

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕФЕКТА У БОЛЬНЫХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.**

Колчев С.А., Литвинцев С.В.

Кафедра социальной психиатрии и медицинской психологии

*ФГУ "Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов. ФМБА",
Большой Сампсониевский проспект, д. 11 литер А, тел. 7-812-251-93-33,
pnd7@zdrav.spb.ru*

Резюме: проведены исследования закономерностей развития специфического шизофренического дефекта у пациентов с параноидной шизофренией в сочетании с алкоголизмом. Показано, что употребление алкоголя больными с параноидной шизофренией приводит к снижению продуктивной симптоматики. Проведенные в параллельных группах исследования аутопсийного материала позволили выявить различную электронномикроскопическую картину в зависимости от тяжести и длительности патологического процесса.

Ключевые слова: шизофрения параноидная, синдром зависимости от алкоголя, шизофренический дефект, электронная микроскопия, нейроны, шкала позитивных и негативных симптомов шизофрении.

**SCHIZOPHRENIC DEFECT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN
COMBINATION WITH ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME.**

Sergey Kolchev, Sergey Litvintsev

*Department of Social Psychiatry and Psychology FGU "St. Petersburg Institute of Postgraduate
Medical experts"*

Summary: Investigation of the laws of development of a specific defect in schizophrenic patients with paranoid schizophrenia in combination with alcohol. It is shown that alcohol patients with paranoid schizophrenia leads to a decrease in productive symptoms. Conducted in

parallel groups study of autopsy material revealed a different picture of the electron microscope, depending on the severity and duration of the disease process.

Keywords: schizophrenia, paranoid syndrome, alcohol dependence, schizophrenia defect, electron microscopy, neyrotsity, the scale of positive and negative symptoms of schizophrenia.

Ведение. В литературе представлено значительное количество работ, касающихся особенностей клинических проявлений шизофренического процесса при его сочетании с синдромом зависимости от алкоголя [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Не вызывает значительных сомнений факт в целом негативного влияния на социальную адаптацию пациентов такого сочетания, однако его механизмы остаются во многом неизученными. [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Цель работы. Изучить особенности проявления шизофренического дефекта у пациентов, страдающих параноидной шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя, в сопоставлении с морфологическими изменениями в коре головного мозга лиц, страдающих сходной патологией, выявленных при исследовании аутопсийного материала.

Методика.

Исследование проводилось на базе клинических отделений Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской психоневрологический диспансер №7 (со стационаром)». Критериями отбора в исследуемую группу являлись: наличие клинически установленного и верифицированного диагноза параноидной шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, устойчивое состояние лекарственной ремиссии, отсутствие на момент обследования острой психотической симптоматики, грубого интеллектуально-мнестического снижения, симптомов злокачественного нейролептического синдрома, а также других клинических и психологических факторов, серьезно препятствующих продуктивному контакту и выполнению тестовых методик. Исследование было проведено на 28 больных параноидной шизофренией без коморбидной патологии (16 мужчин и 12 женщин) и 30 пациентах с коморбидной патологией (18 мужчин и 12 женщин). Все обследованные в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст составил $32 \pm 4,3$ лет).

Контрольные морфологические исследования выполнены при изучении аутопсийного материала лиц (12 человек), умерших в результате патологии, не связанной с заболеваниями центральной нервной системы и травматических повреждений ее структур. Возраст умерших составлял 24-50 лет.

Основным методом исследования больных был клинико-психопатологический. Данные клинической диагностики дополнялись результатами оценки выраженности негативных и позитивных симптомов у больных с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [16]. Кроме того оценивали «Общее клинической впечатление – уровень тяжести (CGI – S)» (Clinical Global Impressions Severity Scale). Данная шкала позволяла оценивать выраженность клинических проявлений заболевания в момент обследования пациента. В целях диагностики применялись диагностические рубрики МКБ-10. В целях выявления возможных когнитивных нарушений, в частности, возможной деменции использовалась шкала MMSE (Mini-mental State Examination).

