

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ**

На правах рукописи

ОРЛОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ (ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ,
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

14.03.03 – патологическая физиология

14.01.06 – психиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор **С.Б. БОЛЕВИЧ**

доктор медицинских наук, профессор **В.Л. МАЛЫГИН**

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Характеристика пациентов	31
2.2 Методы исследования	42
2.3. Методы статистической обработки.....	49
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ШИЗОФРЕНИИ НА ПЕРВЫЕ СУТКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ	51
3.1 Свободнорадикальные процессы у больных шизофренией в сравнении с нормой	51
3.2 Особенности СРП у больных шизофренией в зависимости от преобладающего синдрома	53
3.3 Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от характера течения шизофрении	57
3.4 Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от длительности заболевания.....	60
3.5. Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики	67
3.6 Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от возраста	72
Глава IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРП И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ШИЗОФРЕНИИ В ПЕРИОД ПРЕБЫВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРЕ	75
4.1 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от характера госпитализации	81
4.2 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от ведущего синдрома шизофрении	87
4.3 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от типа течения шизофрении	91

4.4 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от длительности заболевания	96
Глава V. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ..	105
5.1 Влияние антиоксидантной терапии на динамику свободнорадикальных процессов и клиническую картину у больных шизофренией.....	105
5.2 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от проводимого лечения типичными и атипичными нейролептиками.	111
Глава VI. ОЦЕНКА КАТАМНЕЗА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	131
ВЫВОДЫ	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

Список сокращений

АО – антиоксидантная терапия

АПА – антиперекисная активность плазмы

АТФ – аденозинтрифосфат

АФА – активные формы азота

АФК – активные формы кислорода

ГАФКЛ - генерация активных форм кислорода лейкоцитами

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

МАО – моноаминоксидаза

МДА – малоновый диальдегид

НАДФН - восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат

ПИХЛб – показатель интенсивности хемилюминесценции лимфоцитов базальный

ПИХЛс - показатель интенсивности хемилюминесценции лимфоцитов стимулированный

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СРП – свободнорадикальные процессы

ЦНС – центральная нервная система

ЯК – янтарная кислота

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale – Краткая психиатрическая рейтинговая шкала

GSH – glutathione – глутатион

GSSH - концентрация восстановленного глутатиона

NF- κ B - nuclear factor kappa B – ядерный фактор каппа β

NO - nitrogen oxide – оксид азота

PANSS – Positive and Negative Symptoms Scale – Шкала продуктивной и негативной симптоматики

TBARS - thiobarbituric acid reactive substance – реактивные субстанции тиобарбитуровой кислоты

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения - тяжелое инвалидизирующее психическое заболевание, распространенность которого в мире составляет около 1%, при этом ежегодная заболеваемость по данным ряда авторов достигает 40 случаев на 100000 населения [12, 37, 112, 174, 259]. Несмотря на активное изучение шизофрении и внедрение новых лекарственных препаратов, исход заболевания остается неудовлетворительным у преобладающего числа пациентов [230], что обуславливает необходимость подробного патофизиологического изучения патогенеза данного заболевания. Однако точный нейрохимический механизм и патофизиологические процессы, лежащие в основе возникновения шизофрении, до сих пор остаются невыясненными.

В последние годы в научной литературе прогрессивно увеличивается количество исследований, доказывающих значимую универсальную роль свободнорадикальных процессов (СРП) в патогенезе различных заболеваний [13, 57, 65, 69, 118, 156, 188, 204, 218]. Ряд авторов предполагают важную роль разбалансировки СРП, что в клинике принято называть оксидантным стрессом, в развитии и течении шизофрении [62, 123, 211, 216, 237].

Оксидантный стресс возникает вследствие дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем. Активные формы кислорода (АФК), к которым относятся свободные радикалы (супероксид ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильный радикал (ОН $\cdot$)) и пероксид водорода (H_2O_2) постоянно образуются *in vivo*, преимущественно в результате окислительного фосфорилирования в матриксе митохондрий [148]. В организме человека существует собственная система антиоксидантов, которая ферментативным и неферментативным путями элиминирует АФК, поддерживая баланс окисления и восстановления в клетках [200, 206]. При недостаточной скорости элиминации свободных радикалов в организме возникает оксидантный стресс, в результате которого происходит разрушение различных молекул, включая ДНК, белки и липиды. Учитывая важную роль свободнорадикальных процессов в

предположительных механизмах развития шизофрении, в ходе различных исследований проводилась оценка уровня реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты (TBARS), оксида азота (NO) и активности антиоксидантных систем у данной категории больных, однако полученные результаты противоречивы. В ходе некоторых исследований обнаруживается значительное увеличение уровня маркеров оксидантного стресса, в ходе других отмечается значительное снижение, в то время как отдельные исследования демонстрируют отсутствие изменений уровня указанных маркеров при шизофрении [77, 123, 152, 237], при этом молекулярные и генетические исследования указывают на участие нарушений окислительно-восстановительных процессов в патофизиологии шизофрении [196].

Изучение фундаментальных механизмов нарушений СРП у больных шизофренией, определяет актуальность данного исследования, которое позволит повысить эффективность медицинской помощи и профилактики шизофрении.

Цель исследования: выявление закономерностей свободнорадикальных процессов у больных шизофренией с различной длительностью, тяжестью и клинико-психопатологическими особенностями для изучения их роли в течении шизофрении и разработки стратегий коррекции.

Задачи:

1. Оценка выраженности различных этапов свободнорадикальных процессов у больных шизофренией в стадии обострения.
2. Изучение особенностей свободнорадикальных процессов у больных с различной тяжестью, длительностью и клинико-психопатологическими характеристиками шизофрении.
3. Определение взаимосвязи между уровнем активности различных параметров свободнорадикальных процессов и степенью выраженности психопатологической симптоматики, характером течения и длительностью шизофрении.

4. Проведение сравнительного анализа динамики течения свободнорадикальных процессов и клинической картины у больных шизофренией в состоянии обострения заболевания и на этапе становления ремиссии при проводимых в стационаре лечебных мероприятиях.
5. Изучение влияния терапии нейролептиками и антиоксидантами на госпитальном этапе на частоту повторных госпитализаций у больных шизофренией в катamnестическом периоде длительностью до 3-х лет.

Впервые проведен количественный, качественный и корреляционный анализ параметров СРП у больных шизофренией различной тяжести, длительности заболевания и характера течения, что дало возможность обосновать их роль в патогенезе шизофрении.

Впервые показана возможность использования таких маркеров СРП как базальный и стимулированный зимозаном показатель интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов, малоновый диальдегид (МДА) и антиперекисная активность плазмы (АПА) в качестве вспомогательных диагностических тестов для оценки тяжести течения и прогноза шизофрении.

Проведен анализ взаимосвязи показателей СРП с детальной оценкой клинической симптоматики по общепринятым шкалам PANSS и BPRS, что позволило установить закономерности течения оксидантного стресса при шизофрении. Впервые проведен сравнительный анализ результатов лечения больных шизофренией различной степени тяжести и длительности заболевания при получении ими различных схем фармакотерапии. Выявлены изменения динамики показателей СРП на фоне проводимой терапии типичными и атипичными нейролептиками. Установлено влияние антиоксидантной (АО) терапии на динамику психопатологической симптоматики, СРП, эффективность лечения у больных шизофренией, что позволило улучшить результаты лечения.

Практическая значимость исследования заключается в разработке нового подхода к роли СРП в патогенезе шизофрении. Доказано, что в основе расстройств СРП лежат нарушения как кислородных, так и перекисно-липидных составляющих свободнорадикального гомеостаза на фоне роста защитного маркера АПА, определяющие степень тяжести шизофрении. Полученные данные дали возможность разработать патогенетически обоснованные рекомендации дифференцированной терапии пациентов с шизофренией, что позволяет оптимизировать психофармакотерапию, проводимую при обострении заболевания, и улучшить результаты лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Обострение течения шизофрении сопровождается определенными изменениями свободнорадикальных процессов. Дисбаланс СРП пропорционален длительности заболевания и степени выраженности психопатологической симптоматики при шизофрении.
2. Высокий уровень маркеров деструкции клеточных мембран (МДА) и образования АФК лейкоцитами (ПИХЛс) коррелирует с выраженностью клинической симптоматики шизофрении.
3. Дисбаланс СРП усиливается пропорционально степени выраженности психопатологической симптоматики, что проявляется значимым снижением ПИХЛб и интенсификацией ПИХЛс на фоне незначительных изменений перекисно-липидного этапа СРП и роста АПА; характеризуется повышением маркеров деструкции клеточных мембран (МДА) в период от 1 года до 10 лет с момента установления диагноза, демонстрируя высокую интенсивность перекисно-липидного повреждения, и не зависит от возраста больных и типа течения шизофрении.
4. На фоне лечения нейролептиками отмечается положительная динамика психического состояния, которая сопровождающаяся нормализацией показателей СРП, что указывает на максимальную интенсивность свободнорадикального повреждения на фоне обострения шизофрении.

5. Назначение антиоксидантной терапии в составе комплексной стандартной терапии шизофрении сопровождается нормализацией показателей СРП и улучшением результатов лечения.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены в практику работы отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В. А. Гиляровского, Филиал №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Центральная клиническая психиатрическая больница».

Апробация работы

Материалы диссертации доложены 29 января 2015 года на объединенной научной конференции кафедр патологии человека ИПО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, патофизиологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, неврологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, психологического консультирования, психокоррекции и психотерапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников ГКБ №15 им. О.М. Филатова г. Москвы, сотрудников ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ г. Москвы.

Материалы диссертации доложены на 4-ой австралийской конференции «Когнитивная нейробиология» (Австралия, Мельбурн, 2013), 7-м Международном конгрессе по патофизиологии (Марокко, Рабат, 2014).

Личное участие автора в получении научных результатов

В проведенной работе вклад автора заключается в постановке целей и задач исследования, отборе и лечении пациентов, проведении оценки

показателей окислительного стресса, анализе, обобщении и обсуждении результатов, написании научных публикаций, докладов и выводов. Автор самостоятельно наблюдал в динамике пациентов, включенных в диссертационную работу, заполнял индивидуальные регистрационные карты, создал электронную базу данных, провел большую аналитическую работу, изучая научную медицинскую литературу, анализируя состояние проблемы свободнорадикальных процессов при шизофрении. Статистическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования и их оформление, формулировка научных положений проведены лично автором.

Работа выполнена на кафедре патологии человека ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, в ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ г. Москвы.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ; из них 3 работы опубликованы в центральной печати в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 6 глав, посвященных результатам исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 48 таблицами. Библиографический указатель включает 259 источников, в том числе, 69 работ отечественных и 190 работы иностранных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Шизофрения – тяжелое хроническое и потенциально инвалидизирующее заболевание, характеризующееся широким спектром симптомов, включающих в себя эмоциональную, аффективную, поведенческую сферы, а также затрагивающих восприятие, мышление, речь и двигательную активность [1].

Описание симптоматики шизофрении регулярно встречается в научных и литературных описаниях в течение последних двухсот лет [85; 150]. Несмотря на то, что отдельные описания случаев, похожих на шизофрению, датируются несколькими тысячами лет [113, 138], легко узнаваемые описания шизофрении встречаются в целом значительно реже, чем описания других психиатрических или неврологических заболеваний [115]. В то же время достаточно равномерное распределение заболеваемости шизофренией в мире, с учетом стойких генетических предпосылок в возникновении заболевания [99], противоречит имевшему место предположению некоторых авторов о том, что шизофрения представляет собой относительно «новое» заболевание [128, 233].

Ни один из симптомов не является строго специфичным и присутствующим при каждом случае заболевания, однако некоторые являются более характерными для шизофрении [8; 38; 56; 61; 64; 228]. К таким симптомам относятся нарушения восприятия, такие как галлюцинации, часто представленные слуховыми или зрительными, реже нарушениями других сфер восприятия, а также бредовые идеи, которые часто носят персекуторный характер, но возможны также идеи величия, нигилистические и некоторые другие бредовые идеи [54]. В целом, характерные для данного заболевания симптомы, такие как нарушения мышления, восприятия, дезорганизация поведения и/или речи относятся к продуктивной симптоматике. С другой стороны, симптомы, характеризующие утрату нормальной функции, такие как обеднение или

уплощение аффекта, бедность мышления и речи, социальная отгороженность и потеря мотивации рассматриваются как негативные симптомы [33; 36; 59].

Диагноз шизофрении в настоящее время устанавливают на основании критериев, изложенных в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, издание IV (DSM-IV), составленном Американской психиатрической ассоциацией или Международной классификации болезней, 10 пересмотр (МКБ-10), изданной ВОЗ [68]. За исключением различий по продолжительности существования симптомов для установления диагноза шизофрении, 6 месяцев в случае DSM-IV и 1 месяц для МКБ-10, обе классификации имеют много общего и требуют для установления диагноза шизофрении наличия симптомов из списка, включающего бред, галлюцинации, дезорганизацию речи, нарушения поведения, кататонические симптомы, а также негативные симптомы, включающие обеднение аффекта и речи, нарушения волевого компонента деятельности [41, 42]. В целом, диагностика шизофрении требует определенных клинических навыков, так как патогномоничные симптомы фактически отсутствуют, а лабораторных исследований, способствующих установлению диагноза, в настоящее время не разработано [46].

1.2 Эпидемиология шизофрении

Распространенность шизофрении

По результатам исследований распространенность шизофрении вариабельна [6; 7; 209; 234]. В ходе единственного глобального исследования ВОЗ, в ходе которого были получены прямые данные по заболеваемости шизофренией [213; 137], ежегодная заболеваемость шизофренией составляет 16-40 случаев на 100000 населения в год при использовании широких критериев диагностики [246] и 7-14 на 100000 населения в год при использовании узких критериев [243].

В ходе систематического обзора, проведенного Saha с соавт. (2005), включавшего 1721 показатель распространенности на основании 188

исследований, проведенных в 46 странах мира, медиана и 10-90% квантили для заболеваемости в определенный момент времени, заболеваемости в определенный период времени и заболеваемости в течение жизни составили 4,6 (1,0-10,0), 3,3 (1,3-8,2) и 4,0 (1,6-12,1) на 1000 человек, соответственно. В ходе того же обзора при проведении анализа на основе экономического уровня стран, вошедших в исследование, средняя распространенность шизофрении и 10-90% квантили составила 1,64 (0,22-6,46) на 1000 человек [210]. Средняя распространенность в развивающихся странах была значительно ниже, чем распространенность в развитых странах, составившая 7,67 (1,54-12,0) на 1000 населения. В то же время авторы предостерегают от непосредственной интерпретации полученных результатов при использовании единственного экономического показателя для оценки сложной и многомерной концепции. Результаты нескольких исследований в развивающихся странах продемонстрировали широкую вариабельность результатов [136, 141, 143, 219, 240].

По данным Л.М. Шмаоновой и Ю.И. Либермана (1982) [67], а также Ю.Б.Белоусова с соавт. (2007г.) [10], в РФ заболеваемость шизофренией составляет 0,08 (на 1000 населения) в возрасте до 14 лет; 0,5 - в группе от 15 до 19 лет и 4,28 в возрасте 20–39 лет. Пик заболеваемости шизофренией приходится на лиц в возрасте 40-59 лет и составляет 5,42 пациента на 1000 населения. В возрасте старше 60 лет распространенность снижается до 2,62 на 1000 населения [34].

Заболеваемость шизофренией

В ходе систематического обзора, проведенного J. McGrath с соавт. (2004), включавшего 161 исследование из 33 стран и охватывающее 35 лет, медиана заболеваемости шизофренией составила 15,2 (10-90% квантили 7,7-43,0) на 100000 населения [168]. В ходе другого исследования, основанного на 167 отдельных показателях заболеваемости из 52 исследований, в которых страны были разделены по уровню валового внутреннего продукта на душу населения, медиана заболеваемости для развитых стран составила 20,0 (10-

90% квантили 0,4-35,0), в развитых странах – 16,0 (8,0-48,0), причем статистически значимых различий обнаружено не было [210]. В то же время следует отметить, что показатели для развивающихся стран были получены по результатам всего 4 исследований, по сравнению с 42 исследованиями, проведенными в развитых странах.

Показатели общей заболеваемости шизофренией в РФ в 1999 году составляли 354,6, а в 2008г. – 338,4 (на 100 тыс. населения) [23].

В 2008 г. наибольший показатель общей заболеваемости шизофренией отмечен в Центральном - 422,1 на 100 тыс. населения; Северо-Западном - 345,2 на 100 тыс. населения; Уральском - 321,8 на 100 тыс. населения; Сибирском - 326,4 на 100 тыс. населения Федеральных округах. Низкий показатель отмечен в Южном - 267,3 на 100 тыс. населения и Дальневосточном - 300,6 на 100 тыс. населения Федеральных округах [7].

Заболеваемость шизофренией в Бурятии составила 17,0% и 5,4 % в 1991 и 2005 гг. соответственно [50].

Исход шизофрении

Одним из вопросов, вызвавших значительные споры в научном сообществе, явилось обнаружение лучшего течения и исхода шизофрении в развивающихся странах, по сравнению с развитыми странами [82; 132; 136; 171; 213; 214]. В то же время результаты более современных исследований ставят под сомнение этот длительно существовавшее мнение [97]. Так, к ходе исследования, проведенного в Эфиопии в течение 5 лет, не менее чем 45% больных демонстрировали наличие симптомов в течение всего периода исследования, а исход был неблагоприятным у значительной доли обследованных [230].

1.3. Этиология шизофрении

Результаты современных исследований подтверждают и проясняют длительно существующее предположение о связи между урбанизацией и заболеваемостью шизофренией [117]. Многие десятилетия велись споры о том, означает ли это, что проживание в городах способствует возникновению

шизофрении, или же лица, страдающие шизофренией, мигрируют в городские условия. В настоящее время эту взаимосвязь приписывают феномену «социального дрейфа», так как в городах пациенты с шизофренией находят более дешевые условия проживания с определенной степенью анонимности [110]. Несмотря на полученные подтверждения теории «социального дрейфа», современные правильно спланированные исследования продолжают обнаруживать подтверждение связи рождения и воспитания до 15 лет в городских условиях и повышенного риска возникновения шизофрении [155; 145; 175]. Обнаруженная дозозависимая связь между степенью урбанизации и риском шизофрении свидетельствует в пользу наличия определенного фактора, связанного с проживанием в городе и способствующего возникновению заболевания [191]. В качестве факторов-кандидатов различные исследователи предлагают повышенную распространенность злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) в городских условиях, уровень социального стресса, пренатальное и перинатальное состояние здоровья, бедность, воздействие токсинов и загрязняющих факторов, различные инфекционные заболевания, а также дефицит витамина D.

Начиная с того момента как О. Odegaard (1932) впервые зарегистрировал более высокую заболеваемость шизофренией среди норвежцев [182], переселившихся в штат Миннесота, по сравнению с заболеваемостью в Норвегии, несколько исследователей подтвердили наличие связи между миграцией и повышением риска развития шизофрении [82; 162]. Мета-анализ 19 исследований, опубликованных в период с 1977 по 2003 год, указал на миграцию в личном или семейном анамнезе в качестве значимого фактора риска развития шизофрении [93]. Относительный риск развития шизофрении составил 2,7 для первого поколения иммигрантов и 4,5 для иммигрантов во втором поколении. Одним из основных факторов, связанных с повышенной вероятностью развития психоза у иммигрантов

считают социальные сложности, связанные со статусом иммигранта, включая социальную изоляцию, проявления расизма и др. [88; 98].

Вероятность развития шизофрении в течение жизни составляет 0,3-2,0%, в среднем около 0,7% [210]. Результаты современных исследований указывают на то, что риск развития заболевания у мужчин в 1,4 раза выше, чем у женщин [72; 168], причем при применении более жестких диагностических критериев отмечается увеличение этого соотношения [76].

1.4. Патофизиологические характеристики оксидантного стресса

Последние четыре десятилетия ознаменовались значительным расширением объема знаний об основных молекулярных механизмах, лежащих в основе оксидантного стресса. Наиболее удивительным является тот факт, что функциональный генетический анализ выявил молекулярные механизмы, которые являются консервативными у дрожжей, нематод, мух и млекопитающих. Анализ этих модельных систем позволяет предположить, что механизмы окисления-восстановления являются не фиксированными, а обратимыми. Сходным образом, когнитивные нарушения, связанные с дисбалансом образования и утилизации активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) также вариабельны и модифицируемы [92; 140]. Современные исследования включают эти механизмы в контроль патологических процессов, что говорит о возможности участия нарушенной регуляции фундаментальных механизмов оксидантного стресса в патогенезе шизофрении и расстройств шизофренического спектра [11;15;95;108;178;245].

Оксидантный стресс возникает, если у клеточных механизмов антиоксидантной защиты нарушается способность уравнивать и контролировать экзогенные АФК и АФА, которые образуются в результате нормального окислительного метаболизма, или в результате прооксидантного воздействия факторов окружающей среды [78; 146]. Связь между оксидантным стрессом и патологическим процессом в основе

заболевания может быть объяснена с помощью физиологического феномена, часто называемого "кислородным парадоксом" [103]. Данная концепция подразумевает, что кислород играет противоположные роли: с одной стороны, он необходим для жизни, с другой стороны, является токсическим веществом [18; 103; 146]. Вредоносное воздействие кислорода напрямую связано с тем, что атомарный кислород представляет собой свободный радикал, а молекулярный кислород является бирадикалом [19; 103]. Бирадикальные свойства кислорода приводят к тому, что его полное восстановление до молекулы воды как конечного этапа электрон-транспортной цепи требует наличия 4-х электронов. Последовательная отдача этих электронов кислороду может приводить к образованию АФК в качестве промежуточных продуктов, кроме того, "утечка электронов" также может вносить вклад в их образование [122; 173]. Наиболее важными АФК у человека являются пероксид водорода (H_2O_2), супероксидрадикал ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильный радикал ($OH^{\cdot}$). К активным формам азота относятся оксид азота (NO) и пероксинитрит ($ONOO^{\cdot}$).

В живых организмах функционирует несколько защитных механизмов, уравнивающих образования АФК и АФА, включающих ферментативные и неферментативные пути [181].

В связи с тем, что окислительно-восстановительное состояние клетки участвует в регуляции различных факторов транскрипции/активации, для нормального физиологического функционирования организма необходимо поддержание определенного соотношения АФК/АФА [227]. Ядерный фактор kB , например, становится более транскрипционноактивным в ответ на усиление разрушения IkB , антагониста ядерного фактора kB , под воздействием АФК [129]. Таким образом, АФК могут играть важную роль в воспалении. В то же время избыточное количество АФК может оказывать разрушающее действие, включая модификацию макромолекул, таких как нуклеиновые кислоты, белки и липиды [146]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является хорошо изученным последствием воздействия АФК,

приводящим к повреждению клеточной мембраны, а также мембран внутриклеточных органелл [17]. Кроме того, АФК могут вносить вклад в мутагенез ДНК, включая разрывы нитей ДНК, окисление пуриновых остатков, перекрестное сшивание ДНК, а другие изменения структуры хроматина под воздействием АФК могут оказывать значительное влияние на экспрессию генов (т.е. эпигенетические изменения) [147]. Модификация белков под воздействием АФК/АФА может приводить к денатурации и потере функции белка. Сходным образом, избыток АФК/АФА может вызывать инактивацию важных ферментов и индуцировать клеточную смерть посредством активации каскадов киназ и каспаз [116; 215].

Головной мозг особенно подвержен повреждению оксидантного стресса [169; 207], учитывая наличие небольшого количества антиоксидантных систем и высокое содержание различных ионов металлов (например, цинка, марганца, железа и меди), которые могут являться катализаторами в реакции образования АФК/АФА. Более 20% кислорода, поступающего в организм, потребляет головной мозг [78]. Высокий уровень потребления энергии, получаемой в ходе окисления глюкозы, наряду с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот на фоне относительно невысокого уровня антиоксидантных систем делают мозг уязвимым для оксидантного повреждения, по сравнению с другими органами [75; 111].

Антиоксидантные системы, функционирующие в организме

Потенциальное токсическое действие АФК/АФА в головном мозге уравнивается различными антиоксидантами, которые помогают защитить головной мозг от окислительного повреждения несколькими путями, которые включают: (1) удаление АФК/АФА [187], (2) подавление образования АФК/АФА и (3) связывание ионов металлов, необходимых в качестве катализаторов для реакции образования АФК/АФА. Глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза являются известными

внутриклеточными антиоксидантными ферментами. Глутатионпероксидаза превращает пероксиды и гидроксильные радикалы в нетоксичные формы, часто с одновременным окислением восстановленного глутатиона (GSH) в окисленную форму - глутатиондисульфид (GSSG), в свою очередь глутатионредуктаза вновь трансформирует GSSG в GSH. В клеточных механизмах защиты от оксидантного стресса также участвуют другие ферменты и пути. Следует отметить, что каталаза и супероксиддисмутаза действуя совместно с глутатионпероксидазой, составляют основную защиту от супероксидрадикала, являясь главной антиоксидантной системой [104; 111]. Кроме того, глутатион-S-трансфераза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа участвуют в детоксикации АФК, снижая уровень пероксида и поддерживая постоянное наличие метаболитических промежуточных соединений, таких как GSH и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH), необходимых для оптимального функционирования основных антиоксидантных ферментов [236]. Сходным образом, тиоредоксин и тиоредоксинредуктаза могут катализировать регенерацию многих антиоксидантных молекул, включая убихинон, липоевую кислоту и аскорбиновую кислоту (витамин С), также представляя собой важный антиоксидантный механизм. К другим значимым механизмам, защищающим организм от вызванного свободными радикалами окислительного и азотирующего стресса, относятся альфа-токоферол (витамин Е), билирубин, альбумин, мочевая кислота, ниацин, каротиноиды и флавоноиды [96; 181].

Ключевым антиоксидантом в биологических системах является NO, который представляет собой сигнальную молекулу, участвующую во многих физиологических и патологических процессах млекопитающих, может оказывать как положительное, так и вредоносное действие [177; 216]. Являясь свободным радикалом, NO обладает как антиоксидантными, так и прооксидантными свойствами. NO-радикал может как стимулировать окисление липидов, так и участвовать в реакциях защиты от оксидантов в мембране клеток [197]. Оксид азота быстро вступает в реакцию с

радикалами пероксила в качестве обрывающего цепь антиоксиданта. В то же время при отсутствии противодействия, свободный радикал NO может реагировать с супероксидрадикалом с образованием высокотоксичного пероксинитрита.

Связь периферических биомаркеров и окислительно-восстановительного равновесия в ЦНС

Информации об окислительных процессах в спинномозговой жидкости и головном мозге в настоящее время недостаточно. Следует подчеркнуть, что следы окислительного повреждения могут происходить из различных источников в организме, и, следовательно, показатели в периферических тканях не обязательно могут отражать состояние параметров окислительного стресса в головном мозге [172]. Учитывая размеры ЦНС по сравнению с другими компартментами тела человека, разумно предположить, что изменения уровней ферментов в головном мозге могут оказывать влияние на уровень ферментов в плазме крови [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Некоторые связанные с заболеванием аномалии эритроцитов могут отражать эквивалентные нарушения в нейронах, которые сложно оценивать в условиях *in vivo* [44; 55; 105; 106; 107; 124; 172; 250]. В связи с ее доступностью, мембрану эритроцитов часто называют «окном» в ЦНС. Результаты исследований демонстрируют, что нарушения, выявленные в мембране эритроцитов, также присутствуют в головном мозге пациентов с шизофренией [60, 79; 252]. Кроме того, при посмертном исследовании головного мозга пациентов с шизофренией обнаружены изменения метаболизма фосфолипидов. При проведении магнитно-резонансной спектроскопии с использованием ^{31}P для оценки метаболизма фосфолипидов *in vivo* P.C. Williamson с соавт. продемонстрировали наличие аномалий фосфолипидов мембраны при шизофрении, однако авторы не смогли доказать, что эти аномалии являются специфичными для шизофрении [243]. В то же время в ходе позднее проведенного магнитно-резонансного

исследования с ^{31}P при посмертном исследовании головного мозга пациентов с шизофренией не было обнаружено различий каких-либо подклассов фосфолипидов по сравнению с контрольной группой [190].

В головном мозге при шизофрении обнаруживается значительное снижение уровней GSH, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, по сравнению с пациентами из контрольной группы, что коррелирует с результатами измерения в периферических тканях [105; 106; 107; 124]. С другой стороны, существуют исследования, демонстрирующие при применении протонного магнитного резонанса незначительное снижение или даже увеличение концентрации GSH в головном мозге [165; 231; 244].

Существуют предположения, что периферические метаболиты оксида азота (NO) могут быть использованы в качестве маркеров ЦНС-зависимых изменений NO. При демиелинизирующих заболеваниях, включая рассеянный склероз, а также при воспалительных неврологических заболеваниях и у пациентов со СПИДом отмечалось повышение общего нитрита в сыворотке крови [250].

