценивалось в ходе клинического интервью с применением стандартных Шкал общего клинического впечатления для оценки тяжести состояния (CGI-s) и улучшения (CGI-i) [W. Guy, 1976]. Учитывая, что специальных инструментов психометрической оценки астении при шизофрении не разработано, в рамках настоящего исследования отдельная шкала CGI-S заполнялась отдельно для астенической симптоматики и симптомов заболевания в целом. Оценка по шкале CGI-s проводилась как при включении в исследование, так и на момент выписки. Оценка по шкале CGI-i проводилась по завершении финального курса терапии (т.е. на момент выписки из стационара).

Респондерами считались пациенты с редукцией стартового балла шкалы CGI-S на 3 и более пунктов, как для оценки общей тяжести состояния, так и для оценки тяжести астении.

Этап 2. Внутривенное введение криоконсервированного концентрата ядродержащих клеток (КСК) пуповинной крови человека.

Изучение действия внутривенного введения криоконсервированного концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови человека применительно к расстройствам астенического круга при шизофрении проводилось совместно с клиническим психологом, кандидатом социологических наук, научным сотрудником лаборатории стволовых клеток ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Я.В. Морозовой (организатор - общество с ограниченной ответственностью "КриоЦентр", генеральный директор - Антон Юрьевич Прошкин). Учитывая современные тенденции включения биологической терапии и при эндогенных заболеваниях, на базе отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических

расстройств ФГБНУ НЦПЗ, было проведено исследование с целью предварительной оценки безопасности и эффективности клеток пуповиной крови в коррекции астенических расстройств у больных простой формой шизофрении. В исследование было включено 15 больных (мужчины; средний возраст $30,2 \pm 7,7$ года; средняя длительность болезни – $13,2 \pm 5,8$ лет) из общей выборки настоящей работы, резистентных к ранее проводимой психофармакотерапии.

Характеристика материала

Обобщенные социодемографические параметры обследованной выборки (95 больных; 76 мужчин и 19 женщин; возраст от 17 до 69 лет; средний возраст $32,2 \pm 11,2$ лет) приведены в таблице 1. Преобладание в выборке лиц мужского пола объясняется набором пациентов, преимущественно, в мужском отделении ФГБНУ НЦПЗ.

Средний возраст начала заболевания составил $16,9 \pm 7,5$ лет, средний возраст длительности заболевания к моменту обследования – $15,9 \pm 9,6$ лет. На момент осмотра все пациенты находились на лечении, либо обращались на консультативный прием в ФГБНУ НЦПЗ.

При оценке брачного статуса выборки выявляются показатели существенно ниже статистических показателей для населения РФ, полученных в ходе Всероссийской переписи РФ от 2010 года: так в браке на момент исследования из 95 пациентов состоит всего 15,8% (15 набл.), что не сопоставимо ниже показателей общей популяции – 57,4%; разведены – 9,5% (9 набл.), что соответствует уровню разводов в популяции – 10,0%; никогда не состояли в браке – 73,7% (70 набл.), что также значительно выше популяционных показателей, составляющих 20,7%. Учитывая это, можно говорить о значительной семейной дезадаптации пациентов выборки исследования.

При оценке образовательного и профессионального статуса выявлены следующие показатели. Высшее образование получили 38,9% (37 набл.),

среднее специальное образование имели 17,9% (17 набл.), а среднее - 43,2% (41 набл.). На момент обследования официально занятыми (работали, либо учились в средних и высших учебных заведениях) были 36,8% (35 набл.), в то время как большая часть выборки - 63,2% (60 набл.) – профессионально занята не была, находясь на иждивении близких, что соответствует сниженному уровню работоспособности пациентов.

Значительная часть пациентов к моменту обследования стойко утратили трудоспособность, 35 из них (36,8%) являлись инвалидами по психическому заболеванию: при этом инвалидность 1 группы имели 1,1%, 2 группы – 30,5%, 3 группы – 5,2%.

Таблица 1

Характеристика социодемографических параметров в общей выборке

Параметр		Общая выборка (n=95)
Возраст		32,2 ±11,2 лет
Семейный статус	В актуальном браке	15 набл. (15,8%)
	Разведены	9 набл. (9,5%)
	Никогда не состояли в браке	70 набл. (73,7%)
	Вдовы	1 набл. (1,1%)
Образование	Среднее	41 набл. (43,2%)
	Среднее специальное	17 набл. (17,9%)
	Высшее	37 набл. (38,9%)
Трудовой статус	Работают/учатся	35 набл. (36,8%)
	Не работают/не учатся	60 набл. (63,2%)
Инвалидность по психическому заболеванию	1 группа	1 набл. (1,1%)
	2 группа	29 набл. (30,5%)
	3 группа	5 набл. (5,2%)

В соответствии с критериями МКБ-10, нозологическая принадлежность изученных больных определялась ипохондрической шизофренией (F20.80).

Проведенная с помощью опросника PANSS психометрическая оценка подтверждает доминирование в клинической картине дефицитарных расстройств (см. Табл. 2). Так, по шкале PANSS негативные симптомы ($21,5 \pm 3,9$) преобладают над позитивными ($10,1 \pm 1,2$), на что также указывает отрицательное значение композитного индекса ($-11,4 \pm 3,9$).

Таблица 2

Средние суммарные баллы шкалы PANSS в общей выборке

	Общая выборка (n=95)
Позитивные симптомы	$10,1 \pm 1,2$
Негативные симптомы	$21,5 \pm 3,9$
Композитный индекс	$-11,4 \pm 3,9$

По шкале MFI-20 выраженность астенической симптоматики отражал высокий суммарный балл, составляющий $71,7 \pm 12,9$ (см. Табл. 3), что соответствует значительному уровню выраженности астенических симптомов. Наибольшее количество баллов отмечается по показателям снижение активности ($15,8 \pm 3,2$) и общая астения ($15,3 \pm 3,1$).

Таблица 3

Средние суммарные баллы шкалы MFI-20 в общей выборке

	Общая выборка (n=95)
Общая астения	$15,3 \pm 3,1$
Физическая астения	$14,6 \pm 3,3$
Снижение активности	$15,8 \pm 3,2$
Снижение мотивации	$12,8 \pm 3,2$
Психическая астения	$13,5 \pm 3,3$
Сумма	$71,7 \pm 12,9$

Обобщая совокупность представленных выше данных, позволяющую продемонстрировать общую характеристику включенных в исследование пациентов, можно утверждать, что изученная выборка достаточно репрезентативна. Предусмотренные исследованием методологические подходы настоящего исследования, направленные на решение поставленных задач, позволяют рассчитывать на надежность результатов и полученных из них выводов.

Глава 3. Шизоастения: клиническая модель и соотношение с негативными симптомами

Согласно клиническим характеристикам, представленным в анализе литературы по рассматриваемой проблеме, астенический дефект как самостоятельное психопатологическое образование в виде моносиндрома в клинической практике не встречается. В согласии с клиническими характеристиками, представленными в настоящей работе, а также данных различных авторов, 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 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]. 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].

Несмотря на достаточно большой объем информации, накопленной до настоящего столетия проблема клинической квалификации и места астении в ряду психопатологических проявлений шизофрении не получила приемлемого разрешения. В порядке рабочей гипотезы, с опорой на доступную на сегодня информацию, может быть выдвинуто следующее положение: астения, будучи интегрированной в структуру клинических проявлений ипохондрической шизофрении, 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.

В последние десятилетия, по мере смены категориальной модели шизофрении на дименсиональную с выделением позитивных и негативных в качестве основных независимых дименсий, 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 психометрических инструментах (шкалы оценки позитивных и негативных симптомов шизофрении SANS, PANSS, BNSS, CAINS и т.д.), разработанных в русле дименсиональной модели шизофрении. В результате в исследованиях шизофрении, начиная с конца прошлого века, астенические расстройства остаются на периферии поля интересов клиницистов, как в процессе уточнения клинических характеристик, так и оценки эффективности средств психофармакотерапии.

Учитывая разнообразие форм и этапов течения шизофрении, в рамках которых астения может выступать в ряду ведущих клинических феноменов, значимость астенических расстройств в контексте социальной и профессиональной дезадаптации пациентов подобное «игнорирование» проблемы астении при шизофрении нельзя признать клинически оправданным. Представляемые некоторыми исследованиями суждения о недостаточной «специфичности» астенической симптоматики для проявлений шизофрении [G. Huber, 1945, 1959, 1979], либо отказ от дальнейших исследований из-за невозможности точной идентификации астении в пределах одной из выделенных клинических дименсий шизофрении, следует оценивать, скорее, как подтверждение необходимости дальнейшего изучения астенических расстройств,

нежели весомые аргументы для игнорирования астенических проявлений.

В свете определения места астении в психопатологическом пространстве шизофрении наиболее перспективным представляется рассмотрение этого расстройства в соответствии с выдвинутой гипотезой в качестве относительно независимого (самостоятельного) клинического феномена, занимающего «промежуточное» пространство между симптомокомплексами позитивного и негативного круга.

Учитывая многомерность самого феномена астении можно рассмотреть возможность выделения его ключевых компонентов в качестве отдельных параметров оценки. Соответственно такому подходу в целях настоящего исследования разработана оригинальная двухкомпонентная модель астении.

Астения в рамках этой модели представлена как сложный клинический феномен, в пределах которого интегрируются два нерядоположенных феномена: **«чувство слабости»** и **«повышенная истощаемость»** (интолерантность к нагрузкам). Несмотря на объединение этих явлений в рамках одной клинической категории «астении» такой подход оставляет место - в целях данного исследования - для независимого (относительно друг друга) рассмотрения выделенных феноменов. Таким образом, создаются условия для анализа соотношения (взаимодействия) астении с психопатологическими негативными и позитивными дименсиями при шизофрении.

Хотя в доступной литературе данный подход не получал окончательной поддержки, имеются определенные свидетельства его правомерности. Во всех публикациях, подвергнутых анализу в обзоре литературы, только эти два компонента остаются «стабильными» в рамках всех выделяемых астенических синдромов при шизофрении, тогда как остальные «сопровождающие» астению симптомы, как уже отмечалось выше, варьируют в значительной степени. Дополнительные

подтверждения можно найти вне поля клинической психиатрии. Так, в МКБ 10 в рубрике R53 «Недомогание и утомляемость», предполагающей квалификацию астении вне известных нозологических категорий (т.е. без учета нозологически специфичных проявлений), астения определяется именно как «состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью, ослаблением или утратой способности к продолжительному физическому и умственному напряжению» [J. Glatzel, 1972; Л.Н. Горчакова, 1991]. Кроме того, в многочисленных современных проводимых исследованиях астении, выступающей в рамках целого ряда соматических заболеваний, в качестве ключевых характеристик рассматриваются слабость/утомление и истощаемость/утомляемость (соответственно «fatigue» и «fatigability» в англоязычной терминологии) [M.R. Zielinski, D.M. Systrom, N.R. Rose, 2019].

Во всех изученных случаях (n=95) «слабость» выступает как ведущий психопатологический феномен, реализующийся как в сфере телесной перцепции, так и в контексте психических функций, занимает центральное место среди жалоб пациентов и определяется ими как основная (или одна из основных) причина обращения за медицинской помощью. Явления *физической слабости* представлены наиболее «предметно» и соотносятся пациентами с категориями усвоенного из жизненного опыта ощущения усталости после интенсивных физических нагрузок. Пациенты формулируют свои ощущения как чувство мышечной усталости, вялости, «дряблости», снижения/утраты тонуса. Это ощущение дополняется близкими (эквивалентными) по содержанию патологическими телесными сенсациями: «ватность», «тяжесть» в мышцах тела. При этом подчеркиваются отчетливые затруднения в выполнении моторных актов: необходимость дополнительного «осознанного» напряжения сил с концентрацией внимания на

соответствующих групп мышц для совершения привычных бытовых действий и даже малейших телодвижений в состоянии покоя.

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 были ведущей причиной обращения. Дескриптивные характеристики психической слабости концентрируются в сферах волевой активности и когнитивных процессов. В первую очередь сообщается о психическом истощении, которые многие пациенты образно описывают как состояние «разряженной батарейки». В качестве основного нарушения предстает слабость начального (стартового) усилия, невозможность начать действие, несмотря на наличие достаточной мотивации и побуждений к деятельности. Пациенты говорят о «слабости», «вялости» мыслительных процессов, «разреженности» мыслей, невозможности сконцентрироваться на решении простейших задач – чтение беллетристики, сложение двузначных чисел, последовательность действий в приготовлении привычного блюда и пр.

Истощаемость (интолерантность к нагрузкам), в отличие от ощущения слабости, не может быть описана непосредственно, а, естественным образом, может оцениваться лишь опосредованно, на основании динамики симптомов заболевания в зависимости от возрастания/ослабления нагрузок. Повышенная истощаемость установлена во всех изученных случаях (n=95). Истощаемость в условиях нагрузки сопровождается в первую очередь когнитивными нарушениями (потеря концентрации, отвлекаемость, замедление и «разреженность» мышления). Кроме утомления истощаемость реализуется актуализацией основной симптоматики по механизму сомато-психической хрупкости (Внуков В.А., 1937). Так, для пациентов с преобладанием в клинической картине ипохондрических расстройств с патологическими телесными сенсациями, свойственно

возобновление/усиление по мере выполнения нагрузки сенестопатий, сенестоалгий и сенестезий. У пациентов с редуцированной галлюцинаторной симптоматикой, по мере накопления утомления нарастают явления диспсихофобии, а при попытках преодоления нагрузки отмечалась транзиторная экзацербация галлюцинаторной симптоматики. В трети изученных случаев (40,0%; n=38 из 95) выявляются депрессивные фазы с развитием подавленности, апатии, ангедонии, сопровождающиеся тревогой, стойкими идеями малоценности (умственной несостоятельности, профессиональной непригодности) с отказом от деятельности (реакции отказа [С. Jung, 1921; Д.В. Иконников, 2005; Н.А. Ильина, 2006]). При этом следует отметить, что, наряду с неизбежностью подобных обострений в условиях нагрузки, стойкого расширения основной симптоматики, свойственной пациенту, не отмечается: речь идет только об утяжелении текущих или возобновлении имевших место в прошлом психопатологических нарушений. Редукция подобных обострений психопатологических симптомов, а также возобновление активности возможно лишь после периода отдыха, подчас достаточно длительного (до нескольких часов или даже дней в зависимости от нагрузки).

В отличие от симптоматики, рассматриваемой в рамках представленной модели в качестве категории «слабости», выделяемой всеми пациентами изученной выборки в качестве основной (или в ряду основных) причин обращения за лечением, истощаемость редко (15,3%) включается в число основных жалоб и выявляется лишь в ходе 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 облегченным

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 формируются стойкие изменения личностной структуры, реализующиеся в нарастании шизоидных изменений (эмоциональная дефицитарность, признаки аутизации) и амплификации ведущих преморбидных акцентуаций.

Повышенная истощаемость в изученной выборке верифицируется результатами патопсихологического обследования: быстрое нарастание ошибочных ответов, снижение темпа деятельности в когнитивных тестах. Так, в ходе психологического обследования у всех пациентов были отмечены проявления утомления, трудности концентрации внимания, замедление темпа деятельности, падение продуктивности работы. В некоторых случаях ощущение усталости возникало у пациентов уже в начале обследования. Так, у 37% пациентов признаки утомления регистрировались уже в течение первых 15 минут работы – во время выполнения методик, требующих кратковременного сосредоточения («Запоминание десяти слов», «Таблицы Шульте») у пациентов возникали субъективные трудности концентрации, рассеянность, ощущение умственной усталости. Эти трудности постепенно нарастали на протяжении обследования, ближе к окончанию работы (через 1 час 30 минут) присоединялись объективные признаки умственного утомления: замедление темпа деятельности, в работе возникали длительные паузы, возрастало количество ошибок. Присоединялись когнитивные нарушения – ощущение пустоты в голове, спутанность, обрывы мыслей, также были характерны нарушения мотивационного компонента деятельности - возникала апатия, потеря интереса, непреодолимое желание перейти в состояние пассивного

отдыха, полностью отвлечься от происходящего, в некоторых случаях вплоть до отказа от продолжения работы. Еще в 46% случаев первые признаки утомления впервые возникали у пациентов 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).

Соотношение астении и негативных симптомов при шизотипическом расстройстве и шизофрении.

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 расстройств, о чем свидетельствует параллелизм их динамики. При этом сохраняется независимость их проявлений от негативных симптомов двух основных рассматриваемых в настоящее время рядов – эмоционального дефицита и апатии/абулии. В пользу такого отделения явлений слабости свидетельствует и значительная редукция вплоть до минимизации или даже полного обратного развития астенической слабости в периоды ремиссий. Кроме того, следует отметить с одной стороны «универсальность», а с другой – подчиненности астенической слабости ведущим в рамках динамики шизофрении ипохондрическим расстройствам. Сходным образом обнаруживается аффинитет астенической слабости к разным по своим ключевым свойствам патохарактерологическим нарушениям, сопровождающими 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.

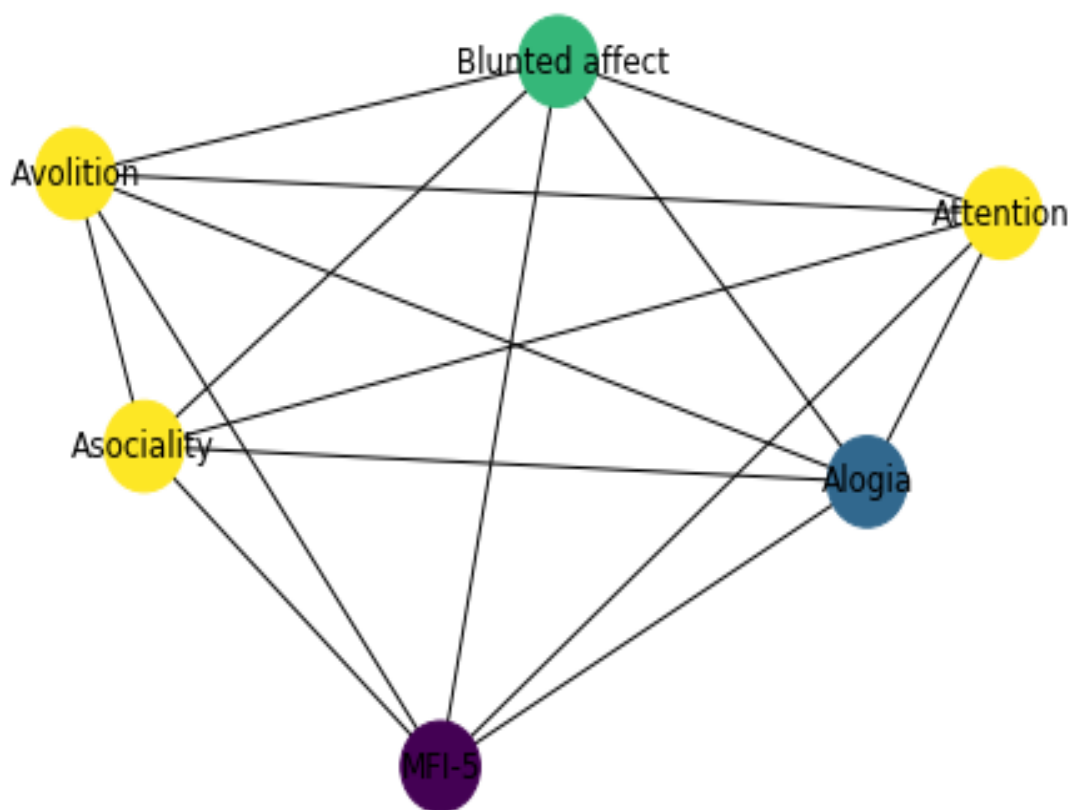
Что касается интолерантности к нагрузкам, то данное явление лишь опосредуется эксацербациями психопатологических расстройств в условиях нагрузки по механизму соматопсихической хрупкости, но само по себе не соотносится ни с категорией позитивных, ни с кругом негативных симптомов шизофрении. Более того, 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 самостоятельного клинического образования в рамках шизофрении вне кластера негативных симптомов подтверждается результатами проведенного сетевого анализа (рис. 1, 2; табл. 4, 5).

На представленных ниже диаграммах отражены результаты расчетов параметров кластеризации (группирования) для определения т.н. «центральности» (коэффициент кластеризации) негативных симптомов по шкалам PANSS и SANS в совокупности с симптомами астении по опроснику MFI-20 (суммарный балл). Соответственно, чем ближе приведенные симптомы к центру «сети», тем больше значения они приобретают в структуре синдрома. Увеличение дистанции от центрального симптома свидетельствует об ослаблении клинической значимости и, частично, связи взаимодействия с наиболее важными характеристиками синдрома.

Рисунок 1

Центральность показателя астении (по опроснику MFI-20) в структуре негативных синдромов по шкале SANS



Узлы в сети отображают показатели по SANS и по MFI-20, линии представляют собой связи между узлами. Цвета узлов соответствуют определенному коэффициенту кластеризации (желтый цвет соответствует наибольшему коэффициенту кластеризации, фиолетовый – наименьшему).

Таблица 4

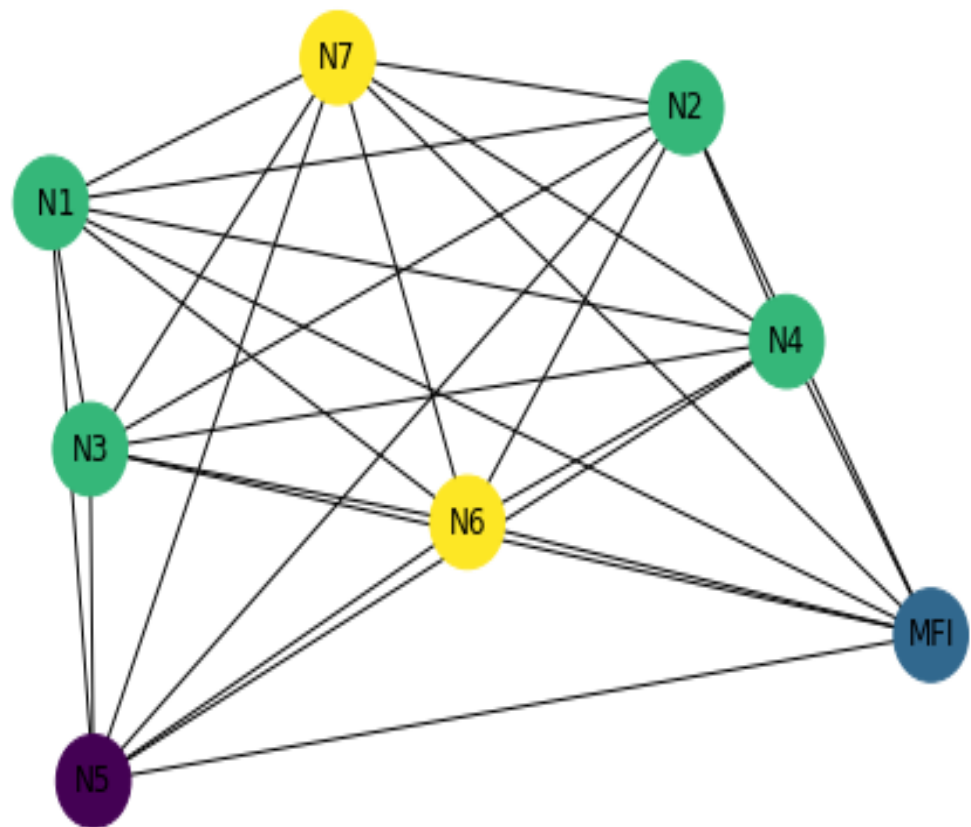
Коэффициент кластеризации между показателями астении (по опроснику MFI-20) и негативными синдромами по шкале SANS

<i>Показатель</i>	<i>Обозначение</i>	<i>Коэффициент кластеризации</i>
Астения	MFI	0.5845546322258167
Уплотнение	Blunted affect	0.8120397045563179

аффекта		
Алогия	Alogia	0.8008965421803254
Абулия	Avolition	0.8137514713959895
Ангедония	Anhedonia	0.8137514713959895
Асоциальность	Attention	0.8137514713959895

Рисунок 2

Центральность показателя астении (по опроснику MFI-20) в структуре негативных синдромов по шкале PANSS



Узлы в сети отображают показатели по PANSS и по MFI-20, линии представляют собой связи между узлами. Цвета узлов соответствуют определенному коэффициенту кластеризации (желтый цвет соответствует наибольшему коэффициенту кластеризации, фиолетовый – наименьшему).

Таблица 5

Коэффициент кластеризации между показателями астении (по опроснику MFI-20) и негативными синдромами по шкале PANSS

<i>Обозначение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Коэффициент кластеризации</i>
MFI	Астения	0.5970874662446751
N1	Притупленный аффект	0.8192958215772543
N2	Эмоциональная отгороженность	0.8192958215772543
N3	Трудности в общении	0.8192958215772543
N4	Пассивно-апатическая социальная отгороженность	0.8192958215772543
N5	Нарушение абстрактного мышления	0.5611241555924352
N6	Нарушение спонтанности и плавности речи	0.8192958215772543
N7	Стереотипное мышление	0.8192958215772543

Как можно видеть, центральность (коэффициент кластеризации) показателя астении в структуре негативных синдромов был очень низким, что отмечалось при разных методах оценки негативных синдромов (как по шкале SANS, так и по шкале PANSS). Это указывает на слабую взаимосвязь показателя астении (по MFI-20) с негативными расстройствами (по SANS и по PANSS).

Глава 4. Характеристика астении, выступающей в клиническом пространстве ипохондрической шизофрении

Согласно методике отбора, в изученных случаях астенические нарушения интегрируются с проявлениями расстройств ипохондрического круга, формирующихся в ряду психопатологических расстройств ипохондрической шизофрении. Учитывая клиническую гетерогенность ипохондрических расстройств, в рамках которых выступают явления астении, последующий анализ проводится дифференцированно в рамках трех ведущих 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-20 – 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 с тотальным снижением общего мышечного тонуса, вялости в теле и выступает в неотрывной связи с нарушениями общего чувства тела. При этом психопатологические характеристики астении приобретают свойства сенестопатий и сенестезий. Пациенты сообщают о непреходящем ощущении «ватности», дряблости во всех группах мышц, потери «прочности» в суставах, «слабости» в костях, которые как бы «прогибаются», скручиваются при движениях. Эти ощущения мышечной слабости

ассоциируются с утратой общего тонуса тела, чувством «чрезмерной легкости», «невесомости» в теле, «зыбкости» почвы под ногами, утраты опоры. Затрудненности движений сопровождаются нарушениями координации моторных актов с необходимостью дополнительной концентрации для выполнения простейших действий, таких как, например, простая перестановка предметов. В ряде случаев (n=6 из 21) выявляются признаки соматопсихической деперсонализации – тело будто «отдельно», «не свое», как «искусственная оболочка», собственные движения наблюдаются как бы со стороны. Клиническая картина дополняется полиморфными сенестоалгиями и сенестопатиями различной локализации, явлениями сенестезии, включая изменение зрительного восприятия (размытость, радужные оболочки вокруг границ предметов, дрожание контуров предметов), «приглушенность» звуков, нечеткость и необычный характер тактильных и вкусовых ощущений и пр.

При сохранности мотивации и побуждений, явления *психической слабости* выступают как недостаточность энергии для инициации деятельности. Любое простейшее бытовое действие требует предварительной длительной «концентрации воли» для преодоления «внутреннего бессилия». Психическая астения обнаруживает тесную связь с ощущением замедленности и обедненности («разреженности») мышления (псевдобрадикация, «базисные нарушения» по W. Janzarik, 1983). Подобные когнитивные нарушения сопоставимы с проявлениями выделенного Е.С. Авербухом (1950) «астенического мышления» (термин введен автором для обозначения интеллектуальных нарушений при алиментарной дистрофии, либо после ранее перенесенного психотического эпизода).

Феномен *астенической истощаемости* реализуется усугублением всех указанных психопатологических расстройств, включая как явления коэнестезиопатии, так и нарушения мышления и концентрации

внимания. В ряду факторов, провоцирующих ухудшения состояния, выступают любые нагрузки, включая повседневные – физические (уборка, приготовление пищи) или эмоциональные (незначительные конфликты с близкими людьми, негативная информация в новостных телепередачах). Для восстановления сил на поддержание активности, требуется длительный (по несколько часов) пассивный отдых, многократно превосходящий по продолжительности предшествующий «истощению» период нагрузки.