Морфологические исследования были проведены на аутопсийном материале пациентов, страдавших шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя. Образцы ткани размером 2х2 мм из области передних отделов коры головного мозга умерших пациентов, страдавших психической патологией, фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида в течение 2 часов при температуре +4 С, затем постфиксировали в 2% растворе четырехоксида осмия в течение 1 часа. Далее материал проводили через спирты возрастающей концентрации (для удаления воды), заливали в смесь эпон и аралдита (смолы, необходимые для уплотнения кусочков), помещали в термостат при +54 С. Через одни сутки (время, необходимое для затвердения заливочной смолы) на ультрамикротоме LKB-V (Швеция) готовили ультратонкие срезы, которые контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, после чего просматривали и фотографировали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM 100CX (Япония). Контролем служил секционный материал, взятый от людей, в анамнезе которых отсутствовали психические и неврологические заболевания.

Результаты обследования больных, страдающих шизофренией без коморбидной патологии представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты обследования больных, страдающих параноидной шизофренией без коморбидной патологии.

Показатель	Мужчины n=16	Женщины n=12	p
Шкала общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S), средний балл $\pm$ ст. отклонение	3,4 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,6	p<0,01
Шкала позитивных симптомов PANSS, средняя сумма баллов $\pm$ ст. отклонение	18,4 $\pm$ 3,1	20,1 $\pm$ 2,8	p<0,05
Шкала негативных симптомов PANSS, средняя сумма баллов $\pm$ ст. отклонение	19,7 $\pm$ 3,4	20,5 $\pm$ 2,8	p<0,01
Шкала общей психопатологии PANSS, средняя сумма баллов $\pm$ ст. отклонение	35,2 $\pm$ 4,4	37,5 $\pm$ 5,1	p<0,01
Средняя длительность заболевания (годы $\pm$ ст. отклонение)	6,5 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,5	p<0,05

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что общий показатель тяжести клинических проявлений основного заболевания у мужчин и женщин не имел достоверных различий и в основном соответствовал наличию симптомов болезни с минимальным уровнем сложности исполнения социальных функций, либо критериям, характеризующимся заметными, но умеренными функциональными нарушениями. Симптомы шизофрении у данной категории больных характеризовались в основном структурными расстройствами мышления в виде трудностей в целенаправленном мышлении, склонности к побочным ассоциациям, в особенности в состоянии психоэмоционального напряжения. Отмечались так же расстройства мышления по содержанию в виде наличия более или менее сформированных идей отношения, которые влияли на их поведенческие реакции. Психиатрическое интервьюирование выявляло у

45% мужчин и 65 % женщин нереалистические или преувеличенные идеи преследования, соответствующие 4 – 5 баллам Р6 шкалы позитивных симптомов шизофрении. Негативные симптомы у данной группы пациентов характеризовались, прежде всего, уплощением аффекта и эмоциональной отстраненностью, что наблюдалось в той или иной степени выраженности у всех обследованных нами пациентов. У всех обследованных нами пациентов присутствовали признаки нарушения абстрактно-символического мышления в виде трудностей классификации и обобщения. У 60 % мужчин и 70 % женщин отмечались выраженные трудности интерпретации пословиц и поговорок со склонностью отвлекаться на функциональные аспекты и основные признаки предметов.

Результаты обследования больных шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя представлены в таблице 2. Средняя продолжительность заболевания у данной группы пациентов не имела достоверных различий с длительностью болезни у больных, страдающих параноидной шизофренией без данной коморбидной патологии. Оценка уровня тяжести заболевания выявила наличие психопатологических признаков, что соответствовало 3-4 баллам шкалы CGI-S. Результаты оценки негативных симптомов выявили ухудшение показателей у мужчин по пунктам N3 и N4 шкалы PANSS в виде утраты сочувствия и сопереживания, выраженного снижения интереса к социальному взаимодействию (табл.1). У женщин особо обращало на себя внимание нарушение процессов абстрактно-символического мышления, проявляющегося в трудностях классификации и обобщения.

Таблица 1.

Результаты обследования больных, страдающих параноидной шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя.