Помимо гипотезы о том, что оксидантный статус ЦНС может оказывать влияние на концентрацию периферических биомаркеров, следует подчеркнуть, что и обратная гипотеза может быть верной. В ходе исследования, проведенного N. Atyan с соавт. было продемонстрировано, что периферический оксидантный стресс может оказывать влияние на оксидантный статус ЦНС. На модели кролика было показано, что высокое содержание холестерина в пище приводило к повышению уровня малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, которое обнаруживало четкую корреляцию с увеличением показателей окисления белков в головном мозге [74].

В связи с гетерогенностью эмпирических данных, в настоящее время не существует явных доказательств значимости периферических биомаркеров в качестве показателей оксидантного статуса в центральной нервной системе. Можно сделать заключение, что результаты исследования

ЦНС (спинномозговой жидкости, посмертные исследования или исследования на животных) [124; 180; 223; 251] демонстрируют наличие, по крайней мере, корреляции с исследованиями биомаркеров эритроцитов, плазмы или полиморфно-ядерных лейкоцитов. Использование компонентов крови для оценки патологических процессов при шизофрении, связанных с окислительно-восстановительным состоянием, является обоснованным [194]. Периферические биомаркеры оксидантного повреждения также предположительно могут быть полезны в клинической практике для выявления пациентов, принадлежащих к группе риска развития различных симптомов шизофрении или нежелательных побочных явлений в ходе лечения нейролептиками (например, экстрапирамидный синдром) [183].

1.5 Особенности показателей оксидантного стресса в зависимости от характеристики течения заболевания

В связи с тем, что различия между продуктивными и негативными симптомами основаны преимущественно на поведенческих критериях, а у большинства пациентов обнаруживается сочетание продуктивной и негативной симптоматики, появление дополнительных физиологических и биохимических критериев представляет значительный интерес. Выявлено, что свойства эритроцитов, антиоксидантная активность, ферменты гидролиза липидов, фосфолипаза A2, фосфолипидный состав и жирные кислоты не только различаются у пациентов с преимущественно продуктивной или негативной симптоматикой, но и обнаруживают корреляцию с выраженностью симптомов и могут являться потенциальными биомаркерами [28; 194]. Повышение уровня МДА и снижение уровня ПНЖК выявляются у пациентов с негативными симптомами, что говорит о выраженном оксидантном повреждении в данной группе пациентов [29]. Кроме того, при наличии негативной симптоматики у пациентов обнаруживается повышение агрегации эритроцитов, образования O_2^- и уровня белка S100 B, а также снижение активности глутатионпероксидазы [114; 172; 186; 211]. В

исследовании O.L. Ben с соавт. (2008) продуктивная симптоматика коррелировала с повышением уровня супероксиддисмутазы [77].

Антиоксидантный статус и ПОЛ оценивались у пациентов с дезорганизованной, параноидной и резидуальной шизофренией (по DSM-IV) [24; 26; 30; 31; 32]. Выявлено, что общий антиоксидантный ответ был самым высоким при параноидной шизофрении [226]. Активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы была значительно ниже при параноидной и резидуальной шизофрении, повышение активности каталазы зарегистрировано во всех группах. Уровень супероксиддисмутазы был выше у пациентов с резидуальной шизофренией, по сравнению с пациентами с параноидной шизофренией [249]. Группа пациентов с резистентной к терапии шизофренией демонстрировала высокий уровень ПОЛ и нейронального повреждения, по сравнению с нерезистентными к лечению пациентами [170]. C.S. Gamma с соавт. (2008) исследовали влияние клинического течения шизофрении (по классификации DSM-IV) на показатели оксидантного стресса. Более высокий уровень TBARS был связан с более выраженными симптомами заболевания [121].

Несмотря на наличие определенных эмпирических данных, подтверждающих, что оксидантный статус обнаруживает корреляцию с симптомами шизофрении, четкой взаимосвязи, позволяющей различать различные типы шизофрении по уровню биомаркеров, не обнаружено, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения данной гипотезы.

Патофизиологические предпосылки участия оксидантного стресса в развитии шизофрении

Предполагается, что патофизиология шизофрении связана с оксидантным повреждением [16; 20; 192; 164]. Оксидантный стресс играет значительную роль в патогенезе заболевания, хотя может и не являться основной причиной возникновения данной патологии.

Предложены различные механизмы участия оксидантного стресса в развитии шизофрении. Одним из наиболее вероятных источников активных форм кислорода является метаболизм дофамина [160]. Дофамин обладает дигидрохинолоновой структурой и при физиологических условиях может подвергаться неферментативному окислению под воздействием молекулярного кислорода с образованием пероксида водорода и о-хинона [86; 126; 131]. Неферментативное окисление катехоламинов и ПНЖК, в сочетании с дефицитом активности антиоксидантных систем головного мозга, может приводить к повышению ПОЛ, что может оказывать влияние на текучесть, целостность и проницаемость мембран [164].

Окислительное дезаминирование дофамина под воздействием моноаминоксидазы (МАО) также может приводить к образованию пероксида водорода и 3,4-дигидрогидроксифенилацетальдегида [149]. Следовательно, как аутоокисление, так и связанный с МАО метаболизм дофамина приводят к образованию перекиси водорода, соединения, которое в присутствии ионов двухвалентного железа легко подвергается восстановлению в реакции Фентона, с образованием гидроксил-радикала. Гидроксил-радикал может вызывать серьезные повреждения в живых клетках [158; 167]. В связи с высоким содержанием железа в головном мозге, аутоокисление дофамина, вероятно, является преобладающим источником повышения концентрации пероксида водорода [86; 131]. Оксидантный стресс, связанный с повышением уровня дофамина, может приводить к усилению передачи сигнала по глутаматергическому пути стриатума, приводя к поздним необратимым повреждениям ЦНС [235].

Существуют также данные о возможной роли NO в патофизиологии шизофрении. NO представляет собой газообразный нейротрансмиттер, которые тесно связан с дофаминергической и серотонинергической системами. Кроме того, NO может взаимодействовать с молекулой O_2^- с образованием пероксинитрита [63]. Эта молекула может действовать в качестве нейротоксина, связываясь с тиоловыми группами белков, а также

разлагаясь с образованием высокореактивного гидроксилрадикала [81; 130; 224; 202; 229; 254].

Электрон-транспортная цепь митохондрий

Электрон-транспортная цепь митохондрий является важным источником АФК. Митохондрии превращают энергию в аденозинтрифосфат (АТФ) путем переноса протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану. Поток электронов в электрон-транспортной цепи регулируется многими факторами. Последний этап процесса заключается в переносе электрона на молекулу кислорода. В норме, кислород подвергается восстановлению с образованием воды. Однако в некоторых случаях кислород преждевременно и не полностью восстанавливается с образованием O_2^- [126]. Ингибирование комплексов I, III и IV цепи переноса электронов вызывает массивное образование активных форм кислорода, существуют данные об аномалиях функционирования электрон-транспортной цепи митохондрий, как на животных моделях, так и у пациентов с шизофренией [94; 120; 196; 205], что свидетельствует в пользу участия оксидантного стресса в патогенезе заболевания [16].

Генетические факторы

С появлением новых технологий генетических исследований анализ генетических предпосылок в развитии шизофрении перешел на новый уровень [47; 225]. Генетический вклад в развитие шизофрении подтверждается результатами различных исследований [2; 3; 5; 21; 232; 238; 220]. Существуют данные о том, что нарушение способности организма синтезировать GSH вследствие определенных генетических полиморфизмов является фактором, предрасполагающим к развитию шизофрении [27; 125]. Сообщается о снижении уровней GSH на 27% в спинномозговой жидкости и на 52% в префронтальной коре у пациентов с шизофренией, ранее не получавших лечения [107]. M. Terpstra с соавт. и D. Matsuzawa с соавт. обнаружили снижение уровня GSH в головном мозге, который не являлся

значимым [165; 231]. S.J. Wood с соавт. провели исследование пациентов с первым психотическим приступом с помощью магнитно-резонансной спектроскопии. По сравнению с контрольной группой выявлено повышение концентрации GSH в височной доле на 22%. Авторы предположили, что расхождения с ранее опубликованными результатами может быть связано с различными стадиями болезненного процесса [244].

В выборке больных шизофренией из Японии была обнаружена положительная связь между шизофренией и функциональным полиморфизмом гена марганцевой супероксиддисмутазы. Наблюдалась значимая положительная корреляция между общим баллом по шкале аномальных непроизвольных движений (AIMS) и активностью марганцевой супероксиддисмутазы, что указывает на роль генов, связанных с оксидантным стрессом, в патогенезе поздней дискинезии [133]. S. Mukherjee с соавт. обнаружили у ранее не получавших лечения пациентов с первым эпизодом шизофрении значительно более низкую активность супероксиддисмутазы по сравнению со здоровыми обследуемыми, различий по активности глутатионпероксидазы и каталазы обнаружено не было [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. В ходе другого исследования пациентов с первым эпизодом шизофрении было обнаружено значительное снижение уровня супероксиддисмутазы, повышение уровня каталазы при отсутствии изменения активности глутатионпероксидазы [22; 114].

Терапия нейролептиками

Предполагается, что лечение типичным нейролептиком галоперидолом в 6 раз повышает уровень образования АФК в митохондриях. Пиридиниевый метаболит галоперидола может оказывать цитотоксическое действие, и потенциально связан с возникновением вызванных препаратом экстрапирамидных симптомов и нарушений со стороны сердца [135; 203]. После лечения классическими нейролептиками, по-видимому, значительно возрастает уровень ПОЛ [35; 45; 151]. Кроме того, обнаружено, что атипичные нейролептики способны улучшать оксидантный статус, повышая

уровень антиоксидантов и снижая уровень маркеров оксидантного повреждения, в частности, TBARS [114; 242]. В настоящее время не решен вопрос о том, связано ли это с прямым действием препаратов на антиоксидантные ферменты и ПОЛ, или же влияние опосредовано через изменение скорости образования гидроксил-радикала и O_2^- [101; 144]. По-видимому, существует различие между типичными нейролептиками в отношении образования АФК при длительном лечении. При назначении атипичных нейролептиков не было выявлено изменения уровня образования продуктов ПОЛ в течение до 90 дней при исследовании на крысах. Однако в дальнейшем их назначение приводило к значительному повышению ПОЛ при применении клозапина, зипрасидона, рисперидона, но не оланзапина [193]. Обнаружено, что клозапин вызывает экспрессию проапоптотических генов и генов оксидантного стресса в нейтрофилах пациентов шизофренией [119]. Некоторые авторы указывают на то, что изменения активности антиоксидантных ферментов и уровней биомаркеров оксидантного повреждения не зависят от антипсихотической терапии и могут отражать патофизиологические процессы, свойственные непосредственно заболеванию. В ходе исследований не обнаружено влияния продолжительности заболевания, пола или дозы в хлорпромазиновом эквиваленте на показатели оксидантного стресса.

Терапевтические стратегии профилактики и уменьшения оксидантного стресса

Эндогенные антиоксидантные защитные системы не всегда успешно справляются со своими задачами. Вредоносное действие АФК при шизофрении потенциально может облегчаться их инактивацией путем приема антиоксидантов и незаменимых жирных кислот с пищей [159]. В ходе исследований при шизофрении наиболее часто используемыми антиоксидантами являются витамин С и витамин Е [179]. Кроме того, в рамках исследований оценивалось добавление к терапии других

антиоксидантов, таких как рутин [84], гинкго билоба [73; 256], мелатонин [161; 184], гидрокситирозол [255] и некоторые другие препараты [39; 51; 52].

Наиболее широко исследованным растительным препаратом при шизофрении является гинкго билоба, однако многие исследования характеризовались низкой статистической мощностью и методологическими недостатками. В ходе двух мета-анализов [199; 222] было продемонстрировано, что лечение гинкго билоба приводит к умеренному улучшению общей симптоматики и негативных симптомов шизофрении.

В связи с тем, что существуют доказательства снижения концентрации GSH в спинномозговой жидкости и префронтальной коре пациентов с шизофренией [106; 125; 154; 165; 244], а цистеин является скоростью-ограничивающим предшественником для синтеза GSH, было сделано предположение о возможности лечебного применения N-ацетилцистеина [109] для восстановления уровня GSH. В ходе недавно проведенного рандомизированного многоцентрового исследования, включавшего 84 обследуемых, было продемонстрировано положительное влияние N-ацетилцистеина на общий балл по шкале PANSS и балл по негативной подшкале PANSS. Кроме того, лечение N-ацетилцистеином было связано со снижением выраженности акатизии. Значимого влияния на подшкалу продуктивных симптомов PANSS обнаружено не было [80].

В связи с тем, что употребление с пищей ПНЖК оказывает влияние на состав мембран нейронов, добавление ПНЖК в пищу, в частности, омега-3 и омега-6 ненасыщенных жирных кислот, может обеспечить восстановление поврежденных мембранных структур [166; 212]. Обзор влияния добавления в рацион больных шизофренией ПНЖК, проведенный Joy S. с соавт., позволяет заключить, что препараты ПНЖК могут приводить к улучшению психического состояния и снижению выраженности двигательных нарушений. Преимущественно эффект связан с омега-3 ПНЖК, в связи с тем, что информация о применении омега-6 МНЖК сильно ограничена [139]. Имеющиеся исследования добавления к лечению витамина С и витамина Е

демонстрируют значимое улучшение по шкале BPRS и снижение общего балла по шкале дискинезии [102; 179], однако эти данные крайне ограничены.

В настоящее время широко используются препараты, являющиеся регуляторами энергетического обмена на основе янтарной кислоты (ЯК). ЯК содержится во всех тканях и органах организма и является продуктом 5-й и субстратом 6-й реакции цикла Кребса. Ее окисление контролируется ферментом сукцинатдегидрогеназой (СДГ). ЯК снижает в крови концентрацию таких веществ как лактат, пируват и цитрат, которые продуцируются и накапливаются на ранних стадиях гипоксии, т.к. ЯК выполняет каталитическую функцию. ЯК увеличивает потребление кислорода тканями, что приводит к улучшению тканевого дыхания, как за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, так и за счет воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, т. е. усиливает отдачу кислорода тканям [4].

Экзогенное поступление в организм ЯК активирует СДГ окисление, восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи митохондрий – цитохромоксидазы [4].

Одним из наиболее распространенных в клинической практике лекарственных препаратов, широко используемым на всех этапах оказания медицинской помощи при самых различных заболеваниях, является этилметилгидроксипиридина сукцинат (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, торговое название мексидол) [25, 49, 58].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является синтетическим антиоксидантом, эффективность которого показана в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях [9, 43, 48]. Препарат обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами, способствует активации энергетического метаболизма в митохондриях, улучшает выживаемость клеток в условиях гипоксии и в соответствии с

распоряжением правительства Российской Федерации №1938 от 11 ноября 2010 г. включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Однако исследований, посвященных влиянию включения терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом на течение шизофрении, в настоящее время не проводилось

1.6. Заключение

Таким образом, в настоящее время растет объем данных, демонстрирующих участие оксидантного стресса в патофизиологии шизофрении. Потенциальные механизмы включают генетическую предрасположенность, метаболизм катехоламинов, а также критическое окружение в ЦНС (глутамат, железо, склонные к окислению жирные кислоты). Лечение нейролептиками, особенно типичными нейролептиками, также вносит вклад в развитие оксидантного стресса.

Оксидантный стресс при шизофрении можно оценивать с использованием широкого спектра биомаркеров, однако в настоящее время не разработано специфических биомаркеров. Предполагается, что измерение показателей в крови может отражать оксидантный статус в ЦНС и может быть клинически использовано для выявления пациентов с высоким риском развития нежелательных побочных реакций. Существуют указания на то, что по уровню биомаркеров можно дифференцировать различные типы шизофрении, выраженность продуктивной и негативной симптоматики, что в будущем может позволить разработать методы диагностики и прогнозирования течения заболевания на основании оценки оксидантного стресса в крови пациентов. Также большое значение имеют попытки уменьшения оксидантного стресса и лекарственной экстрапирамидной симптоматики, повышения эффективности лечения путем добавления к традиционной терапии различных антиоксидантов.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре патологии человека ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Пациенты, включенные в исследование, проходили обследование и лечение на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева Департамента Здравоохранения города Москвы. Лабораторная оценка уровня маркеров СРП выполнялась на базе ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Исследование проводилось в период с 2011 по 2014 гг. включительно.

2.1 Характеристика пациентов

Проведено проспективное комплексное клинико-лабораторное исследование 112 мужчин в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст составил $35,86 \pm 10,86$ лет) с диагнозом шизофрения, установленным в соответствии с критериями МКБ-10, при наличии в течение более 1 месяца хотя бы одного симптома первого ранга:

- ✓ звучание собственных мыслей, ощущение их доступности для окружающих; взаимоисключающие, соматические и слуховые комментирующие или разговаривающие между собой галлюцинации;
- ✓ ощущение внешнего воздействия на мысли, чувства, побуждения, поступки;
- ✓ шперрунг (симптом остановки мыслей) и бредовое восприятие (чувственный бред).

или не менее двух симптомов второго ранга:

- ✓ большинство обманов восприятия (исключая комментирующие и антагонистические вербальные галлюцинации), либо наличие навязчивых сверхценных идей;
- ✓ разорванность речи, неологизмы;

- ✓ кататонические расстройства (застывание/восковая гибкость, возбуждение, негативизм, ступор, мутизм);
- ✓ растерянность, утрата интересов, бесцельность, поглощенность собственными переживаниями, социальный аутизм;
- ✓ бредовые озарения, депрессия или мания, эмоциональное обеднение и др.

Критериями включения в исследования являлись:

1. Возраст: от 18 до 64 лет включительно;
2. Пол: мужской;
3. Пациенты с достоверным диагнозом шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10;
4. Пациенты с параноидной формой шизофрении (F20.0), поступающие в стационар в связи с обострением заболевания;
5. Уровень обучения в школе: не менее 5 лет (до настоящего заболевания пациент умел читать, писать);
6. Наличие подписанного информированного согласия пациента или его прямого родственника на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

1. Несоответствие критериям включения;
2. Возраст больных менее 18 и более 65 лет;
3. Пациенты с сопутствующим хроническим алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией;
4. Пациенты с обострением хронических соматических заболеваний;
5. Пациенты, поступающие в стационар вне обострения (трудовая, военная и др. экспертизы);
7. Наличие у больных ВИЧ-инфекции, сифилиса, вирусных гепатитов, туберкулеза в анамнезе;
8. Отсутствие подписанного информированного согласия пациента или уполномоченного родственника на участие в исследовании.

Критерии вывода из исследования:

1. Отказ больного от участия в исследовании на любом этапе;

2. Нарушение протокола исследования;

3. Возникновение индивидуальных побочных явлений, осложнений или индивидуальной непереносимости препарата;

Пациенты мужского пола, вошедшие в исследование, проходили обследование и лечение в 4 и 21 отделениях ГБУЗ ПКБ№1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ. Длительность заболевания составила от 0 до 44 лет, в среднем $10,19 \pm 9,70$ лет. Среди обследованных больных 21 (18,8%) госпитализирован впервые, 91 (81,2%) – госпитализирован повторно (Рис. 1).

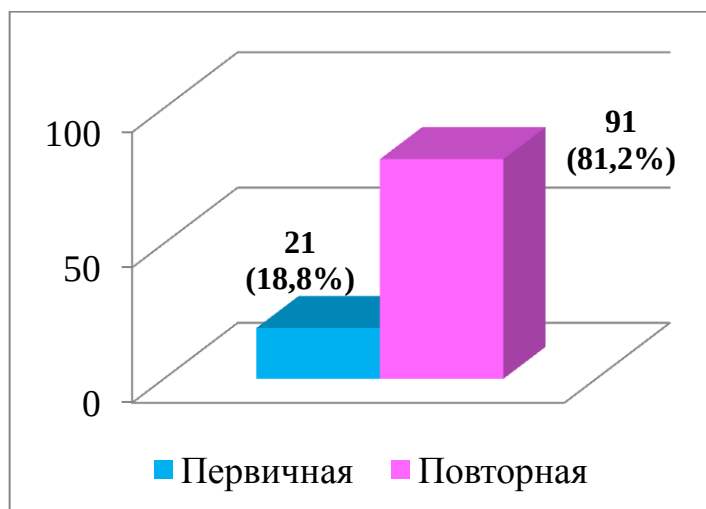


Рисунок 1. Характер госпитализации обследованных больных

Большинство пациентов (81,2%) как моложе, так и старше 40 лет были госпитализированы повторно, при этом среди пациентов моложе 40 лет доля первично госпитализированных в психиатрический стационар была в 4,85 раз больше, чем среди пациентов старше 40 лет ($p < 0,05$) (табл. 1), что отражает кривую заболеваемости шизофренией в зависимости от возраста.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и характеру госпитализации ($\chi^2=6,867$, $p=0,009$)

Возраст	Статистическая характеристика	Госпитализация		Итого
		Первичная	Повторная	
Моложе 40 лет	Частота	19	55	74
	% возраста	25,7%	74,3%	100%
	% от поступления	90,5%	60,4%	66,1%
	% от всех больных	17,0%	49,1%	66,1%
Старше 40 лет	Частота	2	36	38
	% возраста	5,3%	94,7%	100%

	% от поступления	9,5%	39,6%	33,9%
	% от всех больных	1,8%	32,1%	33,9%
<i>Итого</i>	Частота (%)	21 (18,8%)	91 (81,2%)	112 (100%)

Полученные данные о частоте первичных госпитализаций соответствуют общему характеру первичной заболеваемости шизофренией и хроническому характеру течения заболевания, со снижением вероятности первичного возникновения заболевания у лиц старше 30-35 лет ($r=0,322$; $p<0,001$).

Продолжительность заболевания менее 1 года зарегистрирована у 22 (19,6%) пациентов, от 1 до 10 лет – у 48 (42,9%) пациентов, более 10 лет – у 42 (37,5%) пациентов. (Рис. 2).

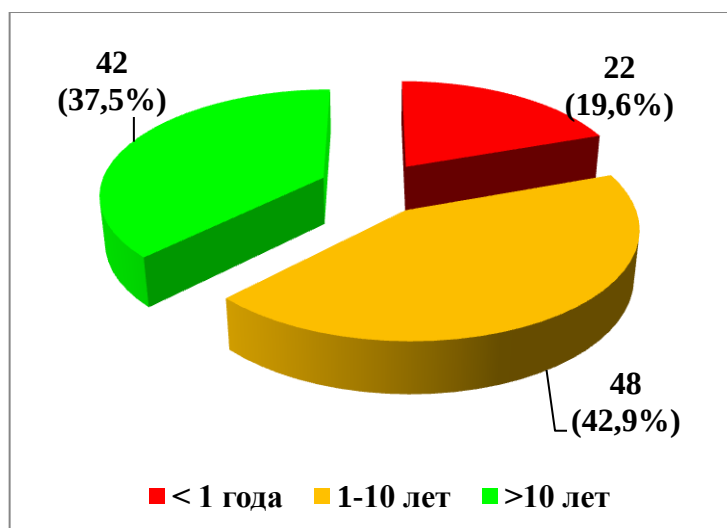


Рисунок 2. Распределение больных по продолжительности заболевания

Среди пациентов в возрасте до 40 лет чаще всего длительность заболевания составляла 1-10 лет, длительность заболевания до 1 года отмечена в 1,9 раза реже, а более 10 лет – в 2,8 раза ($p < 0,05$). У пациентов старше 40 лет чаще отмечалась длительность заболевания более 10 лет, тогда как диагноз шизофрении, установленный в период от 1 года до 10 лет, наблюдался в 3,1 раза реже, а менее 1 года – в 28,4 раз реже ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных по возрасту и длительности шизофрении
($\chi^2=33,487$, $p<0,001$)

Длительность заболевания	Статистическая характеристика	Возраст		<i>Итого</i>
		До 40 лет	После 40 лет	
До 1 года	Частота	21	1	22
	% от длительности	95,5%	4,5%	100%
	% от госпитализации	28,4%	2,6%	19,6%
	% от всех больных	18,8%	0,9%	19,6%
1-10 лет	Частота	39	9	48
	% от длительности	81,2%	18,8%	100%
	% от госпитализации	52,7%	23,7%	42,9%
	% от всех больных	34,8%	8,1%	42,9%
Больше 10 лет	Частота	14	28	42
	% от длительности	38,3%	66,7%	100%
	% от госпитализации	18,9%	73,7%	37,5%
	% от всех больных	12,5%	25,0%	37,%
<i>Итого</i>	Частота	74	38	112
	% от типа	66,1%	33,9%	100%

У обследуемых пациентов средний балл по шкале PANSS составил $107,6 \pm 20,7$ баллов (от 54 до 168 баллов), степень выраженности продуктивной симптоматики - $27,4 \pm 7,0$ баллов (от 13 до 44 баллов), степень выраженности негативной симптоматики - $27,2 \pm 7,9$ баллов (от 9 до 47 баллов), выраженность других психических симптомов - $53,1 \pm 10,2$ баллов (от 30 до 83 баллов).

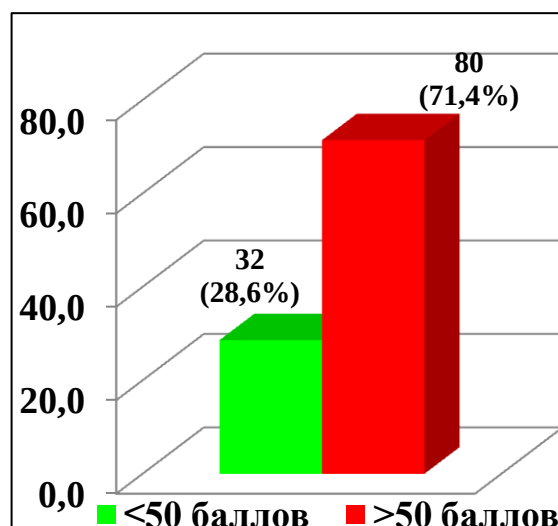
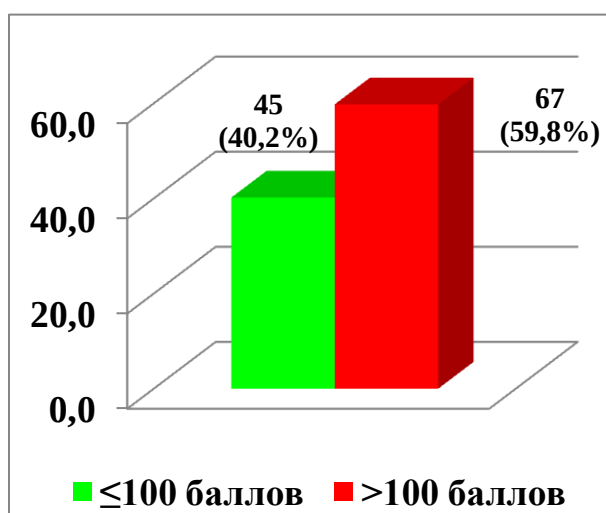
Для оценки тяжести психопатологической симптоматики обследуемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от общей суммы баллов по шкале PANSS ($\leq$ и $>$ 100 баллов). У более молодых пациентов (моложе 40 лет) степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS более 100 баллов наблюдалась в 1,85 раз чаще, чем небольшая выраженность ($PANSS \leq 100$ баллов) ($p < 0,05$), тогда как в группе пациентов старше 40 лет степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS более 100 баллов и 100 и менее баллов на момент поступления встречалась с одинаковой частотой. Кроме того, в группе пациентов моложе 40 лет в 1,3 раза чаще наблюдалась значительная

выраженность психопатологической симптоматики на момент поступления в соответствии с общим баллом по шкале PANSS, чем в группе старше 40 лет (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных по возрасту и степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS при поступлении ($\chi^2=2,308$, $p=0,130$)

Возраст	Статистическая характеристика	Шкала PANSS		Итого
		≤100 баллов	>100 баллов	
Моложе 40 лет	Частота	26	48	74
	% возраста	35,1%	64,9%	100%
	% от степени выраженности симптомо	57,8%	71,6%	66,1%
	% от всех больных	23,2%	42,9%	66,1%
Старше 40 лет	Частота	19	19	38
	% возраста	50,0%	50,0%	100%
	% от степени выраженности симптомов	42,2%	28,4%	33,9%
	% от всех больных	17,0%	17,0%	33,9%
<i>Итого</i>	Частота	45	67	112
	% от возраста	40,2%	59,8%	100%

При разделении пациентов на группы в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики на момент поступления по шкале BPRS выявлено, что значительная выраженность симптоматики (>50 баллов) на момент поступления наблюдается как в группе моложе, так и старше 40 лет в 2,5 и 2,46 раз чаще, чем небольшая выраженность психопатологической симптоматики (≤50 баллов), соответственно ($p<0,05$), что свидетельствует об остроте психического состояния на момент поступления в стационар у большинства больных (Рис. 3, табл. 4).