При анализе астенических расстройств в динамике течения заболевания, выявляется относительная независимость феноменов «слабости» и «истощаемости».

Чувство «слабости» обнаруживает параллелизм с изменениями в выраженности позитивной симптоматики. В периоды эксацербаций (ситуационно спровоцированных или аутохтонных) ощущение слабости, потери энергии усугубляется одновременно с нарастанием тяжести и расширением спектра коэнестезиопатических расстройств и, напротив, подвергается обратному развитию по мере редукции сенестопихондрических нарушений. Сходным образом чувство слабости обнаруживает подчиненность суточной динамике выраженности симптомов в рамках очерченных эпизодов гипотимии по типу умеренных затяжных (от 3 до 8 месяцев) апатических и апато-адинамических депрессий, выявленных у 8 (из 21) пациентов. При этом следует отметить значительное ослабление слабости - вплоть до полной редукции - в рамках эпизодов гипертимии/гипомании (выявлены у 3 из 21 пациентов).

Истоощаемость обнаруживает иные закономерности динамики. Интолерантность к нагрузкам постепенно и неуклонно нарастает со времени манифестных проявлений шизофрении, а затем, на определенном этапе заболевания, стабилизируется (приблизительно от 3 до 9 лет после начала заболевания). При этом, начиная с первых

проявлений заболевания, явления истощаемости не обнаруживают прямого параллелизма с динамикой ведущих психопатологических нарушений. В то же время, в указанные выше периоды гипертимии, при полной редукции слабости, явления истощаемости стойко сохраняются, по-прежнему определяя значительное препятствие к поддержанию продуктивной активности.

Личностные изменения, обусловленные процессуальным заболеванием, реализуются в рамках «эволюционирующей шизоидии [Н. Еу, 1952] – нарастание свойственных 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, именно компонент истощаемости в ряду астенических расстройств становится определяющим для степени трудовой и социальной дезадаптации пациентов. Поведение пациентов выстраивается по принципу приспособления к основному ущербу, привнесенному заболеванием – интолерантности к нагрузкам. Имеет место приспособление жизненного уклада к собственным ограниченным возможностям, селекция и распределение нагрузок в соответствии с возможностью их реализации и обязательными длительными периодами отдыха между ними. Кроме того, обнаруживается целенаправленное ограничение социальных контактов вплоть до пределов семьи («астенический аутизм» по А.В. Снежневскому, 1983) и сокращение семейных обязанностей. Уровень дезадаптации при данном типе наибольший среди всех выделенных групп: инвалидность имеют 10 из 21 пациентов (47,6%), не работают 17 из 21 (81,0%).

Психопатологические особенности картины пациентов I типа с явлениями шизоастении в структуре сенестоипохондриии проиллюстрированы в клиническом наблюдении № 1 в Приложении.

2. Астения в структуре невротической ипохондрии (n=50) формируется в рамках малопрогрессирующей невротической шизофрении.

Баллы по шкале MFI-20 - 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. В отличие от пациентов 1ой группы суммарный балл астении намного ниже ($69,7$ против $80,3$ баллов), менее выражены явления как психической, так и физической астении.

Физическая слабость приобретает свойства невротического симптома, сопоставимого с понятием псевдоневрастения, и выступает в ряду полиморфных невротических симптомов круга соматизированных, соматоформных и конверсионных расстройств. Характеристики слабости, в отличие от предыдущей группы, более предметны и сопоставимы с понятием гомонных 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 и воспринимаются как неотъемлемая часть общего состояния в совокупности с алгиями (цефалгии, люмбалгии), парестезиями, конверсиями (астазия-абазия).

Феномен *психической слабости* представлен редуцированно. Явления стойкого и глубинного ощущения утраты психической энергии не обнаруживаются, жалобы ограничиваются нарушениями концентрации внимания и памяти (рассеянность, забывчивость). В отличие от первой группы, эти нарушения не выступают как самостоятельные феномены, а 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.

Кроме того, на протяжении всего периода заболевания, явления астении и телесного дискомфорта обнаруживают тесную сопряженность с тревожно-фобической симптоматикой, персистируя на фоне генерализованной тревоги, значительно усиливаясь в периоды манифестации панических атак. В то же время, слабость, наряду с соматизированными и конверсионными симптомами, создает психопатологический базис для формирования тревожно-ипохондрических расстройств по типу нозофобий, соответствующих доминирующим на данный момент аномальным телесным ощущениям.

Астеническая истощаемость, как и в первой группе, реализуется ухудшением общего состояния с усилением и расширением круга соматизированных и конверсионных, а также тревожно-фобических расстройств и когнитивных нарушений (снижение концентрации внимания и нарушения памяти).

Однако выявляется и существенное отличие от пациентов первой группы: наиболее актуальными становятся эмоциональные факторы (конфликты с близкими, напряженные отношения со знакомыми, ситуации ожидания значимых событий и пр.), тогда как физические и интеллектуальные нагрузки провоцируют эскалации симптомов в меньшей степени. Так, нарушения мышления, свойственные шизофрении (шперрунги, разноплановость мышления, соскальзывания, резонерство, алогия), возникают только при умственной нагрузке, нарастают соразмерно ее повышению и лимитируют умственную продуктивность.

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 в периоды экзацербаций, в т.ч. в рамках тревожно-депрессивных состояний (30 из 50 пациентов). Стабилизация астено-ипохондрической симптоматики наблюдается позднее, спустя 6-12 от начала заболевания.

В ряду патохарактерологических расстройств, сопровождающих астению при невротической ипохондрии, выступают личностные девиации тревожного и истерического 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. При этом подобные ограничения приобретают утрированный характер, поскольку в значительной степени выходят за рамки «необходимого» уровня, определяющегося истинной выносливостью к нагрузкам. Соответственно, в данной группе определяющим дезадаптацию фактором становится не собственно астеническая истощаемость, а ограничительные меры в рамках ипохондрической системы самоощажения. В русле разработанных ограничений пациенты отказываются от профессиональной активности, ограничивают 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 астения, наряду с другими невротическими симптомами, включается в структуру ипохондрических расстройств: явления невроза ожидания (обострение симптоматики накануне неизбежной нагрузки), избирательное общение с делением собеседников на «приятных» и «неприятных» в контексте изменений самочувствия в результате

общения, манипулятивный характер презентации жалоб с явлениями «вторичной выгоды», драматизацией, утрированием тяжести болезненных явлений с целью разрешения семейных конфликтов.

Еще одно различие заключается в модусе реакции на нагрузку. Если в первой группе нагрузки сопряжены с пассивным уходом от деятельности, то при невротической ипохондрии реакции на нагрузку реализуются преобладанием ирритативных симптомов: 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, участвующие в нарастании дезадаптации, прогноз при шизофрении с преобладанием астено-невротических расстройств более благоприятный, чем в первой группе: инвалидность имели 12 из 50 пациентов (24,0%), не работают 28 из 50 (56,0%).

Психопатологические особенности картины пациентов I типа с явлениями шизоастении в структуре сенестоипохондрии проиллюстрированы в клиническом наблюдении №2 в Приложении.

3. Астения в структуре сверхценной ипохондрии наблюдалась у четверти пациентов изученной выборки (n=24).

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 проявлений слабости и истощаемости, а также значительном ограничении круга других ипохондрических расстройств.

Чувство *физической слабости* приобретает свойства коэнестезиопатий, однако, в отличие от пациентов первой группы,

значительно ограничено в своих проявлениях и не приобретает доминирующего характера в сознании пациентов. Формируясь по типу сенестопатий, слабость в теле выражается как необычное, трудно поддающееся описанию ощущение изменения общего мышечного тонуса – вялость одновременно с чувством напряжения, растянутости, «дрожания» мышечной ткани. Несмотря на стойкость и непрерывность, ощущение физической слабости, формируя общий «фон» физического неблагополучия, остается как бы на периферии сознания и не определяет основное содержание мыслей и поведения пациента.

На первый план в клинической картине выступают явления *психической слабости*, концентрирующиеся в сфере мышления. 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». При этом чувство «ослабленного мышления» обнаруживает тесную связь с сенестопатиями, локализующимися внутри головы, которые воспринимаются как соматические признаки астении: «колеблющаяся тяжесть», мозг «как желе», «плотный туман» в голове, замедляющие движение мыслей 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.

Подобная непереносимость умственных нагрузок у пациентов данной группы 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 на восстановление способности к продолжению обследования. При этом, в условиях истощения после умственной нагрузки, возникают явления гиперестезии к звукам, свету, запахам. 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, занимает подчиненное отношение относительно истощаемости, реализуясь 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 от 8 до 16 лет от начала заболевания.

Патохарактерологические изменения в данной группе представлены постепенным заострением свойств в рамках паранойяльной психопатии, либо паранойяльной акцентуации в пределах расстройств личности шизоидного или шизотипического круга. Астенические расстройства, реализующиеся в ограниченной сфере интеллектуальной несостоятельности (по типу моральной ипохондрии J. Falret, 1866), занимают центральное место в ряду феномена сверхценной ипохондрии, являющейся проявлением паранойяльной акцентуации. При этом основным содержанием ипохондрии становится недовольство собственными интеллектуальными возможностями. Поведение пациентов определяется активностью, направленной на устранение «страдания», приобретающего характер ипохондрической одержимости вплоть до «паранойи борьбы» [E. Kretschmer, 1927]. При этом, 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. Отчетливо нарастающее снижение активности в производственной, образовательной, бытовой и социальной сферах контрастирует с объемом деятельности в борьбе с «астенией»: изучение медицинской и околomedicalной литературы, многократные обследования, посещение врачей различных специальностей («медицинская одиссея» по K.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. Несмотря на это, пациенты оставались приверженцами обращения за психиатрической помощью, поддавались частичному или полному разубеждению своих теорий генеза недуга, соглашались на прием психотропной терапии при получении четких и исчерпывающих обоснований ее применения со стороны специалиста.

В конечном итоге, в данной группе астенические расстройства соучаствуют в социальной и профессиональной дезадаптации пациентов наряду с аномальным поведением, сопряженным с явлениями сверхценной ипохондрии. Несмотря на это, прогноз в данной группе относительно благоприятный: инвалидность имеют 7 из 24 пациентов (29,2%), не работают 9 из 24 (37,5%).

Психопатологические особенности картины пациентов I типа с явлениями шизоастении в структуре сенестоипохондрии проиллюстрированы в клиническом наблюдении №3 в Приложении.

Глава 5. Терапия шизоастении

Терапия астенических состояний является предметом актуальных исследований, однако тактика лечения непосредственно шизоастении на данный момент остается не разработанной. Выведение астении из круга типичных симптомов шизофрении, как отмечалось ранее, закономерным образом привело к остановке исследований нейробиологии астенических расстройств при шизофрении и исключению астении из числа значимых фармакологических мишеней в контексте лечения шизофрении.

Косвенную информацию можно получить из публикаций, посвященных исследованиям астении при соматических (аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, ВИЧ инфекция, рассеянный склероз и пр.) и неврологических (инсульт, черепно-мозговая травма) заболеваниях, в рамках которых астения рассматривается в ряду проявлений воспалительного процесса.

Несомненно, обсуждение данных этих исследований в контексте проблемы астенических расстройств при шизофрении крайне условно и требует особой осторожности. Тем не менее, прослеживаются определенные параллели, например, в пространстве иммунологической теории шизофрении, предполагающей в качестве одного из ведущих факторов генеза заболевания воспалительный процесс [Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, С.А. Зозуля и др., 2014]. Однако, укажем еще раз, что подобные рассуждения могут рассматриваться лишь как предварительные и требующие подтверждения в соответствующих исследованиях. Кроме того, следует отметить, что основным предметом исследований является слабость/усталость (*fatigue*), определяемая как «ощущение необычной усталости, варьирующее по степени тяжести и

негативно влияющее на функционирование», а оценок повышенной истощаемости (непереносимость нагрузок, «fatigability») как правило, не предусматривается [A.M. Barsevick, C.S. Cleeland, D.C. Manning et al., 2010; M.R. Zielinski, D.M. Systrom, N.R. Rose, 2019].

В подтверждение связи астенических симптомов с воспалением приводятся многочисленные данные о значимых корреляциях между выраженностью астении и уровнями провоспалительных маркеров [R. Dantzer, C.J. Heijnen, A. Kavelaars et al., 2014; G. Morris, M. Berk, K. Walder, M. Maes, 2015 и др.]. Однако вопрос о том, каким образом воспалительный процесс «конвертируется» в астению, остается открытым. В ряду теоретических предположений рассматриваются обусловленные воспалительным процессом дисфункции нейротрансмиттерных систем. Однако топография регионов головного мозга, которые могут быть вовлечены в формирование астении, крайне обширна, включая многие зоны коры и целый ряд подкорковых структур (гипоталамус, дорсальное ядро шва, голубоватое пятно, периакведуктальное серое вещество, перивентрикулярное ядро и др.). Соответственно предполагается и широкий спектр нейротрансмиттеров, потенциально участвующих в формировании астении, как возбуждающих (ацетилхолин, гистамин, глутамат, дофамин, норадреналин, орексин/гипокретин и др.), так и тормозящих (ГАМК, серотонин) [M.R. Zielinski, D.M. Systrom, N.R. Rose, 2019].

Предварительные данные, которые частично подтверждают нейротрансмиттерную гипотезу и в определенной степени соотносятся с известными механизмами действия современных антипсихотиков, касаются дисфункций дофамина. У пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, установлена U-образная зависимость «когнитивной слабости» (ослабление когнитивных процессов, непродуктивность, быстрая истощаемость) после черепно-мозговой травмы от концентрации дофамина – максимальная выраженность когнитивных

дисфункций при аномально высоких и чрезмерно низких уровнях дофамина в головном мозге [G.R. Wylie, E. Dobryakova, J. DeLuca et al., 2017].

Кроме того, установлены корреляции между сниженными уровнями норадреналина и выраженностью слабости/усталости [T. McMorris, M. Barwood, J. Corbett, 2018; C. Vitrac, M. Benoit-Marand, 2017]. Эти данные теоретически могут представлять интерес в контексте возможности применения норадренергических препаратов, к которым относится ряд антидепрессантов (maprotiline, imipramine, mianserin, venlafaxine и др.) и т.н. атипичные стимуляторы (atomoxetine).

Однако, как уже отмечалось выше, подобные сведения сугубо предварительные и лишь условно могут экстраполироваться на проблему психофармакотерапии астении при шизофрении. Тем более что опыт применения психотропных средств, эффективных в терапии шизофрении, в лечении астении в общей медицине ограничен. В единичных исследованиях антидепрессантов в качестве средств коррекции астении при злокачественных новообразованиях значимого терапевтического эффекта не установлено. Более того, как отмечают авторы современных обстоятельных аналитических обзоров по проблеме астении при соматических заболеваниях, несмотря на экстенсивные клинические и экспериментальные исследования, в области терапии астенических расстройств значимого прогресса пока не отмечается [J. Finsterer, S.Z. Mahjoub, 2014; M.R. Zielinski, D.M. Systrom, N.R. Rose, 2019].

Возвращаясь к проблеме фармакологической коррекции шизоастении, подчеркнем еще раз, что доступная информация ограничена, и, по большей части, относится к прошлому столетию. Дополнительные ограничения возможности обсуждения проблемы терапии астении при шизофрении обусловлены тем, что подавляющее большинство исследований, представленных в обзоре литературы,

посвящено психопатологическому анализу астенических расстройств и не предусматривало систематической оценки эффективности психофармакотерапии. Кроме того, атипичные антипсихотики, рассматриваемые на современном этапе как приоритетные и наиболее перспективные в контексте коррекции в первую очередь негативных и когнитивных симптомов заболевания, в обозначенный период времени были представлены только clozapine.

В целом в исследованиях, затрагивающих проблему терапии шизофрении, протекающей с астеническими расстройствами, сообщается о резистентности астении и коморбидной психопатологической симптоматики к психофармакотерапии [А.Б. Смулевич, 1979; В.О. Воробьев, 1988; Л.Н. Горчакова, 1989]. В качестве основных препаратов использовались антипсихотики, назначавшиеся, как правило, в комбинации с психотропными средствами других классов. Подобный подход в целом согласуется с современными данными о полиморфизме и стойкости симптоматики, свойственных малопрогрессирующей шизофрении. Наилучшие результаты сообщались при использовании типичных антипсихотиков в малых, т.н. «стимулирующих» дозах, включая sulpiride, flupentixol и др. Дополнительно назначались антидепрессанты класса трициклических с наиболее выраженными активирующими свойствами (imipramine). Также указывалось на относительную эффективность присоединения парентеральных инфузий анксиолитиков в высоких дозах (например, курс diazepam до 80 мг/сут в/в кап.) [Л.Н. Горчакова, 1989] (в настоящее время подобная тактика считается нецелесообразной из-за побочных эффектов).

Кроме того, в схеме комбинированной терапии часто использовались «симптоматические» средства борьбы с астенией, включая психостимуляторы (производные сидномина), ноотропы (piracetam, cerebrolysin) [А.Б. Смулевич, 1987].

В качестве эффективного метода преодоления лекарственной резистентности при шизофрении рассматривается электросудорожная терапия (ЭСТ). В контексте рассматриваемой проблемы информация ограничивается пределами одного сообщения о повышении эффективности лечения шизофрении с астеническими расстройствами в результате дополнительного курса ЭСТ на фоне фармакотерапии типичным антипсихотиком (flupentixol) [А.Г. Комиссаров, 2003].

Используемые в общей медицине другие методы коррекции астенических расстройств, включают общеукрепляющие меры, направленные на активацию обмена и восстановительных функций организма (витаминотерапия, иммунокорректирующая терапия, лечебная физкультура, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение и пр.) [Б.С. Бамдас, 1961; Г.М. Дюкова, 2007; О.В. Воробьева, 2012; В.В. Гусев, А.О. Львова, 2013]. Также применяются современные антиастенические средства нейрометаболического действия, сочетающие свойства психостимуляторов и ноотропов [Ю.А. Александровский, А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов, И.Н. Мороз, А.З. Файзуллоев, 2003; Ю.В. Попов, 2004; А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова, 2009]. В ряду нелекарственных методов используются когнитивно-поведенческая терапия, организация режима активности и отдыха, методики релаксации и пр. Однако их эффективность в лечении астенических расстройств при шизофрении оценивается как крайне низкая [А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, 2009].

Учитывая дефицит информации, ограниченность оценок эффекта терапии описательными характеристиками, интерпретация результатов предыдущих исследований с современных позиций представляется крайне затруднительной. Можно было бы предположить, что расширение знаний о клинике и патофизиологии шизофрении и расстройств шизофренического спектра и внедрение в практику антипсихотиков, антидепрессантов и других средств

психофармакотерапии новых поколений будут способствовать более успешной коррекции шизоастении. Однако, как уже отмечалось ранее, специальных исследований терапии астении, как в рамках шизофрении, так и других психических расстройств в последние десятилетия крайне мало.

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

Во всех случаях проводилась комбинированная психофармакотерапия с обязательным включением в схему антипсихотика. 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. Представленные показатели свидетельствуют о значительной резистентности изученных случаев к психофармакотерапии, что отмечалось ранее в ряде исследований астенических расстройств при шизофрении.

Антипсихотики (АП) назначались во всех случаях. В рамках финальных курсов, обеспечивших максимально возможный результат лечения, преимущественно использовались атипичные АП (82,3%), из них чаще 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, sulpiride, haloperidol. В 21,0 % случаев применялся один антипсихотик; применение двух антипсихотиков - в 79,0 % случаев.

Терапию антидепрессантами получали 96,0% пациентов, использовались ТЦА - amitriptyline, СИОЗС - sertraline, escitalopram,

НаССА - mianserin. Один антидепрессант в финальном курсе терапии применялся в 56,6%, два - в 39,5%.

Нормотимики (carbamazepine) назначались в 15,8% случаев.

Ноотропы (piracetam, cerebrolysin) использовались у 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 нонреспондерами, что было связано с психофармакологической резистентностью.

По результатам шкалы общая доля респондеров (снижение более 3 пунктов по шкале CGI-S) в отношении астенической симптоматики по всей выборке составляет 7,9%. 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.

По результатам шкалы CGI-i в отношении астенической симптоматики по всей выборке очень значительное и значительное улучшение (1-2 балла) отмечалось в 7,9% случаев; минимальное улучшение или отсутствие динамики симптоматики (3-4 балла) – в 89,5% случаев; минимальное/значительное ухудшение (5-6 баллов) было отмечено у 2,6% пациентов.

Общий результат терапии не обнаруживал значимых различий в зависимости от ведущей психопатологической симптоматики: получены примерно одинаковые доли респондеров в случаях астении среди пациентов с астенией в структуре сенестопатической, невротической и сверхценной ипохондрии: 7,8%, 12,1% и 9,8% 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 о выраженной резистентности психофармакотерапии, в том числе и с применением ЭСТ при шизофрении, протекающей с преобладанием астенических расстройств.

С целью поиска эффективных мер преодоления резистентности в изученных случаях с учетом выдвинутого предположения о том, что шизоастения формируется вне прямой зависимости от негативной и позитивной симптоматики на следующем этапе терапевтической фазы исследования была предпринята попытка применения альтернативного метода лечения – применение концентрата ядросодержащих клеток пуповинной крови.

В последние годы появляется информация о применении в психиатрии методов регенеративной медицины, к которым принадлежит терапия стволовыми клетками пуповинной крови [М.А. Пальцев, В.Н. Смирнов, 2011]. Различные трансплантационные протоколы указывают на терапевтический вклад стволовых клеток или в нейронное замещение, или в нейротрофическую поддержку. Указывается на важность трофических факторов и их взаимодействие с эндогенными клетками. Ткани реципиента, вероятно, поддерживаются клетками различного происхождения, в том числе и клетками пуповинной крови. Успешными оказались опыты по стимуляции выработки нейронов при помощи трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на животных: в результате происходит улучшение когнитивных функций подвергшихся клеточной терапии субъектов [К. Sugaya, 2003]. На клеточную терапию нейрокогнитивных расстройств возлагаются серьезные надежды. Исходя из полученных в фундаментальных исследованиях данных, в свете концепции нейропластичности была предложена новая стратегия терапии нейрокогнитивных расстройств (к

ним по ряду параметров могут быть отнесены астенические проявления при шизофрении): путем воздействия различных цитокинов и факторов транскрипции побудить к дифференциации персистирующие в головном мозге стволовые клетки [Т. Saito, 2005].

В ходе предшествующих клинических исследований, организованных Банком стволовых клеток «КриоЦентр» и проведенных совместно с рядом клиник Москвы и Санкт-Петербурга, были получены сведения о безопасности и эффективности внутривенной инфузии совместимого по группе крови и резус-фактору концентрата ядросодержащих клеток пуповинной крови в комплексном лечении патологических состояний, обусловленных нейродегенеративными заболеваниями (болезни Паркинсона и Альцгеймера), травматическими (посттравматическая энцефалопатия) и перинатальными (гидроцефалия и спастические формы детского церебрального паралича) поражениями головного мозга, а также при психических нарушениях (резистентные к терапии депрессивные состояния и шизофрения в стадии 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].

Данные, полученные в результате предыдущих исследований с участием больных шизофренией (хотя они имеют ограниченную эмпирическую базу), позволили предположить, что при эндогенно-процессуальной патологии эффект применения клеток пуповинной крови реализуется коррекцией когнитивного дефицита (активация интеллектуальной деятельности, ускорение процессов обработки информации, повышение уровня внимания/бодрствования, рост социального интеллекта), ассоциированного с падением нейрогенеза в гиппокампе [А.Б. Смулевич с соавт., 2011].

Таким образом, учитывая успех доклинических и некоторых клинических исследований эффективности использования клеток

пуповинной крови, представляется актуальным изучение действия внутривенного введения клеток на стадии стабилизации шизофренического процесса, что, предположительно, окажется результативным применительно к расстройствам астенического круга.

Кроме того, аналогичный эффект ожидается и в плане обратного развития когнитивной дисфункции, что, в свою очередь, воспрепятствует углублению нарастающей инвалидизации, ввиду прямой утраты трудоспособности, и поспособствует восстановлению социальной адаптации пациентов.

В рамках настоящего исследования использовались внутривенные инфузии криоконсервированного концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови человека. Исследование проводилось совместно с клиническим психологом, кандидатом социологических наук, научным сотрудником лаборатории стволовых клеток ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Я.В. Морозовой (организатор - общество с ограниченной ответственностью «КриоЦентр», генеральный директор - Антон Юрьевич Прошкин). В исследование было включено 15 больных простой шизофренией из общей выборки настоящей работы (мужчины; средний возраст $30,2 \pm 7,7$ года; средняя длительность болезни – $13,2 \pm 5,8$ лет) с преобладанием в клинической картине явлений астении. В лечении использовался криоконсервированный концентрат ядродержащих клеток пуповинной крови человека. Результаты текущего исследования опубликованы в статье [С.В. Иванов, Г.С. Харьков, А.Б. Смулевич, Я.В. Морозова, 2019].

Получение Концентрата осуществляется в соответствии с зарегистрированной в установленном порядке медицинской технологией «Получение, характеристика и криогенное хранение концентрата стволовых клеток человека» (Рег. удостоверение № ФС 2010/342 от 21.09.2010 г.). Характеристика концентрата включает сведения о содержании ядерных клеток, содержании CD34-положительных

(стволовых) клеток, группе крови, резус-принадлежности, жизнеспособности клеток, стерильности. Концентрат ядродержащих клеток пуповинной крови для клинического использования представляет собой герметичный полимерный контейнер, содержащий 100 мл бледно-розовой опалесцирующей жидкости, содержащей суспензию 250 ± 50 млн. ядродержащих клеток пуповинной крови в стерильном физиологическом растворе с добавлением реополиглобина и человеческого сывороточного альбумина. Пуповинная кровь и концентрат были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1/2, антиген/антитела), вирусов гепатитов В (HBs Ag, anti-HBc-total) и С (anti-HCV-total), вируса Т-клеточного лейкоза (anti-HTLV-1/2), вирусов простого герпеса 1 и 2 типа (anti-HSV IgM), цитомегаловируса (anti-CMV IgM), возбудителей токсоплазмоза (anti-Тохо IgM), сифилиса (Syphilis RPR), бактериальных и грибковых агентов. Введение концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови (исследуемый препарат) осуществлялось внутривенно (в периферическую вену) в разовой дозе 250 ± 50 млн. клеток, четырехкратно, с интервалом в 14 дней между введениями на фоне обычной для подобной категории больных терапии после проведения запланированных исследований и оценок. Обследование включало оценку актуального соматического состояния пациентов (рост, вес, АД, ЧСС и др.) и данных о соматических заболеваниях в анамнезе. 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»

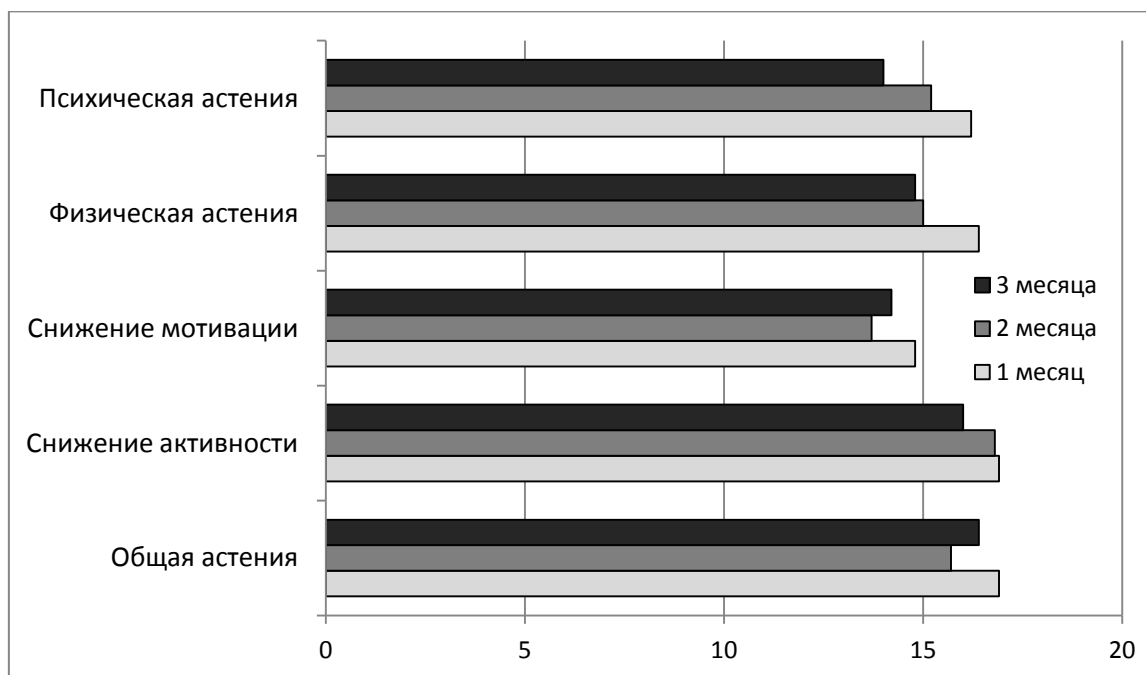
(МССВ); клиническая оценка нежелательных явлений (побочных эффектов). Для оценки статистической достоверности полученных результатов применялся непараметрический критерий для связанных выборок, парный критерий Т – Вилкоксона. Критерий Т – Вилкоксона используется для оценки различий экспериментальных данных, полученных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых. Он позволяет выявить не только направленность изменений, но и их выраженность, т. е. он позволяет установить, насколько сдвиг показателей в каком-то одном направлении является более интенсивным, чем в другом (применяемый уровень значимости $p < 0,01$).