Показатель	Мужчины n=18	Женщины n=12	p
Шкала общего клинического впечатления – тяжесть (CGI-S), средний балл ± ст. отклонение	3,5 ± 0,9	3,8 ± 0,7	p<0,01
Шкала позитивных симптомов PANSS, средняя сумма баллов ± ст. отклонение	15,4 ± 3,0	17,1 ± 2,9	p<0,01
Шкала негативных симптомов PANSS, средняя сумма баллов ± ст. отклонение	24,7 ± 3,5	23,6 ± 2,9	p<0,01
Шкала общей психопатологии	42,2 ± 4,4	44,5 ± 5,1	p<0,01

PANSS, средняя сумма баллов $\pm$ ст. отклонение			
Средняя длительность заболевания (годы $\pm$ ст. отклонение)	$5,2 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,5$	$p < 0,01$
Мини-исследование состояния умственной деятельности MMSE, средняя сумма баллов $\pm$ ст. отклонение	$26,5 \pm 3,6$	$25,2 \pm 3,5$	$\pm 3,5$

У больных, страдающих параноидной шизофренией, сочетающейся с синдромом зависимости от алкоголя отмечались многочисленные жалобы соматического характера. При этом пациенты жаловались на многочисленные нарушения со стороны внутренних органов, в особенности женщины, которые выражали убежденность в наличии у них соматических заболеваний и требовали дополнительного обследования и лечения. У мужчин из этой группы пациентов на первый план выходило выраженное напряжение, проявляющееся в нервозности, частой смене позы в момент беседы. Отмеченные явления сочетались с вегетативными нарушениями в виде потливости, гиперемии верхних конечностей, мелком интенционном треморе.

Следует также отметить, что у больных параноидной шизофренией, сочетающейся с синдромом зависимости от алкоголя, отмечались ограничение концентрации внимания в виде повышенной отвлекаемости, нарушение осознания собственного психического состояния и жизненной ситуации. Также такие пациенты строили нереальные долгосрочные планы, не осознавая наличия у них тяжелой коморбидной патологии. У больных этой группы имели место выраженные волевые нарушения, приводящие к расстройствам поведения и асоциальным действиям.

Проведенные электронномикроскопические исследования мозга пациентов, страдавших шизофренией выявили различный характер ультраструктурных изменений. При этом реактивные изменения нейронов головного мозга, наблюдаемые в условиях патологии можно было подразделить на три группы:

- реактивные изменения слабой степени выраженности (встречавшиеся у умерших пациентов, страдавших параноидной шизофренией, не употреблявших алкоголь и не имевших признаков дистрофических изменений во внутренних органах;

- нарушения структуры средней степени выраженности, отмечавшиеся у лиц, страдавших шизофренией с коморбидной зависимостью от алкоголя;
- грубые (резко выраженные) реактивные изменения у лиц, страдавших шизофренией, алкоголизмом и имевших выраженные дистрофические изменения во внутренних органах.

По данным литературных источников (ссылки) принято считать, что слабые реактивные изменения являются обратимыми, т.е. строение нервной клетки может нормализоваться через определенное время (ссылка). При этом выраженные реактивные изменения нейронов, напротив, являются необратимыми, приводящими к гибели нервной клетки. «Судьба» же клеток, характеризующихся нарушениями структуры средней степени тяжести, может быть двоякой – либо их структура нормализуется, либо нарушения строения будут нарастать и завершаться смертью клетки, что подтверждено результатами проведенных нами гистологических исследований.

У пациентов, страдавших параноидной шизофренией без коморбидной патологии, отмечались реактивные изменения слабой степени выраженности в виде следующих морфологических картин. Первая из них – просветление матрикса митохондрий, частичное (локальное) разрушение крист, появление миелоноподобных структур в составе митохондриального матрикса.

Реактивные изменения нейроцитов коры головного мозга у пациентов, страдавших шизофренией в сочетании с алкоголизмом и без выраженных дистрофических изменений в органах характеризовались следующими электронномикроскопическими проявлениями. В ряде случаев наблюдалось резкое расширение перинуклеарного пространства, увеличение в ядре доли гетерохроматина (электронноплотных неактивных участков хромосом, т.е., не участвующих в синтезе белков) (рис. 1). Другим показателем являлась вакуолизация хромосом (образование в их матриксе крупных светлых пузырей) (рис. 2).