PANSS

BPRS

Рисунок 3. Выраженность психопатологической симптоматики на момент поступления по шкалам PANSS и BPRS

Таблица 4. Распределение больных по возрасту и выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS ($\chi^2=0,004$, $p=0,950$)

Возраст	Статистическая характеристика	Шкала BPRS		Итого
		≤50 баллов	>50 баллов	
Моложе 40 лет	Частота	21	53	74
	% возраста	28,4%	71,6%	100%
	% от степени выраженности симптомов	65,6%	66,2%	66,1%
	% от всех больных	18,8%	47,3%	66,1%
Старше 40 лет	Частота	11	27	38
	% возраста	28,9%	71,1%	100%
	% от степени выраженности симптомов	34,4%	33,8%	33,9%
	% от всех больных	9,8%	24,1%	33,9%
Итого	Частота	32	80	112
	% от возраста	28,6%	71,4%	100%

У пациентов, госпитализированных впервые, в 2,0 раза чаще отмечалась значительная выраженность психопатологической симптоматики по шкале PANSS ($p < 0,05$), тогда как при повторных госпитализациях выраженность симптоматики по шкале PANSS более 100 баллов встречалась лишь в 1,4 раз чаще ($p > 0,05$). В то же время при оценке выраженности

симптоматики по шкале BPRS оказалось, что как при первичной, так и повторной госпитализациях значимо чаще наблюдается значительно выраженная психопатологическая симптоматика ($BPRS > 50$ баллов), по сравнению с умеренно выраженной симптоматикой ($BPRS \leq 50$ баллов) в 2,0 и 2,6 раза соответственно ($p < 0,05$) (рис. 4).

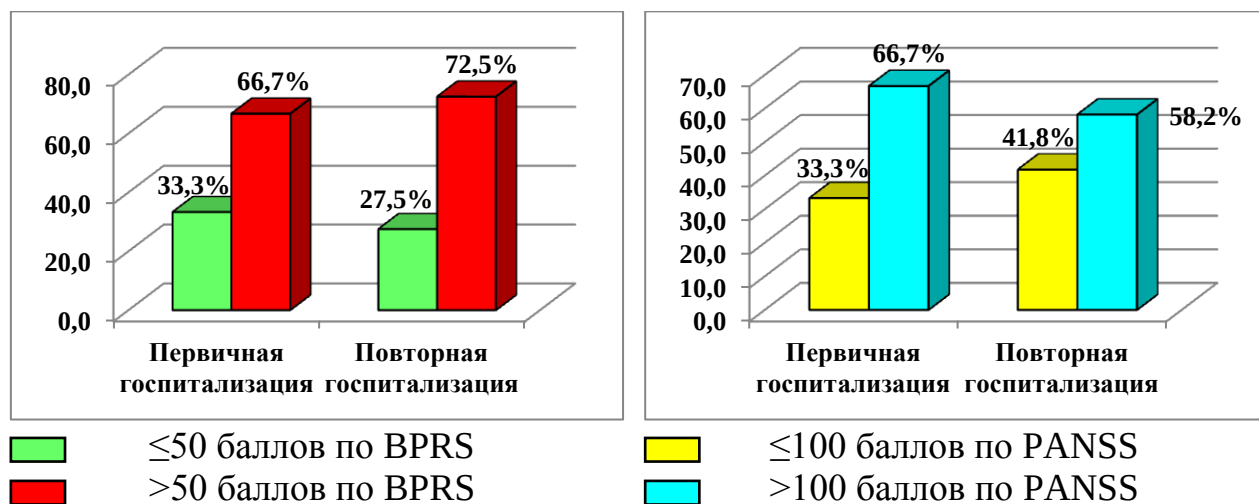


Рисунок 4. Степень выраженности психопатологической симптоматики у обследуемых больных по шкалам BPRS и PANSS при поступлении в зависимости от характера госпитализации

При поступлении у больных оценивался характер течения заболевания в соответствии с критериями, предложенными А.В. Снежневским, а также по результатам оценки катамнеза (при повторных госпитализациях). Для определения приступообразно-прогредиентной формы течения шизофрении нами использовались критерии, разработанные Институтом психиатрии АМН СССР А. В. Снежневским и Р. А. Наджаровым (1970); Пападопулосом Т. Ф. (1966); Шаманиной В. М. (1970); Концевым В. А. (1975). Для данного типа шизофрении характерно приступообразное течение, а также наличие полиморфной структуры приступов с очерченными аффективными и аффективно-кататоническими расстройствами наряду с симптомами паранойяльного типа, навязчивостями и изменениями личности, которые предшествуют появлению очерченных приступов и видоизменяются в течение болезни.

Диагноз параноидной непрерывнотекущей формы шизофрении устанавливали при отсутствии указаний на достижение качественной лекарственной ремиссии в межприступный период, стертости или отсутствии аффективных фаз и кататонических симптомов, неуклонного нарастания негативной симптоматики, отсутствии четко очерченных приступов заболевания.

У 71,4% пациентов (n=80) диагностирован приступообразно-прогредиентный тип течения шизофрении, у 28,6% (n=32) – непрерывный. При оценке типа течения шизофрении в зависимости от возраста было выявлено, что приступообразно-прогредиентный тип течения шизофрении встречался с одинаковой частотой, как и у лиц в возрасте до 40 лет, так и после 40 лет (табл. 5).

Таблица 5. Распределение больных по возрасту и типу течения шизофрении
($\chi^2=0,004$, $p=0,950$)

Возраст	Статистическая характеристика	Тип течения		Итого
		Приступообразно-прогредиентный	Непрерывный	
Моложе 40 лет	Частота	53	21	74
	% возраста	71,6%	28,4%	100%
	% от типа течения	66,2%	65,6%	66,1%
	% от всех больных	47,3%	18,8%	66,1%
Старше 40 лет	Частота	27	11	38
	% возраста	71,1%	28,9%	100%
	% от типа течения	33,8%	34,4%	33,9%
	% от всех больных	24,1%	9,8%	33,9%
Итого	Частота	80	32	112
	% от возраста	71,4%	28,6%	100%

При приступообразно-прогредиентном типе течения шизофрении у 32 (40,0%) пациентов наблюдалась умеренная выраженность психопатологической симптоматики по шкале PANSS (≤ 100 баллов), значительная выраженность симптоматики (PANSS > 100 баллов) наблюдалась в 1,5 раз чаще, у 48 (60,0%) больных ($p < 0,05$). При непрерывном типе течения заболевания выявлена сходная тенденция – выраженная психопатологическая симптоматика по шкале PANSS на момент

поступления выявлена в 1,5 раз чаще, чем умеренно выраженная ($p < 0,05$). При оценке выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS при приступообразно-прогредиентном типе течения шизофрении более выраженные симптомы встречаются в 2,3 раза чаще ($p < 0,05$), чем умеренно выраженные (56 (70,0%) и 24 (30,0%) пациентов, соответственно); при непрерывном типе течения выраженная психопатологическая симптоматика по шкале BPRS на момент поступления встречается в 3,0 раза чаще, чем умеренно выраженная ($p < 0,05$), что отражает остроту симптоматики на момент поступления (рис. 5).

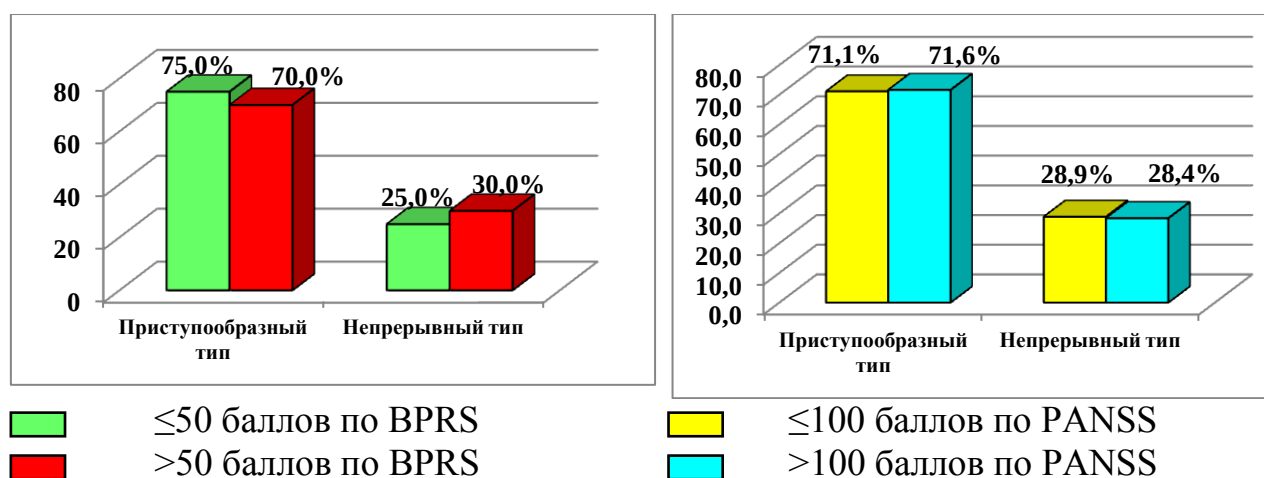


Рисунок 5. Выраженность психопатологической симптоматики обследуемых больных по шкалам BPRS и PANSS в зависимости от типа течения заболевания

У 41 (63,4%) обследованных больных преобладала бредовая симптоматика, у 7 пациентов (36,6%) отмечалась преимущественно галлюцинаторная симптоматика (Рис. 6).

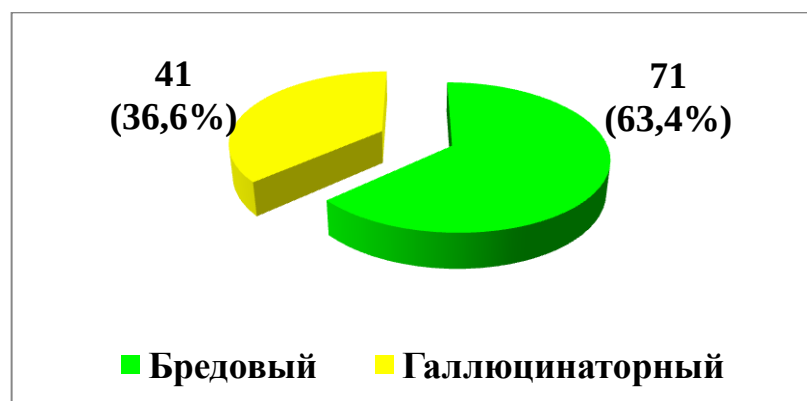


Рисунок 6. Преобладающий психопатологический синдром у обследованных больных

Обследование и лечение проводилось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при психических заболеваниях, лекарственная терапия назначалась в соответствии с общепринятой практикой в зависимости от показаний и данных о переносимости пациентами тех или иных препаратов. В первые сутки пребывания в стационаре пациенты получали назначения врача приемного отделения, в дальнейшем получали лечение, назначенное лечащим врачом. Пациенты получали как типичные нейролептики (галоперидол, трифтазин, этаперазин, аминазин в соответствующих дозах), так и атипичные нейролептики (рисперидон, оланзапин, клозапин, зуклопентиксол). При наличии показаний назначались антидепрессанты (амитриптилин, препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) и стабилизаторы настроения (карбамазепин, соли лития).

Кроме того, при включении в исследование пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы в зависимости от получения антиоксидантной терапии (оригинальный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, мексидол):

1). Группу сравнения составили 62 больных (55,4%), получавших стандартную терапию.

2). В основную группу вошли 50 больных (44,6%), получавших антиоксидант на основе янтарной кислоты этилметилгидроксипиридина сукцинат в составе стандартной терапии в дозе по 125 мг три раза в сутки перорально в течение 21 дня. При включении в исследование состав обеих групп был однороден (табл.6).

Таблица 6. Распределение больных исследуемых групп по возрасту, типу течения, длительности заболевания, выраженности клинической симптоматики

	Группа сравнения (n = 62)	Основная группа (n = 50)	p	Всего (n =112)
Возраст (лет):	37,3±1,4	34,1±1,5	0,124	35,85±1,1
Тип течения шизофрении 1. Приступообразно- прогредиентная	44 (71,0%)	36 (72,0%)	0,52	80 (71,4%)

2.Непрерывнотекущая	18 (29,0%)	14 (28,0%)	0,44	32 (28,6%)
1. галлюцинаторно-параноидный синдром	25 (40,3%)	16 (32,0%)	0,62	41 (36,6%)
2. аффективно-бредовый синдром	37 (59,6%)	34 (68,0%)	0,54	71 (63,4%)
Госпитализация				
-первичная	11 (17,7%)	10 (20,0%)	0,29	21 (18,8%)
-повторная	51 (82,3%)	40 (80,0%)	0,43	91 (81,3%)
Оценка степени тяжести по шкалам				
PANSS общий балл	107,34±2,99 104 89/119	107,98±2,38 104 95/112	0,273	107,62±1,96 104 93/121
BPRS	57,13±1,78 56 47/65	58,32±1,23 59 52/65	0,558	57,66±1,24 58 50/65
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).				

2.2 Методы исследования

Оценка состояния пациентов проводилась на основе комплекса клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования:

1. Изучение анамнеза и жалоб;
2. Оценка психического статуса;
3. Консультация дополнительных специалистов (терапевт, эндокринолог, окулист, невролог и т.д.);
4. Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, цветовой показатель, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ);
5. Клинический анализ мочи (плотность, реакция, количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание глюкозы и белка, осадок);
6. Биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, мочеви́на, креатинин, общий билирубин, прямой, либо непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, триглицериды, натрий, калий, кальций);
7. Оксидантный стресс (ПИХЛб, ПИХЛс, МДА, АПА);

8. Оценка выраженности психопатологической симптоматики по шкалам BPRS и PANSS.

Динамическая клинико-лабораторная оценка проводилась на 1, 7 и 21 сутки госпитализации. Кроме того, была оценена частота повторных госпитализаций в катamnестическом периоде, длительностью до 3-х лет.

Клиническое психиатрическое обследование

Клиническое психиатрическое обследование пациентов проводили при общении с пациентом, проводился сбор субъективного (от больного) и объективного (от родственников и архивных историй болезни) анамнеза.

Всем больным в течение исследования трижды (визит 1, 2 и 3) проводилась оценка психопатологической симптоматики по шкалам PANSS и BPRS (см. Приложения 1 и 2) одним исследователем.

Краткая оценочная психиатрическая шкала - Brief Psychiatric Rating Scale, была разработана Оверолл и Горхэм в 1962 году для оценки выраженности психопатологической симптоматики у больных шизофренией. Структурная валидность и клиническая ценность шкалы была подтверждена в результате проведенных в дальнейшем исследований. Структура шкалы представлена 18 пунктами, оценивающими один из типов психопатологической симптоматики. Каждый пункт оценивается специалистом по шкале от 1 до 7. Шкала BPRS широко используется в клинике и научных исследованиях для оценки эффективности проводимого лечения. Шкала BPRS также явилась основой для создания других психометрических шкал, включая PANSS [185].

Шкала продуктивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale) была разработана американскими исследователями С. Кэй, Л. Оплер и А. Фишбейн в 1986 году для стандартизированной, чувствительной и воспроизводимой при многократном повторении различными исследованиями оценки психопатологической симптоматики у больных шизофрений, в частности, для регистрации продуктивной и негативной симптоматики в соответствии с критериями Т. Кроу (1980) и Н.

Андреасен (1982). В настоящее время шкала широко признана и используется в различных исследованиях изучения действия нейролептиков и других методов лечения. Шкала PANSS содержит 7 признаков, оценивающих продуктивную симптоматику, 7 признаков, оценивающих негативную симптоматику, а также 16 признаков, позволяющих оценить другие психопатологические нарушения, объединяемые в группу общей психопатологической симптоматики [142].

Исследование свободнорадикальных процессов

Свободнорадикальные и перекисно-липидные процессы в ходе исследования оценивали в пробах гепаринизированной крови в течение 3 часов после забора пробы у пациента. Из цельной крови выделяли лейкомассу, чистую популяцию нейтрофилов. После окрашивания проводился дифференцированный подсчет лейкоцитов. После приготовления рабочей смеси зимозана и ее опсонизации оценивалась базальная и стимулированная зимозаном ГАФК лейкоцитами, а также проводилась оценка спонтанной и индуцированной перекисью водорода ХЛ вторичной плазмы с последующим определением величины антиперекисной активности плазмы. В плазме крови также проводилось спектрофотометрическое определение концентрации МДА.

Определение хемилюминесцентных показателей генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови.

В данном исследовании проводилось определение базального показателя ХЛ ГАФК фагоцитами в покое, т.е. вне фагоцитоза (ПИХЛб), а также показателя ХЛ ГАФК на фоне стимуляции фагоцитируемыми корпускулярными частицами, зимозаном (ПИХЛс). Определение показателей ХЛ выполнялось на лейкоцитах, способных продуцировать АФК, что способствует осуществлению функции уничтожения инородных объектов.

Для оценки показателей ГАФКЛ у больных из кубитальной вены натошак забирали 10-12 мл крови в заранее приготовленную стеклянную пробирку, содержащую 1,5 мл физиологического раствора с pH 7,35 и 0,5 мл раствора гепарина (концентрация раствора: 1 мл – 5000 ЕД). Лейкоцитарную массу выделяли по методу, предложенному А.Х. Коганом с соавт. После получения пробы крови пробирку помещали в холодильник при температуре 4° - 6° С и отстаивали в течение 1,5-2 часов. В результате удавалось получить 3 слоя: нижний слой, содержащий эритроциты, верхний слой плазмы и средний слой, содержащий лейкоциты. Слой лейкоцитов с небольшим количеством плазмы Пастеровской пипеткой переносили в чистую пробирку для центрифугирования при 1000 об/мин в течение 10 мин. После центрифугирования осадок в пробирке представлял собой лейкоцитарную массу, в состав которой входят гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), моноциты и лимфоциты. В случае примеси эритроцитов в полученной лейкомассе проводили осмоллизис путем добавления 6 мл дистиллированной воды с pH 7,35 в течение 10 секунд. Прекращения осмоллизиса добивались путем добавления 2 мл 3,6% раствора NaCl. Полученную взвесь подвергали повторному центрифугированию при 1000 об/мин в течение 5-8 мин. Полученный осадок из лейкоцитов подвергали ресуспендированию в 1 мл раствора, содержащего 0,9% физиологический раствор и фосфатно-щелочной буферный раствор (7,5 мл + 2,5 мл соответственно) с pH 7,35. В результате достигалось образование свободной от эритроцитов лейкомассы. В полученной лейкомассе обнаруживались лимфоциты и фагоциты (гранулоциты и моноциты). Наличие лимфоцитов не оказывало влияния на определяемые показатели ГАФКЛ базальной и стимулированной ХЛ, в связи с тем, что они практически не демонстрируют ХЛ в покое, а на фоне стимуляции корпускулярными частицами практически не фагоцитируют.

В полученной лейкомассе проводился дифференцированный подсчет лейкоцитов. В пробирку с 0,38% раствором уксусной кислоты добавляли 0,02

мл взвеси лейкоцитов и 1 каплю 1% раствора метиленового синего. Полученный раствор на 10-15 минут помещался на водяную баню (Т - 93-95°C). В дальнейшем суспензию окрашенных клеток перемешивали и помещали в камеру Горяева для подсчета содержащихся в растворе форменных элементов крови. При микроскопии с увеличением 20х15 производился отдельный подсчет лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов по характерным признакам. После выполнения подсчета проводилось разведение лейкоцитарной массы физиологическим раствором с тем, чтобы в 1 мл находилось 2,5 млн. фагоцитов (как гранулоцитов, так и моноцитов).

После этого определение ГАФКЛ выполняли на адаптированном для хемилуминометрии хемилуминометре ЛКБ «Wallac» (Швеция) при стандартной температуре 36,9°C. В объеме лейкомассы 0,2 мл со стандартной концентрацией лейкоцитов – 2500 в 1 мкл проводили определение базальной или спонтанной ХЛ. Проводилась регистрация уровня ХЛ до выхода ее на первый максимум, который соответствует базальному уровню ХЛ. При максимальном уровне ХЛ в суспензию для стимуляции фагоцитоза добавляли корпускулярные частицы неспецифического активатора (1% раствор зимозана), после чего вновь проводили регистрацию уровня ХЛ до его выхода на второе максимальное значение, соответствующее стимулированной ХЛ. Корпускулярные частицы для активации фагоцитоза добавляли в имеющийся раствор в форме взвеси опсонизированного зимозана объемом 0,2 мл (концентрация раствора – 500 мг зимозана в 50 мл 0,9% физиологического раствора).

Вычисление показателя интенсивности ХЛ (ПИХЛ) лейкоцитов проводили после измерения базального и стимулированного уровня ХЛ по следующей формуле:

$$\text{ПИХЛ} = \frac{\text{максимальная ХЛ} \times 10^6}{\text{количество гранулоцитов и моноцитов в исследуемом объеме лейкоцитарной массы}}$$

Полученные значения выражены в мВ/сек $\times 10^6$ лейкоцитов (мВ/с $\times 10^6$ лейкоц.).

Определение антиперекисной активности плазмы

Метод определения антиперекисной активности (АПА) плазмы основан на определении и сопоставлении показателей ХЛ плазмы, индуцированной перекисью водорода, и спонтанного уровня ХЛ плазмы. Проводилась оценка спонтанной и индуцированной ХЛ вторичной плазмы, подвергнутой центрифугированию при 3000 об/мин и не содержащей тромбоцитов, в отличие от первичной плазмы.

Определение МДА в плазме крови

Уровень МДА, являющегося вторичным продуктом СПОЛ, определяли по методу Douest J.C. (1983). В соответствии с описанной методологией, во вторичную плазму добавляли тиобарбитуровую кислоту (ТБК), а затем Н-бутанол для экстракции окрашенного ТБК-продукта (ТБК-РП). На спектрофотометре проводили измерение оптической плотности раствора при длине волны 532 нм. Вычисление концентрации МДА в плазме определяли по нижеследующей формуле:

$$C = D \times \frac{10^p}{1,56}$$

где Д = оптическая плотность раствора, р = степень разведения, 1,56 = поправочный коэффициент.

Полученный результат выражен в мкмоль на 1 литр плазмы.

В результате реакции образуются продукты - ТБК-РП (продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой). Основным продуктом, участвующим в реакции с ТБК, является именно МДА. В связи с повсеместным допущением тождественности МДА и ТБК-РП в данной работе в дальнейшем будет использован термин МДА.

Показатели активности свободнорадикальных процессов здоровых лиц

Нормальные уровни СРП определяли в крови здоровых людей и доноров крови, посещавших станцию переливания крови. В группу сравнения вошли 33 здоровых человека в возрасте от 30 до 63 лет, средний возраст $50,12 \pm 11,76$ лет. В крови здоровых добровольцев также проводили определение уровня ХЛ показателей базальной и стимулированной зимозаном ГАФКЛ, АПА и МДА (табл. 7).

Таблица 7. Показатели СРП здоровых людей

	ПИХЛб (мВ/с $\times 10^6$ лейк)	ПИХЛс (мВ/с $\times 10^6$ лейк)	АПА	МДА (мкмоль/л)
Среднее значение	63,37	435,83	2,73	2,92
Медиана	62,50	469,85	2,78	2,75
Станд. ошибка средней	5,04	32,49	0,14	0,17
Станд. отклонение	28,97	183,79	0,76	0,95
Минимум	20,79	78,64	1,49	1,01
Максимум	138,70	761,30	4,58	4,80

Разброс значений уровня ПИХЛб в контрольной группе здоровых добровольцев составил от 20,79 до 138,70 мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов, средний уровень - $63,37 \pm 5,04$; медиана - 62,50 мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов. Срединный диапазон значений между 25%-м и 75%-м квантилями в контрольной группе составил 41,61 – 80,30 мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов.

В группе здоровых добровольцев уровень стимулированного зимозаном ПИХЛс варьировал в широких пределах - от 78,64 до 761,30 мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов, среднее значение $435,83 \pm 32,49$ мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов, медиана = 469,85 мВ/с $\times 10^6$. Средний диапазон значений между 25% и 75% квантилями составил 307,55 – 564,43 мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов.

Минимальные и максимальные значения уровня АПА в контрольной группе составили 1,49 и 4,58, соответственно, среднее значение $2,73 \pm 0,14$; медиана – 2,78. Диапазон средних значений между 25% и 75% квантилями составил от 2,06 до 3,19.

Уровень МДА в плазме здоровых добровольцев варьировал в пределах от 1,01 до 4,80 мкмоль/л, среднее значение $2,92 \pm 0,17$ мкмоль/л, медиана -

2,75 мкмоль/л. Диапазон средних значений, расположенных между 25% и 75% квантилями, составил 2,52 - 3,70 мкмоль/л.

2.3. Методы статистической обработки

Полученные в ходе исследования результаты подвергались статистической обработке с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и статистического программного обеспечения SPSS 20.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoftInc., USA), а также Биостат (издательский дом «Практика», 2006). Уровень ошибки для того, чтобы различия считались статистически значимыми, был установлен на уровне $p < 0,05$.

Непрерывные количественные переменные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ($\pm SD$) и стандартной ошибки среднего значения (m) в случае нормального распределения данных. При отклонении распределения данных от нормального количественные переменные представлены в виде медианы (Me), значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квантиля, а также в виде перцентилей (процентилей). Нормальность распределения оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова.

Для количественных данных, распределение которых соответствовало нормальному, аналитическая статистика выполнялась с использованием t -теста Стьюдента. Для множественных сравнений применялись критерии суммы рангов/знаков Уилкоксона, Ньюмана–Кейлса. Сравнение двух независимых непараметрических выборок проводили с применением критерия Манна–Уитни, для сравнения более двух независимых выборок - критерий Краскелла–Уоллиса. Сравнение двух зависимых выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали критерий Уилкоксона, для сравнения более двух зависимых непараметрических выборок - критерий Фридмана. Сравнение качественных переменных проводили по методу χ^2 (хи-квадрат, анализ таблиц сопряженности) и

знакового критерия Уилкоксона. Статистически значимыми принимались различия при двустороннем уровне ошибки менее 0,05.

Для оценки взаимосвязи исследованных параметров свободнорадикальных процессов с клиническими показателями обследованных больных, а также с исходом заболевания использовали корреляционный анализ по Пирсону и Спирману.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ШИЗОФРЕНИИ НА ПЕРВЫЕ СУТКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

3.1 Свободнорадикальные процессы у больных шизофренией в сравнении с нормой

В ходе исследования выявлена и объективизирована роль СРП в развитии и течении шизофрении уже на 1-е сутки госпитализации. Так, у больных шизофренией при поступлении в стационар по сравнению с группой здоровых людей отмечалось статистически значимое снижение уровня ПИХЛб в среднем в 2,71 раза ($p < 0,05$), повышение ПИХЛс в 2,34 раза ($p < 0,05$). Показатели АПА и МДА в группах здоровых добровольцев и больных шизофренией не обнаруживали статистически значимых различий на первые сутки госпитализации, однако обнаружена тенденция к повышению перекисно-липидного маркера МДА в среднем в 1,13 раза на фоне увеличения уровня защитного маркера АПА в 1,10 раза (табл. 8).

Таблица 8. Показатели СРП у больных шизофренией при поступлении в стационар в сравнении с одноименными показателями у здоровых людей

	ПИХЛб, мВ/с$\times 10^6$ лейкоцитов	ПИХЛс, мВ/с$\times 10^6$ лейкоцитов	МДА, мкмоль/л	АПА
Норма (n=33)	63,37 $\pm$ 5,04 62,50 41,61/80,30	435,8 $\pm$ 32,5 469,9 307,6 / 564,4	2,92 $\pm$ 0,17 2,75 2,52 / 3,70	4,06 $\pm$ 0,22 3,64 3,15 / 4,91
Шизофрения (n=112)	36,70 $\pm$ 8,15 23,03 9,91 / 42,67	2026,2 $\pm$ 441,9 1050,0 812,3 / 2368,0	2,97 $\pm$ 0,13 3,10 1,97 / 4,08	4,06 $\pm$ 0,31 4,00 2,83 / 5,15
p	* $<0,001$	* $<0,001$	0,557	0,723
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M $\pm$ m) – среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна-Уитни)				

Кислородные и перекисно-липидные показатели были взаимосвязаны между собой на момент поступления больных в стационар, так, уровень

ПИХЛб коррелировал с уровнем ПИХЛс ($r=0,312$; $p<0,05$), а уровень МДА с уровнем АПА ($r=0,396$; $p<0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли дисбаланса кислородного этапа СРП в головном мозге больных шизофренией на этапе развернутого приступа с острой психопатологической симптоматикой, наблюдающегося в момент госпитализации, при относительно сохранном перекисно-липидном балансе, о чем свидетельствует незначительное повышение уровня МДА, на фоне высокой защитной антиоксидантной активности, которая может являться следствием активации защитно-приспособительных реакций организма в виде повышения активности антиоксидантных систем (рис. 7).