При изучении действия внутривенного введения криоконсервированного концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови человека применительно к расстройствам астенического круга при шизофрении данные клинического обследования продемонстрировали улучшение состояния большинства пациентов, при этом положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, более выражено – в течение первых 3 месяцев.

Улучшения касались уменьшения астенической симптоматики в виде субъективного ощущения повышения выносливости к нагрузкам, большем уровне активности, что подтверждалось статистически достоверными данными субъективной шкалы оценки астении MFI-20 (рис.3) с пиковыми улучшениями по шкалам «физическая астения», «понижение активности», «общая астения» (Тэмп = 9,5, 13 и 15,5, соответственно, при $p < 0,01$).

Рисунок 3

Показатели компонентов астении, баллы по данным теста MFI-20



Объективно, по данным, полученным в результате клинического интервью, опроса информаторов (родственники пациента), оценкой по когнитивной батарее MCCB и шкале PANSS также были отмечены улучшения по показателям астенического синдрома, когнитивных нарушений (о чем свидетельствуют статистически значимые улучшение по шкале PANSS по пунктам «расстройства воли», «активная социальная устроенность», «расстройство мышления», «нарушения абстрактного мышления», «нарушения внимания») и депрессивной симптоматики (по шкале PANSS отмечались статистически значимые улучшения по пунктам «депрессия», «тревога», «чувство вины»), что дополнительно могло способствовать улучшению актуального функционирования [Jamie Joseph et al., 2017].

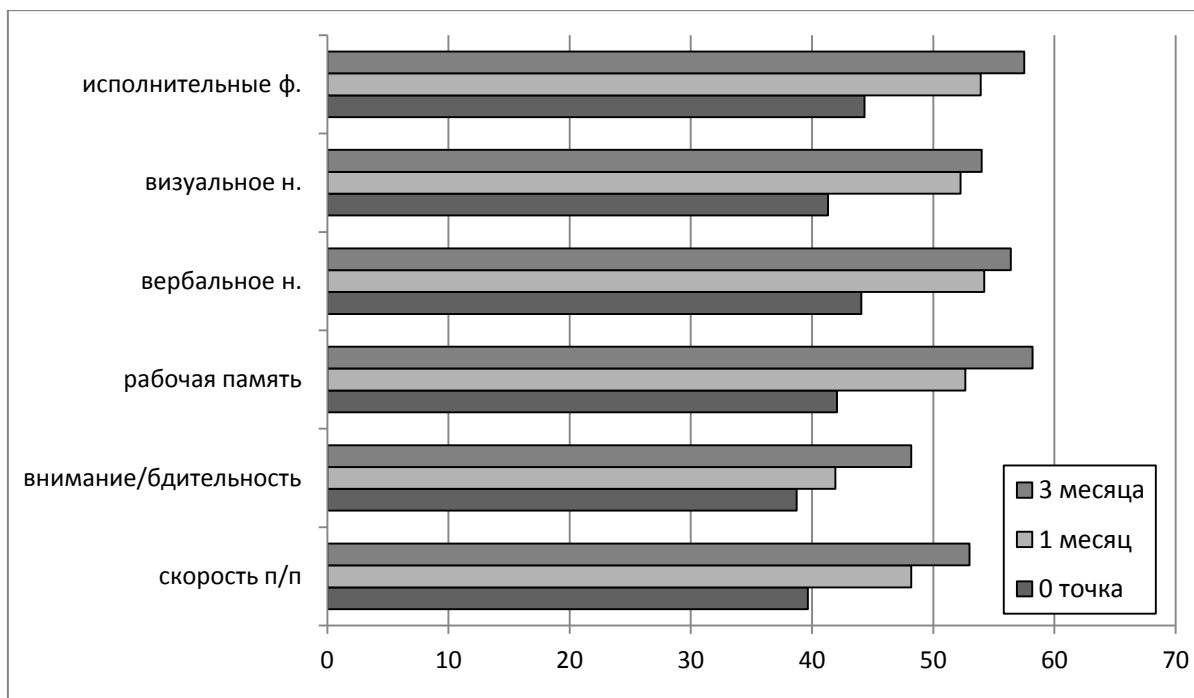
Значительное улучшение, с высокой статистической достоверностью регистрировались на патопсихологическом уровне. На рисунке 2 представлена динамика когнитивного профиля по МССВ. Результаты, представленные на диаграммах, наглядно демонстрируют, что уже на момент окончания курса терапии - спустя 4 недели после 4-х последовательных инфузий клеток пуповинной крови – происходит значимая сравнительно с исходными показателями положительная динамика в сфере когнитивного функционирования. Повышается скорость психических процессов (данная когнитивная область отражает скорость обработки информации, а именно, зрительное восприятие, зрительно-двигательное прослеживание и зрительно-двигательную скорость наряду со способностью к запоминанию парных символов и цифр, а также вербальный показатель, отражающий скорость спонтанного воспроизведения слов). Улучшаются внимание/бдительность (используемый «Тест непрерывной деятельности – одинаковые пары» является компьютеризированным измерением непрерывного, сосредоточенного внимания или бдительности) и рабочая память (категория включает в себя «Объем пространственного восприятия», отражающего невербальную рабочую память и «Объем восприятия букв и цифр», оценивающего вербальную рабочую память). Возрастает способность к научению – визуальному (тест зрительно-пространственной памяти оценивает визуальное научение и память, используя немедленное воспроизведение геометрических визуальных конструкций) и вербальному (тест вербального научения Хопкинса измеряет научение списков слов, используя компонент немедленного воспроизведения). Расширяются возможности, связанные с исполнительными (экзекутивными) функциями: оптимизируются процессы предвидения, планирования и импульсивного контроля, являющиеся аспектами мышления и разрешения проблем.

Наиболее выраженный эффект проявляется в таких когнитивных областях как «скорость обработки информации», «рабочая память» и «рассуждение и разрешение проблем», где значение Тэмп было равно 0, при $p < 0,01$.

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 (рис. 4).

Рисунок 4

Сравнительные показатели когнитивных областей по данным когнитивной батареи МССВ



П/п – психические процессы; точки 1vs4 $p < 0,001$, точки 1vs5 $p < 0,005$)

По клиническим характеристикам более выраженные улучшения состояния были отмечены у пациентов ($N = 11$) с менее глубокими, на момент вступления в исследование, когнитивными нарушениями и

большим низким уровнем ипохондрической фиксации на своем состоянии. У этих пациентов также чаще встречались субдепрессивные фазы, деперсонализационные расстройства, неврозоподобные включения (панические атаки, навязчивости). Не столь выражены были явления эмоционального дефицита, благодаря чему пациенты были более социально адаптированы, чаще состояли в стабильных отношениях, имели близких друзей, с которыми поддерживали доверительные контакты. В структуре ипохондрии патологические телесные сенсации отмечались менее глубоким уровнем расстройств, преобладали вегетативные дисфункции, психалгии, конверсионные и соматоформные расстройства. В ходе исследования у больных данной когорты отмечалось значительное уменьшение выраженности астенической симптоматики, что, помимо субъективных ощущений в виде появления «ясности» в голове, возможности дольше читать, смотреть видео, поддерживать содержательный диалог, уменьшения чувства сниженного тонуса и физической усталости в теле, более редким возникновением неприятных ощущений, характеризовалось и объективным более адаптивным стилем поведения в виде устройства на работу, восстановления и поддержания утраченных за время болезни дружеских связей, а также романтических отношений, что частично может быть связано с выравниванием аффективного фона, а также переключением фокуса внимания с собственных ипохондрических переживаний на восстановление профессионального и социального функционирования ввиду не столь значительной выраженности болезненных расстройств.

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: 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 в поведении. 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 простой форме шизофрении, включая как уровни 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 данной формы заболевания.

Заключение

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.

Большинство исследований по данной проблеме 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 редукции энергетического потенциала (РЭП) как гипотетического базисного расстройства, определяющего все ключевые проявления шизофрении, рассматривают астенический дефект как непосредственное клиническое выражение РЭП [K. Conrad, 1958; W. Janzarik, 1963; G. Huber, 1966; Ch. Mundt, 1984]. Однако, согласно клиническим характеристикам, представленным в цитируемых публикациях, а также в соответствии с современными концепциями структуры негативных расстройств при шизофрении [S. Galderisi, 2008; А.Б. Смулевич, Г.С. Харькова, В.М. Лобанова, Е.И. Воронова, 2019] астенический дефект как самостоятельное психопатологическое образование в виде моносиндрома в клинической практике не встречается. Напротив, астенические расстройства выступают не изолированно, а в рамках более сложных 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]. В то же время, согласно сведениям ряда исследователей, астеническая симптоматика обнаруживает свойства, присущие позитивным симптомам, реализующиеся преимущественно, в рамках сенестоипохондрических (коэнестезиопатических) расстройств [J. Glatzel, 1972]. Соответственно, интегрируясь в структуру клинических проявлений ипохондрической шизофрении, астения обеспечивает тесные взаимосвязи между позитивными и негативными расстройствами по типу «общих симптомов» [А.Б. Смулевич, 2018], но, судя по данным ряда исследований, 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 приемлемого 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; B. Kirkpatrick, S. Galderisi, 2008]) и более признанных на сегодня дименсиональных [B. Kirkpatrick, B. 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.

Выборку настоящего исследования, выполненного в период с 2016 по 2019 гг. на базе отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель – академик РАН, профессор А.Б. Смулевич) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – проф. Т.П. Ключник), было включено 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.

В соответствии с задачами настоящего исследования применялись клинический, 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, с целью анализа соотношения астении и негативных расстройств, выполнена обработка показателей негативных изменений (шкалы PANSS и SANS) и симптомов астении (суммарный балл MFI-20) по методу «сетевого анализа» («network analysis») [D. Vorsboom, 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.

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. Дескриптивные 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 и в 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 прогрессирующее, 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 невращения с интеграцией в структуру соматизированных, соматоформных и конверсионных расстройств при невротической ипохондрии; определение центрального предмета страдания при сверхценной ипохондрии. Сходным образом обнаруживается аффиinitет 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 эскалациями 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 экзацербаций 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 экзацербаций, 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 псевдоневрастении 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 ирритативными 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 экзacerbацией 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 психотерапии 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 психотерапия.

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 психотерапии малопрогрессирующей шизофрении [А.Б. Смулевич, 2017].

Для оценки динамики состояния пациентов в ходе терапии использовалась Шкала 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, sulpiride, 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 нейролептиков 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, Asenapine, 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» (MCCB); 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 научению, 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.

Выводы

Исследование шизоастении, выполненное на выборке из 95 пациентов с ипохондрической шизофренией, позволило сформулировать 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 зависящее 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 сенестоипохондриии - 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 ипохондриии – 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 ипохондриии – атипичные антипсихотики в средних/высоких дозах (aripiprazole 5-30 мг, quetiapine 100-450 мг, olanzapine 5-17,5 мг).

7 Ипохондриическая 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 ипохондриии соответственно. Приведенные данные определяют актуальность разработки альтернативных терапевтических стратегий.

Список литературы

1. Аведисова, А.С. Терапия астенических состояний / А.С. Аведисова // Фармацевтический вестник. – 2003. - №3(282). – С. 15–16.
2. Аведисова, А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах / А.С. Аведисова // Русский Медицинский Журнал. – 2004. - Т.12. - №22. - С. 1290-1292.
3. Аведисова, А.С. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) / А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкин, В.И. Ахапкина, Н.Н. Вериго // Российский психиатрический журнал. – 2001. - №1. – С. 46-54.
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 // Журнал Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т.20. – №2. - С 39-44.
5. Авербух, Е.С. Синдром астенического мышления в клинике шизофрении / Е.С. Авербух // Тезисы Объединенной научной сессии, посвященной памяти С. С. Корсакова в связи с 50-летием со дня его смерти. – М.: Медгиз, 1950. – 64 с.
6. Александровский, Ю.А. Применение препарата «Нооклерин» в качестве антиастенического средства у больных с функциональной астенией / Ю.А. Александровский, А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов, И.Н. Мороз, А.З. Файзуллоев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. - №4. – С. 164-166.

7. Александровский, Ю.А. Нооклерин в решении проблемы астении / Ю.А. Александровский, А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов, С.Я. Скачилова, Ю.В. Попов // Terra medica nova. – 2004. - №4. – С. 35-41.
8. Андросова, Л.В. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста / Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, С.А. Зозуля, А.М. Дупин, Т.П. Ключник // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. - №12. – С. 60-64.
9. Ануфриев, А.К. К понятиям «латентное» и «резидуальное» в шизофрении / А.К. Ануфриев // В кн.: Шестой Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. – М.: Медгиз. - 1975. – Т.3. – С. 19-23.
10. Бажина, В.А. Простая форма шизофрении по данным отдаленного катамнеза: дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 767 / В.А. Бажина. – Л., 1971. – 212 с.
11. Бамдас, Б.С. Астенические состояния / Б.С. Бамдас // М.: Медгиз. - 1961. – 203 с.
12. Бархатова, А.Н. Клинико-психопатологические аспекты дефицитарных расстройств в структуре начальных этапов юношеского эндогенного психоза / А.Н. Бархатова // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115. - №9. – С.8-16.
13. Бархатова, А.Н. Дефицитарные расстройства на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза (мультидисциплинарное исследование): дисс. ... докт. мед. наук: / Бархатова Александра Николаевна. – М., 2016. – 387 с.

14. Басов, А. М. Сенестопатическая шизофрения (клиника, терапия, реабилитация): автореф. дисс. ... канд. мед. наук: / Басов Андрей Михайлович. – М., 1981. – 17 с.
15. Бильжо, А.Г. Благоприятные исходы на уровне практического выздоровления при юношеской малопрогрессирующей шизофрении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: / Бильжо Андрей Георгиевич. - М., 1987. - 24 с.
16. Бирман, Б.Н. Опыт клинико-физиологического определения типов высшей нервной деятельности / Б.Н. Бирман // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1951. - №6. - С. 879-888.
17. Бочкарев, В.К. Клинико-электроэнцефало-графический анализ терапии астенических расстройств ноотропами / В.К. Бочкарев, А.З. Файзуллоев, Т.Ю. Куликова // Российский психиатрический журнал. - 2009. - №3. - С. 62-70.
18. Быкова, В. А. Особенности клиники и социально-трудовой адаптации больных простой формой шизофрении по данным отдаленного катамнеза / В. А. Быкова, Т. В. Иванова // Вопросы клиники и терапии психических заболеваний. – 1971. – С. 130-132.
19. Бунеев, А.Н. О шизоидных невротиках / А.Н. Бунеев // Журнал Невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1923. – Т.23. - №11. – С. 198-211.
20. Вахренева, О.А. Клинические, социально-психологические характеристики больных неврастениями и их индивидуальная интегративная психотерапия: дисс. канд.мед. наук: / Вахренева Олеся Александровна. – М.,2014. – 244 с.
21. Вейн, А.М. Применение энегиона при психо-вегетативном синдроме в сочетании с выраженной астенией / А.М. Вейн, А.В.

- Федотова, С.А. Гордеев // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - Т.103. - №10. - С. 36-39.
22. Вейн, А.М. Энерион в лечении астении в рамках психовегетативного синдрома / А.М. Вейн // Лечение нервных болезней. - 2003. - №3. – С. 43-49.
23. Вериго, Н.Н. Применение ноотропов у больных резидуальной шизофренией / Н.Н. Вериго // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. Т.5. - №3. – С. 108–111.
24. Ветлугина, Т.П. Клинико-экспериментальные исследования иммуномодулирующего эффекта амисульприда / Т.П. Ветлугина, О.А. Лобачева, Е.Л. Альперина, Е.Н. Жукова, А.В. Семке, В.Б. Никитина, М.А. Чейдо, Г.В. Идова // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - №12. - С. 13-17.
25. Вилков, Г.А. Нейроиммунные процессы в патогенезе шизофрении / Г.А. Вилков // Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний. - 1988. – С.48–51.
26. Внуков, В.А. О дефекте при шизофреническом процессе / В.А. Внуков // В сб.: Труды 2-го Всесоюзного съезда психиатров и невропатологов 25-29 декабря. - 1936. - Вып. II. - С. 466-470.
27. Вовин, Р. Я. Некоторые подходы к фармакологической коррекции шизофренического дефекта / Р.Я. Вовин, А.В. Голенков, А.Я. Фактурович, В.О. Лукин, А.Д. Коцовский, М.Ю. Шепелин // Шизофренический дефект (диагностика, патогенез, лечение); под общ. ред. М.М. Кабанова. – СПб.: Санкт-Петербургский исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. – 1991. – С. 6-29.
28. Вовин, Р.Я. Опыт применения флюанксола в терапии негативного симптомокомплекса и депрессивных нарушений при эндогенных психозах / Р.Я. Вовин, М.В. Иванов, И.Ю.

- Шипилин // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. - №4. – С. 68–72.
29. Волель, Б.А. Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности (психосоматические соотношения, психопатология, терапия): дисс. ... докт. мед. наук: / Волель Беатриса Альбертовна. – М., 2009. – 448 с.
30. Воловик, В.М. Клиника начальных проявлений медленно развивающейся шизофрении и проблема ранней реабилитации больных: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: Воловик Виктор Маркович. – Ленинград, 1980. – 39 с.
31. Воловик, В.М. Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных / В.М. Воловик, В.Д. Вид // Психофармакология и психотерапия. - 1989. – С. 98–117.
32. Воложин, А.И. Адаптация и компенсация – универсальный механизм приспособления / А.И. Воложин, Ю.К. Субботин // М.: Медицина, 1987. – 176 с.
33. Воробьев, В.Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств): дисс. ... докт. мед. наук: Воробьев Владимир Юрьевич. – М., 1988. – 128 с.
34. Воробьева, О.В. Многогранность феномена астении / О.В. Воробьева // Российский медицинский журнал. – 2012. - №5. – С. 248.
35. Воробьева, О.В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия / О.В. Воробьева // Российский медицинский журнал. – 2009. – №20. – С. 1330–1334.
36. Воскресенский, В.А. О псевдоастеническом синдроме в инициальном периоде шизофрении / В.А. Воскресенский //

- Журнал Невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1984. - №1. - С. 70-74.
37. Гаврилова, С.И. Опыт применения клеток пуповиной крови в лечении болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И.В. Калыхалов, Я.Б. Калын, Н.М. Михайлова, Н.Д. Селезнева, Е.В. Пономарева, И.Ф. Рощина // М., изд.Шико, 2012. – С. 106-120.
 38. Ганнушкин, П. Б. Клиника психопатий: их статика, динамика, систематика / П. Б. Ганнушкин // М.: Север, 1933. – 143 с.
 39. Гейер, Т.А. Проблемы пограничной психиатрии (Клиника и трудоспособность) / Т.А. Гейер // М.- Л.: Гос. изд-во биол. и мед. лит., 1935. - С. 5–14.
 40. Гильбурд, О.А. Шизофрения. Семиотика, герменевтика, социобиология, антропология / О.А. Гильбурд // М.: изд-во Видар-М, 2007. – 359 с.
 41. Гиляровский, В. А. Психиатрия. Руководство для врачей и студентов / В. А. Гиляровский // Л.: Биомедгиз, 1954. – 520 с.
 42. Головина, А.Г. Астенические проявления у подростков с фобическими расстройствами / А.Г. Головина // Журнал Психическое здоровье. – 2011. - №10. – С. 28–34.
 43. Гольденберг, С.И. К проблеме микропроцессуальных форм / С.И. Гольденберг // Сов. невропат. психиатрия и психогигиена. – 1934. - С. 48–62.
 44. 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.
 45. Гурович, И. Я. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство: коллективная монография / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер // Под

- ред. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2015. – 420 с.
46. Гусев, В.В. Современные подходы к терапии астенического синдрома / В.В. Гусев, О.А. Львова // *Consilium medicum*. – 2013. – Т.15. - №2. – С. 60-64.
47. Давыдовский, И.В. Проблема причинности в медицине (этиология) / И.В. Давыдовский // М.: Медгиз, 1962. – 176 с.
48. Данилов, Д.С. Эффективность терапии шизофрении атипичными нейролептиками (значение различных клинико-социальных факторов). Дисс. докт. мед.наук.: / Данилов Дмитрий Сергеевич - М. — 2011. — 439 с.
49. Данилов, Д.С. Применение антипсихотических средств различных клинико-фармакологических групп для коррекции негативных расстройств при шизофрении / Д.С. Данилов // *Журнал Неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. - 2014. - Т.114. - №9. - С. 116-123.
50. Дмитриева, Т.Б. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова, Ю.А. Александровского, И.В. Макарова, В.П. Баклаужева, Н.Д. Букреевой, В.В. Вандыша-Бубко, Г.Е. Введенского, М.А. Винниковой, С.И. Гавриловой, И.Я. Гуровича, А.П. Дрожжина, Е.Е. Дубининой, М.А. Елфимова, Ю.А. Жиркова, Н.М. Залуцкой и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 624 с.
51. Дробижев, М.Ю. Депрессии при вялотекущей простой шизофрении. К проблеме соотношения позитивных и негативных расстройств / М.Ю. Дробижев, Л.Л. Лукьянова // *Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1991. – С. 60-64.

52. Дружинина, Т.А. Значение метода длительного катамнеза для понимания некоторых аспектов проблемы эндогенных психозов / Т.А. Дружинина, В.А. Концевой, А.К. Медведев // М., VII Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. - 1981. - Т.1. - С. 41–43.
53. Дубницкая, Э.Б. Малопрогрессирующая шизофрения с преобладанием истерических расстройств (клиника, дифференциальная диагностика, терапия): дисс. ... канд. мед. наук: / Дубницкая Этери Бронеславовна. – М., 1979. – 192 с.
54. Дубницкая, Э.Б. Малопрогрессирующая шизофрения (клинико-генеалогическое исследование: дисс. ... док. мед. наук: / Дубницкая Этери Бронеславовна. – М., 1987. – 246 с.
55. Дюкова, Г.М. Астения: критерии диагностики и лечение / Г.М. Дюкова // Справочник поликлинического врача. - 2007. - №11.- С. 9-13.
56. Дюкова, Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии / Г.М. Дюкова // Журнал имени А.М. Вейна для практикующего врача. – 2012. – Т.10. - №2. – С. 8-14.
57. Жислин, С.Г. Очерки клинической психиатрии / С.Г. Жислин // М.: Медицина, 1965. - 320 с.
58. Жмуров, В.А. Большой толковый словарь терминов по психиатрии / В.А. Жмуров // М.: Джангар, 2010. – 864 с.
59. Завилянская, Л.И., Типология и клиническая характеристика астенических состояний: Автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Киевский мед. ин-т им. А.А. Богомольца. - Киев, 1966. - 18 с.
60. Зеневич, Г. В. Ремиссии при шизофрении / Г.В. Зеневич // Л.: Медицина, 1964. – 216 с.

61. Зиновьев, П.М. Послекоммоционные астенические синдромы / П.М. Зиновьев // В кн.: Проблемы современной психиатрии, под ред. В.А. Гиляровского, М. - 1948. – 222 с.
62. Зиновьев, П.М. Об астенических синдромах / П.М. Зиновьев // В кн.: 50 лет психиат.клин. им. С.С. Корсакова, под ред. М.О. Гуревича и А.О. Эделдытейна, М. - 1940. – 90 с.
63. Иванов, М.В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия / М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов // СПб. - 2008. – 288 с.
64. Иванов, С.В. Применение концентрата ядросодержащих 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, Я.В. Морозова // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - №9. - С. 68-73.
65. Иванов-Смоленский, А.Г. Очерки патофизиологии высшей нервной деятельности / А.Г. Иванов-Смоленский // М.: Медгиз, 1952. – 296 с.
66. Иконников, Д.В. Реакции отказа у больных вялотекущей шизофренией (по материалам катамнестического исследования / Д.В. Иконников // Журнал Психиатрия. – 2005. – Т.13. - №1. – С. 17-25.
67. Ильина, Н.А. Шизофренические реакции (аспекты типологии, предикции, клиники, терапии): дисс. ... докт. мед. наук: / Ильина Наталья Алексеевна. – М., 2006. – 335 с.
68. Ильина, Н.А. Клинические аспекты шизофренических реакций, протекающих по типу «реакции отказа» / Н.А. Ильина, Д.В. Иконников // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т.4. – № 4. – С. 153-157.

69. Ильина, Н.А. Динамика приступообразной шизофрении с длительными ремиссиями / Н.А. Ильина, Н.В. Захарова // Психиатрия. – 2010. – Т.43. - №1. – С. 26-36.
70. Каледа, В.Г. Юношеская шизофрения: особенности психопатологии, клиники и терапии / В.Г. Каледа // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115. – №11. – С. 26-33.
71. Каннабих, Ю.В. Циклотимия, ее симптоматология и течение / Ю.В. Каннабих. – М., 1914. – 418 с.
72. Каплинский, М.З. Об одной своеобразной группе эндотоксических психозов / М.З. Каплинский // Труды науч.-исслед. ин-та психиатрии им. П.Б. Ганнушкина, М. – 1940. – 276 с.
73. Киричек, Л.Т. Клиническая фармакология и применение ноотропов и психостимуляторов / Л.Т. Киричек, Г.А. Самардакова // Харьк. мед. журн.- 1996. - №4. – С 33-35.
74. Козюля, В.Г. Клинические особенности длительных ремиссий при малопрогредиентной юношеской шизофрении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: / Козюля Виталий Георгиевич. – М., 1978. – 16 с.
75. Комиссаров, А.Г. Оценка эффективности комплексного применения ЭСТ и нейролептика флюанксол в лечении астено-анергической симптоматики у больных шизофренией / А.Г. Комиссаров // М., Сборник тезисов 10ого Российского национального конгресса «Человек и Лекарство», 2003. – 717 с.
76. Кондратенко, Р.П. Клиника ремиссий при приступообразной шизофрении по данным отдаленного катамнеза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Р.П. Кондратенко– М., 1968. – 17 с.

77. Консторум, С.И. Психотерапия шизофрении / С.И. Консторум // Сб.: Проблемы пограничной психиатрии. – М.-Л., 1935. – с. 285-309.
78. Королева, Е.Н. К пониманию конечных состояний простой формы шизофрении / Е.Н. Королева // Проблемы клиники и лечения шизофрении с неблагоприятным течением. – М., 1964. – С. 42-45.
79. Коцюбинский, А.П. Аутохтонные непсихотические расстройства / А.П. Коцюбинский // СПб: СпецЛит, 2015. – 494 с.
80. Краснов, В.Н. Неврастения как вариант астенического синдрома / В.Н. Краснов, Д.Ю. Вельтищев // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2000. - Т.2. - №6. - С. 12–15.
81. Краснов, В.Н. Психиатрия. Национальное руководство / В.Н. Краснов // Москва, ГЭОТАР, 2009. - 992 с.
82. Критская, В.П. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание / В.П. Критская, Т.К. Мелешко, Ю.Ф. Поляков // М.: издательство МГУ, 1991. – 256 с.
83. Критская, В.П. Патопсихология шизофрении / В.П. Критская, Т.К. Мелешко // М.: издательство Институт психологии РАН, 2015. – 389 с.
84. Кронфельд, А. Проблемы синдромологии и нозологии в современной психиатрии / А. Кронфельд // М., 1940. – С. 5–147.
85. Кулигин, И.В. Клиника и динамика ремиссий при приступообразной шизофрении в свете социально-трудовой реадaptации: дисс. ... канд. мед. наук: Кулигин Игорь Васильевич. – М., 1987. – 193 с.
86. Ласков, Б.И. Физиогенные и психогенные астении / Б.И. Ласков // Курск, 1981. - 152 с.