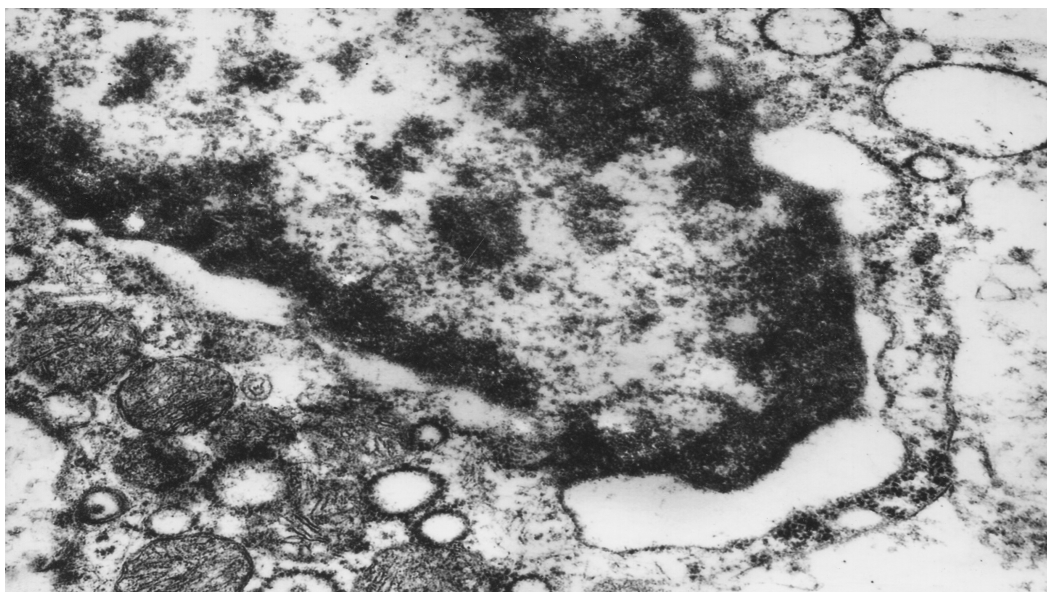


Рис. 1. Расширение перинуклеарного пространства, увеличение доли гетерохроматина в ядре нервной клетки. Ув. 13000.

Параллельно происходила вакуолизация структур нейропиля.

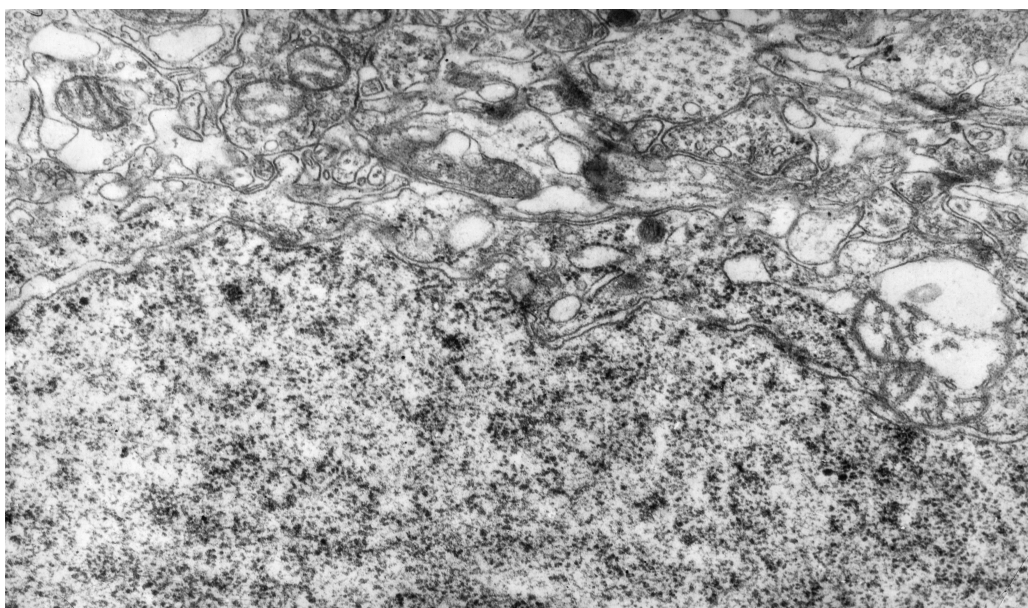


Рис. 2. Вакуолированная митохондрия в цитоплазме реактивно измененного нейрона. Ув. 8300

Выраженные реактивные изменения ультраструктуры нейронов проявлялись в гибели митохондрий, которая сопровождалась разрушением их стенки. Данные изменения наблюдались в аутопсийном материале умерших пациентов, страдавших шизофренией в

сочетании с синдромом зависимости от алкоголя и имевших при этом выраженные дистрофические изменения во внутренних органах. Параллельно с этим происходила маргинация хроматина в ядре (образование темных участков хроматина, обладающих крайне высокой электронной плотностью и расположенных преимущественно по периферии ядра).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить особенности изменений психических функций, связанных с нарушениями высшей нервной деятельности у пациентов, страдающих параноидной шизофренией в сочетании с сопутствующей алкогольной патологией. Анализ исследованных показателей и клинических проявлений позволил сделать ряд заключений:

1. Употребление алкоголя у больных, страдающих параноидной шизофренией, приводит к снижению выраженности продуктивной симптоматики, однако степень выраженности структурно-метаболических нарушений в нейронах коры головного мозга у них более выражена, чем у лиц, страдающих шизофренией без коморбидной патологии.
2. У больных параноидной шизофренией с коморбидной патологией при наличии шизофренического дефекта показатели степени выраженности негативной симптоматики достоверно выше, чем у лиц, страдающих шизофренией без синдрома зависимости от алкоголя, что может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии на состояние коры головного мозга такого сочетания.
3. Наличие синдрома зависимости от алкоголя у лиц, страдающих параноидной шизофренией, приводит к нарастанию когнитивного дефицита, о чем свидетельствуют результаты исследований по шкале MMSE.

Список использованной литературы:

1. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // Am. J. Psychiatry – 1996, Vol.153, P.321-330
2. Малков К.Д., Паничева Е.В. Особенности синдромальной динамики шизотипического расстройства, сочетанного с алкоголизмом // Вопр. наркологии. – 1999 - № 4. – С. 23-29.

3. Чирко В.В. Алкогольная и наркоманическая зависимость у больных эндогенными психозами. – М.: Медпрактика – М., 2002. – 168 с.
4. Mohamed S., Bondi M.W., Kasckow J.W., Golshan S., Jeste D.V. Neurocognitive functioning in dually diagnosed middle aged and elderly patients with alcoholism and schizophrenia // Int. J. Geriatr. Psychiatry, - 2006, Vol. 21(8), P.711-718
5. Бузик О.Ж., Агибалова Т.В. Коморбидные расстройства у больных с зависимостью от алкоголя // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2008 - № 3 - С. 79-86.
6. Гофман А.Г. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение) / А.Г.Гофман, К.Д.Малков, И.В.Шлемина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008 - Т.10, № 3. - С. 23-27.
7. Owen R.R., Fischer E.P., Booth B.M., Cuffel B.J. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia // Psychiatr. Serv., - 1996, Vol. 47(8), P. 853-858.
8. Nixon S.J., Hallford H.G., Tivis R.D. Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients // Psychiatry Res. – 1996, Vol.64(1), P.35-45.
9. Rosenberg S.D., Goodman L.A., Osher F.C., Swartz M.S., Essock S.M., Butterfield M.I., Constantine N.T., Wolford G.L., Salyers M.P. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness // Am. J. Public Health – 2001, Vol. 91(1), P.31-37.
10. Ziedonis D., Nickou C. Substance abuse in patients with schizophrenia. // Schizophrenia and comorbid conditions / Hwang M.Y., Bermanzohn P.C. -American Psychiatric Press, Inc., - 2001, P.187 - 221
11. Goldstein G., Allen D.N., Sanders R.D. Sensory-perceptual dysfunction in patients with schizophrenia and comorbid alcoholism // J.Clin.Exp. Neuropsychol., - 2002, Vol. 24, P.1010-1016
12. Nazzaro D.M. Neuropsychological differences between patients diagnosed with schizophrenia and comorbid schizophrenia and alcohol dependence // Dissertation Abstr. Int. B. Sci. Eng. – 2002, P.63-65

13. Liraud F., Verdoux H. Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorder // *Encephale* – 2002, Vol. 28(2), P.160-168.
14. Potvin S., Briand C., Prouteau A., Bouchard R.H., Lipp O., Lalonde P., Nicole L., Lesage A., Stip E. CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients // *Brain. Cogn.* – 2005, Vol. 59(1), P.38-42
15. Brunette M.F., Noordsy D.L., Green A.I. Co-occurring substance use and other psychiatric disorders // *The American Psychiatric Publishing textbook of schizophrenia / Eds. Lieberman J.A., Stroup T.S., Perkins D.O. – Am. Psych. Publishing, Inc., - 2006, P. 223- 244*
16. Allen D.N., Goldstein G., Aldarondo F. Neurocognitive dysfunction in patients diagnosed with schizophrenia and alcoholism // *Neuropsychology* – 1999, Vol. 13 (1), P. 62-68.