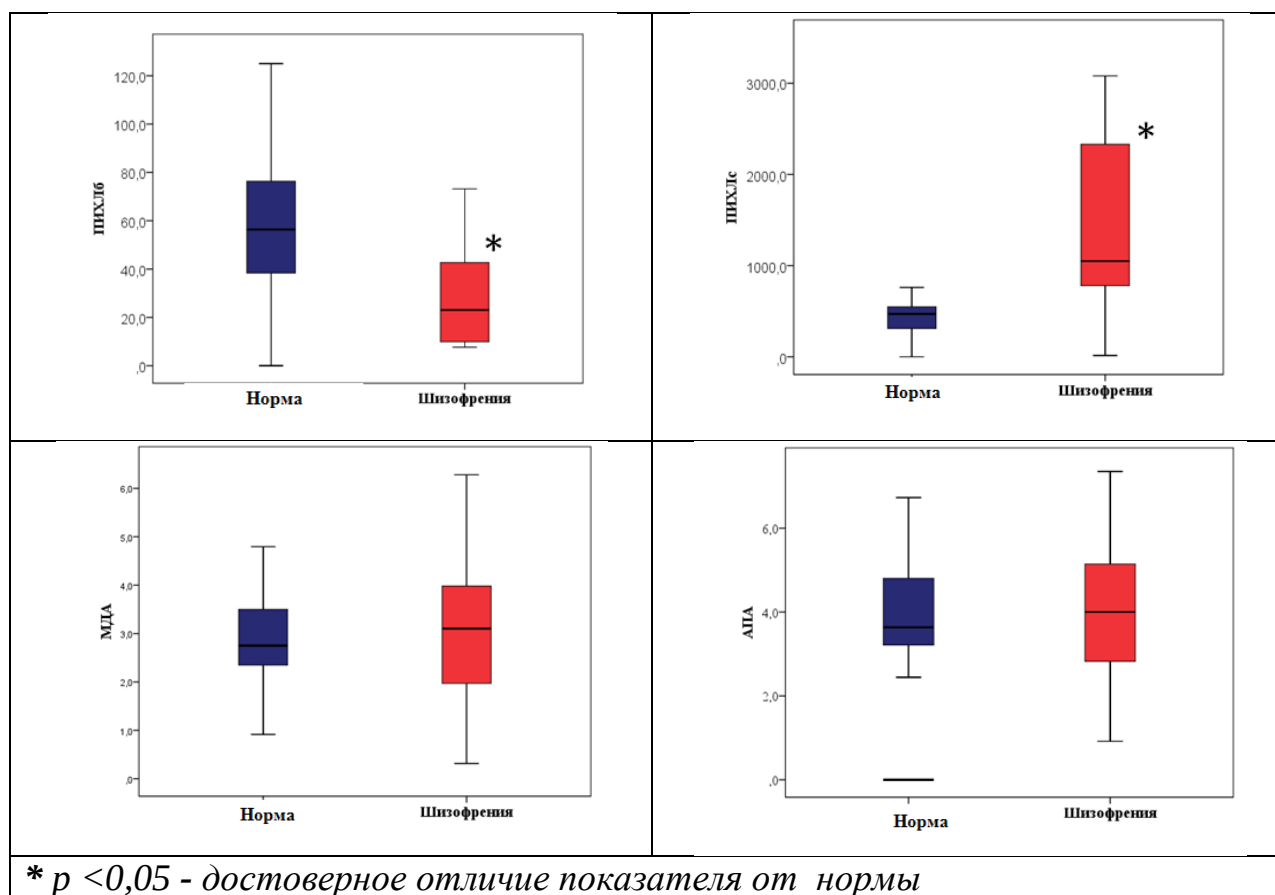


Рисунок 7. Показатели ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА у больных шизофренией на 1-е сутки госпитализации и в группе здоровых добровольцев

Следующим этапом нашего исследования стала оценка показателей СРП при госпитализации больных шизофренией с анализом клинической картины в зависимости от ведущего синдрома, характера и длительности

шизофрении, возраста больных, а также степени выраженности психопатологических симптомов.

3.2 Особенности СРП у больных шизофренией в зависимости от преобладающего синдрома

У 67 (64,4%) обследованных больных в структуре приступа преобладала бредовая психопатологическая симптоматика, у 37 (35,6%) – галлюцинаторная симптоматика. Выявлено значимое повышение уровня ПИХЛб и ПИХЛс как при преобладании бредовой психопатологической симптоматики в 2,62 и 2,25 раза соответственно ($p < 0,05$), так и при преимущественно галлюцинаторной симптоматике – в 3,07 и 2,23 раза соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с нормой. Перекисно-липидные маркеры (МДА и АПА) отличались тенденцией к повышению у больных с преимущественно бредовой симптоматикой по сравнению с пациентами с преимущественно галлюцинаторной симптоматикой, однако достоверного статистического различия зарегистрировано не было ($p > 0,05$) (табл. 9).

Таблица 9. Показатели СРП у больных шизофренией в зависимости от преобладающего синдрома при поступлении в стационар в сравнении с одноименными показателями у здоровых людей

	ПИХЛб, мВ/с$\times 10^6$ лейкоцитов	ПИХЛс, мВ/с$\times 10^6$ лейкоцитов	МДА, мкмоль/л	АПА
Норма (n=33)	63,37 $\pm$ 5,04 62,50 41,61/80,30	435,8 $\pm$ 32,5 469,9 307,6 / 564,4	2,92 $\pm$ 0,17 2,75 2,52 / 3,70	4,06 $\pm$ 0,22 3,64 3,15 / 4,91
Бредовый синдром (n=67)	41,26 $\pm$ 10,85 23,83 9,91 / 55,86	2270,6 $\pm$ 592,3 1058,5 748,5 / 2505,0	3,20 $\pm$ 0,17 3,39 2,19 / 4,09	4,23 $\pm$ 0,37 4,03 2,83 / 5,29
р от нормы	*0,004	* $< 0,001$	0,386	0,619
Галлюцинаторный синдром (n=37)	24,99 $\pm$ 7,72 20,39 9,28 / 32,85	1397,6 $\pm$ 377,9 1050,0 998,9 / 1820,0	2,56 $\pm$ 0,21 2,57 1,62 / 3,21	3,61 $\pm$ 0,55 3,73 3,18 / 4,55
р от нормы	*0,002	*0,002	0,139	0,941
р (синдром)	0,458	0,890	0,122	0,357
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M $\pm$ m) – среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна-Уитни).				

В ходе корреляционного анализа было обнаружено, что уровень ПИХЛб, исследованный на 1-е сутки, с обратной зависимостью коррелировал с ведущим синдромом заболевания ($r = -0,349$; $p < 0,01$), а ПИХЛс прямо ($r = 0,369$; $p < 0,05$) (рис. 8).

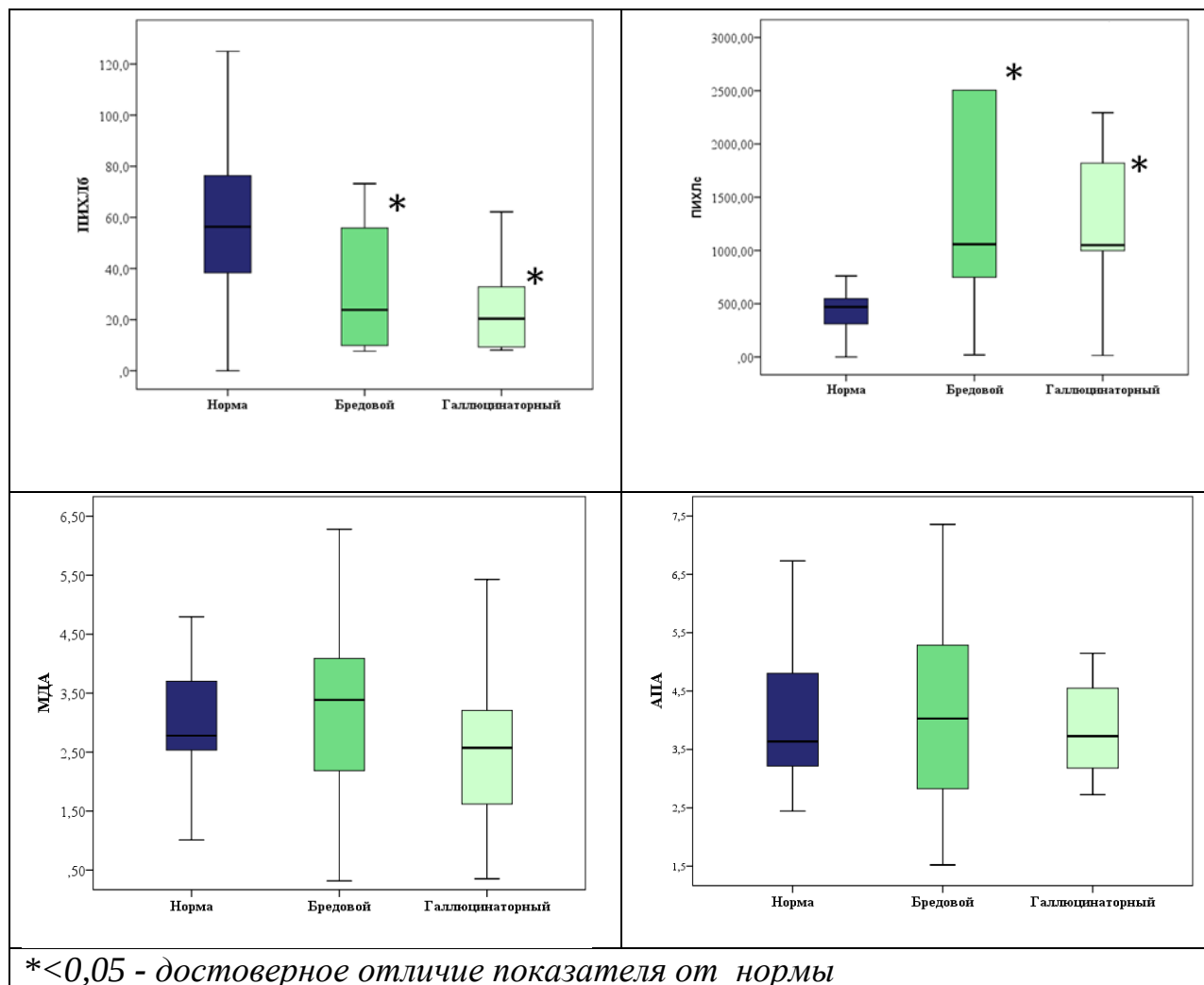


Рисунок 8. Показатели ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА у больных шизофренией в зависимости от ведущего психопатологического синдрома и в группе здоровых добровольцев

Таким образом, дисбаланс кислородного этапа СРП одинаково выражен как при преобладании в структуре приступа бредовой симптоматики, так и при преобладании галлюцинаторной симптоматики при отсутствии значимых различий между группами по сравнению с нормой. В то же время при преимущественно бредовой симптоматике на момент поступления у больных отмечалась тенденция к повышению уровня МДА по сравнению с больными с преимущественно галлюцинаторной

симптоматикой, что может говорить о повышении активности перекисного окисления липидов и активизации деструктивных процессов в этой группе больных.

Анализ клинической картины по результатам оценки выраженности психопатологической симптоматики продемонстрировал, что у больных шизофренией с преобладанием в структуре приступа галлюцинаторной симптоматики, по сравнению с больными с преобладанием бредовой симптоматики, общий балл по шкалам PANSS и BPRS был значимо выше преимущественно за счет выраженности негативной симптоматики, нарушений мышления и абулических расстройств.

Так, при ведущем галлюцинаторном синдроме у пациентов с шизофренией общий балл по шкале PANSS был выше в 1,06 раз, по сравнению с пациентами с преобладающим бредовым синдромом (Ме составила 110 и 104 балла соответственно; $p < 0,05$), что связано с более выраженной негативной симптоматикой в 1,24 раза (31 и 25 балла соответственно; $p < 0,05$). По степени выраженности продуктивной и общей психопатологической симптоматики достоверных различий между преимущественно бредовым и галлюцинаторным синдромом у больных шизофренией выявлено не было (табл. 10).

Таблица 10. Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS при поступлении у больных шизофренией в зависимости от синдрома

Показатель	p	Бредовый	Галлюцинаторный
Сумма	0,035	105,8±2,3 104 92/119	115,9±3,4 110 101/128
Степень выраженности продуктивной симптоматики	0,341	27,37±0,81 28 22/32	29,19±1,16 29 23/34
Степень выраженности негативной симптоматики	0,024	26,22±0,93 25 20/31	30,03±1,31 31 24/35
Степень выраженности других психических нарушений	0,086	52,31±1,11 52 47/59	56,57±1,74 55 50/65

Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).

При анализе шкалы BPRS также было установлено, что у больных шизофренией с преобладанием в структуре приступа галлюцинаторной симптоматики, по сравнению с больными с преобладанием бредовой симптоматики, общий балл по шкале BPRS был значимо выше (Me общего балла составила 61 и 55 баллов соответственно; $p < 0,05$), преимущественно за счет большей выраженности нарушений мышления в среднем на 2 балла (15 и 13 баллов соответственно; $p < 0,05$) и абулических расстройств (апатия, заторможенность) в среднем на 2 балла (14 и 12 баллов соответственно; $p < 0,05$) (табл. 11). Полученные различия могут быть связаны с тем, что группу больных с ведущим галлюцинаторным синдромом в основном составили пациенты с непрерывным течением шизофрении, которая преимущественно характеризуется неуклонным нарастанием негативной симптоматики с формированием в конечном итоге апато-абулического дефекта личности, стойкими нарушениями мышления.

Таблица 11. Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS при поступлении у больных шизофренией в зависимости от синдрома

Показатель	p	Бредовый	Галлюцинаторный
Сумма	0,038	56,63±1,28 55 50/65	62,54±2,01 61 55/68
Тревожная депрессия	0,642	8,55±0,43 8 6/12	8,76±0,50 8 7/11
Нарушение мышления	0,028	13,37±0,48 13 10/16	15,22±0,62 15 12/17
Апатия, заторможенность	0,002	11,78±0,49 12 9/14	13,70±0,49 14 12/15
Подозрительность, враждебность	0,160	11,25±0,47 11 10/13	12,54±0,68 12 10/14
Возбуждение-напряжение	0,464	11,61±0,37 11 10/13	12,22±0,62 12 10/14
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).			

Таким образом, проведенный анализ не выявил значимых различий по степени нарушения кислородного этапа СРП между группой больных с преобладающей в структуре приступа галлюцинаторной или бредовой симптоматикой на момент поступления в стационар на фоне значимых отличий ПИХЛб и ПИХЛс от нормы. Выявлена не достигающая статистической значимости тенденция к повышению уровня МДА в группе больных с преобладанием бредовой симптоматики по сравнению с больными с преобладанием галлюцинаторной симптоматики, что может говорить о повышении активности перекисного окисления липидов и активизации деструктивных процессов в головном мозге. Кроме того, при анализе клинической картины у больных с ведущим галлюцинаторным синдромом отмечалась большая выраженность психопатологической симптоматики по шкалам PANSS и BPRS, что преимущественно было связано со значимыми различиями по уровню негативной симптоматики, апато-абулических расстройств и нарушений мышления. Полученные различия, вероятнее всего, связаны с преобладанием в группе больных с ведущим галлюцинаторным синдромом пациентов с тяжелым, непрерывным течением шизофрении, характеризующимся неуклонным нарастанием негативных расстройств, а также нарушений мышления.

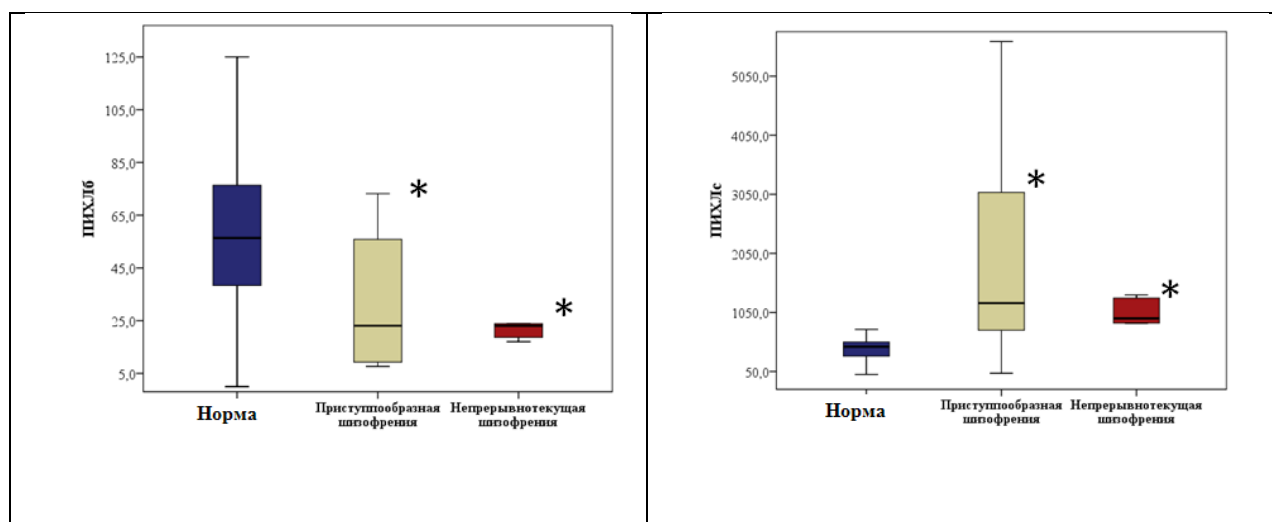
3.3 Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от характера течения шизофрении

В ходе исследования было выявлено, что как при непрерывнотекущей, так и при приступообразно-прогредиентной шизофрении на момент поступления отмечаются значимые различия по уровню ПИХЛб и ПИХЛс по сравнению с нормой, в частности, медиана уровня ПИХЛб была ниже в 2,7 раз как при приступообразно-прогредиентном, так и при непрерывном течении заболевания, а медиана уровня ПИХЛс была выше в 2,6 и 2,0 раз, соответственно, по сравнению с нормой ($p < 0,01$) (табл. 12).

Таблица 12. Показатели СРП у больных шизофренией в зависимости от типа течения при госпитализации в сравнении с нормой

	ПИХЛб, мВ/с×10⁶ лейкоцитов	ПИХЛс, мВ/с×10⁶ лейкоцитов	МДА, мкмоль/л	АПА
Норма (n=33)	63,37±5,04 62,50 41,61/80,30	435,8±32,5 469,9 307,6 / 564,4	2,92±0,17 2,75 2,52 / 3,70	4,06±0,22 3,64 3,15 / 4,91
Приступообразная шизофрения (n=80)	40,94±11,00 23,10 9,35 / 55,86	2392,9±587,8 1207,0 748,5 / 3081,0	2,97±0,14 3,10 1,99 / 3,91	3,95±0,24 4,05 2,83 / 4,47
р от нормы	*0,005	*<0,001	0,960	0,950
Непрерывнотекущая шизофрения (n=32)	25,82±6,32 23,03 18,71 / 23,83	1083,2±258,7 947,7 869,5 / 1293,5	2,77±0,28 2,77 1,16 / 4,02	4,57±0,92 3,95 3,18 / 6,71
р от нормы	*0,001	*0,002	0,498	0,506
р (форма Ш)	0,929	0,389	0,470	0,701
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна-Уитни).				

В то же время кислородные маркеры СРП, исследованные на 1-е сутки поступления больных в стационар, коррелировали с характером течения шизофрении: ПИХЛб с обратной зависимостью ($r = -0,345$; $p < 0,01$), а ПИХЛс с прямой ($r = 0,335$; $p < 0,05$) (рис 9).



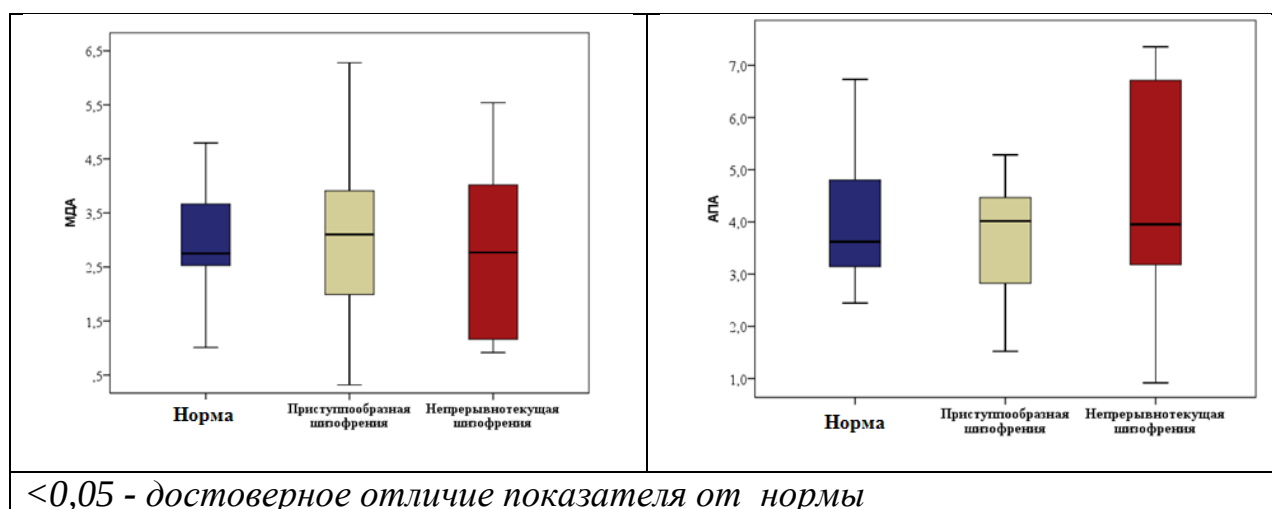


Рисунок 9. Показатели ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА у больных шизофренией в зависимости от типа течения заболевания и по сравнению с нормой

Таким образом, значимых различий показателей как кислородного, так и перекисно-липидного этапов СРП в зависимости от типа течения шизофрении выявлено не было.

Клиническая картина шизофрении характеризуется преобладанием продуктивной симптоматики на фоне остро развивающихся приступов и неуклонным нарастанием негативных симптомов на фоне непрерывного течения шизофрении. Так, на момент госпитализации при приступообразно-прогредиентном течении медиана суммы баллов по подшкале продуктивной симптоматики PANSS в 1,17 раз превышала таковую при непрерывном типе течения, а медиана суммы баллов по подшкале негативной симптоматики при непрерывном типе течения была в 1,27 раз выше, чем при приступообразно-прогредиентном типе. Степень выраженности других психопатологических нарушений по шкале PANSS была сопоставима (табл. 13).

Таблица 13. Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS при поступлении у больных шизофренией в зависимости от типа течения заболевания

Показатель	p	Приступообразно-прогредиентный тип	Непрерывный тип
Сумма	0,335	106,1±2,3 103 93/119	112,75±4,01 109 94/126
Степень выраженности продуктивной симптоматики	0,248	27,86±0,80 28 22/33	27,07±1,24 24 22/32
Степень выраженности	0,001	25,42±0,86	31,39±1,35

негативной симптоматики		26 20/31	33 25/35
Степень выраженности других психических нарушений	0,549	52,68±1,15 52 47/59	54,71±1,98 54 46/60
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).			

Таким образом, закономерное преобладание продуктивной симптоматики при приступообразно-прогредиентном типе течения шизофрении и негативной – при непрерывном типе, не отражается на изменениях СРП.

3.4 Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от длительности заболевания

Уровень ПИХЛб был значимо ниже нормы у больных с продолжительностью заболевания до 1 года в 3,09 раза и у пациентов с длительностью заболевания 1-10 лет и >10 лет в 3,67 и 2,56 раза соответственно (p < 0,05). ПИХЛс был выше нормы в 3,38 раз у пациентов с продолжительностью заболевания до 1 года (p < 0,05), в 2,23 раза выше у пациентов с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет и в 2,44 у пациентов, страдающих шизофренией более 10 лет (p < 0,05). Уровень МДА не отличался от нормы у больных с продолжительностью заболевания до 1 года и был в 1,23 раза выше нормы у пациентов с длительностью заболевания 1-10 лет (p < 0,05). Уровень АПА не обнаруживал значимых отличий от нормы у больных с продолжительностью заболевания до 1 года и более 10 лет, однако в группе пациентов с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет отмечалось повышение уровня АПА в 1,15 раз по сравнению с нормой (p < 0,05). Сравнительный анализ выявил, что у больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет уровень МДА был в 1,3 раза (p < 0,01) выше, а уровень АПА в 1,18 раз выше (p < 0,05), чем у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет (табл. 14; рис. 10).

Таблица 14. Показатели СРП у больных шизофренией в зависимости от длительности течения заболевания при поступлении в стационар в сравнении с одноименными показателями у здоровых людей

	ПИХЛб, мВ/с×10⁶ лейкоцитов	ПИХЛс, мВ/с×10⁶ лейкоцитов	МДА, мкмоль/л	АПА
Норма (n=33)	63,37±5,04 62,50 41,61/80,30	435,8±32,5 469,9 307,6 / 564,4	2,92±0,17 2,75 2,52 / 3,70	4,06±0,22 3,64 3,15 / 4,91
До 1 года (n=22)	20,21±10,87 20,21* 9,35 / 31,08	1590,2±777,9 1590,2* 812,3 / 2368,0	2,95±0,28 2,75 2,19 / 3,42	3,41±0,59 3,41 2,83 / 4,0
р от нормы	0,014	0,04	0,745	0,591
От 1 года до 10 лет (n=48)	25,64±7,43 17,03* 8,27 / 26,0	2286,2±808,1 1050,0* 869,5 / 2088,5	3,26±0,20 3,39* 1,97 / 4,23	4,75±0,52 4,19* 3,91/5,61
р от нормы	<0,001	<0,001	0,026	0,041
Более 10 лет (n=42)	49,60±15,0 24,44* 17,91 / 59,02	1860,5±568,7 1146,9* 548,0 / 2687,5	2,50±0,19 2,61 1,16 / 3,35	3,52±0,36 3,56 2,77 / 4,33
р от нормы	0,043	0,002	0,097	0,394
р	¹ /2 0,769 ¹ /3 0,440 ² /30,190	¹ /2 0,923 ¹ /3 0,923 ² /30,786	¹ /2 0,396 ¹ /3 0,354 ² /3 0,005	¹ /2 0,231 ¹ /3 0,923 ² /3 0,045
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * - р <0,05 - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test) от нормы и длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 10 лет ^(1,2) ; до 1 года и более 10 лет ^(1,3) ; от 1 года до 10 лет и более 10 лет ^(2,3) .				

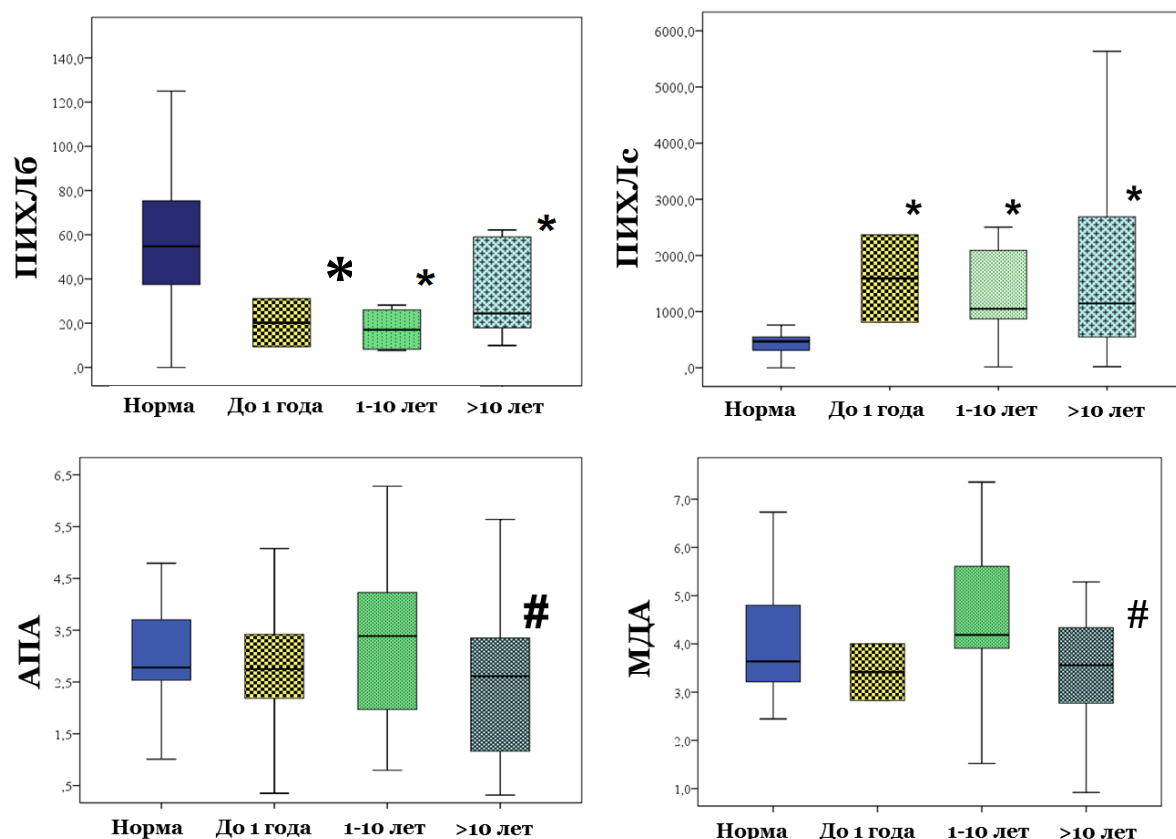


Рисунок 10. Показатели ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА у больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания и по сравнению с нормой

* - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test);

- $p < 0,05$ - достоверное отличие между группами 1-10 лет и >10 лет

Таким образом, дисбаланс кислородной составляющей СРП, проявляющийся снижением ПИХЛб и повышением ПИХЛс, отчетливо выражен у больных шизофренией при любой продолжительности заболевания. Нарушения перекисно-липидного этапа СРП проявлялись повышением маркера деструкции клеточных мембран (МДА) в период от 1 до 10 лет с момента установления диагноза с последующим снижением уровня МДА до нормальных значений (значимые различия между группами больных с продолжительностью шизофрении от 1 до 10 лет и более 10 лет по уровню МДА, $p < 0,05$). Также отмечается нарастание АПА плазмы у больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет с ее значимым снижением в дальнейшем до уровня, сопоставимого с нормальным. Полученные данные могут свидетельствовать о наиболее выраженном повреждении головного мозга на клеточном уровне в период от 1 до 10 лет с момента возникновения

заболевания на фоне компенсаторного повышения активности антиоксидантных защитных систем организма (АПА), в то время как после 10 лет болезни снижается как активность деструктивных процессов, так и компенсаторного повышения антиперекисной активности плазмы крови, что говорит о достижении некоторого стационарного уровня баланса СРП и стихании деструктивных процессов. В то же время следует отметить сохранение выраженного дисбаланса кислородного этапа СРП (снижение ПИХЛб и повышение ПИХЛс) на момент госпитализации вне зависимости от длительности заболевания, что может свидетельствовать о его тесной взаимосвязи с обострением психопатологической симптоматики.