87. Лебедев, М.А. Неврозы (клиника, динамика, терапия) / М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, Г.В. Ковров // Русский медицинский журнал. - 2013. - №3. - С. 165–168.
88. Лебедев, М.А. Усталость и ее проявления / М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, Г.В. Ковров // Русский медицинский журнал. – 2014. - №4. – С. 282-287.
89. Левин, К. Теория поля в социальных науках / К. Левин // СПб, 2000. – 313 с.
90. Личко, А.Е. Шизофрения у подростков: монография / А.Е. Личко // Ленинград: Медицина, 1989. – 216 с.
91. Лобачева, О.А. Иммунокоррекция в реализации компенсаторно-приспособительных процессов при шизофрении / О.А. Лобачева, Т.П. Ветлугина, А.В. Семке // Сибирский Консилиум. - 2007. - №7. - С. 210-211.
92. Лукьянова, Л.Л. Проблемы типологической дифференциации дефекта: клинико-генетические корреляции / Л.Л. Лукьянова // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1989. – Т.89. - №10. - С. 92-98.
93. Макаров, И.В. Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста / И.В. Макаров // СПб: Наука и Техника, 2013. — 416 с.
94. Максимов, В.И. К типологии дефекта у больных неманифестной шизофренией (клинико-психологическое исследование) / В.И. Максимов, И.В. Зверкова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. - №5. – С. 726—732.
95. Максимов, В.И. Исходы бедной симптомами вялотекущей шизофрении: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Максим Вячеслав Иванович. – М., 1987. – 20 с.

96. Макушкин Е.В. Концепция понимания позднего возраста в судебной психиатрии (часть II) / Е.В. Макушкин, Л.Е. Пищикова // Российский психиатрический журнал. - 2015. - №1. - С. 4-13.
97. Мазаева, Н.А. Латентная шизофрения (статика и динамика): автореф. дисс. ... докт. мед. наук: / Мазаева Наталия Александровна. – М., 1983. – 30 с.
98. Медведев, В.Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике / В.Э. Медведев // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2013. - №4. – С. 53-59.
99. Мелехов, Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении / Д.Е. Мелехов // М., 1963. – 198 с.
100. 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.
101. Мелехов, Д.Е. Компенсация дефекта при шизофрении. Шизофрения: вопросы нозологии, патогенеза, клиники и анатомии / Д. Е. Мелехов // Доклады на Всесоюзном совещании по проблеме шизофрении. – М., 1962. – С. 249-255.
102. Мелехов, Д.Е. К вопросу о шизофренических реакциях / Д.Е. Мелехов, В.Г. Чернорук // Советская невропат., псих., психогиг. – 1933. – Т.2. – вып.6. – С. 119-135.
103. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении / Д.Е. Мелехов // М., 1963. - 198 с.
104. Михайлова, Е.С. Нейрофизиологические корреляты когнитивной дисфункции у больных депрессией с синдромом

- ювенильной астенической несостоятельности / Е.С. Михайлова, М.Я. Цуцульковская, И.В. Олейчик // Журнал Невропат., и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. - №2. - С. 20-25.
105. Михайлова, Н.М. Применение энегиона для лечения астенических расстройств в психогериатрической практике / Н.М. Михайлова // Психиатрия. - 2004. - №4. - С. 34-39.
106. Мкртчян, А.Г. Дефицитарный тип резидуального состояния при манифестных прогрессивных формах шизофрении (Сообщение 1, 2) / А.Г. Мкртчян // Независимый психиатрический журнал. - 2012. - №1.
107. Молохов, А.Н. Формы шизофрении и их лечение / А.Н. Молохов // Кишинев, Госиздат, 1948. – 104 с.
108. Молохов, А.Н. К учению об абиотрофических формах шизофрении / А.Н. Молохов // Первый Московский медицинский институт. Труды психиатрической клиники. Выпуск V. Государственное издательство, 1934 год. – С. 44-59.
109. Молочек, А.И. Динамика дефектных состояний шизофрении: дисс. докт. мед. наук.: / А.И. Молочек — М., 1944. — 302с.
110. Молчанова, Е.К. Возрастная динамика некоторых внебольничных форм шизофрении: к возрастной динамике так называемой латентной шизофрении в свете отдаленных катамнезов в старости / Е.К. Молчанова // Журнал Невропатологии и психиатрии. - 1978. – Т.78. – №4. – с. 94-99.
111. Мороз, И.Н. Астенические состояния при социально-стрессовых расстройствах у ликвидаторов радиационной аварии: автореф. дис. ...канд. мед. наук / И.Н. Мороз - Челябинск, 1997. - 22 с.
112. Мороз, И.Н. Новое в диагностике и лечении синдрома хронической усталости / И.Н. Мороз, А.А. Подколзин // Профилактика старение. – 1999. - №1. – С. 45-47.

113. Мороз, И.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных с астеническими расстройствами и обоснование применения для их лечения иммуностропных препаратов: дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук: / Мороз Ирина Николаевна - Москва, 2003. – 220 с.
114. Морозов, В.М. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении / В.М. Морозов, Ю.К. Тарасов // Журн. Невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. - 1951. - №4. - С. 44–47.
115. Морозов, В.М. Об истерических симптомах и явлениях навязчивости при шизофрении / В.М. Морозов, Р.А. Наджаров // Журн. Невропатол. и психиатр. м. С.С. Корсакова. – 1956. – №12. – С. 937-941.
116. Морозов, В.М. Ремиссии при шизофрении и вопросы трудовой экспертизы и трудоустройства / В.М. Морозов // Журнал невропатологии и психиатрии. м. С.С. Корсакова. – 1953. - №10. – С. 770–775.
117. Мосолов, С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С.Н. Мосолов // М., 2001. – 238 с.
118. Мосолов, С.Н. Алгоритмы биологической терапии шизофрении / С.Н. Мосолов, Э.Э. Цукарзи, П.В. Алфимов // Журнал Современная терапия психических расстройств. - 2014. – №1. – С. 27-36.
119. Наджаров, Р.А. Клиника неблагоприятно текущей юношеской («ядерной») шизофрении: Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук: / Р.А. Наджаров, Москва, 1965. - 24 с.

120. Наджаров, Р.А. Формы течения. / Р.А. Наджаров // В кн.: Шизофрения: мультидисциплинарное исследование; под ред. А.В. Снежневского. - М.: Медицина, 1972. – С. 16-76.
121. Наджаров, Р.А. Клинические проявления шизофрении / Р.А. Наджаров, А.Б. Смулевич // Руководство по психиатрии; под ред. А.В. Снежневского. – М., 1983. – С. 304-354.
122. Одинак, М.М. Астенические состояния (Пособие для врачей) / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин // СПб.: СпецЛит. – 2007. – 528 с.
123. Олейчик, И.В. Нейропсихологический метод в исследовании когнитивных процессов при атипичных юношеских депрессиях с картиной астенической несостоятельности / И.В. Олейчик, Т.В. Филатова // М.: Материалы 1-й Всероссийской научной конференции Российского психологического общества Психология сегодня. – 1996. – Т.2. - №4. - С. 95-96.
124. Олейчик, И.В. Юношеские депрессии с «ювенильной астенической несостоятельностью» (психопатология, диагностика, прогноз) / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1997 г. – 24 с.
125. Олейчик, И.В. Синдром юношеской астенической несостоятельности // Ж-л Невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1998. - №2. - С. 13-19.
126. Олейчик, И. В. Эндогенные депрессии юношеского возраста (клиникопсихопатологическое, клинико-катамнестическое и фармакотерапевтическое исследование): автореф. дисс. ... докт. мед. наук: Олейчик Игорь Валентинович. – М., 2011. – 48 с.
127. Ордянская, А.Б. К дифференциальной диагностике простой формы шизофрении с благоприятным течением от невротических развитий и психопатий / А.Б. Ордянская // Шизофрения. М., 1975. - С. 80-84.

128. Оруджев, Н.Я. Современные подходы к терапии астенических состояний / Н.Я. Оруджев, Е.А. Тараканова // Лекарственный вестник. - 2009. - Т.5. - № 4. - С. 3-9.
129. Пантелеева, Г.П. О вялотекущей шизофрении с клиническими изменениями психастенического типа / Г.П. Пантелеева // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1965. – Т.65. - №11. – С. 1690-1698.
130. Петрюк, П.Т. К изучению клиники простой формы шизофрении /П.Т. Петрюк // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2011. — №2. — С. 67–73.
131. Пизова, Н.В. Утомляемость, астения и хроническая усталость. Что это такое? / Н.В. Пизова // Consilium Medicum. – 2012. - №2. – С. 61-64.
132. Погосян, Б.М. Типы течения простой формы шизофрении и врачебно-трудовая экспертиза / Б.М. Погосян // Труды НИИ психиатрии МЗ РСФСР. – М., 1961. – Т.27. – С. 41-46.
133. Пожарицкая, Д.А. Психастеноподобный синдром в дебюте юношеской шизофрении (Особенности психопатологии- и прогноз) / Д.А. Пожарицкая // Дис. .канд. мед. наук. М. — 1993. - 229 с.
134. Полищук, И.А. Значение особенностей организма и следовых факторов в патогенезе шизофрении и маниакально-депрессивного психоза»: Автореферат дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук / Киевский ордена Труд. Красного Знамени мед. ин-т им. А.А. Богомольца. - Киев, 1956. - 16 с
135. Пружинин, Ю.М. Особенности использования компенсаторных возможностей при различных формах шизофренического дефекта / Ю.М. Пружинин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1958. – Т.58. - №12. – 1489 с.

136. Розенштейн, М.Л. О современных психиатрических течениях в Советской России – Психогигиенические и неврологические исследования / М.Л. Розенштейн // М., Наркомздрав РСФСР, 1928. - С. 115-121
137. Ротенберг, В.С. Поисковая активность и адаптация / В.С. Ротенберг, В.В. Аршавский // М.: Наука, 1984. – 193 с.
138. Ротштейн, Г.А. Ипохондрическая шизофрения / Г.А. Ротштейн. – М.: Государственный научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РСФСР, 1961. – 138 с.
139. Северный, А.А. Клинико-психопатологический анализ так называемой юношеской астенической несостоятельности / А.А. Северный // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1985. - №11. - С. 1674-1680.
140. Скобло, Г.В. Астенический синдром: Справочник по психологии и психиатрии детского и подросткового возраста / Под ред. С.Ю. Циркина. - СПб., 1999. - С. 253-254.
141. Смирнов, В.Н. Терапевтический потенциал клеток пуповинной крови при неврологических и психических заболеваниях / В.Н. Смирнов, Ю.А. Романов, М.А. Пальцев, Ю.И. Поляков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2011. - Т.6. - №1. - С. 25-26.
142. Смулевич, А.Б. Малопрогрессирующая шизофрения / А.Б. Смулевич. – М.: Медицинское информационное агентство, 1979. – 235 с.
143. Смулевич, А.Б. Психопатология шизофренического дефекта / А.Б. Смулевич, В.Ю. Воробьев // Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 1982. - №9. – С. 73-79.
144. Смулевич, А.Б. Психопатология шизофренического дефекта: к построению интегративной модели негативных изменений /

- А.Б. Смулевич, В.Ю. Воробьёв // Журнал неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1988. – №9. – С. 100–105.
145. Смулевич, А.Б. К проблеме эволюции астенических состояний / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая // В кн.: Ипохондрия и соматоформные расстройства. М., 1992. – С. 100-111.
146. Смулевич, А.Б. Астения и коморбидные психические расстройства / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая // Журнал Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2009. - №4. – С. 4-7.
147. Смулевич, А.Б. Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии. / А.Б. Смулевич. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 330 с.
148. Смулевич, А.Б. Применение концентрата клеток пуповинной крови в терапии ипохондрических ремиссий при шизофрении / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Л.К. Павлова, Я.В. Морозова. - М., изд. Шико, 2012. - С. 134-148.
149. Смулевич, А.Б. Эффективность клеток пуповинной крови у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Е.И. Воронова, Я.В. Морозова, С.М. Радаев // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2015. - №4. - С. 279-285.
150. Смулевич, А.Б. Эволюция учения о шизофреническом дефекте / А.Б. Смулевич, Д.В. Романов, Е.И. Воронова, А.К. Мухорина, В.В. Читлова, О.Ю. Сорокина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т.117. - №9. – С. 4-14.
151. Смулевич, А.Б. Расстройства личности и шизофренический дефект (проблема коморбидности) / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, В.М. Лобанова, Е.И. Воронова, В.О. Жилин, Е.В. Колюцкая, Е.Д. Самойлова, О.Ю. Сорокина // Журнал

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - №11. - С. 4-14.
152. Смулевич, А.Б. 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. - №5. - С. 7-14.
153. Снежневский, А.В. Nosos et pathos Schizophreniae / А.В. Снежневский. В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование; под ред. Снежневского А.В. – М.: Медицина, 1972. – С. 5-15.
154. Снежневский, А.В. Руководство по психиатрии / А.В. Снежневский // М.: Медицина, 1983. – Т.1. – 480
155. Соколовская, Л.В. К дифференциальной диагностике астенических состояний / Л.В. Соколовская // Материалы шестого Всероссийского съезда психиатров, Томск, 1990. – Т.1. – С. 255-256.
156. Соколовская, Л.В. Астения – типология, динамика, пограничные состояния и эндогенные заболевания: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 1991. - 26 с.
157. Стяжкин, В.Д. Влияние арипипразола на качество ремиссии у больных шизофренией, находящихся на принудительном лечении / В.Д. Стяжкин, Л.А. Тарасевич // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – Т.12. - №2. – С. 14–19.
158. Суслина, З.А. Коррекция астеноневротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования) / З.А. Суслина, М.М. Танашан, С.А. Румянцева, А.А. Скромец, Е.Г. Клочева, И.И. Шоломов, И.Д. Стулин, С.В.

- Котов, А.Н. Густов // Журнал Поликлиника. - 2007. - №1. - С. 26–30.
159. Сухарева, Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста / Г.Е. Сухарева. – М.: Медицина, 1959. – С. 208-223.
160. Телешевская, М.Э. Неврастения / М.Э. Телешевская. - М., 1988. – 168 с.
161. Тиганов, А.С. Руководство по психиатрии / А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская; под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – 712 с.
162. Тяглова, И.А. Астенический синдром в клинике эндогенных заболеваний / И.А. Тяглова // Журнал Психиатрия. – 2010. - №1. – С. 43-47.
163. Читлова, В.В. Фазно-протекающие негативные расстройства и аффективная патология (на модели невротической депрессии) / В.В. Читлова, О.Ю. Сорокина // XIII Всероссийская Школа молодых психиатров «Суздаль-2017»; Апрель 23—28, 2017; Суздаль.
164. Чуприков, А.П. Шизофрения. Клиника, диагностика, лечение / А.П. Чуприков, А.А. Педак, О.М. Линев. – М., 1999. - 122 с.
165. Фаворина, В.Н. О конечных состояниях гебефренической формы шизофрении / В.Н. Фаворина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1964. – Т.64. - №4. – С. 592.
166. Холзакова, Н.Г. Частичная утрата (стойкое снижение) трудоспособности при шизофрении / Н.Г. Холзакова, В сб.: Проблемы пограничной психиатрии. - М.: Биомедгиз, 1935. – С. 50–53.
167. Цыган, В.Н. Синдром хронической усталости и его коррекция Кортексином / В.Н. Цыган // Русский медицинский журнал. – 2010. – №16. – С. 1004–1008.

168. Цыганков, Б.Д. Психиатрия: руководство для врачей / Б.Д. Цыганков, С.А. Овсянников. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 496 с.
169. Шабанов, П.Д. Оригинальный антиастенический нейропротектор Метапрот. Методическое пособие для врачей. – М.: АНВИ–лаборатории; СПб.: ВМедА, 2011. – 40 с.
170. Шавловская, О.А. Терапия астенических состояний препаратами метаболического типа действия / О.А. Шавловская // Журнал Неврология и психиатрия. - 2012. - №19. - С. 984–988.
171. Шмаонова, Л.М. Клиника вялотекущей шизофрении по данным отдаленного катамнеза: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: Шмаонова Любовь Михайловна. – М., 1968. – 28 с.
172. Эглитис, И.Р. Сенестопатии / И.Р. Эглитис. – Рига: Знание, 1977. – 184 с.
173. Юдин, Т.И. Шизофрения как первичный дефект-психоз / Т.И. Юдин // Труды ЦИП Министерства здравоохранения РСФСР. – Л., 1941. – Т.2. – С. 48-56.
174. Якимец, А.В. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммунотропной терапии / А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118. - №3. – С. 70-76.
175. Ястребов, В.С. Длительные внутрибольничные ремиссии при шизофрении (вопросы клиники и социально-трудовой адаптации): автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Ястребов Василий Степанович. – М., 1977. – 22 с.
176. Abbot, N.C. Chronic fatigue syndrome / N.C. Abbot // Lancet. – 2006. - V.103. - №1. - P. 51-66.

177. Andreasen, N.C. Scale for the assessment of negative symptoms (SANS) / N.C. Andreasen. – Iowa City: University of Iowa, 1984.
178. Andreasen, N.C. Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation / N.C. Andreasen, S. Olsen // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – №39. – P. 789-794.
179. Andreasen, N.C. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus / N.C. Andreasen, W.T. Carpenter, J.M. Kane, R.A. Lasser, S.R. Marder, D.R. Weinberger // J. Psychiatry. – 2005. – V.162. – P. 441-449.
180. Amodio, A. Avolition-Apathy and White Matter Connectivity in Schizophrenia: Reduced Fractional Anisotropy Between Amygdala and Insular Cortex / A. Amodio, M. Quarantelli, A. Mucci, A. Prinster, A. Soricelli, A. Vignapiano, G.M. Giordano, E. Merlotti, A. Nicita, S. Galderisi // Clinical EEG and Neuroscience. – 2018. - Vol.49. - №1. – P. 55–65.
181. Aslangul, E. Diagnosing asthenia and chronic fatigue syndrome / E. Aslangul, C. LeJeune // Rev. Prat. – 2005. – Vol.55. - №9. – P. 1029-1033.
182. Azorin, J.M. Negative symptoms in schizophrenia: where we have been and where we are heading / J.M. Azorin, R. Belzeaux, M. Adida // CNS Neuroscience and Therapeutics. – 2014. – Vol.20. – P. 801-808.
183. Barsevick, A.M. ASCPRO recommendations for the assessment of fatigue as an outcome in clinical trials / A.M. Barsevick, C.S. Cleeland, D.C. Manning // J. Pain Symptom Manage. – 2010. – Vol.39. – P. 1086–1099.
184. Bashkatova, V. Neurochemical changes and neurotoxic effects of an acute treatment with sydnocarb, a novel psychostimulant: comparison with D-amphetamine / V. Bashkatova, A.M. Mathieu-

- Kia, C. Durand // *Annals New York Academy Sciences*. – 2002. – Vol.965. – P. 180-192.
185. Berger, P. *Neurasthenia* / P. Berger. - Berlin, 1886. – 58 p.
186. Berrios, G. Positive and Negative Symptoms and Jackson / G. Berrios // *Archives of General Psychiatry*. – 1985. – Vol.42. - №1. – P. 95-97.
187. Berze, J. Psychologie der schizophrenen Prozesse und schizophrenen DefektSymptome // *Wien med. wschr.* — 1929. – 141 p.
188. Borsboom, D. Network Analysis: An Integrative Approach to the Structure of Psychopathology / D. Borsboom, A.O.J. Cramer // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* - 2013. - №9. – P. 91–121.
189. Bowie, C.R. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder / C.R. Bowie, J.A. McGrath, P. Wolyniec, B.T. Mausbach, M.H. Thornquist, J. Luke, T.L. Patterson, P.D. Harvey, A.E. Pulver // *Am. J. Psychiatr.* - 2010. – Vol.167. -№9. – P. 1116–1124.
190. Briand, J. Un exemple de modele cellulaire, l'euglena, pour l'etude d'un medicament aux effets anti-astheniques, in «Asthenies physiques», Serratrice G. (Ed.) / J. Briand, D. Laval-Mattin, R. Calvayrac // *Expansion Scientifique Française*. Paris. - 1990. - P. 73-88.
191. Buchanan, R.W. Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. / R.W. Buchanan, M.E. Strauss, A.F. Brier // *Am. J. Psychiat.* - 1997. - Vol.154. - P. 363-370.
192. Buchanan, R.W. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. / R.W. Buchanan, J. Kreyenbuhl, D.L. Kelly // *Schizophr. Bull.* - 2010. - P. 36-71.

193. Caravaggio, F. Amotivation is associated with smaller ventral striatum volumes in older patients with schizophrenia / F. Caravaggio, G. Fervaha, Y. Iwata // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2017. – P. 1–8.
194. Carpenter, W.T. Deficit and Nondeficit Forms of Schizophrenia: the Concept / W.T. Carpenter, D.W. Heinrichs, A.M.I. Wagman // *Am. J. Psychiatry.* – 1988. – Vol.145. – №5. – P. 578 – 583.
195. Chang, W. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study / W. Chang, C. L. Hui, J.Y. Tang, G.H. Wong, M.M. Lam, S.K. Chan, E.Y. Chen // *Schizophrenia Research.* – 2011. – Vol. 133. – №1. – P. 22–28.
196. Colonna, L. The stimulant effect of neuroleptics: myth or reality? / L. Colonna, M. Petit // *Encephale.* – 1979. – Vol.5. - №3. – P. 239-242.
197. Conrad, K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahnes / K. Conrad. - Stuttgart, 1958. – 165 p.
198. Corrigan, P.W. Social Cognition and Schizophrenia / P.W. Corrigan, D.L. Penn. (Eds). – APA: Wash. – 2001. – 327 p.
199. Crow, T.J. Positive and Negative Schizophrenic Symptoms and the Role of Dopamine / T.J. Crow // *Br. J. Psychiatr.* – 1980. – Vol.151. – P. 199-204.
200. Dantzer, R. The neuroimmune basis of fatigue / R. Dantzer, C.J. Heijnen, A. Kavelaars // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol.37. – P. 39–46.
201. Darba, J. Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a metaanalysis of randomized clinical trials / J. Darba, A. Minoves, E. Rojo //

- RevistaPsiquiatríaSaludMental. – 2011. – Vol.4. - №3. – P. 126–143.
202. Dauverchain, J. Double blind trial of Stimol in asthenia in the elderly individual/ J. Dauverchain // *Mediterranee Med.* - 1982. - Vol.272. - P. 77-79.
203. deLucena, D. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine / D. deLucena, B.S. Fernandes, M. Berk // *Journal Clinical Psychiatry.* – 2009. – Vol.70. - №10. – P. 1416–1423.
204. Diem, O. The simple dementing form of dementia Praecox (Die einfach demente Form der Dementia praecox) / O. Diem // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* – 1903. – Vol.37. – P. 111-187.
205. Dimitrijevic, D.T. The concept of schizasthenia and its clinical aspects / D.T. Dimitrijevic // *Ann. Med. Psychol.* – 1952. – Vol.110. - №13. – P. 273-299.
206. Dimitrijevic, D.T. A dynamic variant of Jackson's principle of dissolution / D.T. Dimitrijevic // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1952. - Vol.116. - №6. – P. 596-600.
207. Docherty, J.P. Effect of aripiprazole versus haloperidol on PANSS Prosocial items in early-episode patients with schizophrenia / J.P. Docherty, R.A. Baker, J. Eudicone // *Schizophrenia Research.* – 2010. – Vol.120. – P. 199–203.
208. Dominguez, G. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study / G. Dominguez, M.C. Saka, R. Lieb, H-U Wittchen, Os van J. // *American Journal of Psychiatry.* – 2010. – Vol.167. – P.1075-1082.

209. Du Boistesselin, R. Hydrotherapeutics and biophysiological developments. Roles of certain regulatory structures in asthenia: detection of Arcalion binding by histofluorescence / R. Du Boistesselin // *Gaz. Med.* 1988. - Vol.95. - suppl.3. - P. 21-24.
210. Dupre, E. Les Cénestopathies / E. Dupre, P. Camus // *L'Encéphale*. – 1907. – Vol.2. – 12. – P. 616-631.
211. Ernst, K. Neurotische und endogene residualzustände / K. Ernst // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1962. – Vol.1. – P. 61-84.
212. Esser, A. Ueber rein asthenische Endzustände bei Schizophrenie / A. Esser // *Aerztliche Sachverständigen-Zeitung*. – 1928. – Vol.1. - 1-3.
213. Ey, H. Études psychiatriques. Descleé de Brouwer / H. Ey. – Paris, 1948. – 296 p.
214. Ey, H. Le problème de la délimitation et la définition du groupe des schizophrénies / H. Ey // *Congrès de Zurich, C.R.* – 1957. – P. 144-151.
215. Fain, O. How to manage asthenia and fatigue? / O. Fain // *Rev. Prat.* – 2011. – Vol.61. - №3. – P. 423-426.
216. Feldman, P.E. The treatment of anergic schizophrenia with imipramine / P.E. Feldman // *Journal Clinical Experimental Psychopathology & Quarterly Review Psychiatry Neurology*. – 1959. - №20. – P. 235–242.
217. Fervaha, G. Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia / G. Fervaha, K.K. Zakzanis, G. Foussias, A. Graff-Guerrero, O. Agid, G. Remington // *JAMA Psychiat.* - 2014. – Vol.71. - №9. – P. 1–8.
218. Finsterer, J. Fatigue in healthy and diseased individuals / J. Finsterer, S.Z. Mahjoub // *Am. J. Hosp. Palliat. Care*. – 2014. – Vol.31. - №5. – P. 562-575.

219. Fortier-Brochu, E. Relations between sleep, fatigue, and health-related quality of life in individuals with insomnia / E. Fortier-Brochu, S. Beaulieu-Bonneau, H. Ivers, C.M. Morin // Journal of Psychosomatic Research. – 2010. - Vol.69. №5. – P. 475–483.
220. Foussias, G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor / G. Foussias, G. Remington // Schizophr. Bull. - 2010. - Vol.36. - №2. – P. 359–369.
221. Galderisi, S. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European first episode schizophrenia trial / S. Galderisi, A. Mucci, I. Bitter, J. Libiger, P. Bucci, W.W. Fleischhacker, R.S. Kahn, G. Eufest // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol.23. - №3. – P. 196-204.
222. Galderisi, S. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome / S. Galderisi, P. Bucci, A. Mucci // Schizophr Res. 2013. – Vol.147. – P. 157–162.
223. Gross, G. Classification and Prognosis of Schizophrenic Disorders in Light of the Bonn Follow-Up Studies / G. Gross, H. Huber // Psychopathology. – 1986. – Vol.19. – P. 50-59.
224. Gross, G. The «basic» symptoms of schizophrenia / G. Gross // Br. J. Psychiat. – 1989. – Vol.155. - №7. – P. 21-25.
225. Glatzel, J. Periodische Versagenzustände im Vorfeld Schizophrener Psychosen / J. Glatzel // Forsch.Neurol.und Psychiat. – 1968. – Vol.36. – P. 509-526.
226. Glatzel, J. Leibgefühlsstörungen bei endogenen Psychosen / J. Glatzel in G. Huber (ed) Schizophrenie und Zykllothymie. Ergebnisse und Probleme. – Stuttgart: Thieme, 1969. – P. 163– 176.

227. Grant, P.M. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia / P.M. Grant, G.A. Huh, D. Perivoliotis, N.M. Stolar, A.T. Beck // Arch. Gen. Psychiatry. – 2012. – Vol.69. – №2. – P. 121–127.
228. Gruhle, H.W. Psychologie der schizophrenie / H.W. Gruhle; in: H. Berze, H.W. Gruhle (Ed): Psychologie der schizophrenie. – Berlin: Springer, 1929. – P. 150-152.
229. Guy, W. CGI. Clinical global impressions. Manual for the EDCEU assessment battery / W. Guy, R.R. Bonato // Rev. Ed. Chevy Chase. - 1976. – Vol.12. - №1. – P. 12-16.
230. Häfner, H. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia / H. Häfner, W. Löffler, K. Maurer, M. Hambrecht, W. Heiden // Acta. Psychiat. Scand. – 1999. – Vol.100. – №2. – P. 105–118.
231. Hedlund, L. The experience of Basic Body Awareness Therapy in patients with Schizophrenia / L. Hedlund, A.L. Gyllensten // Journal of Bodywork & Movement Therapies. – 2010. – Vol.14. – P. 245-254.
232. Hedlund, L. A Psychometric Study of the Multidimensional Fatigue Inventory to Assess Fatigue in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders / L. Hedlund, A. Lundvik Gyllensten, L. Hansson // Community Mental Health Journal. - 2015. – Vol.51. - №3. – P. 377-382.
233. Huber, G. Coenestetische schizophrenie / G. Huber // Fortshr Neurol Psychiatr. – 1957. – Vol.25. – №9. – P. 491-520.
234. Huber, G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen / G. Huber // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 1966. – Vol.34. – P. 409-426.

235. Huber, G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen / G. Huber // *Nervenarzt*. – 1983. – Vol.54. – P. 23-32.
236. Hymowitz, P. Neuroleptic treatment of schizotypal personality disorders. / P. Hymowitz, A. Frances, L.B. Jacobsberg // *Compr. Psychiatry*. – 1986. – Vol.27. – P. 267–271.
237. Janssens, M. Developmental course of subclinical positive and negative psychotic symptoms and their associations with genetic risk status and impairment / M. Janssens, L.L. Boyette, H.D. Heering, A.A. Bartels-Velthuis, T. Lataster // *Schizophr. Res.* – 2016. – Vol.174. – P. 177-182.
238. Janzarik, W. Basisstörungen: Eine Revision mit strukturdynamischen Mitteln / W. Janzarik // *Der Nervenarzt*. – 1983, Bd.54. - P. 122-130.
239. Jahrreis, W. Das hypochondrische Denken / W. Jahrreis // *Psychiatry Nervenkr.* – 1930. – Vol.92. – P. 686–823.
240. Jonker, K. Treatment of patients with the chronic-fatigue syndrome / K. Jonker, A.M. van Hemert // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* - 2006. - V.150. - №38. - P. 2067-2078.
241. Joseph, J. Predictors of current functioning and functional decline in schizophrenia / J. Joseph, W.S. Kremen, C.E. Franz, S.J. Glatt, J. van de Leemput, S.D. Chandler, M.T. Tsuang, E.W. Twamley // *Schizophr. Res.* – 2017. – Vol.188. – P. 158-164.
242. Jung, C.G. *Psychopathologische Typen* / C.G. Jung. - Zurich, 1921.
243. Kahn, E. Hypochondrische Psychopathen // In: *Handbuch der Geisteskrankheiten*, hrsg. O. Bumke, Bd. 15, spez. teil 1. – Berlin, 1928. – P. 438-442.
244. Kaiser, S. Treatment of negative symptoms across diagnostic categories: achievements and challenges / S. Kaiser // *European psychiatry*. – 26th European congress of psychiatry. – 2018. – P. 54.

245. Kalinowski, A. Diagnostic criteria and prognosis in simple schizophrenia / A. Kalinowski // Psychiatr Pol. – 1980. – Vol.14. - №5. – P. 497-504.
246. Kay, S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // Schizophr Bull. – 1987. - Vol.13. – P. 261–276.
247. Kern, R.S. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study / R.S. Kern, J.M. Gold, D. Dickinson, M.F. Green, K.H. Nuechterlein, L.E. Baade, C.A. Sugar // Schizophr. Res. - 2011. – Vol.126. - №1. – P. 124–131.
248. Kirkpatrick, B. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms / B. Kirkpatrick // Schizophr Bull. – 2006. – Vol.32. – №2. – P. 214–219.
249. Kobayashi, H. The Developmental and Degenerative Theories of Schizophrenia: Association Between Infant Development and Adult Cognitive Decline. / H. Kobayashi // Schizophr. Bull. - 2014, vol.40. - №6. - P. 1319-1327.
250. Kocalevent, R.D. Determinants of fatigue and stress / R.D. Kocalevent, A. Hinz, E. Braehler, B.F. Klapp // BMC Research Notes. - 2011. - Vol.4. – P. 238.
251. Kreijkamp-Kaspers, S. Treating chronic fatigue syndrome - a study into the scientific evidence for pharmacological treatments / S. Kreijkamp-Kaspers, E.W. Breen, S. Marshall // Aust. Fam. Physician. – 2011. – Vol.40. - №11. – P. 907-912.
252. (Kretschmer, E.) Кречмер, Э. Строение тела и характер. / Э. Кречмер. – Пер. с нем. – М.-Л., 1930. – 304 с.
253. Kring, A.M. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation / A.M. Kring,

- R.E. Gur, J.J. Blanchard, W.P. Horan, S.P. Reise // *Am. J. Psychiatry.* - 2013. - Vol.170. - №2. – P. 165–172.
254. Lader, M. Neuroleptic induced deficit syndrome: old problem, new challenge. / M.Lader // *J. Psychopharmacol.* – 1993. – Vol.7. – P. 392-393.
255. Lange, G. Quantitative assessment of cerebral ventricular volumes in chronic fatigue syndrome / G. Lange, A.I. Holodny, J. DeLuca, H.J. Lee, X.H. Yan, J. Steffener, B.H. Natelson // *Appl. Neuropsychol.* – 2001. – Vol.8. – P. 23–30.
256. Layzer, R.B. Asthenia and the chronic fatigue syndrome / R.B. Layzer // *Inc. Muscle Nerve.* – 1998. – Vol.21. – P. 1609–1611.
257. Lemke, R. Über die vegetative depression / R. Lemke // *Psychiatrie, Neurologie und medizinische Psychologie.* – 1949. – Vol.1 – P. 161–166.
258. Lorusso, L. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome / L. Lorusso, S.V. Mikhaylova, E. Capelli, D. Ferrari, G.K. Ngonga, G. Ricevuti // *Autoimmun. Rev.* – 2009. – Vol.8. – P. 287–291.
259. Maquet, D. Chronic fatigue syndrome: a systematic review / D. Maquet, C. Demoulin, J.M. Crielaard // *Ann. Readapt. Med. Phys.* - 2006. - V.49. - №6. - P. 418-427.
260. Manu, P. Depression among patients with a primary complaint of chronic fatigue / P. Manu, D.A. Matthews, T.J. Lane // *Journal of Affective Disorders.* – 1989. – Vol.17. – P. 165-172.
261. Mayer-Gross, W. Über die Stellungnahme zur abgelaufenen akuten Psychose. Eine Studie über verständliche Zugammenhänge in der Schizophrenie / W. Mayer-Gross // *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie.* – 1920. – Vol.60. – P. 160-213.
262. McMorris, T. Central fatigue theory and endurance exercise: Toward an interoceptive model / T. McMorris, M. Barwood, J. Corbett // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2018. – Vol.93. – P. 93–107.

263. Medalia, A. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? / A. Medalia, A.M. Saperstein // *Curr. Opin. Psychiatry*. - 2013. – Vol.26. - №2. – P. 151–157.
264. Messinger, J.W. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research / J.W. Messinger, F. Trémeau, D. Antonius, E. Mendelsohn, V. Prudent, A.D. Stanford, D. Malaspina // *Clin Psychol Rev*. – 2011. – Vol.31. - №1. – P. 161-168.
265. Minkowski, E. La schizophrénie. Psychopathologie des schizoïdes et des schizophrènes / E. Minkowski. – Paris: Payot, 1927.
266. Morris, G. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses / G. Morris, M. Berk, K. Walder, M. Maes // *BMC Med*. – 2015. - 13:28.
267. Mucci, A. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback / A. Mucci, D. Dima, A. Soricelli, U. Volpe, P. Bucci, S. Frangou, A. Prinster, M. Salvatore, S. Galderisi, M. Maj // *Psychol. Med*. - 2015. – Vol.45. - №8. – P. 1765–1778.
268. Mundt, Ch. Der Begriff der Intentionalität und die Defizienzlehre von den Schizophrenien / Ch. Mundt // *Nervenarzt*. – 1984. – V.55. – P. 582-588.
269. Narita, M. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome / M. Narita, N. Nishigami, N. Narita, K. Yamaguti, N. Okado, Y. Watanabe, H. Kuratsune // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2003. – Vol.311. – P. 264–266.
270. Nemeth, G. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with

- schizophrenia: a randomised double-blind, controlled trial / G. Nemeth, Laszlovszky, P. Czobor // *Lancet*. – 2017. – Vol.389. – P. 1103-1113.
271. Nolte, S. Amphetamines for schizophrenia / S. Nolte, D. Wong, G. Latchford // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2004. - Issue 3.
272. Noorbala, A.A. Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia / A.A. Noorbala, S. Akhondzadeh, R. Davari-Ashtiani // *Journal Clinical Pharmacy & Therapeutics*. – 1999. – Vol.24. - №5. – P. 369-374.
273. Pae, C.U. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants / C.U. Pae, D.M. Marks, A.A. Patkar, P.S. Masand, P. Luyten, A. Serretti // *Expert Opin Pharmacother*. – 2009. – V.10. - 1561–1570.
274. Pascal, C. La demence precoce / C. Pascal. - Alcan. edit., Paris, 1911. - 302 p.
275. Peuskens, J. Treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia. / J. Peuskens, C. Demily, F. Thibaut // *Clin Ther*. – 2005. – Vol.27. – P. 25-37.
276. Quirk, S. E. Population prevalence of personality disorder and associations with physical health comorbidities and health care service utilization: A review. / Quirk S. E. // *Personal Disord*. – 2016. – Vol.7. – №2. – P. 136-146.
277. Rabello, A. Clinical Psychopathology of Negative Symptoms, A phenomenological Perspective / A. Rabello // Paper presented at: Congress of the European Psychiatric Association. – 2017. – 1-4.
278. Raine, A. Cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized features of schizotypal personality. / A. Raine // *Schizophr Bull*. – 1994. – Vol.2. – №1. – P. 191-201.

279. Reckel, K. Zur Psychodynamik asthenischer Entwicklungen bei unweheirateten Männern in mittleren Lebensalter/sogenann Juggesellen – Asthrnie / K. Reckel // Psychother. Med. Psychology. – 1978. – Vol.28. - №1. – P. 1–10.
280. Reid, S. Chronic fatigue syndrome / S. Reid, T. Chalder, A. Cleare, M. Hotopf, S. Wessely // Clin. Evid. - 2005. - №4. - P. 1366-1378.
281. Ross, S.R. Positive and negative symptoms of schizotypy and the five-factor model: A domain and facet level analysis / S.R. Ross, C.J. Lutz, S.E. Bailey // Journal of Personality Assessment. – 2002. – Vol.79. – P. 53–72.
282. Rosell, D.R. Schizotypal Personality Disorder: A Current Review. / D.R. Rosell, S.E. Futterman, A. McMaster, L.J. Siever // Curr. Psychiatry Rep. - 2014. – Vol.16. – P. 452.
283. Sabbag, S. Assessing everyday functioning in schizophrenia: not all informants seem equally informative / S. Sabbag, E.M. Twamley, L. Vella, R.K. Heaton, T.L. Patterson, P.D. Harvey // Schizophr. Res. - 2011. – Vol.131(1–3). – P. 250–255.
284. Saito, T. Consideration of adult neurogenesis from physiological and pathophysiological aspects / T. Saito // Med. Sci. Monit. – 2005. – Vol.11. - №10. – P. 15.
285. Sass, H. The historical evolution of the concept of negative symptoms in schizophrenia / H. Sass // Br. J. Psychiatry Suppl. – 1989. – №7. – P. 26-31.
286. Sass, L.A. Schizophrenia, consciousness, and the self / L.A. Sass, J. Parnas // Schizophr. Bull. - 2003. – V.29. – P. 427–444.
287. Schaefer, J. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world / J. Schaefer, E. Giangrande, D.R. Weinberger, D. Dickinson // Schizophr. Res. - 2013. – V.150(1). – P. 42–50.

288. Schneider, K. Klinische Psychopathologie / K. Schneider. – Stuttgart, 1959. – 137 p.
289. Schneider, K. Primare und secundare Symptome bei Schizophrenie. / K. Schneider // Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie, und ihrer Grenzgebiete. – 1957. – Vol.25. – P. 487–498.
290. Schooley, R.T. Correlation between viral load measurements and outcome in clinical trials of antiviral drugs / R.T. Schooley // AIDS. - 1995. – Suppl.2. – P. 15-19.
291. Schultze-Lutter, F. The concept of basic symptoms: its scientific and clinical relevance / F. Schultze-Lutter, A. Theodoridou // World Psychiatry. – 2017. – Vol.16(1). – P. 104–105.
292. Selye, H. Syndrome produce by diverse nous agent / H. Selye, Nature. – 1936. – v.138. – 32 p.
293. Sicras-Mainar, A. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study / A. Sicras-Mainar, J. Maurino, E. Ruiz-Beato, R. Navarro-Artieda // BMC Psychiatry. – 2014. – V.14(1). – P. 230-244.
294. Singh, S.P. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis / S.P. Singh, V. Singh, N. Kar // British Journal Psychiatry. – 2010. – V.197. - №3. – P. 174-179.
295. Siris, S.G. Depression in the course of schizophrenia. Schizophrenia and comorbid condittions. Diagnosis and treatment. / S.G. Siris // Washington, London, 2001. – P. 31—56.
296. Skodol, A.E. Stability of functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder over two years / A.E. Skodol, M.E. Pagano, D.S. Bender, M.T. Shea, J.G. Gunderson, S. Yen, R.L. Stout, L.C.

- Morey, C.A. Sanislow, C.M. Grilo, M.C. Zanarini, T.H. McGlashan // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol.35. – №3. – P.443-451.
297. Smets, E.M. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E.M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J.C. De Haes // *J. Psychosom Res.* – 1995. – V.39(3). - 315-325.
298. Smith, M. Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability and disease attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine / M. Smith, S. Martin-Hertz, W. Womack, J. Marsigan // *Pediatrics.* – 2003. – V.111. – P. 376–381.
299. Marder, S.R. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia / Marder, S.R., S. Galderisi // *World Psychiatry.* – 2017. – V.16(1). – P. 14-24.
300. Stransky, E. Zur Kenntnis gewisser erworbener Blödsinnsformen / E. Stransky // *J. Psychiatr. Neurol.* – 1903. – Vol.24. – P. 1–149.
301. Strauss, J. Part III. Speculations on the Processes That Underlie Schizophrenic Symptoms and Signs / J. Strauss, W. Carpenter, J. Bartko // *Schizophrenia Bulletin.* – 1974. – Vol.1. – №11. – P. 61-69.
302. Strauss, G.P. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome / G.P. Strauss, W.P. Horan, B. Kirkpatrick, B.A. Fischer, W.R. Keller, P. Miski, R.W. Buchanan, M.F. Green, W.T. Carpenter // *J. Psychiatr. Res.* - 2013. – V.47. – P. 783–790.
303. Strauss, G.P. Network Analysis Reveals Which Negative Symptom Domains Are Most Central in Schizophrenia vs Bipolar Disorder / Strauss, G.P., F.Z. Esfahlani, B. Kirkpatrick // *Schizophr Bull.* – 2019. – V.37. – P. 238-243.

304. Storring, E. Die depersonalization / E. Storring // Psychiatr. und Nervenkrankh. – 1933. – P. 26-30.
305. Storring, E. Disturbances of personalitu conscionsnes in manie depressive psychoses / E. Storring. - Book of Neurology and Psychiatry, 1939. – P. 403-405.
306. Sugaya, K. Potential use of stem cells in neuroreplacement therapies for neurodegenerative diseases / K. Sugaya // Int. Rev. Cytol. – 2003. – V.228. – P. 1-30.
307. Tandon, R. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome / R. Tandon, J.R. DeQuardo, S.F. Taylor // Schizophrenia Research. – 2000. – V.51. – P. 185-201.
308. Targum, S.D. Development of a clinical global impression scale for fatigue / S.D. Targum, H. Hassman, M. Pinho, M. Fava // J. Psychiatr. Res. – 2012. – Vol.46. - №3. – P. 370-374.
309. Tomohisa, O. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome / O. Tomohisa, T. Masaaki, K. Hirohiko, W. Yasuyoshi, S. Norihiro // BMC Neurol. - 2004. – V.4. – P. 14.
310. Torio, I. Neurocognition, social cognition and functional outcome in schizophrenia / J. Torresano, M.A. Jimenez-Arriero, T. Palomo, R. Rodriguez-Jimenez // Eur. J. Psychiat. – 2014. – Vol.28. - №4. - 201–211.
311. Trémeau, F. Behavioral validation of avolition in schizophrenia / F. Trémeau, K.A. Nolan, D. Malaspina, D.C. Javitt // Schizophr. Res. - 2012. – Vol.138. - №2. – P. 255–261.
312. Trimble, M.R. Positive and negative symptoms in psychiatry / M.R. Trimble // Br. J. Psychiatry. – 1986. – Vol.148. – P. 587-589.

313. Vaillant, G. Natural history of male mental health. Empirical evidence for Erikson`s model of the life cycle / G. Vaillant // American journal of psychiatry. – 1980. – Vol.137. – P. 1348-1359.
314. Vaillant, G. Personality disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Third Edititon. / G. Vaillant, J.Ch. Perry. – Baltimore, London: Williams and Wilkins Co, 1980.
315. Van Leven, M. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population / M. Van Leven, G.A. Zielhuis, J.W. van der Meer, A.L. Verbeek, G. Bleijenberg // Eur. J. Public Health. – 2009. – Vol.20. - №3. – P. 251–257.
316. Vanuxem, P. Ammonium et fatigue, in «Asthenics physiques» / P. Vanuxem, D. Vanuxem, J.C. Duflot, E. Fornaris // Serratrice G., (Ed.), Expansion Scientifique Française. Paris. - 1990. - P. 49-57.
317. Ventura, J. Negative Symptoms and Functioning During the First Year after a Recent Onset of Schizophrenia and Eight Years Later. / J. Ventura // Schizophr. Res. – 2015. – Vol.161. – №0. – P. 407–413.
318. Vercoulen, J. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course / J. Vercoulen, C. Swanink, J. Fennis, J. Galama, J. van der Meer, G. Bleijenberg // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – V.60. – P. 489-494.
319. Vie, J. Quelques terminaisons des delires chroniques. / J.Vie // Ann. Med. Psychol. - 1939. – Vol.2. – P. 97-103.
320. Vita, A. Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia / A. Vita, G. Deste, L. De Peri, S. Barlati, R. Poli, B.M. Cesana, E. Sacchetti // Schizophr. Res. - 2013. – Vol.150. - №1. – P. 51–57.
321. Welbel, L. Schizophrenia latens / L. Welbel // Neurol Neurochir Psychiatr Pol. – 1966. – Vol.16. – №2. – P. 185-190.

322. White, P.D. A comparison of patients with chronic fatigue syndrome attending separate fatigue clinics based in immunology and psychiatry / P.D. White, A.J. Pinching, A. Rakib, M. Castle, B. Hedge, S. Priebe // *J-R Soc. Med.* – 2002. – Vol.95. - №9. – P. 440–444.
323. Wilson, A. What is chronic fatigue syndrome? Heterogeneity within an international multicentre study / A. Wilson, I. Hickie, D. Hadzi-Pavlovic // *Austral NZ J. Psychiatry.* – 2001. – V.35. – P. 520-527.
324. Wylie, G.R. Cognitive fatigue in individuals with traumatic brain injury is associated with caudate activation / G.R. Wylie, E. Dobryakova, J. DeLuca // *Sci Rep.* – 2017. – Vol.7. – 8973.
325. Zielinski, M.R. Sleep, and Autoimmune and Related Disorders / M.R. Zielinski, D.M. Systrom, N.R. Rose // *Front Immunol.* – 2019. – Vol.6. - 10:1827.
326. Zhang, T. Age and remission of personality pathology in the psychotic disorders compared to mood and/or anxiety disorders / T. Zhang, D. Good Mary-Jo, B.J. Good // *Int. J. Psychiatry Med.* – 2012. – Vol.44. - №3. – P. 241-255.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Клиническое наблюдение № 1.

А.Д.М., 24 года.

Амбулаторная карта № 2183/16.

Наследственность психопатологически отягощена.

Троюродный дядя по отцовской линии: Известно, что с юности страдает шизофренией, по поводу чего неоднократно проходил стационарное лечение в ПБ. Своей семьи не завел, друзей, хобби нет, ведет замкнутый образ жизни. Профессии не имеет, не работает, проживает с родителями, находится на их иждивении.

Двоюродная бабка по отцовской линии: Известно, что страдала шизофренией, по поводу чего регулярно наблюдалась врачом-психиатром, принимала психотропную терапию, несколько раз проходила лечение в ПБ. Умерла в старческом возрасте естественной смертью.

Двоюродная бабка по отцовской линии: Отмечалась странностями в поведении, нелепыми высказываниями. Вела замкнутый образ жизни, собственной семьи не завела, всю жизнь прожила вдвоем с больной сестрой. Умерла в пожилом возрасте от соматического недуга.

Бабка по линии матери: Работала учительницей математики в школе. По характеру была активная, деятельная, вспыльчивая, раздражительная. На протяжении жизни неоднократно отмечались эпизоды сниженного настроения длительностью от 2 недель до нескольких месяцев, которые возникали и редуцировались самостоятельно, к врачам по этому поводу не обращалась. Умерла в возрасте 56 лет от онкологического заболевания.

Мать: 49 лет. Окончила театральную школу, затем МГУ. На протяжении жизни работала в различных журналах, газетах, выступала

на радио, телевидении, преподавала в ведущих ВУЗах Москвы. По характеру формально общительная, эмоционально лабильная, обидчивая, вспыльчивая. Близких друзей, хобби не имеет, все свободное время уделяет работе. Дважды на протяжении жизни отмечались психогенно спровоцированные эпизоды депрессии без витальных признаков, редуцирующиеся после прохождения кратковременных курсов психотерапии.

Дед по материнской линии: Был главным технологом на фабрике. По характеру был импульсивным, деятельным, склонным к авантюрам, любил азартные игры. Пренебрежительно относился к теме собственного здоровья, умер в возрасте 84 лет от онкологического недуга, отказавшись от лечения.

Бабка по отцовской линии: 73 лет. Имела высшее образование, профессии биолог, работала в лаборатории. По характеру властная, жесткая, стремится контролировать всех членов семьи. Крайне внимательно относится к теме здоровья, прибегает к народным методам оздоровления.

Дед по отцовской линии: 76 лет. Доктор биологических наук, работал в лаборатории. На данный момент – пенсионер. По характеру мягкий, пассивный, ведомый, подчиняемый, замкнутый.

Отец: 51 года. Имеет высшее образование, работает редактором. Властный, не терпящий возражений, эмоционально неустойчивый, демонстративный, склонный к манипулятивному поведению. Изредка отмечаются эпизоды агрессии, во время которых может быть физически агрессивен. Крайне внимательно относится к собственному здоровью, проходит обследования у врачей различных специальностей, практикует непризнанные методы самолечения.

Брат: 27 лет. Имеет высшее образование, по профессии – психолог. В детстве был замкнутым, тихим, послушным. В подростковом возрасте изменился по характеру, стал протестным,

раздражительным, формально общительным, демонстративным. Увлёкся эзотерикой, работал йога-терапевтом. Несколько лет назад женился, переехал в Берлин, где сменил род деятельности, занялся менеджментом. С этого времени контакт с родителями, братом не поддерживает.

Пробанд:

Родился от нормально протекавшей беременности. Роды стремительные. С рождения наблюдался неврологом в связи с гипотонусом мышц конечностей, получал курс массажа с положительным эффектом.

Ранее физическое развитие своевременное. Эпизодов снохождения, сноговорения, ночного энуреза не было.

Заговорил к 2 годам, сразу развернутыми предложениями. С 5 лет научился читать, стремился к общению с более старшими ребятами. Обладая богатой фантазией, любил мечтать, выдумывая сказочные сюжеты.

Вплоть до 8 лет отмечался страх темноты, из-за чего спал с включенным ночником, либо приоткрыв дверь в коридор.

Рос веселым, жизнерадостным ребенком. Был неусидчивым, чрезмерно активным, часто получал различные мелкие травмы, не замечая полученных повреждений.

Детский сад посещал с 3 лет. В коллективе быстро адаптировался, с удовольствием играл с другими детьми, однако, будучи легко возбудимым, часто вступал с ними в драки.

В школу пошел в возрасте 6 лет. Успеваемость была хорошей, получал оценки 4, 5. Легко запоминал необходимый объем информации. Среди одноклассников быстро завел друзей, был «душой компании».

Во время учебы во 2 классе (8 лет), в связи с установленным диагнозом «дизлексия», наблюдался неврологом, регулярно посещал логопеда с положительным эффектом.

В свободное от школьных занятий время много гулял с друзьями, либо читал художественную литературу фантастического жанра.

С началом обучения в средней школе перешел в гимназию. Тогда (11 лет) впервые проявилась умственная истощаемость. Снизилась успеваемость (до оценок 3, 4), ввиду того, что стал более отвлекаемым, не удерживал внимание длительное время, во время уроков мог засматриваться в окно. Вскоре впервые стали появляться головные боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в глазных яблоках (попеременно, то в правом, то в левом) без вегетативных проявлений, возникающие на фоне значительных умственных нагрузок (например, подготовка к контрольной работе) и редуцирующиеся самостоятельно спустя 4-6 часов. По этому поводу неоднократно посещал врачей, был установлен диагноз «воспаление тройничного нерва», выполнял компрессы, принимал НПВС без эффекта. Состояние облегчал лишь продолжительный отдых, сон. Подобные алгии, возникая с периодичностью около 1-2 раз в месяц, сохраняются вплоть до настоящего времени.

В начале обучения в 8 классе (13 лет) поссорился с товарищами. После этого впервые стойко снизилось настроение, которое оставалось подавленным в течение всего дня. Был обижен на бывших друзей, часто думал о произошедшем конфликте. Стал мрачным, своими переживаниями ни с кем не делился. Суточного ритма в состоянии, нарушений сна и аппетита не отмечалось.

На фоне сниженного настроения более отчетливо проявилась астеническая симптоматика.

По утрам с трудом вставал на учебу, в течение дня был сонлив, пассивен. Периодически вовсе мог пропускать занятия, будучи не в силах заставить себя подняться с постели.

Более заметно снизилась успеваемость, как ввиду частых прогулов, так и по причине нарастающих трудностей концентрации и

удержания внимания, забывчивости, периодически возникающего ощущения наплывов мыслей, их путаницы в голове, трудностей осмысления поступающей информации, замедленности мыслительного процесса, появляющихся при выполнении умственной нагрузки и соразмерно нарастающих по мере ее выполнения.

Также присоединилось постоянно сохраняющееся ощущение физической слабости. С момента пробуждения чувствовал общую вялость, «ватность» в мышцах всего тела, головные боли давящего характера в лобно-височных областях, нарастающие при любых физических действиях, из-за чего не мог сохранять активность на протяжении дня, нуждался в длительном пассивном отдыхе, чаще залеживался в кровати, исключив большинство прежних развлекательных видов активности. Так, вместо прогулок, стал проводить время в одиночестве, за компьютерными играми.

Ощущал собственную несостоятельность в учебе, невозможность поддерживать прежний уровень активности в общении, чем тяготился.

В конце учебного года (14 лет), по инициативе родителей, считавших причиной неуспеваемости плохой контроль со стороны учителей, поступил в учебное заведение с более высокими требованиями, как к программе обучения, так и к дисциплине. Положительно отреагировал на смену места учебы, не желая более контактировать с бывшими товарищами-одноклассниками.