При оценке выраженности психопатологической симптоматики в зависимости от длительности заболевания были получены следующие результаты. Средний балл по шкале PANSS у пациентов с длительностью до 1 года составил $112,0 \pm 5,8$ баллов, от 1 года до 10 лет - $110,0 \pm 2,4$, >10 лет - $102,6 \pm 3,2$ (меньше в 1,2 и 1,1 раза по сравнению с длительностью заболевания до 1 года и от 1 до 10 лет; $p < 0,05$). Степень выраженности продуктивной симптоматики у пациентов с длительностью заболевания до 1 года была в 1,05 раза больше по сравнению с пациентами, у которых продолжительность заболевания была 1-10 лет и в 1,2 раза при длительности шизофрении >10 лет. Степень выраженности негативной симптоматики также была в 1,1 раза большей у пациентов с продолжительностью заболевания до 1 года. Степень выраженности других психических нарушений была значимо выше у пациентов, страдающих шизофренией до 1 года и 1-10 лет по сравнению с >10 лет в 1,2 и 1,1 раза соответственно ($p < 0,05$) (табл. 15).

Таблица 15. Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS при поступлении у больных шизофренией различной длительности

Показатель	р	До 1 года	От 1 года до 10 лет	Более 10 лет
Сумма	1\2 0,429 1\3 0,037 2\3 0,017	112,0±5,77 118 99/135	109,98±2,40 104* 98/126	102,64±3,18 98* 87/111
Степень выраженности продуктивной симптоматики	1\2 0,573 1\3 0,099 2\3 0,175	28,77±1,49 29 24/35	28,10±1,08 28 21/33	25,90±0,97 25 22/31
Степень выраженности негативной симптоматики	1\2 0,960 1\3 0,645 2\3 0,541	27,05±2,01 28 20/35	27,65±1,08 26 23/32	26,79±1,20 26 20/32
Степень выраженности других психических нарушений	1\2 0,244 1\3 0,030 2\3 0,007	56,18±2,88 57 50/66	54,19±1,08 53,5 49/60	50,14±1,60 48* 43/55
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test) от нормы и длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 10 лет ^(1\2) ; до 1 года и более 10 лет ^(1\3) ; от 1 года до 10 лет и более 10 лет ^(2\3) .				

Таким образом, чем меньше длительность заболевания, тем более яркая психопатологическая симптоматика (продуктивная, негативная, другие психические нарушения) наблюдается на момент поступления больных в стационар. При длительности шизофрении до 1 года наблюдается наиболее выраженная симптоматика по шкале PANSS, преимущественно за счет выраженности шкалы общих психопатологических синдромов, а также за счет выраженности продуктивной симптоматики. У больных с продолжительностью заболевания более 10 лет на момент поступления в стационар степень выраженности психопатологической симптоматики несколько ниже, что выражается в меньшей выраженности продуктивной симптоматики, а также меньшей выраженности общей психопатологической симптоматики по соответствующей подшкале PANSS.

При оценке выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS средний балл у пациентов с длительностью заболевания до 1

года составил $59,7 \pm 3,2$, в группе пациентов с продолжительностью заболевания 1-10 лет – $59,0 \pm 1,4$ баллов, а при длительности течения >10 лет – $55,1 \pm 1,9$ баллов, что в 1,1 раза меньше по сравнению с пациентами со стажем 1-10 лет ($p < 0,05$). Выраженность синдрома тревожной депрессии, нарушения мышления, апатии и заторможенности, подозрительности и враждебности, а также возбуждения и напряжения не зависела от длительности заболевания (табл. 16).

Таблица 16. Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS при поступлении у больных шизофренией разной длительности.

Показатель	p	До 1 года	От 1 года до 10 лет	Более 10 лет
Сумма	1\2 0,617 1\3 0,128 2\3 0,027	59,73±3,21 63 47/70	58,98±1,43 59 52/66	55,07±1,85 53 48/61
Тревожная депрессия	1\2 0,529 1\3 0,135 2\3 0,223	9,32±0,81 9 7/12	8,56±0,41 8 7/11	7,88±0,54 7 4/11
Нарушение мышления	1\2 0,954 1\3 0,702 2\3 0,513	13,59±1,01 14 10/17	13,90±0,57 14 11/16	13,38±0,65 13 11/16
Апатия, заторможенность	1\2 0,990 1\3 0,242 2\3 0,094	12,59±1,00 13 9/17	12,88±0,55 12 10/15	11,40±0,50 11 9/13
Подозрительность, враждебность	1\2 0,333 1\3 0,099 2\3 0,330	12,50±0,82 13 10/14	11,77±0,56 11 10/13	10,69±0,61 11 8/12
Возбуждение-напряжение	1\2 0,833 1\3 0,749 2\3 0,711	11,73±0,78 11 9/15	11,71±0,45 11 10/13	11,71±0,51 11 10/14
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка ($M \pm m$) – среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test) от нормы и длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 10 лет ^(1,2) ; до 1 года и более 10 лет ^(1,3) ; от 1 года до 10 лет и более 10 лет ^(2,3) .				

У пациентов с длительностью заболевания до 1 года не было выявлено значимых различий по выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS, тогда как при длительности течения шизофрении от 1 года до 10 лет выраженная симптоматика наблюдалась в 2,0 раза чаще, а у пациентов с длительностью шизофрении более 10 лет в 1,7 раза чаще обнаруживалась менее выраженная симптоматика по шкале BPRS ($\chi^2=6,364$, $p<0,05$). При

оценке тяжести симптоматики по шкале PANSS в зависимости от длительности заболевания также не было выявлено значимых различий у пациентов, страдающих шизофренией до 1 года. При длительности течения шизофрении от 1 года до 10 лет в 1,5 раза чаще наблюдалась более выраженная симптоматика по шкале PANSS, а при стаже >10 лет – более выраженная симптоматика выявлялась в 1,8 раза реже ($\chi^2=5,948$, $p>0,05$) (рис. 11).

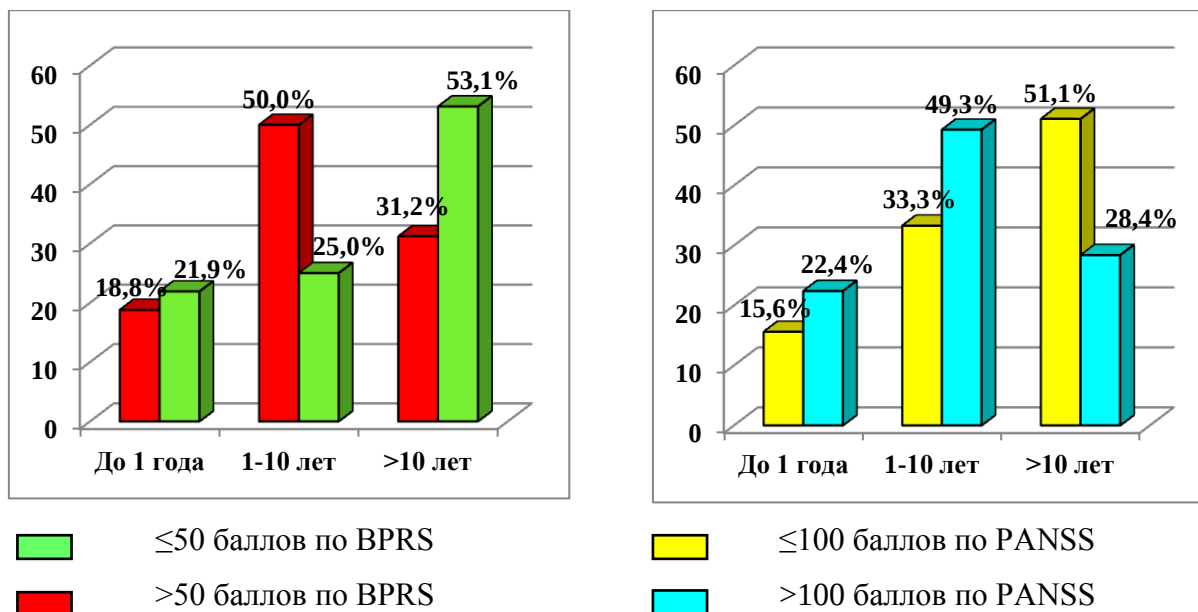


Рисунок 11. Степень выраженности психопатологической симптоматики у обследуемых больных по шкалам BPRS и PANSS при поступлении в зависимости от длительности заболевания

Таким образом, среди больных с продолжительностью заболевания до 1 года, выраженность психопатологической симптоматики по шкале BPRS более 50 баллов встречалась в 18,8% случаев, выраженность по шкале PANSS более 100 баллов – в 22,4% случаев. В группе больных с длительностью заболевания от 1 до 10 лет преобладали пациенты со значительной выраженностью психопатологической симптоматики (более 50 баллов по шкале BPRS – 50,0% от общего числа больных, PANSS более 100 баллов – 49,3% от общего числа больных). В группе пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет преобладали пациенты с менее выраженной симптоматикой (53,1% пациентов с выраженностью

симптоматики по шкале BPRS ≤ 50 баллов, 51,1% пациентов с выраженностью симптоматики по шкале PANSS 100 и менее баллов). Максимальная выраженность психопатологической симптоматики на момент госпитализации отмечалась в группе пациентов с продолжительностью заболевания до 10 лет с уменьшением доли острейших состояний в структуре госпитализированных больных при продолжительности заболевания более 10 лет, что обнаруживает положительную корреляцию с максимальной активностью перекисно-липидного повреждения, отражающегося повышением маркера МДА у больных, продолжительность заболевания которых составляет от 1 до 10 лет, с последующим снижением уровня МДА и защитной АПА плазмы. Это может свидетельствовать о стабилизации процесса после 10 лет с уменьшением как остроты приступов, так и деструктивного влияния шизофренического процесса на ткань головного мозга.

3.5. Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики

При оценке влияния выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS на момент поступления (в группах менее 100 и ≥ 100 баллов) не было обнаружено значимых различий между группами как по уровню маркеров кислородного этапа СРП, так и по уровню маркеров перекисно-липидного этапа СРП и АПА.

ПИХЛб, исследованный на 1-е сутки, с обратной зависимостью коррелировал с выраженностью психопатологической симптоматики, оцененной по шкале PANSS при госпитализации ($r = -0,343$; $p < 0,01$). ПИХЛс прямо коррелировал с выраженностью психопатологической симптоматики по шкале PANSS ($r = 0,464$; $p < 0,001$).

При этом наибольшая взаимосвязь маркеров СРП обнаружена с общей подшкалой PANSS, которая коррелировала как с кислородными маркерами СРП (ПИХЛб - $r = -0,417$; $p < 0,05$), так и с перекисно-липидными – МДА ($r =$

0,199; $p < 0,05$) и АПА ($r = 0,491$; $p < 0,05$). Негативная подшкала PANSS обнаруживала корреляцию с ПИХЛс и МДА ($r = 0,387$; $p < 0,05$ и $r = 0,208$; $p < 0,05$ соответственно), а суммарный балл по PANSS был взаимосвязан с деструктивным маркером СРП – МДА ($r = 0,210$; $p < 0,05$) (рис. 12).

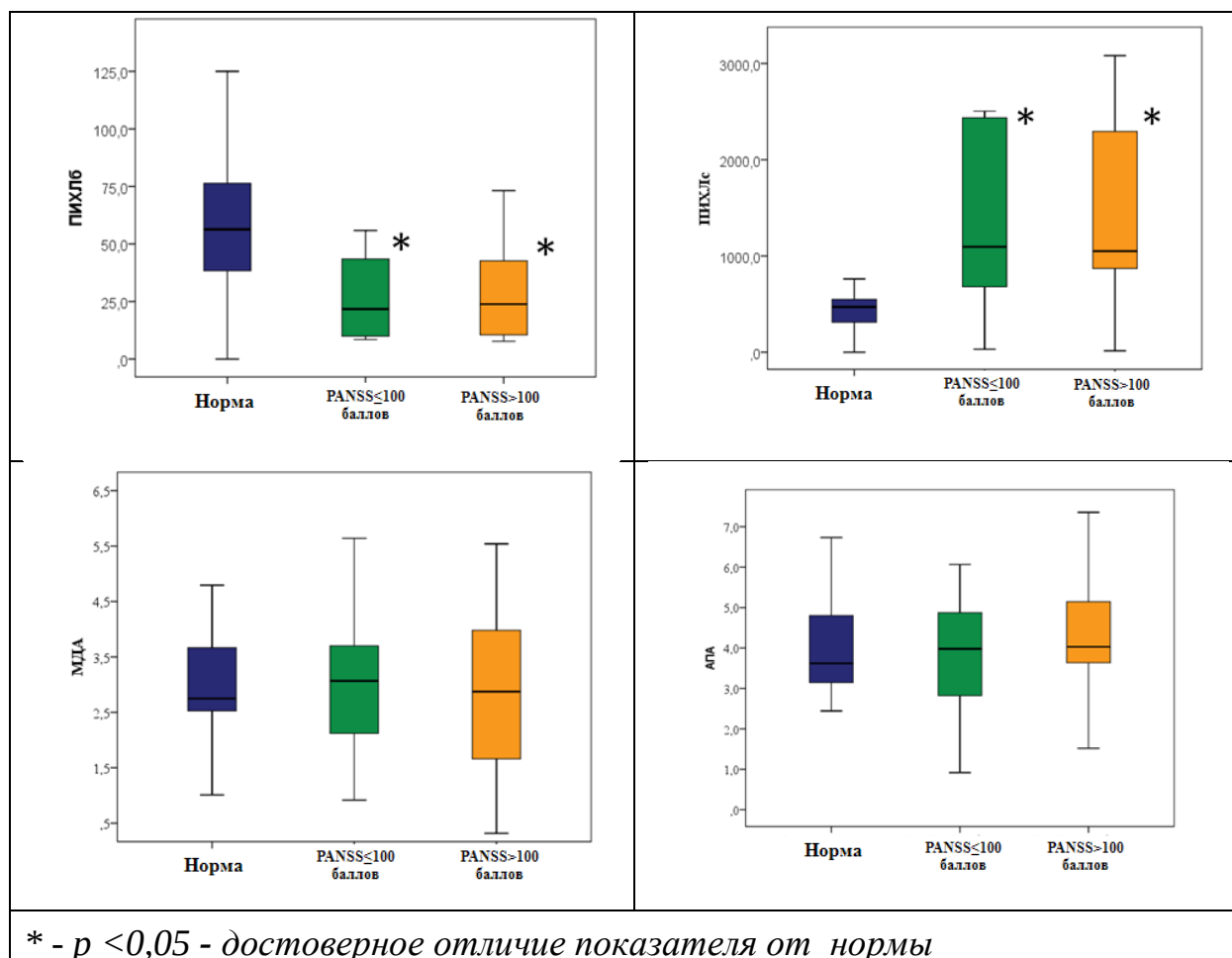


Рисунок 12. Показатели ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА у больных шизофренией в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS и по сравнению с нормой

При разделении пациентов по степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS установлено, что у пациентов с меньшей выраженностью психопатологической симптоматики (< 50 баллов по шкале BPRS) обнаруживается кислородный дисбаланс СРП, выражающийся в достоверном повышении ПИХЛс в 5,0 раз относительно нормы ($p < 0,05$) при незначимом снижении ПИХЛб в 1,1 раза и повышении защитной АПА в 1,3 раза с неизменным уровнем МДА ($p > 0,05$). Эти данные свидетельствуют о наличии роста продукции АФК лейкоцитами на

фоне активации защитно-приспособительных механизмов. У пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой (более 50 баллов по шкале BPRS) при госпитализации оксидантный стресс был более выраженным и затрагивал изменения кислородного этапа СРП в виде снижения ПИХЛб в 3,1 раза ($p < 0,05$) и интенсификации ПИХЛс в 2,0 раза ($p < 0,05$); а также отмечалось значимое повышение маркера деструкции клеточных мембран МДА в 1,2 раза ($p < 0,05$) при тенденции к росту защитной АПА в 1,1 раза. При этом у пациентов с выраженной симптоматикой по сравнению с пациентами с умеренно выраженной симптоматикой уровень АПА был значимо выше (на 43%; $p < 0,05$) (табл. 17, рис 13).

Таблица 17. Показатели СРП у больных шизофренией в зависимости от выраженности психопатологической симптоматики по BPRS при поступлении в стационар в сравнении с одноименными показателями у здоровых людей

	ПИХЛб, мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов	ПИХЛс, мВ/с $\times 10^6$ лейкоцитов	МДА, мкмоль/л	АПА
Норма (n=33)	63,37 $\pm$ 5,04 62,50 41,61/80,30	435,8 $\pm$ 32,5 469,9 307,6 / 564,4	2,92 $\pm$ 0,17 2,75 2,52 / 3,70	4,06 $\pm$ 0,22 3,64 3,15 / 4,91
BPRS<50 баллов (n=32)	58,69 $\pm$ 21,78 56,14 16,19 / 108,5	2578,4 $\pm$ 731,5 2331,0 1079,2 / 4070,5	2,71 $\pm$ 0,17 2,87 2,19 / 3,31	3,09 $\pm$ 0,40 2,82 2,77 / 4,09
р от нормы	0,248	* $p < 0,001$	0,256	0,107
BPRS $\geq$ 50 баллов (n=80)	26,36 $\pm$ 5,03 20,36 9,91/28,17	1766,3 $\pm$ 554,5 947,7 748,5 / 1364,0	2,98 $\pm$ 0,16 3,17 1,86 / 4,19	4,51 $\pm$ 0,37 4,04 3,73 / 5,29
р от нормы	* $p < 0,001$	* $p < 0,001$	0,046	0,140
р	0,215	0,194	0,198	#0,047
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M $\pm$ m) – среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна-Уитни).				

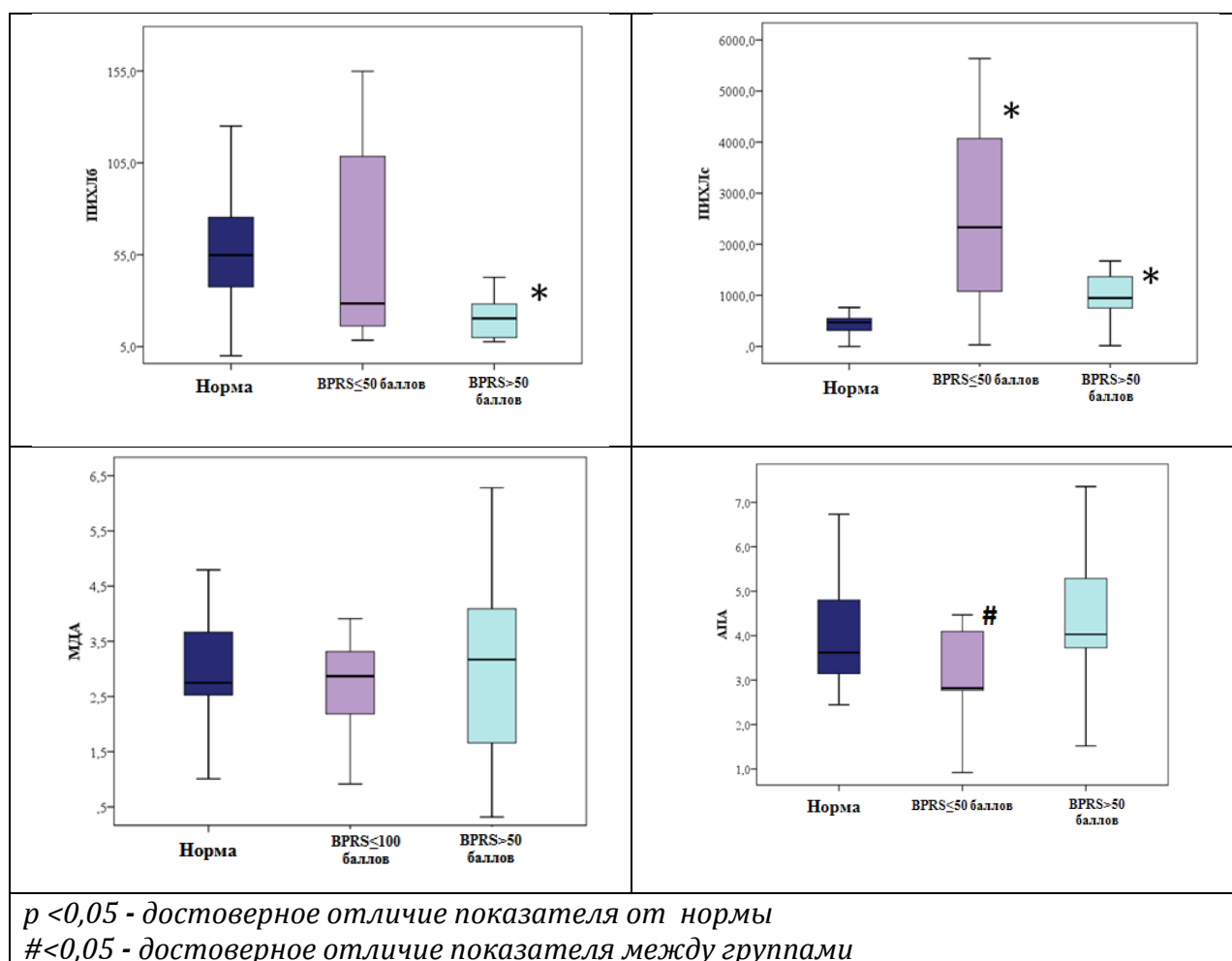


Рис. 13. Показатели ПИХЛб, ПИХЛс, МДА и АПА у больных шизофренией в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS и по сравнению с нормой.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что ПИХЛб, исследованный на 1-е сутки, с демонстрировал обратную корреляцию с выраженностью психопатологической симптоматики, оцененной по шкале BPRS ($r = -0,397$; $p < 0,01$). ПИХЛс прямо коррелировал с выраженностью психопатологической симптоматики у пациентов по шкале BPRS при госпитализации ($r = 0,398$; $p < 0,01$).

Кроме того, суммарный балл по BPRS был взаимосвязан с перекисно-липидными маркерами СРП, исследованными при госпитализации, МДА и АПА ($r = 0,236$; $p < 0,05$ и $r = 0,364$; $p < 0,05$ соответственно).

Подробный анализ подшкал BPRS установил, что показатель, отражающий тяжесть тревожной депрессии, был обратно взаимосвязан с ПИХЛб ($r = -0,385$; $p < 0,05$) и прямо с АПА ($r = 0,411$; $p < 0,05$); нарушение мышления коррелировало с уровнем МДА ($r = 0,228$; $p < 0,05$), а подшкала,

отражающая выраженность апатии и заторможенности, как с уровнем МДА ($r = 0,224$; $p < 0,05$), так и с уровнем АПА ($r = 0,353$; $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют в пользу сохранности окислительно-восстановительных процессов при неярко выраженной психопатологической симптоматике шизофрении с активацией лишь начальных кислородных звеньев СРП. В то же время на фоне острейшего состояния, характеризующегося высоким баллом по шкале BPRS на момент поступления, отмечается значительный дисбаланс кислородного этапа СРП, тенденция к повышению маркера перекисно-липидного повреждения (МДА) и компенсаторному повышению АПА. Такие изменения говорят об активном нейрональном повреждении на высоте приступа шизофрении с тенденцией к вовлечению перекисно-липидного звена окислительного стресса (рис. 14).

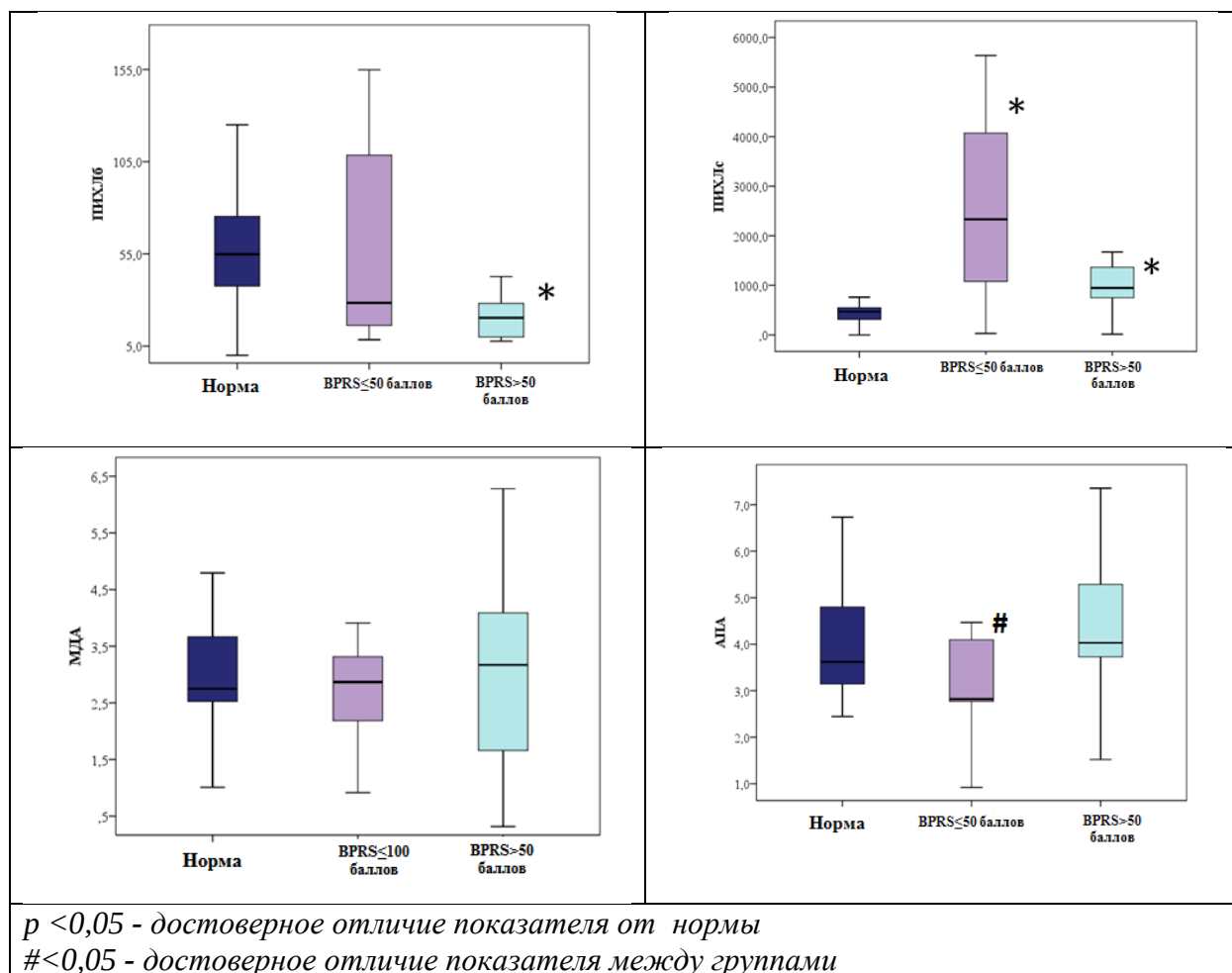


Рисунок 14. Показатели ПНХЛб, ПНХЛс, МДА и АПА у больных шизофренией в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS и по сравнению с нормой

При оценке показателей СРП в зависимости от уровня тревоги по шкалам BPRS и PANSS не было выявлено статистически значимых различий, что указывает на отсутствие роли неспецифической активации симпатико-адреналовой системы, связанной со стрессом.

3.6 Особенности СРП у пациентов шизофренией в зависимости от возраста

При оценке маркеров СРП у больных шизофренией в зависимости от возраста было обнаружено снижение уровня ПИХЛб в 2,6 раза и в 3,5 раза у больных в возрасте младше 40 лет и больных в возрасте 40 лет и старше по сравнению с нормой ($p < 0,05$), а также повышение уровня ПИХЛс в 2,9 раз и в 2,1 раз у больных в возрасте младше 40 лет и больных в возрасте 40 лет и старше по сравнению с нормой ($p < 0,001$), в то время как различия между возрастными группами больных не достигали статистической значимости. Значимых различий по уровню МДА и АПА по сравнению с нормальными значениями у больных в возрасте младше 40 лет и в возрасте 40 лет и старше обнаружено не было (табл. 18, рис. 15).

Таблица 18. Показатели СРП у больных шизофренией при поступлении в стационар в зависимости от возраста в сравнении с нормой

	ПИХЛб, мВ/с $\times 10^6$ лейкоц	ПИХЛс, мВ/с $\times 10^6$ лейкоц	МДА, мкмоль/л	АПА
Норма (n=33)	63,37 $\pm$ 5,04 62,50 41,61/80,30	435,8 $\pm$ 32,5 469,9 307,6 / 564,4	2,92 $\pm$ 0,17 2,75 2,52 / 3,70	4,06 $\pm$ 0,22 3,64 3,15 / 4,91
До 40 лет (n=74)	33,73 $\pm$ 7,28 23,83 18,69 / 46,63	2415,4 $\pm$ 794,3 1364 869,0 / 2331	3,06 $\pm$ 0,16 3,10 2,12 / 3,98	4,19 $\pm$ 0,58 3,79 2,78 / 5,05
р от нормы	0,005	<0,001	0,848	0,955
Старше 40 лет (n=38)	39,04 $\pm$ 13,64 17,92 9,35 / 42,67	1720,3 $\pm$ 496,2 998,85 548 / 2505	2,65 $\pm$ 0,22 2,89 1,27 / 3,60	3,95 $\pm$ 0,32 4,09 3,39 / 5,15
р от нормы	0,003	<0,001	0,334	0,607
р между группами	0,437	0,546	0,752	0,931
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M $\pm$ m) – среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test).				

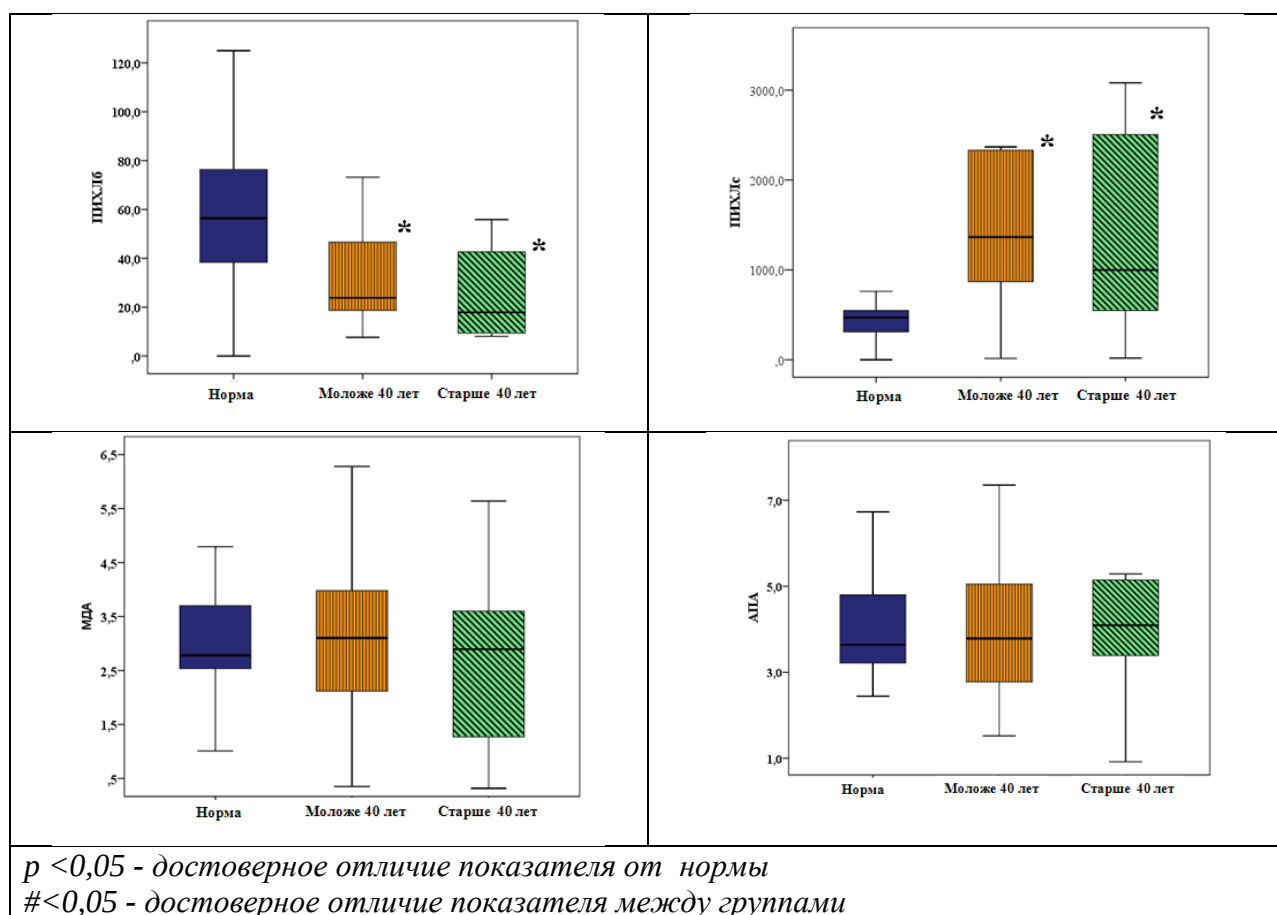


Рисунок 15. Показатели PIXLb, PIXLe, MDA и APA у больных шизофренией в зависимости от возраста и по сравнению с нормой

Полученные данные могут свидетельствовать об отсутствии значимого влияния возраста на степень дисбаланса СРП у больных шизофренией по сравнению с нормой, что согласуется и с клинической картиной заболевания.

Так, средний балл по шкале PANSS у пациентов в возрасте <40 лет составил $108,2 \pm 2,4$, а в возрасте ≥ 40 – $106,1 \pm 3,6$ ($p > 0,05$), при этом регистрировались тенденции к повышению балла по подшкале негативной симптоматики и тенденция к более высокому баллу по подшкале выраженности других психических нарушений у больных моложе 40 лет (табл. 19). При оценке выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS средний балл у лиц моложе 40 лет составил $57,5 \pm 1,4$, а старше 40 лет – $57,3 \pm 2,2$ баллов ($p > 0,05$) не значимой тенденции к повышению выраженности апатии/заторможенности у больных моложе 40 лет (табл. 20).

Таблица 19 Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS при поступлении у больных шизофренией разного возраста

Показатель	p	Моложе 40 лет	40 лет и старше
Сумма	0,169	108,2±2,4 104 92/124	106,1±3,6 101 94/117
Выраженность продуктивной симптоматики	0,455	26,92±0,8 26 21/32	28,24±1,16 29 23/32
Выраженность негативной симптоматики	0,096	27,61±0,93 26 23/34	26,24±1,3 25 20/31
Выраженность других психических нарушений	0,113	53,71±1,18 53 47,5/60,5	51,74±1,79 50 45/55
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).			

Таблица 20. Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS при поступлении у больных шизофренией разного возраста

Показатель	p	Моложе 40 лет	Старше 40 лет
Сумма	0,528	57,54±1,37 57 50/66	57,32±2,16 55 50/64
Тревожная депрессия	0,534	8,56±0,39 8 6/11	8,06±0,57 8 5/10
Нарушения мышления	0,870	13,47±0,47 13 11/16	13,65±0,77 13 10/16
Апатия, заторможенность	0,061	12,56±0,45 13 10/15	11,41±0,52 11 9/13
Подозрительность, враждебность	0,924	11,54±0,41 11 10/14	11,71±0,78 11 9/14
Возбуждение-напряжение	0,090	11,33±0,35 11 10/13	12,44±0,65 12 10/15
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).			

Полученные данные свидетельствуют о том, что как показатели СРП, так и клинические проявления шизофрении не обнаруживают значимой зависимости от возраста пациентов.

Глава IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРП И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ШИЗОФРЕНИИ В ПЕРИОД ПРЕБЫВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРЕ

Анализ динамики клинической выраженности психопатологической симптоматики (общий балл по шкале PANSS) установил, что к 7-м суткам госпитализации у обследуемых больных значительно снизилась с $107,6 \pm 20,7$ баллов (от 54 до 168 баллов) до $88,8 \pm 18,6$ балла (от 44 до 133); выраженность продуктивной симптоматики снизилась с $27,4 \pm 7,0$ баллов (от 13 до 44 баллов) до $20,3 \pm 5,2$ баллов (от 9 до 32), негативной – с $27,2 \pm 7,9$ баллов (от 9 до 47 баллов) до $24,6 \pm 7,3$ баллов (от 11 до 39), выраженность других психических нарушений – с $53,1 \pm 10,2$ баллов (от 30 до 83 баллов) до $44,0 \pm 9,0$ балла (от 23 до 66) ($p < 0,05$). К 21-м суткам госпитализации общий балл по шкале PANSS составил $73,4 \pm 22,0$ балла (от 36 до 132), выраженность продуктивной, негативной симптоматики и других психических нарушений по соответствующим подшкалам PANSS – $16,0 \pm 5,0$ (от 8 до 31) баллов, $21,0 \pm 8,4$ (от 8 до 40) балл и $36,3 \pm 10,3$ (от 18 до 61) баллов соответственно, что было значительно меньше по сравнению с выраженностью психопатологической симптоматики на момент госпитализации и отражает эффект от проводимого лечения.

При оценке динамики психопатологической симптоматики по шкале BPRS выявлено, что на 1-е сутки госпитализации общая сумма баллов составила $46,8 \pm 9,7$ баллов (от 21 до 69); выраженность тревожной депрессии – $7,3 \pm 2,7$ баллов (от 4 до 14); нарушения мышления – $11,6 \pm 3,1$ баллов (от 4 до 20); апатия, заторможенность – $11,1 \pm 3,1$ баллов (от 4 до 19); подозрительность, враждебность – $8,4 \pm 2,9$ баллов (от 3 до 18) и синдромы возбуждения/напряжения – $8,5 \pm 2,3$ баллов (от 4 до 16). К 21-м суткам госпитализации общий балл по шкале BPRS составил $39,4 \pm 9,5$ (от 23 до 63); выраженность синдромов тревожной депрессии – $5,8 \pm 3,0$ баллов (от 0 до 14); нарушения мышления – $9,1 \pm 3,9$ баллов (от 0 до 20); апатии, заторможенности

– $8,4 \pm 3,9$ баллов (от 0 до 17); подозрительности и враждебности – $6,4 \pm 2,8$ балла (от 0 до 15) и возбуждения/напряжения – $6,5 \pm 2,8$ балла (от 0 до 14).

Таким образом, на фоне лечения в стационаре отмечалось уменьшение выраженности психопатологической симптоматики, оцениваемой по шкалам PANSS и BPRS, уже на 7-е сутки по сравнению с исходным уровнем. К 21-м суткам лечения отмечалось дальнейшее снижение общего балла. На 7-е и 21-е сутки отмечалось снижение общего балла по шкале PANSS относительно исходного уровня в 1,23 и 1,47 раз соответственно ($p < 0,05$), балла по шкале BPRS в 1,23 и 1,46 раз, соответственно ($p < 0,05$) (рис. 16).

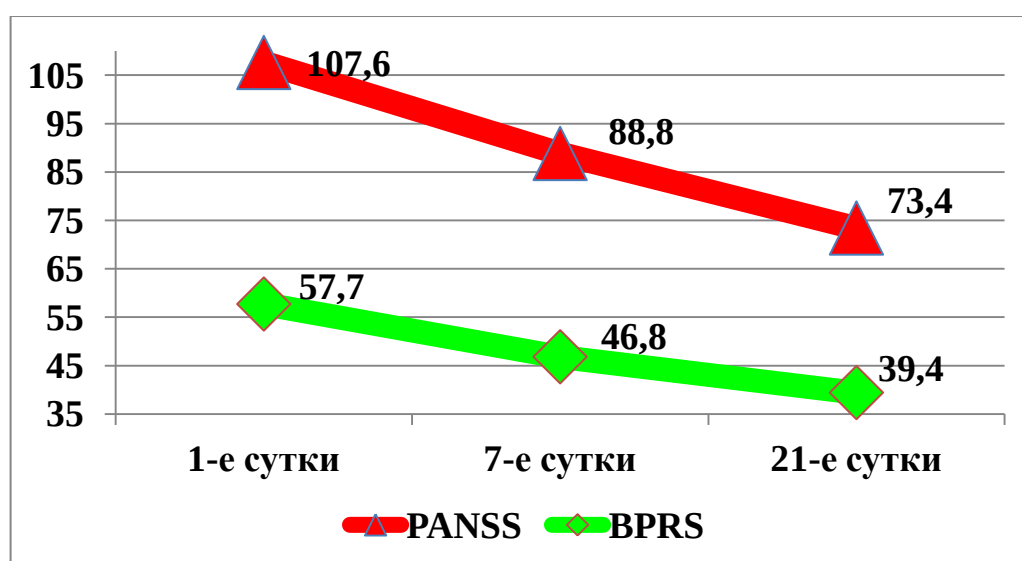


Рисунок 16. Динамика психопатологической симптоматики по шкалам PANSS и BPRS в период пребывания в стационаре

Положительная динамика психопатологической симптоматики была установлена как у больных с исходно ярко выраженной клинической картиной (>100 баллов по PANSS и >50 баллов по BPRS), так и у пациентов с менее выраженной психопатологической симптоматикой на момент госпитализации.

Так, при оценке динамики состояния в зависимости от степени выраженности психопатологических симптомов на момент поступления выявлено, что у пациентов с умеренной выраженностью психопатологической симптоматики (по шкале PANSS <100 баллов) к 7 суткам отмечалось снижение общего балла в 1,20 раза ($p < 0,05$), тогда как у

пациентов со значительной выраженностью психопатологической симптоматики (≥ 100 баллов) – в 1,26 раза ($p < 0,05$). К 21-м суткам выраженность психопатологических симптомов по шкале PANSS у больных с умеренной выраженностью и выраженной симптоматикой уменьшилась в 1,34 и 1,49 раз соответственно, по сравнению с исходным уровнем, и в 1,12 и 1,19 раз по сравнению со степенью выраженности симптоматики на 7-е сутки госпитализации ($p < 0,05$).

Выраженность продуктивной симптоматики у пациентов с общим баллом по шкале PANSS < 100 баллов на момент поступления уменьшилась в 1,29 раза на 7-е и в 1,57 раз на 21-е сутки по сравнению с выраженностью продуктивной симптоматики на момент поступления в стационар ($p < 0,05$). У пациентов с общим баллом по шкале PANSS ≥ 100 на момент поступления – в 1,41 и 1,82 раза соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с 7-ми сутками госпитализации выраженность продуктивной симптоматики к 21-м суткам госпитализации снизилась в 1,21 и 1,29 раза у пациентов с баллом по шкале PANSS < 100 и ≥ 100 баллов на момент госпитализации, соответственно ($p < 0,05$).

Выраженность негативной симптоматики по шкале PANSS к 7-м суткам госпитализации снизилась в 1,15 и 1,07 раз у пациентов с общим баллом по шкале PANSS < 100 и ≥ 100 баллов на момент госпитализации, соответственно ($p < 0,05$), а к 21-м суткам – в 1,21 и 1,43 раза, соответственно ($p < 0,05$). При этом лишь у пациентов с большей выраженностью психопатологической симптоматики по шкале PANSS на момент госпитализации отмечено значимое снижение в 1,33 раза уровня негативной симптоматики к 21-м суткам по сравнению с 7-ми ($p < 0,05$).

Выраженность других психических нарушений регрессировала к 7-м суткам в 1,16 и 1,23 раза у пациентов с выраженной и умеренно выраженной психопатологической симптоматикой на момент поступления и в 1,29 и 1,49 раза к 21-м суткам ($p < 0,05$). К 21-м суткам симптоматика регрессировала в

1,18 и 1,21 раза по сравнению с 7-ми сутками у пациентов с баллом по шкале PANSS <100 и ≥ 100 на момент госпитализации, соответственно (табл. 21).

Таблица 21. Динамика оценки по шкале PANSS у больных шизофренией в зависимости от выраженности симптоматики на момент поступления

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	PANSS <100 баллов	PANSS ≥100 баллов	PANSS <100 баллов	PANSS ≥100 баллов	PANSS <100 баллов	PANSS ≥100 баллов
Сумма	88,58±1,51 91 86 / 95	120,4±1,9 118 108 / 129	75,77±1,99 76 69 / 85	97,40±2,03 94 85 / 111	65,88±2,77 68 55 / 77	78,03±2,91 79 62 / 94
p	*<0,001		*<0,001		*0,004	
Выражен- ность продуктив- ной симп- томатики	22,67±0,79 22 19 / 27	30,60±0,75 31 26 / 35	17,59±0,70 17 14 / 21	22,13±0,57 22 19 / 26	14,53±0,70 14 11 / 18	16,97±0,64 17 13/21
p	*<0,001		*<0,001		*0,013	
Выражен- ность негативной симптома- тики	22,33±0,93 23 19 / 26	30,48±0,89 30 26 / 35	20,55±0,87 20 16 / 24	27,19±0,86 28 22 / 32	18,73±1,15 19 14 / 21	22,42±1,10 21 16 / 29
p	*<0,001		*<0,001		*0,020	
Выражен- ность других психических нарушений	44,24±0,85 44 42 / 48	58,99±0,98 58 53 / 65	37,68±1,01 38 34 / 43	48,13±0,97 47 42 / 54	32,58±1,32 34 26 / 38	38,61±1,35 39 31 / 46
p	*<0,001		*<0,001		*0,003	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p <0.05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

У пациентов с общим баллом по шкале BPRS <50 к 7-м суткам госпитализации отмечалось уменьшение общего балла в 1,18 раза, а у пациентов с общим баллом ≥ 50 – в 1,27 раза (p < 0,05), к 21-м суткам – в 1,27 и 1,59 раза соответственно (p < 0,05). Лишь у пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой по шкале BPRS на момент госпитализации отмечена значимая динамика психопатологической симптоматики к 21-м суткам по сравнению с 7-ми в 1,26 раза (p < 0,05).

Выраженность симптомов тревожной депрессии к 7-м суткам снизилась в 1,2 и 1,13 раз у пациентов с выраженностью психопатологической симптоматики по BPRS <50 и ≥ 50 баллов (p < 0,05), а к

21-м суткам – в 1,5 и 1,8 раз соответственно. Отмечалось уменьшение симптомов тревожной депрессии к 21-м суткам по сравнению с 7-ми сутками в 1,25 и 1,6 раза у пациентов с умеренной выраженностью и значительной выраженностью симптоматики на момент поступления по шкале BPRS, соответственно.

Степень выраженности синдрома нарушения мышления у пациентов с уровнем <50 баллов по BPRS на момент поступления к 7-м суткам госпитализации снизилась в 1,11 раза, у пациентов с суммой баллов ≥ 50 по BPRS на момент госпитализации - в 1,25 раза. К 21-м суткам госпитализации данный показатель снизился в 1,25 и 1,67 раза по сравнению с 1-ми сутками, соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с более высоким баллом по шкале BPRS отмечен значимый регресс симптоматики в отношении нарушений мышления в 1,33 раза в период с 7-х до 21-х суток госпитализации ($p < 0,05$).

Выраженность синдрома апатии, заторможенности у пациентов с уровнем <50 баллов по шкале BPRS снизился в 1,11 раза к 7-м суткам и в 1,43 раза к 21-м суткам ($p < 0,05$), а у пациентов с общим баллом по шкале BPRS ≥ 50 баллов – в 1,18 и 1,44 раза соответственно ($p < 0,05$). Как у пациентов с уровнем <50 баллов по BPRS, так и у пациентов с уровнем ≥ 50 баллов по BPRS на момент поступления отмечалось уменьшение симптоматики по данной подшкале в 1,29 раза и 1,22 раза в период с 7-х по 21-е сутки, соответственно ($p < 0,05$).

Выраженность синдрома подозрительности и враждебности к 7-м суткам регрессировала в 1,29 и 1,33 раза у пациентов с уровнем <50 и уровнем ≥ 50 баллов по шкале BPRS на момент поступления соответственно, к 21-м суткам снижение составило 1,80 и 1,71 раза, соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с умеренной выраженностью симптоматики по шкале BPRS на момент поступления выраженность психопатологических симптомов уменьшилась в 1,4 раза в период с 7-х по 21-е сутки, а у пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой – в 1,29 раза в тот же период.

К 7-м суткам госпитализации у пациентов с уровнем <50 и ≥ 50 баллов по шкале BPRS выраженность синдрома возбуждение/напряжение уменьшилась в 1,29 и 1,33 раза, соответственно ($p < 0,05$), а к 21-м суткам – в 1,5 и 1,71 раза, соответственно ($p < 0,05$). В период с 7-х по 21-е сутки госпитализации выраженность симптоматики у пациентов с умеренной выраженностью психопатологической симптоматики по BPRS на момент поступления снизилась в 1,17 раза, а у пациентов с выраженной симптоматикой на момент поступления – в 1,29 раза ($p < 0,05$) (табл. 22).

Таблица 22. Динамика оценки по шкале BPRS у больных шизофренией в зависимости от выраженности симптоматики на момент поступления

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	BPRS <50 баллов	BPRS ≥50 баллов	BPRS <50 баллов	BPRS ≥50 баллов	BPRS <50 баллов	BPRS ≥50 баллов
Сумма	44,06±0,97 46 41 / 49	63,10±1,01 62 56 / 68	38,35±1,28 39 35 / 43	50,04±0,95 49 44 / 56	35,48±1,50 36 29 / 39	40,78±1,10 39 33 / 48
p	*<0,001		*<0,001		*0,018	
Тревожная депрессия	6,44±0,48 6 4 / 8	9,26±0,36 9 7 / 12	5,77±0,44 5 4 / 6	7,83±0,28 8 6 / 10	4,72±0,57 4 4 / 6	6,23±0,31 5 5 / 8
p	*<0,001		*<0,001		*0,002	
Нарушение мышления	9,88±0,53 10 8 / 12	15,15±0,40 15 13 / 17	9,39±0,46 9 8 / 10	12,41±0,32 12 10 / 14	7,53±0,74 8 6 / 10	9,79±0,41 9 8 / 12
p	*<0,001		*<0,001		*0,013	
Апатия, заторможен ность	10,25±0,58 10 8 / 13	13,08±0,42 13 11 / 15	9,29±0,47 9 7 / 11	11,81±0,33 11 9 / 14	6,97±0,65 7 6 / 9	8,99±0,42 9 7 / 11
p	*<0,001		*<0,001		*0,018	
Подозрите- льность, враждеб- ность	8,38±0,50 9 6 / 11	12,76±0,40 12 10 / 15	6,84±0,37 7 6 / 8	9,06±0,33 9 7 / 11	5,0±0,47 5 4 / 7	7,00±0,3 7 6 / 8
p	*<0,001		*<0,001		*<0,001	
Возбужде- ние напряжение	9,19±0,50 9 8 / 11	12,73±0,32 12 11 / 15	7,13±0,38 7 6 / 9	8,98±0,24 9 7 / 10	5,53±0,57 6 4 / 8	6,85±0,28 7 5 / 8
p	*<0,001		*<0,001		0,076	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Таким образом, у пациентов с более выраженной психопатологической симптоматикой по результатам оценки по шкалам PANSS и BPRS при поступлении в стационар, на фоне лечения наблюдается наиболее выраженный регресс, как общей психопатологической симптоматики, так и отдельных групп симптомов по соответствующим подшкалам PANSS и BPRS. В то же время у больных с острейшей симптоматикой на момент поступления в стационар даже на 21 сутки по большинству подшкал выраженность симптоматики была выше, чем у больных с умеренно выраженной психопатологической, оцененной на момент госпитализации.

4.1 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от характера госпитализации

У пациентов с впервые установленным диагнозом шизофрении общая сумма баллов по шкале PANSS была в 1,13 раз больше, чем у пациентов, госпитализированных повторно. Выраженность продуктивной симптоматики при первичной госпитализации была больше в 1,07 раза ($p > 0,05$), негативной – в 1,12 раза ($p > 0,05$), а выраженность других психических нарушений – в 1,10 раза ($p < 0,05$).

На 7-е сутки госпитализации отмечался значительный регресс психопатологической симптоматики; у пациентов, госпитализированных впервые, отмечалось снижение общего балла по шкале PANSS в 1,24 раза, у повторно госпитализированных пациентов – в 1,21 раза, при этом на 7-е сутки у пациентов с повторными госпитализациями выраженность психопатологической симптоматики была в 1,1 раза меньше ($p > 0,05$). Выраженность продуктивной симптоматики была больше у пациентов с госпитализациями в анамнезе в 1,08 раза ($p > 0,05$), а негативной и других психических нарушений меньше в 1,13 и 1,10 раза соответственно, по сравнению с первично госпитализированными пациентами ($p > 0,05$).

К 21-м суткам пребывания пациентов в стационаре общая сумма баллов по шкале PANSS уменьшилась в 1,71 и 1,39 раза у пациентов с

первичной и повторной госпитализациями соответственно по сравнению с выраженностью психопатологической симптоматики при поступлении ($p < 0,05$) и в 1,38 и 1,15 раза по сравнению с 7-ми сутками пребывания пациентов в стационаре. У пациентов с первичной госпитализацией общая сумма баллов по шкале PANSS была в 1,09 раза меньше ($p > 0,05$), выраженность продуктивной, негативной симптоматики и других психических нарушений – меньше в 1,07, 1,05 и 1,0 раза соответственно по сравнению с повторно госпитализированными пациентами к 21-м суткам лечения (табл. 23).

Таблица 23. Динамика оценки по шкале PANSS у больных шизофренией при первичной и повторной госпитализации

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Первичная	Повторная	Первичная	Повторная	Первичная	Повторная
Сумма	113,67±5,12 116 100/134	106,01±2,14 103 92/118	91,90±4,31 93 82/107	88,21±2,03 85 77/102	70,59±5,41 68 52/91	73,90±2,36 74 59/84
p	0,094		0,286		0,527	
Выражен- ность продуктив- ной симп- томатики	26,19±1,4 29 24/34	26,88±0,74 27 22/32	20,20±1,25 19 17/25	20,41±0,56 21 17/24	15,06±1,06 15 11/19	16,22±0,55 16 12/20
p	0,151		0,994		0,410	
Выражен- ность негативной симптома- тики	27,67±1,72 29 21/35	27,05±0,84 26 23/32	25,05±1,48 26 20/28	24,38±0,82 23 19/31	19,24±2,10 19 14/22	21,34±0,90 20 16/28
p	0,504		0,735		0,285	
Выражен- ность других психических нарушений	57,67±2,48 57 50/66	51,94±1,03 52 45/58	46,65±2,17 47 43/54	43,49±0,97 43 38/49	36,29±2,56 36 27/43	36,29±1,10 36 30/42
p	0,020		0,063		0,951	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с диагнозом шизофрения впервые, выраженность симптоматики к 7-м суткам несколько

выше, чем у повторно госпитализированных пациентов, однако к 21-м суткам общий балл по шкале PANSS снижается и становится несколько лучше, чем у повторно госпитализированных пациентов, однако различия не являются статистически значимыми.