После смены школы (т.е. спустя год, с момента конфликта), фон настроения выравнился, мысли о произошедшей ссоре более не возникали.

Несмотря на это, в полном объеме сохранялась астеническая симптоматика. Был заметно более истощаем, по сравнению со сверстниками, как в умственной, так и в физической сферах.

Успеваемость оставалась на прежнем уровне, была низкой.

В новом учебном коллективе адаптировался с трудом. Был замкнутым, скрытным. Завел всего 2 друзей, с которыми поддерживал формальное общение.

Во время учебы в 11 классе (16 лет), по настоянию близких, поступил на подготовительные курсы в МГТУ им. Баумана, которые должен был посещать параллельно с занятиями в школе. При этом все чаще пропускал как те, так и другие. Во время занятий в ВУЗе материал воспринимал с трудом, спустя 20-30 минут не мог усваивать смысл поступающей информации, ощущал замедленность мыслительного процесса. В этот период стали появляться боли тянуще-режущего характера внизу живота, ощущение вздутия, метеоризм, изжога, неустойчивость стула, возникающие, как правило, при подготовке к занятиям. Обследовался у гастроэнтеролога, был поставлен диагноз «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь», по поводу чего принимал терапию без эффекта.

В итоге, после непродолжительных попыток посещения в течение 2-3 месяцев, не выдержав нагрузок, оставил идею поступления в данный ВУЗ.

Окончив 11 классов школы с оценками «удовлетворительно», по протекции родителей, поступил в ВШЭ на платную очную форму обучения.

Во время учебы был утомляем, отвлекаем, материал усваивал с трудом, из-за чего не успевал вовремя сдавать работы, часто имел задолженности, неоднократно пересдавал некоторые предметы.

В коллективе общался избирательно, большей частью – формально. Продолжал поддерживать контакты с бывшими школьными друзьями, с которыми изредка выходил на прогулки.

После продолжительного летнего отдыха с родителями на море (17 лет), почувствовал нерезко выраженный стойко приподнятый фон настроения. При этом ощущал уменьшение по степени выраженности

чувства физической слабости, «ватности» в мышцах тела. Благодаря этому чаще виделся с друзьями, начал играть на гитаре, посещать занятия вокалом, однако старался делать длительные перерывы между данными видами активности, не менее, чем в 2-3 дня, в противном случае не чувствуя сил для и посещения. Ввиду более частой посещаемости ВУЗа, улучшилась успеваемость, при этом материал по-прежнему усваивал с трудом, не мог выполнять домашних работ. Сон, аппетит в этот период значимо не менялись.

Состояние ухудшилось спустя полгода, при повышении учебных нагрузок, когда вновь исподволь постепенно стала нарастать астеническая симптоматика, полностью вернулось ощущение физической слабости с тягостным чувством «ватности» мышц тела, конечностей, повышенная утомляемость. При физических нагрузках появлялось ощущение прохождения волн жала и холода по телу, сведения и судороги в мышцах ног, головокружения, нарушения координации, когда казалось, будто может потерять равновесие, упасть. Периодически отмечал появление усиленного сердцебиения, ноющей боли за грудиной. Наросли явления умственной истощаемости: так, при выполнении интеллектуальной нагрузки (например, чтение) отмечал появление спустя непродолжительный период времени (15-20 минут) путаницы мыслей в голове, их обрывы, замедленность мыслей, по многу раз был вынужден перечитывать информацию, которую в итоге, все равно не усваивал. Ввиду подобного состояния оставил всю прежнюю деятельность, не мог сдать ни одного зачета, все чаще пропускал занятия.

Тогда вновь стойко снизился фон настроения, появилась неуверенность в своих способностях, тревога с опасениями за собственное будущее. Испытывал тягостное чувство внутреннего дискомфорта («внутренняя боль»), притупленности собственных эмоций («ни к чему не причастен»).

Летом 2011 года (18 лет) был отправлен родителями в другую страну на языковые курсы. Находясь там, занятия практически не посещал, все свободное время проводил в одиночестве. Вернувшись, по-прежнему был тревожен, пассивен, жаловался на постоянно сохраняющееся чувство усталости, неприятные ощущения в теле.

Развод родителей в октябре 2011 года перенес равнодушно.

По настоянию матери, в декабре того же года, впервые обратился к психотерапевту, наблюдался амбулаторно, принимал bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine и citalopramе без эффекта.

Тогда, не справившись с учебой, находясь под угрозой отчисления, был вынужден оформить академический отпуск на 1 год по медицинским показаниям.

Ввиду отсутствия эффекта от амбулаторно назначаемой терапии, вскоре впервые был госпитализирован в Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева, где находился на лечении на протяжении 1,5 месяцев с диагнозом «Расстройство вегетативной нервной системы». Во время госпитализации получал quetiapine, duloxetine, однако значимой динамики в состоянии не отмечалось.

После выписки поддерживающую терапию не принимал, не видя в том смысла.

Состояние постепенно ухудшалось, усиливались ранее присутствующие неприятные телесные сенсации, а также присоединялись новые: заложенность носа, боли в спине, боли колющего характера в грудной области, ощущение усиленного и ускоренного сердцебиения, спазмы в области шеи в икроножных мышцах, звон в ушах, приступы удушья. Подобные ощущения могли присутствовать и в покое, однако более выражено ощущались на фоне выполнения любого рода нагрузок (физических), нарастая по мере утомления. Стал чаще страдать простудными заболеваниями, ОРВИ.

После интимного контакта с девушкой, с которой познакомился во время госпитализации в клинике, появились рези в головке полового члена, учащенные позывы к мочеиспусканию. Подобные ощущения усиливались при последующих интимных контактах, либо возникали самостоятельно и сохранялись от нескольких секунд до 30 минут, что отмечается до сих пор. Счел это признаком инфекционного заболевания, обследовался по этому поводу без подтверждения диагноза.

С этого времени стал трепетно относиться к своему соматическому состоянию, прислушивался к физическим ощущениям. Опасаясь нагрузками спровоцировать ухудшение состояния, перешел к щадящему образу жизни: так, значительно сократил активную деятельность, общение с кем-либо («берег себя от лишних действий»).

Спустя 3 месяца после выписки из Научно-практического психоневрологического центра им. З.П. Соловьева, обратился в НИИ Психиатрии, где находился на стационарном лечении с диагнозом «Шизотипическое расстройство» в течение 3 месяцев. Принимал quetiapine, citalopramе, pregabaline. Затем был переведен в отдел реабилитации, где наблюдался последующие 3 года.

На фоне приема терапии состояние значимо не менялось. Сохранялась слабость, утомляемость патологические телесные сенсации, тревога за собственное здоровье. Так, с трудом преодолевал путь пешком в 15-20 минут до учебы, клиники психиатрии. На прогулках с друзьями, часто присаживался для перерыва на отдых. Также сохранялись явления умственной утомляемости, трудности сосредоточения, понимания информации, рассеянность.

Восстановившись после академического отпуска, вернулся к учебе, с которой по-прежнему справлялся с трудом. Занятия посещал не чаще 1-2 раз в неделю. Проявлял интерес к психологии, философии,

однако, пытаясь читать соответствующую литературу, не мог вникнуть в смысл прочитанного.

В этот период встречался с девушкой по ее инициативе. Романтических чувств к ней не испытывал, однако с ее помощью смог написать диплом и, с задержкой в полгода, закончить ВУЗ (22 года). После этого на работу не устраивался вплоть до настоящего времени ввиду прогрессирования болезненной симптоматики.

Отношения с девушкой складывались конфликтными в связи с претензиями с ее стороны по поводу пассивности, незаинтересованности. Расставание по инициативе девушки, спустя год отношений, перенес равнодушно.

В июле 2014 года при прохождении военной комиссии на 3 недели был направлен на освидетельствование в ПБ №1 им.Н.А. Алексеева, в результате чего получил освобождение от службы в армии по психическому заболеванию. После этого, сочтя, что прежняя терапия недостаточно эффективна (сохранение астении, когнитивных расстройств), продолжил наблюдаться в отделении реабилитации ПБ №1, принимал paliperidone palmitat.

Несмотря на регулярный прием терапии, состояние постепенно ухудшалось. Нарастала слабость, утомляемость. Становился все более пассивным. Из-за этого мог не выполнять обещаний, пропускал важные мероприятия, которые мог отменить в последний момент. Дома практически ни с кем не общался, все свободное время проводил, закрывшись в своей комнате. Изредка виделся с друзьями, играл в компьютерные игры.

Состояние значительно ухудшилось летом 2015 года (22 года), когда, без видимой провокации, стал более утомляем, не всегда утром мог встать с кровати, с трудом, через силу выполнял простейшие бытовые мероприятия. Был пренебрежителен к личной гигиене: так, мог подолгу носить одну и ту же одежду, не бриться, есть руками, чтобы не

пачкать приборы, спать в уличной одежде, не имея сил на переодевание, без постельного белья на кровати, что объяснял трудностями выполнения этих действий ввиду быстро наступающего утомления. Испытывал трудности сосредоточения, наплывы, обрывы мыслей, из-за чего не мог удержать нить беседы, быстро терял интерес к диалогу, вследствие чего сократил общение с друзьями. Тем не менее, во время важных, субъективно приятных мероприятий, мог пересилить себя, однако и при этом был малоактивным, выбирал пассивные варианты времяпрепровождения. После подобных встреч был вынужден длительное время отдыхать дома, практически не вставая с постели на протяжении нескольких дней.

В феврале 2016 года (23 года) по собственной инициативе был госпитализирован в ПБ им. Алексеева, где находился на лечении на протяжении 1,5 месяцев. Выполнялись различные методы преодоления резистентности, в том числе была выполнена гемосорбция, обрыв терапии, на фоне чего состояние ухудшилось, появились суицидальные мысли.

В результате лечения аффективный фон удалось выровнять, суицидальные мысли редуцировались, однако в остальном состояние не изменилось. В это время расстался с девушкой, с которой поддерживал отношения на протяжении 1 года, по ее инициативе, что пережил равнодушно. Спустя 2 месяца начал встречаться с новой девушкой, с которой состоит в отношениях по сей день, однако чувств к ней не питает, о чем в открытую заявляет избраннице. Дома, в быту оставался пассивен, апатичен.

Ввиду продолжающегося ухудшения состояния в виде преимущественного нарастания астенической симптоматики в сентябре 2016 года принял решение об обращении в НЦПЗ, куда и был госпитализирован.

Соматическое состояние: Высокого роста, нормостенического телосложения, повышенного питания. Кожа обычной окраски и влажности. Подкожная жировая клетчатка развита чрезмерно. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Пульс правильного ритма, удовлетворительного наполнения. ЧСС 71 уд.в мин. Тоны сердца ясные, звучные. АД 122/82 мм.рт.ст. Зев спокойный. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена, безболезненная. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных обследований:

Общий анализ крови: WBC $4,9 \times 10^9/L$, RBC $5,38 \times 10^{12}/L$, HGB 163 g/L, HCT 0,443, PLT $269 \times 10^9/L$; нейтроф. п\я-2; с\я-55; лимфоц.28; моноц.9; СОЭ 3.

Биохимический анализ крови: АЛТ 12 U/l, АСТ 16 U/l, холест 4,9 mmol/l, бил.общ. 16,6 mmol/l; об.белок 65,0 g/l; мочевины 5,6 mmol/l; альбумин 48,7 g/l; глюкоз 5,2 mmol/l.

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрач.- полн, отн.плотн. 1025, реакция 6,0, белок 0,090, глюкоза abs, кетоновые тела -, желчн.к-ты abs, лейкоц.1-2 в п.зр.; эпителиоз. в п-те, эритроц. отр., слизь – немного.

Rg органов грудной клетки: Легочные поля обычной прозрачности. Корни легких структурны. Наружные плевральные синусы свободны. Аорта, сердце без особенностей.

Rg придаточных пазух носа: Патологических изменений не обнаружено.

ЭКГ: Синусовая аритмия, ЧСС 62 уд.в мин. Вертикальное положение ЭОС.

Заключение терапевта: СРТК.

Заключение окулиста: ОУ без патологии.

Неврологическое состояние: Зрачки правильной формы, обычного размера, равновеликие. Глазные щели равновеликие. Лицо

симметричное. Язык по средней линии, глотание не нарушено. Параличей, парезов, патологических менингеальных знаков нет. Мышечный тонус не изменен. В позе Ромберга устойчив. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительность не нарушена.

ЭЭГ: Наблюдаются проявления корковоподкорковой ирритации. Эпи-активности не выявлено.

Заключение невролога: Синдром ВСД по гипертоническому типу.

Заключение по результатам психологического обследования

Пациент пассивно соглашается на психологическое обследование. Устанавливает формальный контакт, избегает взгляда в глаза, смотрит в сторону. В беседе замкнут, скрытен, боится предстать в невыгодном свете. В процессе обследования пассивен, формален, направленность на интеллектуальный поиск снижена. Тревожен, опасается, что может не справиться, показать низкий результат. Несколько освоившись, начинает проявлять раздражительность, по ходу работы дает обесценивающие комментарии, стремится уйти от продолжения работы под различными предлогами. Оживляется лишь при разговоре на тему болезни, предъявляет жалобы на беспредметную тревогу, ощущение постоянной усталости, которую ощущает физически в области сердца, и которая разливается по телу, слабость, вялость, снижение умственной работоспособности.

В когнитивной сфере темп деятельности неравномерный. Присутствуют трудности концентрации внимания, читая текст вслух, пропускает слова, сам этого не замечает. Выражены колебания продуктивности работы. При исследовании мышления уровень интеллекта соответствует среднему уровню. Выявляются качественные нарушения мышления в виде опоры на латентные связи при рассуждении.

В личностной сфере по опроснику Мини-мульти выявляется повышение по шкалам: «Тревога и депрессивные тенденции», «Соматизация тревоги», «Вытеснение тревоги», «Фиксация тревоги и ограничительное поведение» и «Аутизация».

По опроснику MFI-20 отмечается высокий балл (82 балла из 100); значения по шкалам: «Общая астения» – 16 из 20; «Пониженная активность – 20 из 20; «Сниженная мотивация» – 15 из 20; «Физическая астения – 16 из 20»; «Психическая астения» -15 из 20.

PANSS. Субшкала позитивной симптоматики (P): P1. Бред – 1; P2. Дезорганизация мышления 4; P3. Галлюцинаторное поведение 1; P4. Психомоторное возбуждение 1; P5. Идеи величия 1; P6. Подозрительность/идеи преследования 1; P7. Враждебность 1;

Субшкала негативной симптоматики (N): N1. Уплотненный аффект 3; N2. Снижение эмоциональной вовлеченности 3; N3. Снижение коммуникабельности 4; N4. Пассивная/апатическая социальная самоизоляция 4; N5. Нарушения абстрактного мышления 5; N6. Снижение спонтанности и речевой активности 2; N7. Стереотипность мышления 3.

Психический статус:

Входит в кабинет тяжелой походкой. Неловок, медлителен в движениях. Выглядит старше своих лет. Одет непритязательно. Носит бороду. Выражение лица печальное, уставшее. Мимика, жестикация бедные, вычурные. В начале разговора держится более напряженно, затем, в ходе беседы, расслабляется, ситуационно улыбается. Большую часть беседы сидит, откинувшись на спинку дивана. На вопросы отвечает после непродолжительной паузы. Голос тихий, замедленного темпа, маломодулированный. Речь содержит медицинские термины, которые часто употребляет неверно. На вопросы отвечает не всегда в плане заданного. Отмечаются значительные нарушения мышления: обрывы мыслей, периодически возникающее чувство пустоты в голове,

трудности при подборе нужных слов, формулировок, нарушения памяти (так, часто забывает вопрос, переспрашивает его), не всегда понимает смысл вопросов.

Жалуется на выраженную физическую слабость в виде вялости во всем теле, ощущения тяжести и «ватности» в мышцах, дискомфорта в за грудиной области, которая сохраняется фоном на протяжении всего дня, усиливаясь к вечеру. Вследствие этого любые действия выполняет через силу, на протяжении дня испытывает постоянное желание прилечь, отдохнуть. Беспокоит повышенная утомляемость в отношении физических нагрузок. С трудом ходит, не может длительное время стоять, устает даже в положении сидя. Так, может пройти неспешной походкой около 15-30 минут, после чего нарастает чувство тяжести в мышцах, боль в спине, присоединяется ощущение прохождения волн жара и холода по телу, одышка, тахикардия, в связи с чем должен делать паузы для пассивного отдыха длительностью в 5-10 минут. Также беспокоят различные неприятные телесные сенсации: боли в спине, возникающие при активной физической деятельности, либо статичной нагрузке; периодически спонтанно возникающие боли в глазных яблоках; ноюще-колющие боли внизу живота, сопровождающиеся чувством его вздутия; колющие боли в за грудиной области, ощущение усиленного сердцебиения, когда визуально наблюдает вибрации по туловищу; дрожь во всем теле; металлический привкус во рту; боли, рези в половых органах; головные боли давящего характера в лобной и височных областях. Данные телесные сенсации присутствуют в покое, а также усиливаются на фоне утомления, нарастая соразмерно ему.

Беспокоит быстрая умственная утомляемость, проявляющаяся когнитивными нарушениями, появляющимися спустя несколько минут выполнения интеллектуальной нагрузки в виде рассеянности, трудностей концентрации и удержания внимания, замедленности

мыслительного процесса, неполного осмысления поступающей информации. Так, с трудом может читать (не более 1-2 страниц за раз), ввиду повышенной отвлекаемости. Не может больше 15 минут играть в любимые компьютерные игры, быстро теряет концентрацию, не может осмыслить игровых диалогов.

Ипохондричен, фиксирован на своем психическом и соматическом состоянии. Предоставляет врачу папку медицинских документов (заключений, рецептов, распечаток анализов). Склонен к щадящему образу жизни с ограничением значимых нагрузок, которые, как полагает, могут ухудшить состояние. Например, любую существенную умственную нагрузку старается выполнять в положении лежа, чтобы «сэкономить энергию». Также беспокоит неуверенность в себе и своих действиях, тревога за собственное будущее, фоном сохраняющаяся на протяжении всего дня.

Акцентирует внимание врача на отсутствии апатии, стремление к активной деятельности, которую не в силах осуществить. Отмечает отсутствие глубоких привязанностей к близким людям, эмоциональную притупленность.

Настроение нерезко снижено в течение всего дня вне зависимости от степени утомления, выраженности неприятных ощущений в теле, с преобладанием тягостного осознания собственной неспособности поддерживать должный уровень физической и умственной активности для полноценной жизни. Сон, аппетит не нарушены. Суточного ритма в состоянии нет. Суицидальные мысли отрицает.

Терапия в стационаре.

За 3 месяца пребывания в клинике было последовательно применено 6 схем лечения, которые сменялись ввиду неэффективности, либо проявления побочных эффектов терапии.

Получал следующие комбинации препаратов: 2АП + 2АД; 2АП + 1АД; 2АП + 1АД + 1НТ; 1АП + 1АД (АП – антипсихотик, АД – антидепрессант, НТ – нормотимик).

Был проведен курс ЭСТ № 4 с целью преодоления резистентности к психофармакотерапии, однако положительного эффекта от процедур не было, появились кратковременные нарушения памяти (сохраняющиеся лишь в день проведения процедуры), в связи с чем курс был завершен.

Использовались следующие препараты:

- из группы антипсихотиков: Sulpiridi (от 300 до 800 мг/сут., в т.ч. в/в кап.), Periciazini (от 10 до 22 мг/сут), Chlorprothixeni (от 50 до 100 мг/сут), Haloperidoli (от 2,5 до 5 мг/сут в/в кап.), Olanzapini (от 7,5 до 17,5 мг/сут), Quetiapini (от 50 до 300 мг/сут), Flupentixoli (от 3 до 15 мг/сут), Aripiprazoli (от 7,5 до 30 мг/сут), Chlorpromazini (от 25 до 75 мг/сут), Zuclopenthixoli (от 10 до 20 мг/сут), Trifluoperazini (от 7,5 до 30 мг/сут)

- из группы антидепрессантов: Mianserini (от 15 до 30 мг/сут), Sertralini (от 150 до 200 мг/сут), Clomipramini (50 мг/сут), Trazadoni (150 мг/сут)

- из группы нормотимиков: Oxcarbazepini (от 300 до 600 мг/сут)

Во время лечения в стационаре сохранялась астеническая симптоматика, тревога, расстройства мышления. Был фиксирован на теме собственного здоровья. Спустя месяц пребывания, выровнялся фон настроения, который оставался стабильным, редуцировалась тревога, реже стали возникать патологические телесные сенсации. В полном объеме сохранялась астеническая симптоматика, когнитивные нарушения. Рекомендованная поддерживающая терапия при выписке: Periciazini 22 мг/сут, Sertralini 200 мг/сут, Oxcarbazepini 600 мг н/н.

После выписки пациент в течение 2 лет наблюдался в амбулаторном отделе ФГБНУ НЦПЗ. Также принимал участие в НИР

«Мониторинг эффективности воздействия концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови в коррекции нарушений у больных простой формой шизофрении с явлениями астенического дефекта в состоянии ремиссии». В результате данной терапии, а также последующего подбора терапии (прием Amisulpridi 400 мг/сут, Venlafaxini 300 мг/сут) у пациента впервые отмечалась положительная динамика состояния в виде уменьшения астенической симптоматики, а именно чувства слабости и явлений истощаемости, уменьшения когнитивных нарушений. Пациент стал более активен, начал ухаживать за собой, соблюдал личную гигиену, чаще помогал в быту, по дому, принимал участие в организации мероприятий для пациентов с психическими расстройствами. Несмотря на это, профессионального развития не отмечалось, на работу не устраивался, продолжал находиться на иждивении близких, имея в виду в будущем перспективу обращения на МСЭ для установления степени ограничения к труду.

Клинический разбор:

Приведенный клинический случай отражает особенности астении в структуре сенсоипохондрии. Как следует из приведенного наблюдения, состояние больного на момент исследования определяется, преимущественно, стойкой астенической симптоматикой с массивными патологическими телесными ощущениями.

Астеническая симптоматика представлена сопутствующими явлениями слабости и истощаемости. Как и в большинстве наблюдений данной группы, слабость носит характер общего физического чувства вялости, прочно связанного с нарушением общего чувства тела и массивными коэнестезиопатиями, сенестопатиями, сенестезиями и различными психалгиями - так, больной жалуется на чувство тяжести и «ватности» в мышца тела, волны жара и холода, дрожь в теле, боли в грудной области, спине, глазных яблоках, животе, половых органах, а также головные боли. Пациент фиксирован на данных

ощущениях, которые сохраняются в течение всего дня. Явления психической слабости опосредуются через расстройства мышления, когнитивные нарушения – у пациента отмечаются рассеянность, трудности концентрации и смысловой обработки информации, отвлекаемость. В связи с этим пациент не может выполнять не только профессиональную, либо учебную деятельность, но и простое дружеское общение, будучи в состоянии поддерживать даже непринужденной дружеской беседы. Также явления психической слабости выражаются в том, что, при сохранной мотивации и стремлению к активности, пациент ограничен в их реализации, так как с трудом инициирует любое действие, не может «собраться» для вовлечения в какую-либо деятельность.

Наряду с явлениями слабости, у пациента выражена истощаемость. На фоне любого рода нагрузок (например, неспешная прогулка, длительностью в 5-10 минут; чтение 2 страниц книги; прием душа) у больного отмечается значительная интенсификация указанных выше патологических телесных ощущений и расстройств мышления вплоть до препятствия к какой-либо деятельности без дополнительного отдыха. Для поддержания минимальной ежедневной активности пациент вынужден прибегать к длительному пассивному отдыху, вследствие чего большую часть дня вынужден залеживаться в постели.

В преморбиде пациента выявляются черты истеро-возбудимого круга.

В раннем развитии прослеживаются черты дизонтогенеза: так, заговорил к 2 годам сразу предложениями без предшествующей речи; с 5 лет самостоятельно читал. То есть психическое развитие несколько опережало физическое, которое формировалось по возрастным нормам.

Первые отчетливые признаки заболевания прослеживаются с 11 лет, когда, при повышении уровня нагрузок (переход из обычной школы в гимназию), появились астенические явления в виде истощаемости

умственной деятельности, повышенной потребности в отдыхе. Спустя несколько месяцев к истощаемости добавилась слабость и ипохондрическая симптоматика в виде патологических ощущений.

В возрасте 13 лет пациент перенес первую психогенно спровоцированную депрессию без витальных признаков. В это время стали исподволь проявляться патохарактерологические изменения, которые постепенно углублялись. Среди личностных изменений у пациента отчетливо выявляются черты нарастающей шизоидии с постепенной утратой интересов (музыка, занятия вокалом), сужением круга общения, обеднением в эмоциональной сфере (равнодушно перенес смерть бабки; заводил отношения, не имея чувств к девушкам).

В динамике заболевания у пациента отмечались 3 депрессивных эпизода (13 лет, 18 лет, 23 года) с преобладанием тревожно-апатической симптоматики без витальных признаков, во время которых выраженность явлений слабости возрастала (усиливались алгии, коэнестезии - ощущение «ватности» в мышцах тела, прохождение волн жара и холода по телу, нарушения чувства равновесия, спазмы в глубоких мышцах тела), притом, что во время стертого гипоманиакального эпизода (17 лет) – субъективно уменьшалась.

Проявления же истощаемости с непереносимостью нагрузок сохранялись вне зависимости от аффективного фона с момента их манифестации в возрасте 11 лет. При этом в течение заболевания отмечалось неуклонное нарастание данных явлений вплоть до 22 лет (что несколько дольше, чем у большинства пациентов данной группы), после чего наблюдалась относительная стабилизация астено-ипохондрической симптоматики.

Несмотря на отсутствие инвалидности, больной в течение длительного времени является фактически нетрудоспособным с момента окончания ВУЗа.

Астенические расстройства вносят значимый вклад в социальную и профессиональную дезадаптацию. Явления истощаемости определяют целенаправленное ограничение нагрузок, усугубляющее ограничение социальной активности и падение продуктивности в обучении, обусловленные негативными расстройствами (дефицит мотивации, эмоциональное снижение), когнитивным снижением и нарушениями мышления по шизофреническому типу. Пациент не тяготится подобными изменениями активности, принимая свое положение больного как данность, адаптируя жизнедеятельность под собственные ограниченные возможности ввиду выраженной истощаемости.

Формируется типичный для пациентов данной группы зависимый модус существования с пассивным принятием поддержки со стороны близких во всех сферах жизни, включая инициативу, принятие решений, материальную помощь и пр. (поступление в ВУЗ по протекции родителей, написание диплома с помощью девушки, иждивенческая позиция).

В данном случае астения проявляется в структуре сенсоипохондрии в рамках непрерывно текущей шизофрении. Доказательством процессуальной природы заболевания является его прогрессивное течение с усложнением и утяжелением астено-ипохондрической симптоматики, а также формированием дефицитарных расстройств.

Косвенным подтверждением обоснованности квалификации состояния в рамках шизофрении является отягощенность наследственности двумя случаями подтвержденной шизофрении по линии отца. Также следует отметить отчетливые ипохондрические черты у бабушки и отца, наличие аффективной патологии по линии матери (бабушка, мать).

Таким образом, диагноз можно сформулировать следующим образом:

Ипохондрическая шизофрения, непрерывный тип течения с доминированием астенической симптоматики и явлениями когнитивного дефицита (F20.80).

Клинический пример № 2.

А.К.С., 19 лет.

Амбулаторная карта № 1708/16.

Наследственность психопатологически не отягощена.

Бабка по материнской линии: Работала учителем биологии в школе. По характеру была в меру общительная, активная, хозяйственная. Умерла в пожилом возрасте от соматической патологии.

Дед по материнской линии: 80 лет. Имеет высшее образование, по специальности – физик-теоретик, на данный момент на пенсии. По характеру строгий, прижимистый, своенравный, непримиримый. С молодости отмечался страх кошек, при виде которых испытывал тревогу, тремор в теле.

Мать: 46 лет. Имеет высшее образование, в течение жизни занималась различными видами бизнеса, на данный момент – финансовый директор крупной фирмы. По характеру строгая, педантичная, требовательная, властная.

Бабка по отцовской линии: 76 лет. По профессии – медсестра. По специальности работала непродолжительное время, основную часть жизни была парикмахером. В настоящее время – пенсионерка. По характеру общительная, мягкая, уступчивая.