При оценке тяжести психопатологической симптоматики по шкале BPRS у больных с первичной и повторной госпитализацией выявлено отсутствие значимых различий на первые сутки. Общая сумма баллов у впервые госпитализированных пациентов была в 1,09 раза больше, чем у повторно госпитализированных пациентов, а выраженность симптоматики по таким подшкалам как тревожная депрессия, нарушение мышления, апатия и заторможенность, подозрительность и враждебность – в 1,13, 1,08, 1,08 и 1,18 раза больше, соответственно. Медиана по подшкале возбуждение была одинакова как у первично, так и повторно госпитализированных пациентов. К 7-м суткам госпитализации состояние обеих групп значительно улучшилось. У впервые госпитализированных пациентов общая сумма баллов по шкале BPRS снизилась в 1,24 раза, по подшкале тревожная депрессия – в 1,38 раза; нарушение мышления – в 1,27 раза; апатия, заторможенность – в 1,18 раза; подозрительность, враждебность – в 1,49 раза и возбуждение, напряжение – в 1,22 раза. У пациентов с повторной госпитализацией вышеперечисленные показатели уменьшились в 1,24, 1,14, 1,18, 1,2, 1,38 и 1,38 раза соответственно, при этом на 7-е сутки госпитализации значимых различий по оцениваемым показателям у впервые и повторно госпитализированных пациентов выявлено не было ($p > 0,05$). К 20-м суткам госпитализации общая сумма по шкале BPRS уменьшилась у впервые госпитализированных пациентов в 1,74 раза по сравнению с 1-ми сутками и в 1,4 раза по сравнению с 7-ми сутками. У пациентов с повторной госпитализацией общий балл снизился в 1,47 раза и 1,18 раза по сравнению с 1-ми и 7-ми сутками, соответственно, при этом выраженность психопатологической симптоматики оставалась в 1,09 раза большей, чем у впервые госпитализированных пациентов ($p > 0,05$). Выраженность тревожной депрессии снизилась в 1,8 и

1,6 раза по сравнению с первыми сутками и в 1,3 и 1,4 раза по сравнению с 7-ми сутками госпитализации у пациентов с первичной и повторной госпитализацией соответственно. Нарушения мышления уменьшились в 1,75 и 1,44 раза по сравнению с первыми сутками и в 1,38 и 1,22 по сравнению с 7-ми сутками госпитализации у пациентов с первичной и повторной госпитализацией соответственно. Выраженность апатии и заторможенности уменьшилась в 1,63 и 1,5 раза по сравнению с первыми сутками, в 1,38 и 1,25 раза по сравнению с 10-ми сутками госпитализации у пациентов с первичной и повторной госпитализацией соответственно. К 21-м суткам госпитализации балл по подшкале подозрительность, враждебность повторно госпитализированных пациентов был несколько выше в 1,17 раза по сравнению с первично госпитализированными пациентами ($p > 0,05$). По сравнению с 1-ми сутками госпитализации отмечалось снижение балла по подшкале подозрительность, враждебность в 2,17 и 1,57 раза, по сравнению с 10 сутками в 1,45 и 1,14 раза у первично и повторно госпитализированных пациентов, соответственно. Некоторые различия также отмечены по подшкале возбуждение, напряжение, общий балл по которой был в 1,17 раз выше у повторно госпитализированных пациентов по сравнению с госпитализированными впервые ($p > 0,05$). По сравнению с 1-ми сутками госпитализации отмечалось его снижение в 1,83 и 1,57 раза, по сравнению с 7-ми сутками госпитализации в 1,5 и 1,14 раза у пациентов с первичной и повторной госпитализацией соответственно (табл. 24).

Таблица 24. Динамика выраженности психопатологической симптоматики по шкале BPRS у больных шизофренией при первичной и повторной госпитализации

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Первичная	Повторная	Первичная	Повторная	Первичная	Повторная
Сумма	60,1±2,97 61 50/70	56,82±1,24 56 50/65	47,30±2,40 49 40/54	46,66±1,03 45 41/52	37,82±0,26 35 31/48	39,71±1,01 38 32/45
p	0,353		0,692		0,449	
Тревожная депрессия	9,0±0,6 9 7/11	8,25±0,37 8 5/11	7,30±0,49 6 6/9	7,11±0,29 7 5/9	4,57±0,61 5 4/6	6,08±0,31 5 4/7
p	0,302		0,777		0,135	

Нарушение мышления	13,62±0,93 14 11/17	13,51±0,44 13 11/16	11,25±0,77 11 9/14	11,68±0,33 11 10/13	7,52±0,97 8 5/11	9,52±0,40 9 7/12
p	0,840		0,663		0,136	
Апатия, заторможенность	12,71±0,9 13 10/15	12,06±0,38 12 10/15	11,45±0,65 11 9/13	11,02±0,33 10 9/13	7,29±0,98 8 5/11	8,67±0,38 8 7/11
p	0,393		0,501		0,276	
Подозрительность, враждебность	12,95±0,75 13 10/14	11,26±0,42 11 9/13	9,0±0,66 8 7/12	8,42±0,32 8 6/10	5,62±0,74 6 5/8	6,62±0,28 7 5/8
p	0,058		0,262		0,370	
Возбуждение-напряжение	11,90±0,77 11 9/15	11,64±0,35 11 10/13	8,4±0,59 9 6/10	8,47±0,24 8 7/10	5,24±0,71 6 3/7	6,76±0,27 7 5/8
p	0,831		0,988		0,061	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квантили. * – p <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Таким образом, при оценке тяжести психопатологической симптоматики по шкале BPRS у первично и повторно госпитализированных больных шизофренией не отмечалось значимых различий, как при поступлении, так и к 7-м суткам госпитализации, в то время как к 21-м суткам единственной значимой тенденцией явился более высокий балл по подшкале, характеризующей возбуждение/напряжение больных, что можно трактовать как большую тенденцию повторно госпитализирующихся больных к тяжелому течению заболевания и формированию резистентности к фармакотерапии.

У впервые госпитализированных больных уровень МДА, измеренного на первые сутки пребывания в стационаре, был в 1,08 раз выше, чем в норме, демонстрировал тенденцию к снижению к 7 суткам (практически достигая нормальных значений) и становился незначимо ниже нормы в 1,12 раза к 21-м суткам лечения (p > 0,05). При повторной госпитализации уровень МДА на момент поступления также был незначительно выше нормы (в 1,08 раз), к 7-м суткам уровень МДА демонстрировал тенденцию к снижению и был в 1,16 раза ниже нормы (p > 0,05) и вновь несколько повышался к 21-м суткам

лечения. Значимых различий по уровню МДА между первично и повторно госпитализированными пациентами ни в одной из точек зарегистрировано не было, при этом к 21-м суткам в группе повторно госпитализированных больных уровень МДА был в 1,10 раз выше ($p > 0,05$). (Рис. 17, Табл. 25).

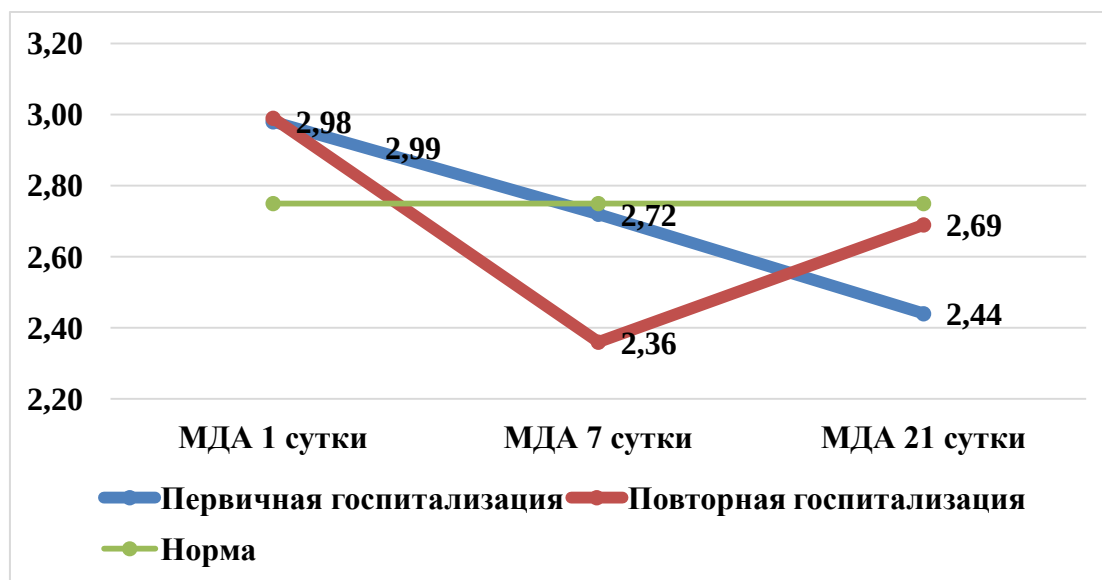


Рисунок 17. Динамика уровня МДА у первично и повторно госпитализированных пациентов

Таблица 25. Динамика уровня МДА в зависимости от характера госпитализации (первичная/повторная)

Характер госпитализации	МДА 1 сутки	МДА 7 суток	МДА 21 сутки
Первичная	3,09 ± 0,31 2,98 2,30/4,02	2,62 ± 0,26 2,72 1,79/3,17	2,28 ± 0,37 2,44 1,28/2,59
р от нормы	0,804	0,449	0,091
Повторная	2,87 ± 0,14 2,99 1,81/3,82	2,31 ± 0,12 2,36 1,51/2,86	2,83 ± 0,16 2,69 1,79/3,47
р от нормы	0,682	0,057	0,596
р между группами	0,537	0,309	0,101
Норма	2,92 ± 0,17 2,75 2,52/3,70	2,92 ± 0,17 2,75 2,52/3,70	2,92 ± 0,17 2,75 2,52/3,70
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка ($M \pm m$) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квантили. * – $p < 0,05$ – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).			

Таким образом, не было выявлено значимых различий по уровню МДА у больных, госпитализированных в стационар первично, как с нормой, так и с

повторно госпитализированными больными шизофренией. Отмечено, что как при первичной, так и при повторной госпитализации отмечается некоторое снижение уровня МДА, более выраженное к 7 суткам при повторной госпитализации, однако значимых межгрупповых различий у первично и повторно госпитализированных больных не выявлено. Полученные данные, в совокупности с наблюдаемой динамикой показателей кислородного этапа СРП (ПИХЛб и ПИХЛс) могут указывать на незначительную заинтересованность перекисно-липидного этапа СРП у больных шизофренией на ранних этапах заболевания (первичная госпитализация) в состоянии острого психоза.

4.2 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от ведущего синдрома шизофрении

Анализ динамики психопатологической симптоматики установил закономерное превалирование клинической картины у больных с преимущественно галлюцинаторной симптоматикой (рис. 18). Следует отметить, что указанные отличия формировались преимущественно за счет преобладания у пациентов с галлюцинаторной симптоматикой негативных расстройств.

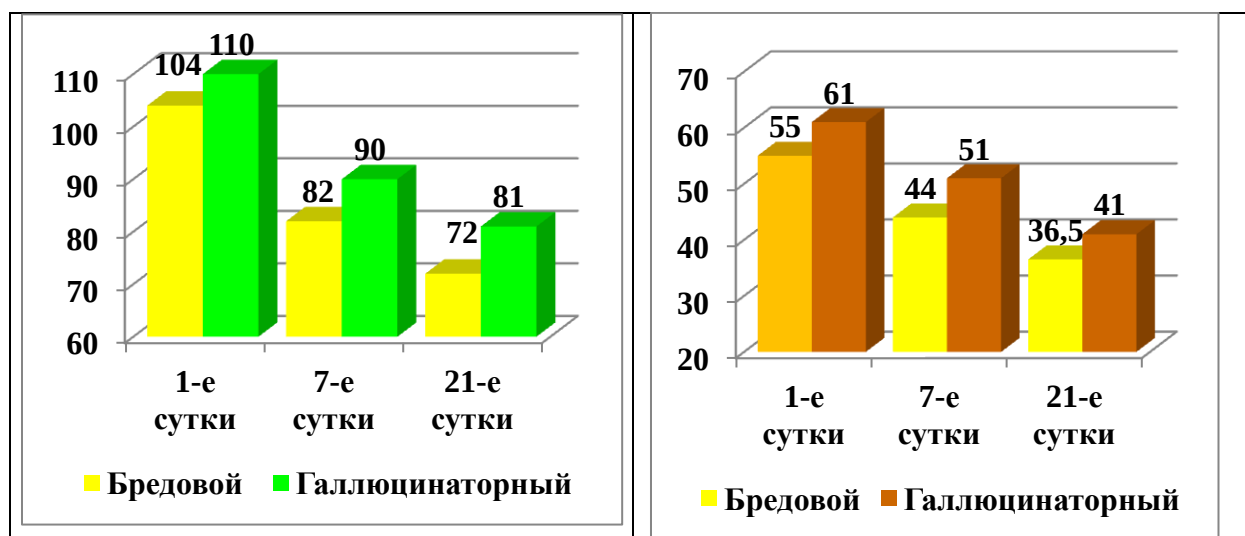


Рисунок 18. Динамика состояния по шкалам PANSS и BPRS у больных шизофренией в зависимости от преобладающего синдрома

Так, на 1 сутки выраженность негативной симптоматики по шкале PANSS была в 1,24 раза больше, на 7 сутки – в 1,23 раза больше и на 21-е сутки в 1,21 раза больше у больных с преобладанием галлюцинаторной симптоматики, по сравнению с больными с преобладанием бредовой симптоматики (Табл. 26).

Таблица 26. Динамика состояния по шкале PANSS у больных шизофренией в зависимости от преобладающего синдрома

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Бредовый	Галлюцинаторный	Бредовый	Галлюцинаторный	Бредовый	Галлюцинаторный
Сумма	105,79±2,30 104 92/119	115,84±3,40 110 101/128	85,82±2,26 82 76/97	95,43±2,95 90 84/110	69,08±2,65 72 53/80	80,82±4,06 81 65/98
р	0,035		0,028		0,015	
Тяжесть продуктивной симптоматики	27,37±0,81 28 22/32	29,19±1,16 29 23/34	19,64±0,66 20 15/25	22,05±0,72 21 19/25	15,22±0,63 14 11/19	17,76±0,84 18 14/20
р	0,341		0,051		0,013	
Тяжесть негативной симптоматики	26,22±0,93 25 20/31	30,03±1,31 31 24/35	23,34±0,84 22 19/28	26,46±1,28 27 22/33	19,14±1,01 19 13/22	23,73±1,50 23 19/30
р	0,024		0,043		0,008	
Выраженность др. психических нарушений	52,31±1,11 52 47/59	56,57±1,74 55 50/65	42,90±1,12 43 37/49	46,97±1,38 45 41/51	34,69±1,22 35 26/41	39,27±1,98 39 34/46
р	0,086		0,070		0,060	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * - p <0,05 - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitnev U-test).						

На момент поступления (1-е сутки) общий балл у больных с преобладанием галлюцинаторной симптоматики был в 1,11 раз выше, чем у больных с преобладанием бредовой симптоматики (p < 0,05), причем полученные различия оставались статистически значимыми как на 7-е, так и на 21-е сутки лечения на фоне общего снижения степени выраженности психопатологической симптоматики (p < 0,05).

Более высокий балл по шкале BPRS у пациентов с галлюцинаторной симптоматики обусловлен преимущественно степенью выраженности нарушений мышления и апатии/заторможенности. У больных с преобладанием галлюцинаторной симптоматики отмечалась в 1,16 и 1,30

раза большая выраженность нарушений мышления по шкале BPRS на 1-е и 7-е сутки, соответственно, с исчезновением значимых различий к 21-м суткам лечения. Выраженность апатии/заторможенности в 1-е, 7-е и 21-е сутки была в 1,17, 1,20 и 1,13 раз больше у больных с преобладанием галлюцинаторной симптоматики, по сравнению с больными с преобладанием бредовой симптоматики, соответственно ($p < 0,05$) (Табл. 27).

Таблица 27. Динамика состояния по шкале BPRS у больных шизофренией в зависимости от синдрома

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Бредовый	Галлюци- наторный	Бредовый	Галлюци- наторный	Бредовый	Галлюци- наторный
Сумма	56,63±1,28 55 50/65	62,54±2,01 61 55/68	45,21±1,21 44 40/52	50,76±1,34 51 45/54	38,14±1,19 36 30/44	42,27±1,66 41 35/50
p	0,038		0,005		0,049	
Тревожная депрессия	8,55±0,43 8 6/12	8,76±0,50 8 7/11	7,24±0,34 6 5/9	7,59±0,42 8 6/9	6,16±0,38 5 4/7	5,38±0,48 5 4/8
p	0,642		0,353		0,292	
Нарушение мышления	13,37±0,48 13 10/16	15,22±0,62 15 12/17	10,93±0,37 10 9/13	13,03±0,45 13 11/14	9,06±0,44 9 7/11	9,46±0,75 10 7/13
p	0,028		0,001		0,364	
Апатия, заторможенность	11,78±0,49 12 9/14	13,70±0,49 14 12/15	10,52±0,36 10 9/12	12,38±0,47 12 10/15	8,13±0,45 8 6/10	9,05±0,69 9 8/11
p	0,002		0,001		0,071	
Подозрительность, враждебность	11,25±0,47 11 10/13	12,54±0,68 12 10/14	8,16±0,36 8 6/10	9,11±0,48 8 7/11	6,25±0,31 6 5/7	6,89±0,54 7 6/9
p	0,160		0,185		0,091	
Возбуждение- напряжение	11,61±0,37 11 10/13	12,22±0,62 12 10/14	8,45±0,30 9 7/10	8,65±0,35 8 7/10	6,40±0,31 7 5/8	6,65±0,53 7 5/8
p	0,464		0,643		0,397	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили.						
* - p < 0,05 - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test).						

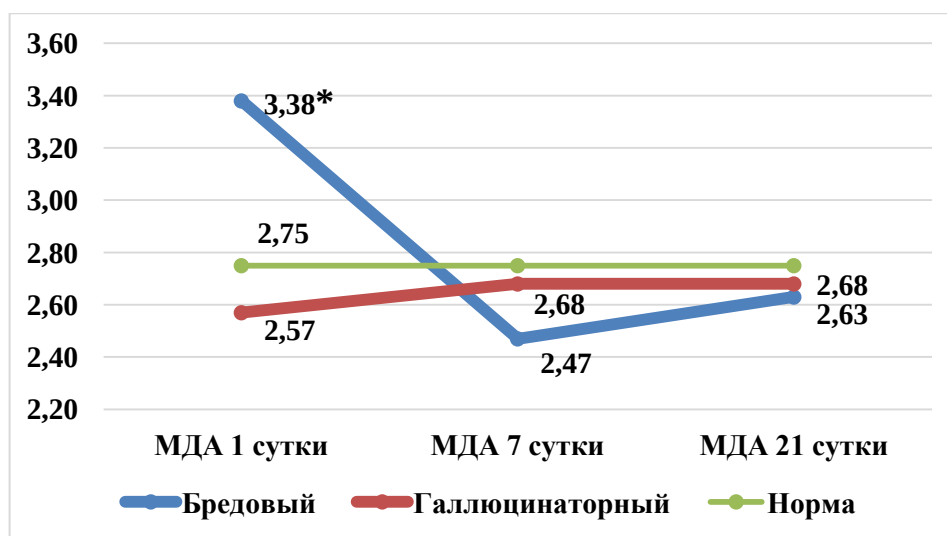
Таким образом, у больных с преобладающими в структуре психопатологической симптоматики галлюцинаторными расстройствами отмечался больший общий балл по шкалам PANSS и BPRS как на момент поступления, так и на 7-е и 21-е сутки лечения. Наблюдаемые различия реализовывались преимущественно за счет значимых различий по уровню

негативной симптоматики (подшкала негативной симптоматики PANSS, подшкала апатии и заторможенности, нарушений мышления по BPRS).

Уровень МДА у пациентов с преобладанием в структуре приступа бредовой симптоматики на 1-е сутки был в 1,23 раз выше, а у пациентов с преобладанием галлюцинаторной симптоматики в 1,07 раз ниже по сравнению с нормой, различия не являются статистически значимыми. В то же время при преобладании бредовой симптоматики уровень МДА на 1-е сутки был в 1,32 раза выше, чем у больных с преобладанием галлюцинаторной симптоматики ($p < 0,05$). К 7-м суткам различия между группами несколько нивелировались, однако у пациентов с преобладанием бредовой симптоматики уровень МДА был ниже в 1,11 раз по сравнению с нормой (различия носили характер тенденции, $p > 0,05$). К 21-м суткам уровень МДА был несколько ниже нормы в обеих группах, но различия не достигали статистической значимости (табл. 28, рис. 19).

Таблица 28. Динамика СРП в зависимости от ведущего синдрома

Ведущий синдром	МДА 1 сутки	МДА 7 суток	МДА 21 сутки
Норма	2,92 ± 0,17 2,75 2,52/3,70	2,92 ± 0,17 2,75 2,52/3,70	2,92 ± 0,17 2,75 2,52/3,70
Бредовый	3,20±0,17 3,38 2,19/4,09	2,48±0,14 2,47 1,79/3,09	2,70±0,19 2,63 1,55/3,31
р от нормы	0,386	0,068	0,413
Галлюцинаторный	2,56±0,21 2,57 1,62/3,21	2,40±0,20 2,68 1,76/2,82	2,94±0,27 2,69 1,76/3,97
р от нормы	0,139	0,096	0,817
р между группами	0,022*	0,709	0,536
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка ($M \pm m$) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя от нормы, между группами (Mann — Whitney U-test).			



* - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя между группами

Рисунок 19. Динамика уровня МДА у пациентов с ведущим бредовым и галлюцинаторным синдромом

Таким образом, исходно (в 1 сутки) высокий уровень МДА при ведущем бредовом синдроме значимо (в среднем на 37%; $p < 0,05$) регрессировал в течение первых 7 дней стационарного лечения до уровня, сопоставимого с нормальным. В противоположность этому, у больных шизофренией с преимущественно галлюцинаторным синдромом отмечалась слабая динамика показателя с 1 по 21 сутки стационарного лечения. Полученные данные могут свидетельствовать об определенных различиях больных с преимущественно бредовой психопатологической симптоматикой и больных с преобладанием в структуре приступа галлюцинаторной симптоматики, что еще раз подчеркивает правдоподобность гипотезы о наличии клинической и биохимической гетерогенности шизофрении, а также о возможности дискриминации больных по результатам исследования определенных биохимических маркеров.

4.3 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от типа течения шизофрении

У пациентов с непрерывным типом течения шизофрении выраженность психопатологической симптоматики, оцененной по шкале PANSS, была в

1,06 раза больше, чем при приступообразно-прогредиентном течении, при этом выраженность негативной симптоматики была значимо больше в 1,29 раза ($p < 0,05$), выраженность других психических симптомов – в 1,04 раза больше, соответственно. В то же время выраженность продуктивной психопатологической симптоматики была выше у пациентов с приступообразным типом течения в 1,14 раза.

На 7-е сутки госпитализации у пациентов с непрерывным типом течения заболевания выраженность психопатологической симптоматики была в 1,08 раза больше, чем при приступообразно-прогредиентном ($p < 0,05$). Выраженность продуктивной симптоматики была больше в 1,11 раза ($p > 0,05$), а негативной и других психопатологических симптомов – в 1,36 и 1,1 раза, соответственно ($p < 0,05$). При этом к 7-м суткам госпитализации у пациентов с приступообразным типом течения шизофрении общий балл по шкале PANSS снизился в 1,23 раза (продуктивная симптоматика – в 1,47 раза, негативная – в 1,18 раза, а другие психопатологические нарушения – в 1,24 раза), а у пациентов с непрерывным типом течения – в 1,20 раза (продуктивная симптоматика – в 1,17 раза, негативная – в 1,12 раза и другие психопатологические нарушения – в 1,17 раза).

К 21-м суткам госпитализации общая выраженность психопатологических симптомов также была больше у пациентов с непрерывным типом течения шизофрении в 1,10 раза ($p < 0,05$), выраженность продуктивной симптоматики – в 1,13 раза ($p < 0,05$), негативной – в 1,18 раза ($p < 0,05$) и других психопатологических симптомов – в 1,11 раза ($p > 0,05$). От момента госпитализации общий балл по шкале PANSS снизился в 1,43 и 1,38 раза у пациентов с приступообразным и непрерывным типом течения шизофрении соответственно; выраженность продуктивной симптоматики – в 1,87 и 1,44 раза соответственно; выраженность негативной симптоматики – в 1,3 и 1,43 раза соответственно, а выраженность других психических нарушений – в 1,46 и 1,37 раза соответственно (табл. 29).

Таблица 29. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных шизофренией в зависимости от типа течения заболевания

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Приступо-образная	Непрерывная	Приступо-образная	Непрерывная	Приступо-образная	Непрерывная
Сумма	106,1±2,3 103 93/119	112,75±4,0 109 94/126	85,2±2,0 84 75/94	97,8±3,1 91 82/111	70,3±2,2 72 58/82	81,0±4,9 79 68/103
p	0,335		0,003		0,045	
Тяжесть продуктив-ной симп-томатики	27,86±0,80 28 22/33	27,07±1,24 24 22/32	19,81±0,61 19 16/24	21,63±0,77 21 19/25	15,49±0,57 15 11/19	17,37±0,91 17 13/21
p	0,248		0,102		0,065	
Тяжесть негативной симптома-тики	25,42±0,86 26 20/31	31,39±1,35 33 25/35	22,96±0,76 22 18/28	28,50±1,26 30 23/34	19,70±0,87 20 15/25	24,20±1,77 23 19/33
p	0,001		<0,001		0,024	
Выраженн-ость других психическ-их нарушений	52,68±1,15 52 47/59	54,71±1,98 54 46,5/60,0	42,47±1,00 42 37/47	47,75±1,50 46 41/54	35,04±1,01 35 29/41	39,37±2,39 39 33/50
p	0,549		0,01		0,109	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Общий балл по шкале BPRS на момент поступления у больных с непрерывным типом течения шизофрении был в 1,05 раз выше, чем у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения ($p > 0,05$). На 7-е и 21-е сутки госпитализации при непрерывном типе течения общий балл был в 1,08 и 1,1 раз выше, чем при приступообразно-прогредиентном типе течения, соответственно ($p < 0,05$). Полученные различия по общему баллу по шкале BPRS в зависимости от типа течения шизофрении преимущественно были связаны с такими подшкалами как нарушения мышления, апатия/заторможенность. Так, у больных с непрерывным типом течения выраженность симптомов апатии/заторможенности была в 1,25 раз и 1,31 раз больше, чем у пациентов с приступообразно-прогредиентным типом течения на 7-е и 21-е сутки, соответственно ($p < 0,01$). На 21-е сутки лечения у

больных с непрерывным типом течения выраженность симптомов подозрительности/враждебности и возбуждения/напряжения была в 1,17 и 1,33 раза выше, соответственно, чем у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения шизофрении ($p < 0,01$), что отражает резистентность к лечению и отсутствие достижения ремиссии высокого качества в данной группе больных (Табл. 30).

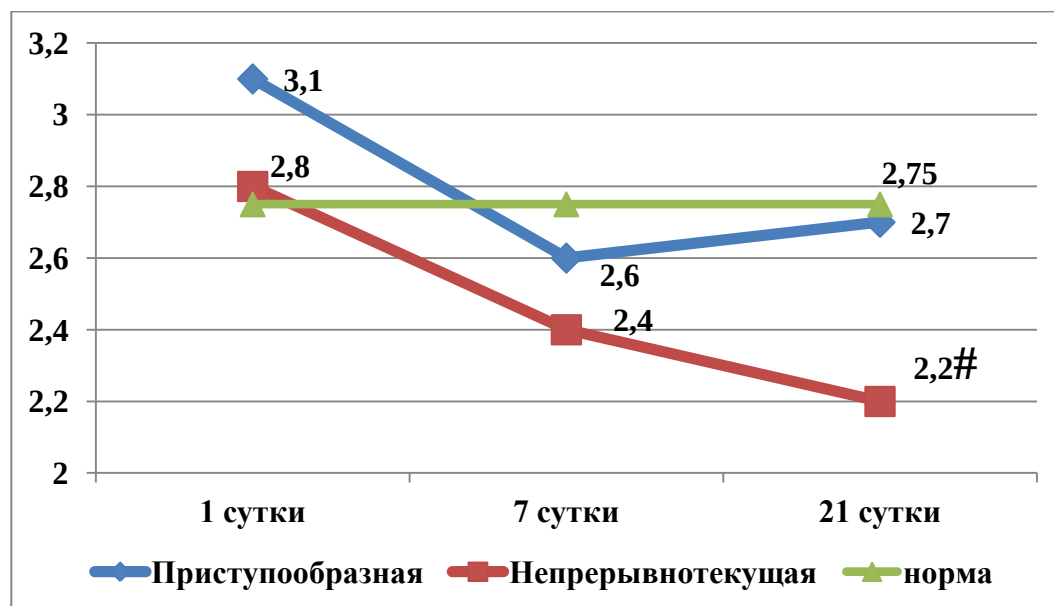
Таблица 30. Динамика психопатологической симптоматики по шкале BPRS при поступлении у больных шизофренией в зависимости от типа течения заболевания

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Приступо- образная	Непрерывная	Приступо- образная	Непрерывная	Приступо- образная	Непрерывная
Сумма	56,90±1,36 56 50/65	60,11±2,31 59 53,5/65	45,30±1,08 45 40/51	50,41±1,60 48 43/58	37,69±1,03 36 31/44	43,63±1,80 40 36/53
p	0,486		0,018		0,007	
Тревожная депрессия	8,60±0,41 8 6/11	8,07±0,57 8 5,5/10	7,20±0,29 7 5/9	7,38±0,50 7 5/9	5,79±0,32 5 4/7	5,81±0,58 5 4/8
p	0,549		0,854		0,487	
Нарушение мышления	13,45±0,49 13 10/16	15,36±0,66 14 12/16	11,24±0,36 11 9/14	12,38±0,48 12 10/14	8,81±0,44 8 7/11	9,97±0,70 10 8/13
p	0,677		0,072		0,092	
Апатия, затормо- женность	11,63±0,43 12 9/14	13,43±0,56 13 11/15	10,38±0,31 10 9/12	12,91±0,56 12 10/16	7,79±0,39 8 6/10	9,97±0,74 10 7/13
p	0,010		<0,001		0,004	
Подозрите- льность, враждеб- ность	11,55±0,44 11 10/13	12,0±0,79 12 10/14	8,20±0,33 8 6/10	9,03±0,50 8 7/11	6,01±0,31 6 5/7	7,47±0,49 7 7/9
p	0,562		0,180		0,001	
Возбужде- ние- напряжение	11,59±0,37 11 10/13	12,18±0,68 12 10/14	8,33±0,27 8 7/10	8,78±0,35 9 7/10	6,09±0,31 6 4/8	7,44±0,46 8 7/8
p	0,564		0,221		0,002	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Таким образом, наблюдаемая динамика клинической симптоматики по шкалам PANSS и BPRS, в частности, более ярко выраженная клиническая картина на 7-е и 21-е сутки при непрерывной форме шизофрении по

сравнению с приступообразно-прогредиентным типом течения, соответствует литературным данным о тенденции к более тяжелому безремиссионному характеру течения заболевания при непрерывной его форме, с формированием стойких нарушений мышления и более быстрым нарастанием негативной симптоматики. Фоновая сопоставимость выраженности клиники при приступообразной и непрерывной формах шизофрении объясняется остротой психического состояния на момент госпитализации в психиатрический стационар.