Дед по отцовской линии: Был военным, оставил службу в звании подполковника. По характеру был добрым, мягким, покладистым, спокойным. Умер в возрасте 73 лет от рака поджелудочной железы.

Отец: 48 лет. По характеру вспыльчивый, эмоционально неустойчивый, формально общительный. Имел совместный бизнес, который потерял в результате кризиса. После этого вел праздный образ

жизни, проводил время в шумных компаниях друзей, увлекся азартными играми, злоупотреблял алкоголем, в связи с чем развелся с супругой по ее инициативе. Спустя несколько лет организовал новое дело, которое успешно развивает по сей день. С бывшей семьей видится изредка, к контакту не стремится.

Пробанд:

Родилась в срок от нормально протекавшей беременности и родов.

При рождении был обнаружен порок сердца, без гемодинамически значимых последствий, разрешившийся самостоятельно к 3 годам.

Ранее физическое и психическое развитие своевременное.

Эпизодов снохождения, сноговорения, ночного энуреза не было.

Росла капризной, требовательной, склонной к манипулятивному поведению. Так, выпрашивая понравившуюся игрушку, могла бросаться на пол магазина, плакала, пока не получала желаемое.

Обладала богатой фантазией, была впечатлительной. В дошкольном возрасте отмечался страх темноты, в которой боялась увидеть воображаемых чудовищ, в силуэтах вещей угадывала причудливые образы, из-за чего часто спала с включенным ночником.

Была избирательна в еде. При употреблении любой молочной продукции, появлялись боли в животе. До сих пор исключает из рациона молочную продукцию.

Детский сад посещала с 4 лет. Была плаксива, постоянно просилась домой, по утрам уговаривала родителей остаться дома, не желая расставаться с ними.

В школу пошла в возрасте 6 лет. Среди одноклассников завела 1 близкую подругу, с остальными детьми была улыбчива, общительна, но к более глубоким доверительным контактам не стремилась.

Успеваемость была неравномерной. Труднее давались точные науки, по которым имела оценки «удовлетворительно», в то время как гуманитарные дисциплины усваивала легко, проявляла к ним интерес, любила писать длинные красочные сочинения.

С началом обучения в 4 классе, в связи с закрытием школы, была вынуждена перейти в другое учебное заведение.

В новой школе адаптировалась быстро. Завела 2 подруг, с которыми поддерживала доверительные отношения.

Успеваемость по-прежнему оставалась избирательной. Несмотря на исполнительность, ответственность, точные предметы усваивала плохо. При этом была лучшей ученицей в классе по иностранным языкам (английский и немецкий).

Всегда испытывала тревогу накануне ответственных работ в виде наплывов мыслей о возможной предстоящей неудаче, нарушений сна по типу трудностей засыпания.

Также любила самодеятельность, часто выступала на сцене, пела. При этом чувствовала себя уверенно, нравилось находиться в центре внимания, получала от этого удовольствие.

В свободное от школьных занятий время любила читать художественную литературу, с удовольствием самостоятельно сочиняла рассказы в фантастическом жанре, любила дополнять, заканчивать сюжеты прочитанных ранее книг.

Менсис с 13 лет, регулярный цикл установился быстро, изменениями аффективного фона не сопровождался.

Алкоголь практически не употребляла, наркотиками никогда не интересовалась.

С началом ухудшения отношений между матерью и отцом (11 лет) стала более тревожна, во время ссор была плаксива.

В возрасте 12 лет перенесла развод родителей.

Вскоре исподволь появилась и постепенно стало нарастать постоянно сохраняющееся фоновое чувство физической слабости, вялости во всем теле, ощущение нехватки энергии, сопровождающееся чувством «мути», общей дурноты, тошноты, из-за чего не могла поддерживать привычный уровень активности, быстро истощалась при незначительных физических нагрузках: например, чувствовала себя уставшей после 10-20 минут ходьбы, ввиду нарастания тяжести в теле, с трудом его передвигала. Нуждалась в частом пассивном отдыхе, испытывала постоянное желание прилечь, сонливость.

Тягостные ощущения были более выражены в утреннее и вечернее время. Так, могла проснуться посреди ночи и, чувствуя себя обессиленной, ощущая духоту, нехватку воздуха, «ползла к окну».

Изредка отмечались головные боли, головокружения, появлялось чувство, будто ноги подкашиваются, в глазах темнеет. Сознания при этом не теряла, однако на протяжении нескольких секунд сохранялось ощущение слепоты, когда просила близких довести ее до ближайшей кровати/дивана. Подобные ощущения проходили после непродолжительного пассивного отдыха.

Из-за этого, не имея сил для того, чтобы дойти до школы (а, подчас, вовсе не в силах утром встать с кровати, выполнить простейшие гигиенические процедуры), стала часто пропускать школьные занятия (до 50%). Возвращаясь в класс, с трудом нагоняла упущенное.

Стала более вспыльчивой, при этом могла кричать на обидчика, бить посуду, хлопать дверьми, быть вербально и физически агрессивной.

Появились как резкие перепады настроения на протяжении дня, возникающие самостоятельно, либо при несоразмерных провокациях от нерезко подавленного до приподнятого, так и более длительные периоды сниженного настроения, с сезонными колебаниями и ухудшениями в осенне-весенние периоды, когда, помимо нерезко

сниженного аффективного фона, также отчетливо нарастала астеническая симптоматика: так в летние месяцы, при сохранении общего фонового чувства физической слабости, повышалась толерантность к нагрузкам, из-за чего могла быть более активна, чаще виделась с друзьями, в то время как в периоды ухудшения большую часть времени проводила за пассивным отдыхом дома, сокращая не только учебную деятельность, но и субъективно-приятные виды времяпрепровождения.

В связи с этим обратилась к терапевту по месту жительства с жалобами на слабость и тошноту, откуда была направлена к гастроэнтерологу, проходила обследование, по заключению которого серьезной соматической патологии обнаружено не было.

В возрасте 14 лет, в связи с постепенным нарастанием астенических расстройств, стала обращаться к неврологам, проходила детальное обследование в клинике неврологии.

Во время госпитализации получала сосудистую и общеукрепляющую терапию, наблюдалась психологом. За 2 недели лечения положительной динамики в состоянии не отмечалось, была выписана с диагнозом «ВСД».

Затем также проходила лечение в Институте Педиатрии без эффекта с тем же диагнозом «ВСД».

С 10 класса дополнительно, по настоянию матери, стала заниматься математикой с репетитором, однако материал усваивала с трудом, не понимала математических формул. После многократных повторений, могла с помощью учителя решить пример, выучив алгоритм, однако, во время контрольной работы в классе, при изменении условий задачи, справиться с ней не могла.

Со временем (к 15 годам) астеническая симптоматика постепенно нарастала.

Стала отмечать ухудшение физического состояния, нарастание чувства слабости, тяжести в теле не только после физических, но и эмоциональных нагрузок: таких как ссора с членами семьи, близкими.

Также выросла отчетливая утомляемость в отношении умственных нагрузок, когда, при попытках длительного занятия интеллектуальной деятельностью (более 1-2 часов) стала ощущать появление обрывов мыслей, их путаницу в голове, трудности осмысления информации, не понимая которой, была вынуждена прерываться. В связи с этим пропускала до 80% школьных занятий.

К 11 классу (16 лет) появились периодически повторяющиеся эпизоды резкого нарастания чувства слабости, когда теряла сознание, падала в обморок, при этом всегда делала это плавно, оседая на пол, либо успевая присесть, травм никогда не получала.

Чаще всего подобные эпизоды предвосхищало чувство тошноты, головокружение, чувство нехватки воздуха, побледнение кожных покровов. Пароксизмы происходили, как правило, в стенах дома, либо при наличии близких людей, способных оказать помощь, рядом, длились от нескольких минут до нескольких часов и случались около 1-2 раз в месяц в периоды ухудшения состояния. Из-за этого школу практически не посещала, занималась дома с репетиторами для сдачи ЕГЭ.

В результате смогла сдать выпускные экзамены на высокие баллы и, окончив 11 классов школы в 2014 году (17 лет), по собственной инициативе, поступила на очную бюджетную форму обучения в престижный ВУЗ на факультет журналистики.

В коллективе легко адаптировалась, завела 2 близких подруг. С остальными поддерживала формальное доброжелательное общение, была веселой, компанейской, нравилось находиться в центре внимания, всегда умела подстроиться под нужного человека.

При этом тяготилась высокими учебными требованиями, плотным графиком занятий, отсутствием достаточного количества времени для отдыха.

Спустя полгода, после начала учебы значительно выросли астенические явления, участились эпизоды потери сознания, которые случались через день, изредка – до 2 дней подряд. Так, однажды потеряла сознание во время экзамена, к которому была плохо готова. При приближении очереди на ответ стала ощущать трудноописуемое чувство напряжения в животе, тревогу, после чего почувствовала резкую слабость в теле, осела на стуле.

Надеясь на то, что летом сможет отдохнуть, восполнить силы, была разочарована отсутствием улучшения состояния. Во время учебы на 2ом курсе все с большим трудом справлялась с нагрузками.

В марте 2016 года (середина 2ого курса обучения, 18 лет) вновь значительно выросли астенические явления, все чаще случались эпизоды потери сознания, из-за чего несколько дней подряд была вынуждена пропустить занятия в ВУЗе. Тогда впервые стойко снизился фон настроения. Была плаксива.

Тяготилась своей несостоятельностью, считала себя «неправильной», высказывала самоуничижительные идеи, размышляла на тему несправедливости судьбы к ней.

В связи с неспособностью справляться с учебой, быстрой истощаемостью, обратилась к терапевту в поликлинику, откуда была направлена в ГКБ, где находилась в неврологическом отделении на протяжении 3 недель.

В результате госпитализации положительного эффекта от лечения не ощутила, оформила академический отпуск на 1 год.

Тогда еще более выражено снизился фон настроения, стала апатичной. На протяжении дня практически ничем не занималась, не имея на то энергии, будучи не в силах заставить себя что-либо сделать.

Была плаксива, считала себя никчемной, бесполезной, тяготилась своей «ненормальностью», испытывала ненависть к себе за свою беспомощность, неспособность к учебе. Обижалась на близких, которых упрекала в непонимании. Резко реагировала на попытки стимуляции к активной деятельности. Требовала, при ухудшении состояния, носить ее по квартире на руках, помогать выполнять простейшие действия. При необходимости выполнения нежелательных действий (например, позвонить куда-либо, сходить в магазин) переключала их на близких, ощущая внезапное усиление чувства слабости.

При этом периодически могла видаться с подругами, посещать с молодым человеком интересные для себя мероприятия, где была достаточно активна.

В это время изредка стала замечать негативное отношение к себе, осуждение со стороны знакомых и незнакомых людей на улицах города, о чем догадывалась по невербальным признакам. Тяготилась этим, стала более подавлена, тревожна. Тогда впервые стала задумываться о нежелании жить, однако конкретных суицидальных мыслей не было. С целью облегчения состояния единожды нанесла себе поверхностные горизонтальные самопорезы в области правого предплечья. Не почувствовав облегчения, а также ввиду неприятных болевых ощущений при этом, более подобных действий не предпринимала. Опасаясь, что, ввиду тягостного состояния сможет нанести себе больший вред, по примеру подруги, страдающей психическим заболеванием, решила обратиться к психотерапевту, которого посещала на протяжении месяца без эффекта.

Во время академического отпуска, на протяжении года жила вместе с молодым человеком, старше себя на 10 лет, с которым состояла в романтических отношениях до этого на протяжении 4 лет, которые складывались неровными, конфликтными. Во время сожительства обижалась на непонимание со стороны возлюбленного, была

требовательна. При этом, считая его хорошей партией для женитьбы, боялась потерять его.

Летом 2017 года, в связи с отсутствием улучшения состояния при достаточном отдыхе, проходила обследование в клинике неврологии, головной боли, в том числе – мониторинг ЭЭГ, по результатам которого значимой патологии обнаружено не было.

В конце июня того же года впервые обратилась к врачу-психиатру. По его рекомендации принимала Sertralini, постепенно увеличив дозу с 12,5 до 37,5 мг/сут. При этом чувствовала улучшение состояния: выровнялся фон настроения, несколько уменьшились астенические явления. Спустя 2 месяца (в августе), после запрета матери, настроенной против приема терапии, была вынуждена отказаться от нее, после чего состояние незначительно ухудшилось.

Также, по настоянию матери, с октября занималась с репетиторами английским и французским языками, что, ввиду наличия к ним интереса, могла выполнять, однако, при сохранении астенических расстройств, не всегда могла приехать на занятие.

Вернувшись к учебе после академического отпуска в феврале 2017 года (19 лет), тяготилась долгими переездами. Неоднократно по дороге случались прежние эпизоды потери сознания. Вновьросло по интенсивности общее чувство слабости, повысилась чувствительность к нагрузкам. В связи с этим, будучи не в силах преодолевать дорогу до учебы в 1,5 часа, вновь переехала от молодого человека к матери, однако даже короткий путь преодолевала с трудом. Приходя на учебу, уже чувствовала себя измотанной, материал не усваивала. После учебного дня, придя домой была не в силах выполнить домашней работы, ввиду появлявшихся на фоне утомления трудностей понимания информации, головных болей. Не имея сил добраться до учебы («трудно даже стоять»), вновь неоднократно пропускала занятия. При этом в выходные дни могла видаться с подругами, ходить на прогулки, в

компании молодого человека посещать культурные мероприятия. Однако, при необходимости возвращения к учебе состояние вновь резко ухудшалось.

Тогда появилась тревога за свое состояние, опасалась, что вновь не справится с учебой, будет отчислена. При этом боялась утратить возможность учебы в престижном ВУЗе, потерять соответствующий статус, получить неодобрение близких. В связи с этим, опасаясь возможного ухудшения состояния, обратилась в клинику НЦПЗ.

Соматическое состояние: Среднего роста, нормостенического телосложения, пониженного питания. Кожа обычной окраски и влажности. Подкожная жировая клетчатка развита слабо. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Пульс правильного ритма, удовлетворительного наполнения. ЧСС 66 уд.в мин. Тоны сердца ясные, звучные. АД 110/72 мм.рт.ст. Зев спокойный. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена, безболезненная. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных обследований:

Общий анализ крови: WBC $4,2 \times 10^9/L$, RBC $4,25 \times 10^{12}/L$, HGB 132 g/L, HCT 0,385, PLT $199 \times 10^9/L$; нейтроф. п\я-3; с\я-63; лимфоц. 29; моноц.3; СОЭ 8.

Биохимический анализ крови: АЛТ 14 U/l, АСТ 20 U/l, холест 3,4 mmol/l, бил.общ. 9,3 мкмол/l; общ.белок 64,0 g/l; мочевины 2,3 mmol/l; альбумин 41,2 g/l; глюкоза 4,8 mmol/l; С-реактивный белок-отрицат.

Общий анализ мочи: цвет с.желтый, прозрач.- неполн, отн.плотн. 1020, реакция 5,5, белок 0,119, глюкоза abs, кетоновые тела нет, желчн.к-ты abs, лейкоц.0-0-1 в п.зр.; эпителиальные клетки в п-те, эритроц. 110-120 в п.зр. (mensis), слизь – незн.

ЭКГ: Синусовая брадикардия, ЧСС 57 уд.в мин. Нормальное положение ЭОС.

Заключение терапевта: Проплап митрального клапана.

Заключение окулиста: ОУ миопия слабой степени.

Заключение гинеколога: практически здорова.

Неврологическое состояние: Зрачки правильной формы, обычного размера, равновеликие. Глазные щели равновеликие. Лицо симметричное. Язык по средней линии, глотание не нарушено. Параличей, парезов, патологических менингеальных знаков нет. Мышечный тонус не изменен. В позе Ромберга устойчив. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительность не нарушена.

ЭЭГ: В картине ЭЭГ на первый план выходят умеренно выраженные признаки повышенной возбудимости стволовых структур головного мозга. ЭЭГ-признаков снижения порога судорожной готовности не выявлено.

Заключение невролога: Нейро-циркуляторная дистония по гипотоническому типу. Цефалгии сложного генеза. Неспецифическая дисплазия соединительной ткани: МАРС-пролапс створок митрального клапана 1ст., дополнительная трабекула в апикальном сегменте ЛЖ; сколиоз грудного отдела позвоночника.

Заключение по результатам психологического обследования

Пациентка легко соглашается на психологическое обследование. Проходя в кабинет, с трудом держится на ногах, пошатывается. Ипохондрична, выражает сильную тревогу по поводу состояния своего здоровья. Предъявляет жалобы на приступы слабости, когда темнеет в глазах, падает в обморок, что связывает со стрессом, эмоциональными нагрузками. Также жалуется на физическую утомляемость (после 1 часа работы по дому возникает ощущение тяжести в теле, желание прилечь). Присутствует умственная утомляемость, после учебных нагрузок – в виде трудностей концентрации, сонливости. Также жалуется на многочисленные болевые ощущения, часто испытывает приступы головной боли, боли в животе, тошноту. Сензитивна, чрезмерно

впечатлительна, эмоционально лабильна, например, сообщает, что «читая про статистику смерти лошадок», не могла сдержать слезы.

В когнитивной сфере темп деятельности неравномерный, при выполнении таблиц Шульте вначале работает медленно, затем быстрее: «привыкла к заданию, адаптируюсь». Присутствуют трудности концентрации (например, читая текст, допускает смысловые ошибки). Объем непосредственной слухоречевой памяти снижен на первом воспроизведении (кривая запоминания в методике «Десять слов»: 5, 9, 9, 10, 9; отсроченное воспроизведение – 8 слов). Присутствуют искажения мышления – соскальзывание на латентные связи при рассуждении (в задании «Исключение лишнего» из ряда слов «Василий, Иванов, Сидоров, Порфирий», исключает «Порфирий», так как «это редкое имя, а остальное – встречаются часто, фамилия Иванов тоже часто встречается»). Присутствуют проявления разноплановости мышления (в задании «Классификация предметов» «выделяет группу «живые существа», куда относит людей, и грибы, одновременно с этим создает группу «водоемы», куда относит рыбу, лебедя, моряка, корабль «летающее» - жук, самолет, птица»), также отмечаются проявления резонерства (классифицируя животных, говорит, что «кошка – это домашний компаньон, а не будущая пища»). Критика снижена, своих ошибок не замечает, на вопрос психолога: «как вы думаете, как справились?», говорит, что «возможно были небольшие неточности, например, фрукты и овощи, надо было отнести к предметам быта». К концу обследования нарастает умственное утомление – пациентка сообщает, что ее «клонит в сон».

В личностной сфере по опроснику «Мини-мульти» профиль личностной структуры определяется пиками по шкалам Тревога и депрессивные тенденции, Вытеснение тревоги и Фиксация тревоги и ограничительное поведение. По опроснику астении MFI-20 отмечается высокий уровень астении. суммарный балл 71 из 100, из них - общая

астения 16 баллов из 20, пониженная активность 15 баллов из 20, снижение мотивации 11 баллов из 20, физическая астения 16 баллов из 20, психическая астения 13 баллов из 20.

PANSS. Субшкала позитивной симптоматики (P): P1. Бред – 1; P2. Дезорганизация мышления 4; P3. Галлюцинаторное поведение 1; P4. Психомоторное возбуждение 1; P5. Идеи величия 1; P6. Подозрительность/идеи преследования 1; P7. Враждебность 1;

Субшкала негативной симптоматики (N): N1. Уплощенный аффект 2; N2. Снижение эмоциональной вовлеченности 3; N3. Снижение коммуникабельности 3; N4. Пассивная/апатическая социальная самоизоляция 2; N5. Нарушения абстрактного мышления 2; N6. Снижение спонтанности и речевой активности 2; N7. Стереотипность мышления 2.

Психический статус:

Входит медленной неуверенной походкой. Движения плавные. Вид уставший. Выражение лица печальное. Опрятна, ухожена. Волосы длинные, распущены. Ярко накрашена. Одета броско - в мини юбку, топ с ярким принтом. В беседе вежлива, доброжелательна, стремится произвести приятное впечатление. Ситуационно улыбается. Голос тихий, обычного темпа, маломодулированный. Отмечаются пуэрильные интонации. Ответы по существу, однако изредка отмечаются обрывы мыслей. Во время беседы сидит в расслабленной позе, что объясняет усталостью за время подъема на 2 этаж.

Жалуется на выраженную физическую слабость, фоном присутствующую на протяжении всего дня в виде чувства вялости, тяжесть во всем теле, из-за чего с трудом передвигается, выполняет простые физические нагрузки: так, после 10-15 минут ходьбы чувствует себя уставшей, нуждается в пассивном отдыхе на протяжении нескольких минут, подчас вовсе не может устоять на ногах, встать утром с постели, из-за чего с трудом добирается до места учебы. Также

беспокоят головные боли, постоянная дневная сонливость с желанием «прилечь», «отдохнуть», с целью восстановления сил, которые, после подобного отдыха, полностью не проходят.

Беспокоят периодически возникающие эпизоды потери сознания, когда ощущает онемение в руках («ежики» в руках), тошноту, головокружения, резкое нарастание физической слабости, после чего плавно падает на пол. Подобные периоды длятся до нескольких часов, возникая, как правило, в стрессовых ситуациях (например, экзамен) при наличии близких людей рядом.

Также жалуется на умственную утомляемость, что более выражено в отношении учебных нагрузок, когда, спустя час чтения специализированной литературы, либо непосредственной учебы (пребывание на лекции, решение задач), с трудом может удерживать концентрацию внимания, ощущает обрывы мыслей, их наплывы, путаницу в голове.

При продолжении нагрузки, на пике утомления ощущает замедленность мыслительного процесса, не понимает смысла поступающей информации. При этом подчеркивает, что, при чтении художественной интересующей литературы подобного чувства утомления практически не испытывает.

Отмечает собственную эмоциональную неустойчивость, жалуется на раздражительность, нарастающая соразмерно степени утомления.

Хуже чувствует себя в утренние и вечерне-ночные часы, в то время как в дневное время, как правило, отмечает некоторое послабление астенических расстройств. Также отмечает неравномерную выраженность данной симптоматики, колеблющейся по интенсивности от одного дня к другому, что зависит от степени заинтересованности в деятельности: так, во время учебной недели астенические явления более выражены, нежели в выходные дни, даже при более активной

деятельности в это время (длительные прогулки, посещение спортивного зала).

Себя описывает как творческую, склонную к искусству личность.

В будущем планирует выйти замуж, завести детей, стать известным журналистом, так как нравится «носить гиперсоциальные маски».

Подчеркивает, что на данный момент крайне тяготится неприятием близкими своего недуга, непониманием и обвинениями с их стороны в бездействии.

Настроение характеризует нейтральным. Сон, аппетит не нарушены. Суицидальные мысли отрицает.

Терапия в стационаре:

За 1,5 месяца пребывания в клинике было последовательно применено 2 схемы лечения по причине неэффективности первой.

Получала следующие комбинации препаратов: 2АП + 1АД; 2АП + 2АД (АП – антипсихотик, АД – антидепрессант).

Использовались следующие препараты:

- из группы антипсихотиков: haloperidoli (от 1,5 до 5 мг/сут), alimemazini (от 5 до 12,5 мг/сут), aripiprazoli (от 2,5 до 5 мг/сут)

- из группы антидепрессантов: sertralini (от 100 до 150 мг/сут), mirtazapini (15 мг/сут)

За время лечения в стационаре уменьшилась выраженность астенической симптоматики, приступы потери сознания возникали изредка, е чаще 1 раза/2 недели, во время домашних отпусков. Стала менее раздражительна.

Рекомендованная поддерживающая терапия при выписке: aripiprazoli 5 мг/сут, sertralini 100 мг/сут, alimemazini 10 мг н/н, mirtazapini 15 мг н/н, biperideni 2 мг/сут.

Клинический разбор:

Данный клинический пример иллюстрирует формирование астении в структуре невротической ипохондрии при шизофрении. Состояние пациентки на момент осмотра определяется истеро-ипохондрической симптоматикой.

Физическая слабость как проявление астении представлена общим чувством телесного недомогания с ощущением усталости, вялости, отсутствия энергии. Как и у остальных пациентов данной группы ощущение слабости обнаруживает параллелизм (степень выраженности, динамика) с явлениями невротической ипохондрии, а именно соматизированными расстройствами (тошнота, головокружения), алгиями (цефалгии), парестезиями («ежики» в руках), конверсионными расстройствами, включая псевдосинкопальные состояния.

Проявления психической слабости, ограничиваются когнитивной сферой и определяется трудностями сосредоточения и удержания внимания (в отличие от пациентов первой группы, для которых свойственно ощущение тотальной утраты психической активности).

Истощаемость проявляется преимущественно в условиях эмоциональных нагрузок (ссора с матерью, молодым человеком; неудача в учебе) и реализуется нарастанием физической слабости в совокупности с утяжелением соматизированных и конверсионных симптомов. Так, на фоне конфликтов с матерью, у пациентки усиливается ощущение физической вялости, учащаются эпизоды потери сознания, возникновения головных болей, снижается продуктивность в учебной деятельности за счет появления при интеллектуальной нагрузке шперрунгов и наплывов мыслей, их путаницы в голове. При этом у пациентки нет глубоких проявлений когнитивного дефицита, расстройства мышления выявляются лишь при нарастании утомления и редуцируются в покое, после отдыха.

В преморбиде пациентки отчетливо выявляются истерические личностные характеристики. Так, с раннего детства пациентка обладала богатой фантазией, отличалась демонстративностью, капризностью, манипулятивным поведением. Также стоит отметить наличие психастенических черт, о чем свидетельствует склонность к тревожным реакциям, сензитивность, эмоциональная лабильность в ответ на психотравмирующие ситуации.

Заболевание манифестировало в возрасте 12 лет, когда, после психогенной провокации (развод родителей), астеническими расстройствами с присоединением явлений невротической ипохондрии (слабость, истощаемость, соматизированные и конверсионные нарушения), которые в последующем неуклонно нарастали и сохраняли доминирующее положение (по типу осевых симптомов) в ряду клинических проявлений заболевания.

Проявления слабости, как и в случаях сенестоипохондрии, обнаруживают отчетливый параллелизм динамики с другими проявлениями заболевания, включая невротические и аффективные расстройства. Наиболее отчетливо подобный параллелизм выступает в рамках тревожно-депрессивной фазы (18 лет), сопровождающейся нарастанием слабости наряду с расширением круга позитивной симптоматики (вплоть до присоединения конгруэнтных аффекту сензитивных идей отношения). Однако отличительной особенностью проявлений слабости у пациентов данной группы является тесная связь с расстройствами личности истерического круга: ситуационно обусловленная лабильность, соучастие мотивационного компонента с явлениями манипулятивности и «условной выгоды»: возможность значительной (но неполной) редукции при выполнении субъективно приятной деятельности, при поддержке со стороны близких (общение с друзьями, молодым человеком, пребывание в комфортных условиях), или, выраженное нарастание слабости в случае неудовлетворения

запросов или требований в адрес окружающих, малая изменчивость в ситуациях, нейтральных относительно личной заинтересованности.

Слабость и истощаемость не обнаруживали четкого, свойственного пациентам первой группы.

Истощаемость обнаруживает относительно независимую динамику, не обнаруживая стойкого параллелизма с динамикой слабости и других симптомов заболевания. Неуклонное прогрессирование непереносимости нагрузок с самого начала заболевания приобретает роль ведущего фактора дезадаптации. Так, каждый раз, начиная учебный год, больная в начале справляется с заданиями, однако вскоре энергетический ресурс истощается, происходит падение работоспособности, и пациентка сдает позиции. При этом стоит отметить отсутствие выраженной социальной дезадаптации: пациентка имеет близких друзей, длительные стабильные отношения с молодым человеком.

С течением заболевания отмечается выраженное заострение преморбидных психастенических личностных черт и нарастание явлений истероинфантилизма. Пациентка крайне демонстративна в проявлении жалоб, обидчива, требовательна к близким, от которых ожидает понимания и поддержки. В противном случае отмечается манипулятивное поведение с аггравацией симптомов заболевания как способом воздействия на близких для достижения своих целей (более щадящий режим, избегание пребывания в неприятных ситуациях).

В приведенном клиническом случае диагноз формулируется следующим образом: Ипохондрическая шизофрения с истероипохондрической симптоматикой и явлениями астении (F20.80).

Клинический пример 3.

О.А.Б., 23 года.

Амбулаторная карта № 929/15.

Наследственность отягощена по отцовской линии:

Отец: 53 лет. Несколько раз пытался получить высшее образование, однако отчислялся по причине неуспеваемости. В связи с этим в юношеском возрасте проходил лечение в ПБ, однако после выписки рекомендованной терапии не принимал, более в течение жизни к врачам-психиатрам не обращался. Со среднего возраста работал программистом. По характеру замкнутый, малоэмоциональный, ригидный к переменам. В возрасте 35-40 лет увлекся эзотерикой, сменил христианскую религию на буддизм. Тогда же, прожив с супругой около 15 лет, внезапно решил уйти из семьи, связь с которой более не поддерживал.

Бабка по материнской линии: 73 лет. Деспотичная, конфликтная, чрезмерно активная, энергичная. Вскоре после рождения дочери без сожаления оставила ее на воспитание мужу, занявшись устройством личной жизни. После смерти мужа, в пожилом возрасте повторно вышла замуж. В настоящее время занимается домашним хозяйством.

Дед по материнской линии: Работал механиком. По характеру был мягкий, ведомый, зависимый от близких людей. В течение жизни злоупотреблял алкоголем. Умер в возрасте 60 лет в результате сердечной патологии.

Мать: 52 лет. Работает бухгалтером. По характеру вспыльчивая, раздражительная, эмоционально неустойчивая, склонная ко вспышкам агрессии. После развода на протяжении нескольких месяцев была подавлена, дисфорична. Имеет ограниченный круг общения.

Дед по отцовской линии: Был активным, деятельным, идейным. Злоупотреблял алкоголем. Рано оставил семью, связь с которой не поддерживал.

Бабка по отцовской линии: По характеру была настойчивая, целеустремленная, упертая, требовательная к себе и окружающим, недоверчивая. Работала экономистом, стремилась быть передовиком. Отличалась повышенным чувством справедливости. Среди родных слыла странной, с причудами в поведении. Умерла в пожилом возрасте от онкологической патологии.

Брат: 18 лет. После окончания школы, поступил в ВУЗ (МЭИ), однако вскоре был отчислен в связи с низкой успеваемостью. После этого попыток трудоустройства не предпринимал. На данный момент находится на иждивении матери, чем не тяготится. По характеру замкнутый, конфликтный. Апатичен, равнодушен к своему будущему. Друзей не имеет, свободное время проводит за компьютерными играми, либо чтением комиксов.

Пробанд:

Родился в срок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем ее протяжении. При родах отмечалась выраженная синюшность кожных покровов. Раннее физическое и психическое развитие своевременное.

Посещал детский сад с 2ух-летнего возраста. В коллективе адаптировался легко, был активным, общительным ребенком. Отличался капризностью, со слезами выпрашивал сладости, игрушки, пока не добивался своего.

Был привередлив в выборе пищи. Простудными заболеваниями болел редко. Детских страхов, энуреза, эпизодов снохождения и сноговорения не отмечалось. В дошкольном и раннем школьном возрасте часто видел повторяющиеся сновидения кошмарного содержания.

С 5 лет отмечались тики в виде непроизвольного учащенного моргания, зажмуривания глаз, по поводу чего наблюдался у невролога, принимал назначенную терапию без стойкого эффекта. В последние годы тики отмечаются изредка, возникают, как правило, на фоне переутомления.

В школу пошел в возрасте 6 лет. Проявлял интерес к учебе, легко справлялся, самостоятельно выполнял домашние задания, имел оценки отлично по большинству предметов. В коллективе быстро адаптировался, завел множество приятелей, с которыми любил играть в подвижные игры. Был артистичным, обладал развитой фантазией, любил быть в центре внимания. С удовольствием посещал музыкальную школу, занимался в хоре, играл на виолончели.

В 3 классе (10 лет) изменился по характеру. Стал более замкнутым, значительно сократил общение с товарищами. Оставил занятия в музыкальной школе, потеряв к ним интерес. В то же время стал проявлять интерес к электронике, посещал специализированный кружок, любил в одиночестве собирать сложные технические устройства, читал специализированную литературу.

Школьная успеваемость оставалась на прежнем уровне.

В 8 классе (13 лет) стал более раздражительным, равнодушным к близким. После появления в доме компьютера, стал много времени уделять виртуальным играм. В случае попыток со стороны близких воспрепятствовать компьютерному увлечению, либо высказывания какого-либо критического замечания в свой адрес (вплоть до особой интонации в голосе), мог быть физически агрессивен, при этом бил мать, ломал любые попадающиеся на пути вещи (так, однажды, сломал микроволновую печь). О содеянном никогда не сожалел.

В 9 классе (14 лет), по инициативе матери, в связи с успехами в области точных наук, был переведен в специализированный лицей при МГТУ им.Н.Э. Баумана. Интересы к учебе не испытывал. В новом

коллективе к общению не стремился. В это время впервые появилась астеническая симптоматика. В течение дня испытывал выраженную сонливость, чувство физической слабости. Стал более рассеянным, появились нарушения запоминания. Значительно снизилась успеваемость, появились оценки 3, 2. Единственным предметом, к которому не потерял интерес, была физика, по которой успеваемость оставалась отличной. При этом считал, что тратит на нее «все силы».

Был объектом насмешек со стороны одноклассников, высмеивающих национальные особенности внешнего вида (азиатский тип). По этому поводу не расстраивался, в конфликты не вступал. Периодически прогуливал школьные занятия, проводя время дома за пассивным отдыхом.

Алкоголем, никогда не злоупотреблял, наркотиками не интересовался.

Интерес к противоположному полу с подросткового возраста, однако, считая эту сторону жизни не особо важной, отношений ни с кем не заводил.

Со временем становился все более замкнутым, равнодушным, сокращались эмоциональные привязанности: так, смерть бабки, которую считал одним из самых близких людей, в возрасте 18 лет пережил спокойно.

После окончания 11 классов школы, по результатам олимпиады поступил в МГТУ им.Н.Э. Баумана на факультет «информатика систем управления». В новом коллективе друзей не завел, держался обособленно. Интересы к учебе не испытывал. Был утомляем, с трудом мог отсидеть положенное учебное время, пропускал занятия в угоду пассивному отдыху. Спустя полгода был отчислен за неуспеваемость.

После этого отмечался нерезко сниженный фон настроения. Суточного ритма, нарушений сна, аппетита не отмечалось. Состояние разрешилось самостоятельно спустя 1 месяц.

Тогда же появилось постоянно присутствующее чувство внутреннего напряжения, невозможности расслабиться. На протяжении 6 месяцев проводил время дома, целыми днями залеживался в постели, был апатичен, безразличен к домашним делам, игнорировал просьбы близких о помощи.

Впоследствии еще трижды поступал в институт им.Н.Э. Баумана, каждый раз выбирая факультет все с более низкими требованиями, однако, начав учиться, быстро ощущал появление утомления, нарастающего во время занятий, в связи с чем посещал их через силу, не мог организовать слаженного распорядка дня и, спустя полгода после начала учебы, каждый раз отчислялся в связи с низкой успеваемостью, после чего на протяжении нескольких недель (от 2 до 4) отмечалось нерезко выраженное снижение настроения с преобладанием апатии без витальных признаков. Оставшуюся половину года не работал. Время проводил дома, был пассивен, апатичен, ничем не интересовался, работу по дому не выполнял, в случае попыток стимуляции к этому со стороны близких, был вербально агрессивен.

После последнего отчисления из ВУЗа (20 лет) более выражено снизилось настроение с преобладанием подавленности, был плаксив. Усилились явления умственной утомляемости в виде нарастающих при нагрузке когнитивных нарушений (трудности концентрации внимания, нарушения запоминания информации). Был апатичен, бездеятелен. Стал более агрессивно настроен по отношению к близким, обвинял мать в неправильном воспитании.

При прохождении медицинского осмотра военной комиссией получил освобождение от воинской службы по психическому заболеванию (диагноз: «Шизотипическое расстройство»), было рекомендовано обращение в ПБ для лечения.

Тогда впервые был госпитализирован в ПБ № 13, где проходил лечение на протяжении месяца без эффекта. На фоне проводимой

терапии отметил ухудшение самочувствия в виде усиления тревоги. Спустя месяц был выписан, рекомендуемую поддерживающую терапию не принимал.

После выписки ощутил ухудшения состояния в виде постепенно нарастающего снижения толерантности к психическим нагрузкам, что выражалось физической слабостью, замедлением темпа мыслительных процессов, трудностями концентрации внимания, нарушениями памяти в виде невозможности извлечения ранее усвоенной информации, трудностями продумывания необходимых действий для достижения какой-либо цели. На протяжении дня начал слышать низкочастотный писк в ушах, ощущал нарушения дыхания, считал, что не каждый вдох достаточно обогащает организм кислородом, фиксировался на этом.

Спустя полгода после выписки из ПБ, устроился на работу системным администратором. С работой справлялся с трудом, был крайне утомляем. Усилилась интенсивность ощущения усталости, на пике которой возникало чувство тугоподвижности мыслительных процессов, отупения. В связи с этим спустя 2 недели был уволен.

Тогда решил обратиться в ПНД по месту жительства, где посещал психотерапевта, принимал perphenazini, fluvoxamini без эффекта.

Решил поступить в МИФИ (20 лет). После успешной сдачи экзаменов, был зачислен на 1ый курс вечернего факультета по специальности физик-ядерщик. В коллективе поддерживал поверхностное общение. На протяжении первого месяца мог учиться в нужном темпе, что совмещал с работой техником по ремонту мобильных устройств. В это время съехал от семьи, жил на съемной квартире. При этом тяготился длительными переездами, был утомляем, что выражалось дневной сонливостью.

Ко 2ому курсу чувство усталости, постепенно нарастая, стало постоянным жизненным фоном. Не имея сил для продолжительной деятельности, был истощаем, к середине дня не мог справляться с

учебой/работой. На высоте чувства утомления, возникающего при психических нагрузках (чтение учебной литературы, компьютерные игры), а также физической нагрузке, связанной с необходимостью планирования своих действий (как то, работа с микросхемами, либо тактические виды спорта) стали возникать диффузные головные боли вычурного характера (жжение внутри головы по центру), ненадолго проходившие лишь после продолжительного сна (более 15 часов). Также крайняя степень утомления сопровождалась появлением вегетативных реакций в виде нестойких красных пятен на лице различного диаметра, повышением громкости писка в ушах, повышенной чувствительностью к резким звукам, при этом появлялось ощущение напряжения и шевеления внутренних мышц уха.

В связи с ухудшением состояния, будучи не в силах полноценно самостоятельно позаботиться о себе, вновь решил вернуться в семью, оставил работу. В течение года астенические явления нарастали, переносимость психических нагрузок снижалось, что нарушало работоспособность: к началу 3 курса чувство утомления, психической слабости возникало уже спустя 1 час умственной нагрузки, в связи с чем сократил не только учебные нагрузки, но и ранее приятные занятия (например, увлечение компьютерными играми).

Тогда появились опасения, что имеющиеся симптомы могут быть проявлением серьезного заболевания. Начал читать специфическую литературу медицинской тематики, находя различные оправдания своим жалобам (от нарушений в нейронах головного мозга ввиду недостаточности вывода продуктов метаболизма, недостаточности кровоснабжения и синдрома хронической усталости, до неизвестного науке заболевания).

Настаивал на многочисленных всесторонних обследованиях у врачей различных специальностей (терапевт, невролог, эндокринолог), по результатам которых соматической патологии обнаружено не было.

По назначению невролога, принимал ноотропные препараты, от которых чувствовал ухудшения состояния в виде нарастания интенсивности субъективного ощущения утомления, психической слабости. Разуверениям врачей не верил, продолжал самостоятельно искать причину своего заболевания, изучая доступную литературу в интернет источниках, принимал различные препараты (например, L-карнитин, БАДы) без эффекта.

В 2014 году (22 года) случайной находкой при обследовании явился калькулезный не холецистит, по поводу которого до его обнаружения дискомфорта испытывал. Перенес лапароскопическую холецистэктомию, затем на протяжении нескольких месяцев принимал заместительную терапию, что делал нерегулярно.

По многочисленным рекомендациям врачей-интернистов, который регулярно посещал с требованиями проведения обследований, в феврале 2015 года обратился в клинику неврозов им.З.П. Соловьева, где проходил лечение на протяжении 18 дней. Принимал антипсихотики с отрицательным эффектом в виде нарастания основных жалоб.

С этого времени практически полностью сократил общение с кем-либо. В свободное время изредка собирал модели самолетов, играл в компьютерные игры.

В мае 2015 года (23 года) обратился в ПНД № 13, на фоне принимаемой терапии вновь отметил ухудшение состояния в виде нарастания интенсивности чувства слабости, более быстрого наступления утомления при психических нагрузках, усиления головных болей.

В связи со стойкостью данной симптоматики, обратился и был госпитализирован в НЦПЗ.

Соматическое состояние: Среднего роста, нормостенического телосложения, повышенного питания. Кожа обычной окраски и влажности. Подкожная жировая клетчатка развита чрезмерно. Дыхание

везикулярное. Хрипов нет. ЧДД 15 в минуту. Пульс правильного ритма, удовлетворительного наполнения. ЧСС 82 уд. в мин. Тоны сердца ясные, звучные. АД 124/90 мм.рт.ст. Зев спокойный. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена, безболезненная. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных обследований:

Общий анализ крови: WBC $8,0 \times 10^9/L$, RBC $5,90 \times 10^{12}/L$, HGB 171 g/L, HCT 0,467, PLT $254 \times 10^9/L$; нейтроф. п\я-2; с\я-58; лимфоц. 35; моноц.4; СОЭ 3.

Биохимический анализ крови: АЛТ 25 U/l, АСТ 19 U/l, холест 6,1 mmol/l, бил.общ. 13,4 mmol/l; об.белок 74,0 g/l; мочевины 3,4 mmol/l; альбумин 50,6 g/l; глюкоз 5,1 mmol/l.

Общий анализ мочи: цвет сол.желтый, прозрач.- неполн, отн.плотн. 1020, реакция 6,0, белок 0,058, глюкоза abs, кетоновые тела abs, желчн.к-ты abs, лейкоц.ед. в п/зр.; эпителии. ед.в п/зр., эритроц. отр.

Rg органов грудной клетки: Легочные поля обычной прозрачности. Корни легких структурны. Наружные плевральные синусы свободны. Сердце, аорта без особенностей.

ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 87 уд.в мин. Вертикальное положение ЭОС.

Заключение терапевта: ВСД по гипертоническому типу.

Заключение окулиста: ОУ миопия средней степени.

Неврологическое состояние: Зрачки правильной формы, обычного размера, равновеликие. Глазные щели равновеликие. Лицо симметричное. Язык по средней линии, глотание не нарушено. Параличей, парезов, патологических менингеальных знаков нет. Мышечный тонус не изменен. В позе Ромберга устойчив. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительность не нарушена.

ЭЭГ: Картина фоновой ЭЭГ характеризуется умеренно выраженными признаками сниженного функционального состояния коры (особенно, лобно-центральных областей) и повышенной активации верхнестволовых структур головного мозга. При гипервентиляции проявляются отчетливо выраженные признаки повышенной возбудимости дизэнцефальных структур с дальнейшим снижением функционального состояния коры (особенно, передних отделов левого полушария). Появление при гипервентиляции высокоамплитудных генерализованных вспышек полиспайков свидетельствует о сниженном пороге судорожной готовности.

Заключение невролога: Синдром ВСД по гипертоническому типу. Вестибулопатия.

Заключение по результатам психологического обследования

Пациент соглашается на встречу с психологом по настоянию лечащего врача, в беседе несколько напряжен. В ходе беседы сдержан, эмоционально дистанцирован. Ипохондричен, фиксирован на теме болезни, подробно описывает свои жалобы. Жалуется на утомляемость, непереносимость психических нагрузок, на фоне которой развиваются ощущения жжения внутри головы, головные боли, усиливающиеся при любой психической нагрузке. Развивает собственную концепцию заболевания, высказывает идею о том, что в результате больших психических нагрузок «пострадали митохондрии в клетках», чем и объясняет свою повышенную утомляемость. Принимает лекарства, которые подбирал самостоятельно путем экспериментов.

В когнитивной сфере темп деятельности медленный, неравномерный. Отмечаются трудности концентрации внимания, колебания продуктивности работы. В самом начале обследования внезапно возникает ощущение утомления, при этом ощущает, что «мысли стали такими слабыми, что их невозможно уловить». На протяжении обследования отмечается отчётливое снижение

работоспособности, периодически останавливается, сообщает об усилении неприятных ощущений в голове, что приводит к невозможности сконцентрироваться, не может понять смысл простых слов, появляется ощущение пустоты в голове. Для того, чтобы вернуться к выполнению задания, больному требуется период пассивного отдыха. Ассоциативные образы характеризуются эмоциональной отгороженностью, вычурностью. При доступности логических операций отмечается легкая актуализация латентных связей при обобщении, тенденция к резонерству, например, в задании «Предметная классификация» собирает группу «транспорт», которую называет «инструменты передвижения».

В личностной сфере по опроснику «Мини-мульти» профиль личностной структуры определяется пиками по шкалам «Соматизация тревоги», «Фиксация тревоги и ограничительное поведение». По опроснику астении MFI-20 отмечается высокий уровень астении: суммарный балл 82 из 100, из них - общая астения 17 баллов из 20, пониженная активность 18 баллов из 20, снижение мотивации 13 баллов из 20, физическая астения 16 баллов из 20, психическая астения 18 баллов из 20.

PANSS. Субшкала позитивной симптоматики (P): P1. Бред – 1; P2. Дезорганизация мышления 4; P3. Галлюцинаторное поведение 1; P4. Психомоторное возбуждение 1; P5. Идеи величия 1; P6. Подозрительность/идеи преследования 2; P7. Враждебность 2;

Субшкала негативной симптоматики (N): N1. Уплощенный аффект 3; N2. Снижение эмоциональной вовлеченности 3; N3. Снижение коммуникабельности 4; N4. Пассивная/апатическая социальная самоизоляция 4; N5. Нарушения абстрактного мышления 5; N6. Снижение спонтанности и речевой активности 3; N7. Стереотипность мышления 4.

Психический статус:

Входит в кабинет размеренной походкой. Среднего роста, нормостенического телосложения, повышенного питания. Выглядит соответственно возрасту. Одет в удобную свободную одежду. На лице крупные очки. Выбрит. Волосы на голове растрепанные. Выражение лица грустное. Мимика вычурная, жестикуляция бедная. Изредка не к месту улыбается. Зрительный контакт устанавливает спустя некоторое время. Голос мало модулирован, средней громкости, ускоренного темпа, говорит «сквозь зубы». Эмоционально уплощен.

Во время беседы напряжен, сидит в закрытой позе, положив ногу на ногу, скрестив руки, периодически разминает пальцы рук. На вопросы, касающиеся анамнестических данных отвечает односложно, в плане заданного, о своих жалобах рассказывает охотно, излишне обстоятелен, часто использует одни и те же формулировки, медицинские термины. Отмечается тугоподвижность мыслительных процессов, обрывы мыслей, их путаница в голове. При беседе утомляем, спустя 10 минут просит сделать паузу, готов к продолжению разговора лишь после 30 минут пассивного отдыха.

Жалуется на физическую слабость, фоном присутствующую на протяжении всего дня, а также повышенную утомляемость, возникающую, преимущественно, при психических нагрузках. Отмечает, что со времени начала заболевания чувствительность к нагрузкам возрастает, на момент осмотра возникая при незначительных умственных усилиях: так непродолжительная беседа, либо чтение литературы, просмотр даже интересующего кинофильма вызывает тягостное чувство усталости, изможденности. Данные явления проявляются крайне неприятными болезненными трудноописуемыми четко не локализованными ощущениями внутри головы, при этом каждая возникающая мысль усиливает алгии. Сопровождаются данные

боли нарушениями мышления, чувством «отупения», «отяжеления» мыслей, невозможности продолжения мыслительной деятельности. При этом возрастает чувствительность к громким звукам, яркому свету, что вызывает раздражительность, появление неприятных ощущений в глазах (чувство сухости) и усиливает головные боли. Выраженность описываемых явлений зависит от степени усталости. Отмечает, что, путем математического подсчета, пришел к выводу, что устает ровно в 8 раз быстрее, нежели сверстники.

Сообщает, что выносливость к физическим нагрузкам не изменена. Вместе с тем, испытывает постоянное чувство напряжения в теле, потребность бесцельной деятельности, невозможность расслабиться.

Облегчение данным явлениям приносит только продолжительный сон, длительностью около 15 часов, после чего на некоторое время (до 3 часов) ослабевают, но полностью не редуцируются тягостные ощущения.

Заявляет, что данные симптомы крайне затрудняют процесс обучения, мешают повседневной жизнедеятельности.

Также беспокоит периодически возникающее чувство удушья, фиксирован на акте вдоха, считает, что каждый 4ый получается неполным, вследствие чего не происходит должного насыщения организма кислородом. Также сообщает, что постоянно слышит неприятный писк в ушах.

Фиксирован на своем физическом состоянии. Протягивает врачу бумаги, представляющие собой распечатку с интернет-форума медицинской направленности с описанием схожего с собственным, случая, а также листы с личным подробным описанием симптомов своего заболевания.

Сомневается в психической природе недуга. Высказывая концепцию своего страдания, заявляет, что, возможно, имеет синдром

хронической усталости, либо нейролептический синдром вследствие приема психотропной терапии, что, как полагает, послужило возникновению «нейрометаболических сбоев» в головном мозге. Задаёт врачу множество вопросов о своём заболевании, открыто спорит с предоставленными очевидными медицинскими фактами, не соответствующими собственной концепции. Близких друзей, хобби не имеет. Круг интересов ограничен пространством собственного тела.

Настроение нерезко снижено в течение всего дня.

Сон, аппетит в норме.

Суицидальные мысли отрицает.

Терапия в стационаре:

За 3 месяца пребывания в клинике было последовательно применено 6 схем лечения по причине неэффективности, появления побочных эффектов, либо отказа пациента от приема конкретного препарата по субъективных причинам (предубеждение в отношении лекарственного средства).

Получал следующие комбинации препаратов: 2АП + 1АД; 2АП + 2АД; 3АП + 2АД; 2АП + 2АД + 1НТ; 2АП + 1АД + 1НТ (АП – антипсихотик, АД – антидепрессант, НТ - нормотимик).

Использовались следующие препараты:

- из группы антипсихотиков: Clozapini (от 50 до 150 мг/сут), Haloperidoli (от 5 до 17,5 мг/сут), Zuclopenthixoli (от 15 до 25 мг/сут), Chlorpromazini (от 50 до 200 мг/сут), Asenapini (от 10 до 20 мг/сут), Chlorprothixeni (от 50 до 200 мг/сут), Paliperidoni (от 6 до 9 мг/сут)

- из группы антидепрессантов: Maprotilini (75 мг/сут), Mianserini (от 75 до 90 мг/сут), Agomelatini (50 мг/сут)

За время, проведенное в стационаре, незначительно улучшился фон настроения, который, однако, остается сниженным на протяжении всего дня, стал чуть менее апатичным, раздражительным. В полном объеме сохраняются выраженные нарушения мышления, жалобы

астенического и ипохондрического характера, патологические телесные сенсации. При этом объективно астеническая симптоматика уменьшилась: стал более активным, выносливым к различного рода нагрузкам, однако эффект терапии отрицает.

Во время пребывания в стационаре был направлен на МСЭК, по заключению которой была установлена 2 группа инвалидности сроком на 1 год. Рекомендованная поддерживающая терапия при выписке: Asenapini 20 мг/сут, Chlorprothixeni 200 мг н/н, Agomelatini 50 мг н/н, Viprideni 5 мг/сут.

Клинический разбор:

Приведенное клиническое наблюдение содержит клинические характеристики астении в структуре сверхценной ипохондрии при ипохондрической шизофрении.

Физическая слабость, в отличие от предыдущих 2 клинических случаев, представлена редуцированно. Собственно слабость ограничивается неопределенным ощущением тотальной мышечной вялости и выступает в ряду изменений общего мышечного тонуса, перемежаясь с чувством мышечного напряжения. При этом физическая слабость не воспринимается как наиболее значимое проявление болезни и лишь упоминается среди прочих, «второстепенных» по мнению пациента, симптомов.

В свою очередь явления психической слабости, напротив, занимают доминирующее положение в сознании пациента и становятся предметом «ипохондрической рефлексии». Основными жалобами пациента становятся ощущение непродуктивности мышления, неполноты усвоения информации («отупение»), трудности концентрации внимания. При этом мыслительные процессы как бы приобретают физические характеристики: так, пациент отмечает тугоподвижность мыслительных процессов, «отяжеление» мыслей. Истощаемость, в отличие от пациентов других групп, проявляется

преимущественно в ситуациях интеллектуальных нагрузок, в рассматриваемом случае - при возобновлении учебных нагрузок (неоднократные попытки обучения в ВУЗе с последующими отчислениями). При этом признаки интеллектуальной истощаемости дополняются локализованными в области головы сенестопатиями, выступающими как физические воплощения умственной перегрузки: вычурные болевые ощущения в голове и глазных яблоках при попытке сконцентрировать внимание, осмыслить прочитанное (каждая новая мысль порождает боль). Проявления умственной истощаемости дополняются гиперестезией в восприятии звуков, света, повышенной раздражительностью.

Значимых корреляций между явлениями слабости и истощаемости в данном примере также, как и у прочих пациентов этой и других групп, не обнаруживается. Отличительной особенностью служит преимущественное положение истощаемости, в отношении которой столь яркие проявления психической слабости носят подчиненный характер.

Преморбидно у больного можно выделить истерические личностные черты (демонстративность, капризность, стремление быть в центре внимания). Манифестация заболевания произошла в возрасте 10 лет, по типу патохарактерологического сдвига, что характерно для пациентов этой группы. Личностные изменения у пациента, наряду с соответствующим аномальным поведением, занимают особое место. С момента заболевания отчетливо проявляются шизоидные (ограничение контактов с окружающими, утрата прежних увлечений – так, пациент с этого времени более не смог адаптироваться ни в одном коллективе, завести близких контактов с кем-либо) и паранойяльные черты (односторонний интерес техникой, достигающий сверхценного уровня). К 13 годам выражены стали черты эмоционального дефицита с

равнодушным отношением к близким, отсутствием переживанием семейных потерь.

Со временем (14 лет) присоединилась астеническая симптоматика.

К 20 годам, на фоне патохарактерологических изменений и прогрессирующей истощаемости (усиление расстройств мышления при умственной нагрузке), формируется симптомокомплекс сверхценной ипохондрии, центральное место в котором занимает астеня. Пациент все больше фиксируется на собственных интеллектуальных функциях, в ущерб привычной активности и интересам, а также и собственному здоровью. Подробно инспектирует и оценивает собственные интеллектуальные функции и связанные с их реализацией ощущения, настойчиво изучает доступную медицинскую и околomedическую информацию, формирует собственные паралогичные и нелепые представления генеза страдания, разрабатывает собственные методы лечения, частично совмещая их с рекомендациями врачей. В то же время прослеживается пренебрежительное отношение к актуальным соматическим заболеваниям (калькулезный холецистит), симптомы которого прошли практически не замечены, не соблюдались рекомендации врачей относительно дальнейшего поддерживающего лечения.

При этом выявляется отличительная особенность астенической симптоматики в данной группе: заявления пациента о падении умственной продуктивности, интеллектуальной несостоятельности, умственной истощаемости контрастируют с относительно высокой активностью и упорством в достижении основной цели – борьбы с «умственной астенией».

Наследственность пациента отягощена по линии отца: отчетливые признаки расстройства личности паранойяльного круга у бабки, лечение

отца в ПБ в юношеском возрасте с отчетливыми патохарактерологическими изменениями в дальнейшем.

Эмоциональные изменения, объединяясь с астено-ипохондрической симптоматикой, формируют потребительски-рентное поведение.

Сочетание астенической и сверхценной ипохондрической симптоматики, нарастание негативных изменений, явления эмоционального и когнитивного дефицита позволяют сформулировать диагноз таким образом: Шизофрения ипохондрическая с явлениями астении (F20.80).