Анализ динамики перекисно-липидного маркера МДА установил, что при непрерывнотекущей течения шизофрении имеет место снижение показателя с 2,8 мкмоль/л на 1 сутки до 2,41 ммоль/л на 7-е и 2,24 ммоль/л на 21-е сутки госпитализации, при этом наблюдаемые различия по уровню МДА на 1 и 21 сутки являются статистически значимыми ($p < 0,05$), кроме того, уровень МДА значительно отличается от нормы в конце периода стационарного наблюдения (21-е сутки) ($p < 0,05$). При приступообразном типе течения шизофрении регресс МДА был статистически незначимым и наблюдался только в период с 1 по 7 сутки лечения (рис. 20).



(# - достоверное снижение уровня МДА на 1 и 21 сутки в рамках одной группы, отличие от нормы при $p < 0,05$)

Рисунок 20. Динамика уровня МДА у больных с приступообразной и непрерывнотекущей шизофренией

Таким образом, уровень МДА при непрерывном типе течения шизофрении демонстрирует стойкое снижение на протяжении всего периода стационарного лечения, при приступообразном типе течения регресс МДА был зарегистрирован только в период с 1 по 7-е сутки лечения. Указанные различия могут свидетельствовать о большей вовлеченности перекисно-липидного этапа СРП у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения, по сравнению с больными с непрерывной формой течения заболевания, а также на наличие определенной взаимосвязи между степенью перекисно-липидной деструкции клеточных мембран и этапом развертывания психотического эпизода со значительным уменьшением степени клеточного повреждения на фоне проводимого лечения.

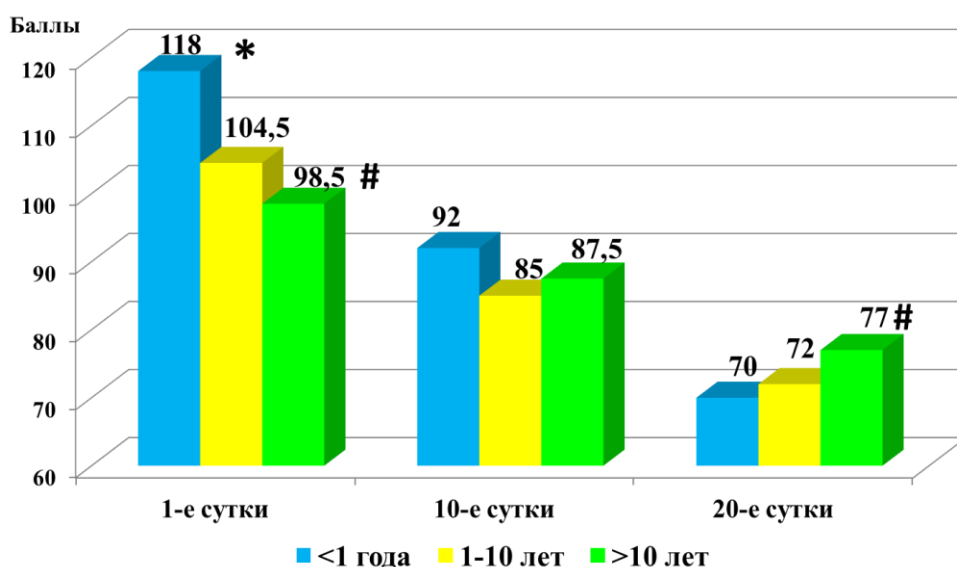
4.4 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от длительности заболевания

Степень выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS на момент поступления у больных с продолжительностью заболевания до 1 года была в 1,13 и 1,2 раза выше, чем у больных с продолжительностью заболевания 1-10 лет и более 10 лет, причем преимущественно за счет выраженности продуктивной симптоматики (больше в 1,05 и 1,18 раз, соответственно) и выраженности других психических нарушений (больше в 1,07 и 1,19 раз, соответственно). В то же время к 21-м суткам лечения у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет общий балл по шкале PANSS был в 1,1 раз выше, чем у больных с продолжительностью заболевания до года и в 1,07 раз выше, чем у больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет. Выраженность продуктивной симптоматики на 1 сутки была в 1,05 и в 1,18 раз выше у больных с продолжительностью заболевания до 1 года по сравнению с продолжительностью заболевания 1-10 и более 10 лет соответственно. К 21-м суткам лечения выраженность продуктивной симптоматики значительно снижалась во всех группах, при этом в группе больных с

продолжительностью заболевания более 10 лет она становилась в 1,21 и 1,13 раз большей, чем у больных с продолжительностью заболевания до 1 года и от 1 до 10 лет соответственно (табл. 31, Рис. 21).

Таблица 31. Динамика состояния по шкале PANSS у больных шизофренией в зависимости от длительности течения заболевания

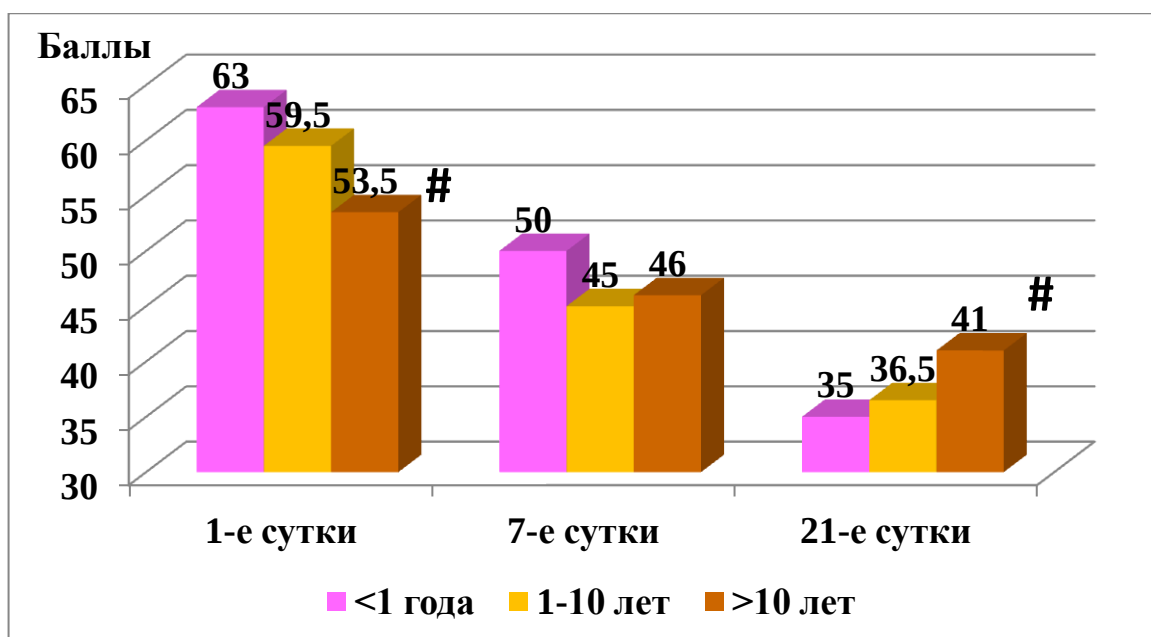
Показатель	1-е сутки госпитализации			7-е сутки госпитализации			21-е сутки госпитализации		
	До 1 года	1-10 лет	>10 лет	До 1 года	1-10 лет	>10 лет	До 1 года	1-10 лет	>10 лет
Сумма	112,0±5,8 118 99/135	109,9±2,4 104 98/126	102,6±3,2 98 87/111	87,4±4,9 92 77/102	88,4±2,3 85 79/99	90,0±3,0 87 76/110	72,7±4,37 70 62/85	67,7±3,22 72 46/81	80,2±3,41 77 67/99
р	1/2 0,429; 1/3 0,037; 2/3 0,017			1/2 0,744; 1/3 0,977; 2/3 0,997			1/2 0,429; 1/3 0,244; 2/3 0,017		
Тяжесть продуктив- ной симп- томатики	28,8±1,5 29 24/35	28,1±1,08 28 21/33	25,9±0,97 25 22/31	18,7±1,4 19 12/24	20,5±0,7 21 17/24	20,9±0,78 21 17/25	14,8±0,89 15 12/17	15,1±0,74 14 11/19	17,5±0,8 17 14/20
р	1/2 0,573; 1/3 0,099; 2/3 0,175			1/2 0,247; 1/3 0,206; 2/3 0,752			1/2 0,827; 1/3 0,069; 2/3 0,027		
Тяжесть негативной симптома- тики	27,1±2,01 28 20/35	27,7±1,1 26 23/32	26,8±1,2 26 20/32	25,1±1,7 26 22/28	23,8±1,0 23 19/30	25,2±1,2 25 20/32	20,1±1,9 19 16/23	19,2±1,2 20 10/26	23,4±1,3 21 18/30
р	1/2 0,960; 1/3 0,645; 2/3 0,541			1/2 0,400; 1/3 0,953; 2/3 0,393			1/2 0,704; 1/3 0,185; 2/3 0,031		
Выраженность других психических нарушений	56,2±2,9 57 50/66	54,2±1,1 53 49/60	50,1±1,60 48 43/55	43,6±2,5 47 36/51	44,3±1,1 43 39/48	43,9±1,4 41 37/52	37,8±2,2 37 33/43	33,4±1,5 35 24/40	39,2±1,6 39 32/46
р	1/2 0,244; 1/3 0,030; 2/3 0,007			1/2 0,705; 1/3 0,732; 2/3 0,499			1/2 0,110; 1/3 0,663; 2/3 0,012		
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квантили. # - - р <0,05 - достоверное отличие показателя в динамике (Kruskal — Wallis one-way analysis of variance) * - р <0,05 - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test) от нормы и длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 10 лет ^(1/2) ; до 1 года и более 10 лет ^(1/3) ; от 1 года до 10 лет и более 10 лет ^(2/3) .									



*- р<0,05- значимые различия между группами с продолжительностью заболевания < 1 года и > 10 лет
- р<0,05- значимые различия между группами с продолжительностью заболевания 1-10 лет и > 10 лет

Рисунок 21. Динамика общего балла по шкале PANSS в зависимости от длительности заболевания

Общий балл по шкале BPRS на первые сутки лечения был максимальным у больных с продолжительностью заболевания до 1 года, превышая показатели у больных с продолжительностью заболевания 1-10 лет и более 10 лет в 1,06 и 1,17 раз, соответственно. На фоне лечения отмечался значительный регресс симптоматики, более выраженный у больных с меньшей продолжительностью заболевания. К 21-м суткам лечения общий балл по BPRS был максимальным у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет, и превышал таковой у больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет и до 1 года в 1,12 и 1,17 раз, соответственно. Наиболее выраженные различия отмечались на 21-е сутки по таким показателям, как нарушения мышления, подозрительность и враждебность, и возбуждение, напряжение. Нарушения мышления у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет были в 1,29 и 1,46 раз более выраженными по сравнению с больными с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет и менее 1 года. Выраженность возбуждения, напряжения у больных с максимальной продолжительностью заболевания была в 1,33 раза выше, чем у больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет и в 2 раза выше, чем у больных с продолжительностью заболевания менее 1 года при сопоставимых показателях на 1-е сутки. Симптом подозрительности и враждебности у больных с продолжительностью заболевания до 1 года был в 1,13 и 1,18 раз выше по сравнению с больными с продолжительностью заболевания 1-10 лет и более 10 лет, соответственно, в то время как в 21-м суткам он был в 1,56 раз ниже по сравнению с обеими группами (табл. 32, Рис. 22).



- $p < 0,05$ - значимые различия между группами с продолжительностью заболевания 1-10 лет и > 10 лет

Рис. 22. Динамика психопатологической симптоматики по шкале BPRS в зависимости от длительности заболевания

Таблица 32. Динамика состояния по шкале BPRS у больных шизофренией в зависимости от длительности течения заболевания

Показатель	1-е сутки госпитализации			7-е сутки госпитализации			21-е сутки госпитализации		
	До 1 года	1-10 лет	>10 лет	До 1 года	1-10 лет	>10 лет	До 1 года	1-10 лет	>10 лет
Сумма	59,7±3,2 63 47/70	58,9±1,4 59 52/66	55,1±1,8 53 48/61	45,4±2,7 50 39/53	47,2±1,2 45 41/54	46,9±1,5 46 40/52	38,0±2,3 35 33/45	38,1±1,3 36 31/43	41,4±1,5 41 34/47
p	1/2 0,617; 1/3 0,128; 2/3 0,027			1/2 0,824; 1/3 0,988; 2/3 0,833			1/2 0,834; 1/3 0,283; 2/3 0,083		
Тревожная депрессия	9,3±0,8 9 7/12	8,5±0,4 8 7/11	7,8±0,5 7 4/11	7,3±0,6 6 6/9	7,5±0,4 7 6/9	6,9±0,4 7 4/8	4,7±0,9 5 0/7	6,2±0,4 5 4/7	5,9±0,4 5 4/7
p	1/2 0,529; 1/3 0,135; 2/3 0,223			1/2 0,544; 1/3 0,570; 2/3 0,211			1/2 0,410; 1/3 0,238; 2/3 0,547		
Нарушение мышления	13,5±1,0 14 10/17	13,9±0,6 14 11/16	13,4±0,7 13 11/16	11,1±0,8 11 8/14	11,4±0,4 11 9/14	12,1±0,5 12 10/14	6,2±1,0 7 0/10	9,3±0,4 8 7/11	10,5±0,6 11 8/13
p	1/2 0,954; 1/3 0,702; 2/3 0,513			1/2 0,953; 1/3 0,432; 2/3 0,288			1/2 0,974; 1/3 0,139; 2/3 0,045		
Апатия, заторможенность	12,6±1,0 13 9/17	12,9±0,6 12 10/15	11,4±0,5 11 9/13	11,3±0,8 11 9/13	11,1±0,4 10 9/13	11,0±0,5 11 9/13	6,5±1,1 7 0/11	8,4±0,5 8 5/11	9,5±0,5 9 7/11
p	1/2 0,990; 1/3 0,242; 2/3 0,094			1/2 0,422; 1/3 0,528; 2/3 0,835			1/2 0,177; 1/3 0,970; 2/3 0,060		
Подозрительность, враждебность	12,5±0,8 13 10/14	11,7±0,6 11 10/13	10,7±0,6 11 8/12	8,1±0,7 8 6/11	8,7±0,4 8 7/10	8,3±0,4 8 6/10	4,3±0,7 4 0/7	6,9±0,3 7 6/7	6,9±0,4 7 5/9
p	1/2 0,333; 1/3 0,099; 2/3 0,330			1/2 0,478; 1/3 0,977; 2/3 0,274			1/2 0,428; 1/3 0,199; 2/3 0,440		
Возбуждение-напряжение	11,7±0,8 11 9/15	11,7±0,5 11 10/13	11,7±0,5 11 10/14	7,7±0,6 7 6/9	8,6±0,3 9 7/10	8,7±0,3 9 7/10	4,1±0,7 4 0/7	6,5±0,3 6 5/8	7,6±0,4 8 7/10
p	1/2 0,833; 1/3 0,749; 2/3 0,711			1/2 0,067; 1/3 0,062; 2/3 0,812			1/2 0,618; 1/3 0,007; 2/3 0,001		

Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили.

* - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test) от нормы и длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 10 лет ^(1/2); до 1 года и более 10 лет ^(1/3); от 1 года до 10 лет и более 10 лет ^(2/3).

Таким образом, анализ динамики шкал PANSS и BPRS установил, что пациенты с длительностью заболевания менее 1 года отличались не только наиболее выраженной и яркой психопатологической симптоматикой на момент госпитализации, но и наиболее выраженной динамикой продуктивной и негативной симптоматики; у длительно болеющих шизофренией (>10 лет), наоборот, фоновая тяжесть была меньше, чем у остальных, однако регресс продуктивной и негативной симптоматики был минимальным. Указанные различия отражают склонность больных и их родственников максимально отсрочивать момент госпитализации в психиатрический стационар, опасаясь «стигматизации» больных, а также отсутствие фармакорезистентности и хороший эффект от лечения на ранних этапах заболевания с формированием минимальной дефицитарной симптоматики. В то же время у длительно страдающих шизофренией пациентов может формироваться резистентность к терапии, а также не корригируемые на фоне лечения негативные симптомы.

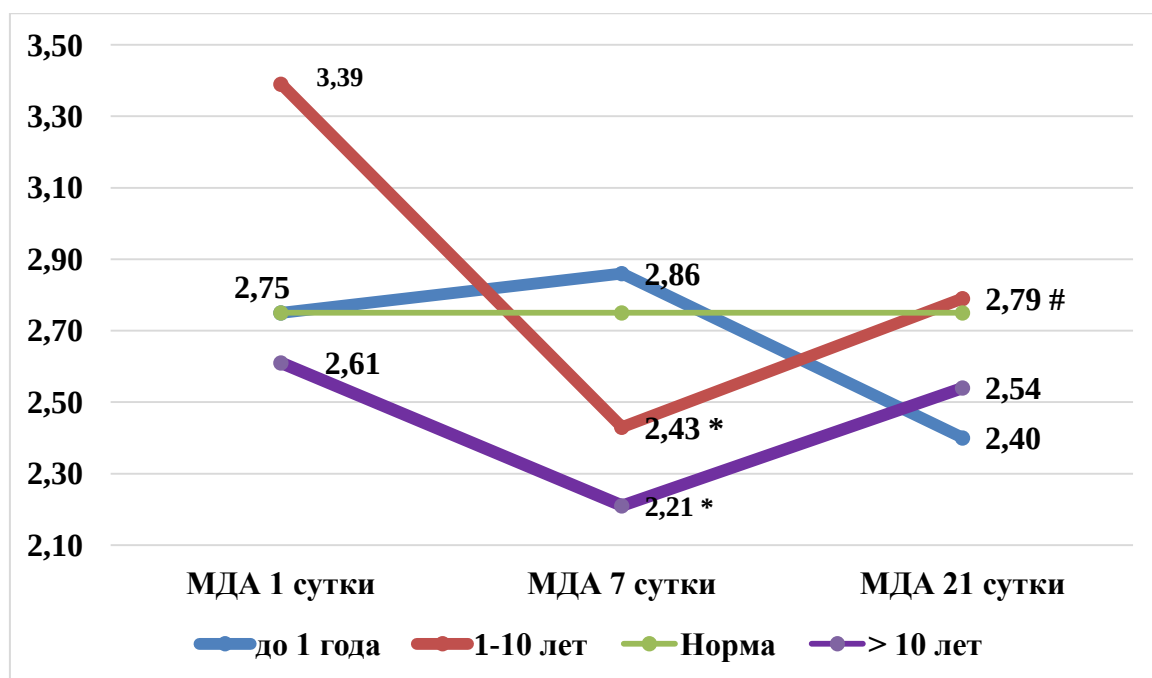
Уровень МДА в группе больных с продолжительностью заболевания до 1 года на 1-е сутки был сопоставим с нормой, и демонстрировал некоторое нарастание к 7-м суткам с последующим снижением к 21-м суткам лечения, однако различия не достигали статистической значимости по сравнению с нормой. У больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет уровень МДА на 1-е сутки был в 1,23 раз выше нормы, к 7-м суткам становился в 1,13 раза ниже нормы ($p < 0,05$) и вновь повышался к 21-м суткам лечения. У больных с продолжительностью заболевания более 10 лет в 1 сутки уровень МДА был в 1,05 раз ниже нормы, к 7-м суткам был в 1,3 раз ниже нормы ($p < 0,05$) и вновь несколько увеличивался к 21-м суткам госпитализации, продолжая при этом оставаться несколько ниже уровня, зарегистрированного у здоровых добровольцев. В то же время на первые сутки пребывания в стационаре уровень МДА был в 1,3 раза выше у больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет, по сравнению с больными с продолжительностью заболевания более 10 лет ($p < 0,01$). На 7-е сутки у

больных, с продолжительностью заболевания до 1 года, уровень МДА был в 1,35 раз выше, чем у больных, страдающих шизофренией более 10 лет ($p > 0,05$) (Табл. 33).

Таблица 33. Динамика СРП в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	МДА 1 сутки	МДА 7 суток	МДА 21 сутки	Р
До 1 года	2,95±0,28 2,75 2,19/3,42	2,74±0,28 2,86 1,76/3,71	2,66±0,46 2,40 1,29/4,04	Общ 0,336 1/7с 0,546 1/21с 0,308 7/21с 0,328
р от нормы	0,745	0,682	0,328	
От 1 года до 10 лет	3,26±0,20 3,39 1,97/4,23	2,43±0,14 2,43 1,97/2,8	2,97±0,23 2,79 2,08/3,95	Общ 0,002 1/7 с 0,005 1/21 с 0,166 7/21 с 0,042
р от нормы	0,266	0,041	0,930	
Более 10 лет	2,50±0,19 2,61 1,16/3,35	2,08±0,19 2,1 1,16/2,75	2,50±0,20 2,54 1,67/3,11	Общ 0,727 1/7с 0,592 1/21с 0,530 7/21с 0,338
р от нормы	0,297	0,015	0,133	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка ($M \pm m$) – среднее значение $\pm$ стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (Quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * - $p < 0,05$ - достоверное отличие показателя от нормы (Mann — Whitney U-test) от нормы и длительностью заболевания. Связанные выборки: множественные – критерий Фридмана, для 2-х выборок – Уилкоксона.				

Анализ динамики уровня МДА в рамках одной группы пациентов, разделенных по продолжительности заболевания, установил значимость различий только у пациентов, страдающих шизофренией 1-10 лет ($p < 0,05$), при этом зарегистрирован регресс показателя в период 1-7 сутки в среднем в 1,40 раза ($p < 0,05$) и его рост в 1,15 раза в период 7-14 сутки ($p < 0,05$). Уровень МДА у пациентов, страдающих шизофренией менее 1 года и более 10 лет, был однотипен в динамике, однако у пациентов с продолжительностью более 10 лет был в 1,3 раза ниже нормы на 7-е сутки наблюдения с дальнейшей нормализацией показателя к 21-м суткам (рис. 23).



*- $p < 0,05$, значимые отличия от нормы
 # - $p < 0,05$, значимые отличия показателей на 1-7 и 7-21 сутки
Рис. 23. Динамика уровня МДА у пациентов в зависимости от продолжительности заболевания

Таким образом, у больных с продолжительностью заболевания менее 1 года уровень МДА не отличался от нормы в динамике, а более 1 года – отличался регрессом в период с 1-х по 7-е сутки и ростом в период с 7-х по 21-е сутки наблюдения. При этом максимальные изменения уровня МДА в динамике зарегистрированы у больных, страдающих шизофренией от 1 до 10 лет, у которых данный показатель на первые сутки госпитализации был максимальным и отличался от нормы в 1,23 раза, демонстрируя высокую интенсивность перекисно-липидного повреждения клеток у данной категории пациентов. Указанная динамика может отражать активные деструктивные процессы головного мозга больных шизофренией в период от 1 до 10 лет болезни, наблюдающиеся на фоне обострения, которые быстро регрессируют на фоне активной терапии нейролептиками в стационарном периоде, что подтверждается данными о неуклонном прогрессировании негативной симптоматики шизофрении на фоне отсутствия лечения и быстрой инвалидизацией больных.

Полученные на данном этапе исследования результаты показывают, что на фоне лечения отмечается положительная динамика психического состояния, однако имеются различия эффективности терапии. Например, более выраженная клиническая картина на 7-е и 21-е сутки при непрерывной форме шизофрении свидетельствует о более тяжелом безремиссионном характере течения заболевания, фоновая сопоставимость выраженности клиники при приступообразной и непрерывной формах шизофрении характеризует значительную выраженность психопатологической симптоматики у больных на момент госпитализации.

Наблюдаемые в динамике клинические различия обнаруживали определенную взаимосвязь с маркером клеточной деструкции (МДА). Так, уровень МДА при непрерывном типе течения шизофрении демонстрировал стойкое снижение на всем этапе стационарного наблюдения больных, в то время как при приступообразном типе течения значимых различий уровня МДА в динамике, а также по сравнению с нормой, выявлено не было, что может свидетельствовать о большей вовлеченности перекисно-липидного этапа СРП у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения, по сравнению с больными с непрерывной формой течения заболевания. Возможно также наличие определенной взаимосвязи между степенью перекисно-липидной деструкции клеточных мембран и этапом развертывания психотического эпизода со значительным уменьшением степени клеточного повреждения на фоне проводимого лечения.

В ходе исследования не было обнаружено значимых различий по уровню МДА у первично и повторно госпитализированных больных, как по сравнению с нормой, так и между группами. Полученные данные, в совокупности с наблюдаемой динамикой показателей кислородного этапа СРП (ПИХЛб и ПИХЛс) могут указывать на незначительную заинтересованность перекисно-липидного этапа СРП у больных шизофренией на ранних этапах заболевания (первичная госпитализация) в состоянии острого психоза.

При оценке влияния ведущего психопатологического синдрома на уровень показателей СРП в 1-е сутки был выявлен высокий уровень МДА при ведущем бредовом синдроме, который значимо (в среднем на 37%; $p < 0,05$) регрессировал в первые 7 дней стационарного лечения до уровня, сопоставимого с нормальным, в то время как у больных шизофренией с преимущественно галлюцинаторным синдромом отмечалась слабая динамика показателя с 1-х по 21-е сутки стационарного лечения. Полученные данные могут указывать на определенные различия больных с преимущественно бредовой психопатологической симптоматикой и больных с преобладанием в структуре приступа галлюцинаторной симптоматики, и свидетельствовать в пользу гипотезы о наличии клинической и биохимической гетерогенности шизофрении, а также о возможности дискриминации больных по результатам исследования определенных биохимических маркеров.

Наиболее значимые различия по уровню МДА как между группами, так и в динамике были выявлены при делении больных по продолжительности болезни. Максимальные изменения уровня МДА в динамике зарегистрированы у больных, страдающих шизофренией от 1 до 10 лет, у которых данный показатель на первые сутки госпитализации был максимальным и отличался от нормы в 1,23 раза, демонстрируя высокую интенсивность перекисно-липидного повреждения клеток у данной категории пациентов. Полученные данные могут отражать активные деструктивные процессы головного мозга больных шизофренией в период от 1 до 10 лет болезни, наблюдающиеся на фоне обострения, которые быстро регрессируют на фоне активной терапии нейролептиками в стационарном периоде.

Глава V. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

5.1 Влияние антиоксидантной терапии на динамику свободнорадикальных процессов и клиническую картину у больных шизофренией

В ходе анализа динамики показателей СРП у больных шизофренией установлено положительное влияние антиоксидантной терапии на кислородный и перекисно-липидный этап СРП (Таблица 34).

Таблица 34. Динамика показателей СРП у больных шизофренией, получавших и не получавших антиоксидантную терапию

	1 сутки		7 сутки		21 сутки	
	Стандартная терапия	АО-терапия	Стандартная терапия	АО-терапия	Стандартная терапия	АО-терапия
ПИХЛб	38,02±9,60 23,00 9,91/42,67	29,78±8,88 23,12 18,71/40,85	39,01±5,33 38,5 21,51/48,27 #(1/2)	35,1±5,5 32,1 16,4 /47,1 #(1/2)	37,2±7,8 26,79 13,4/49,1	30,02±8,1 23,51 11,3 / 45,3
р между группами	0,695		0,586		0,797	
ПИХЛс	2264,7±489,2 1346,0 812,3/2505,0	773,62±360,19 1050,80 452,89/1994,4	1645,1±227,1 1489,0 1087,5/1966,5	1007,2±291,3 1002,0 891/1510	1651,9±544,6 997,2 358,9/3428,0 #(1/2,2/3)	925,1±214,5 877,1 311,1/2962
р между группами	0,435		0,047		0,287	
МДА	2,88±0,17 2,89 2,01/3,63	2,94±0,19 3,14 1,66/3,98	2,26±1,63 2,45 1,30/3,27	2,47±0,15 2,61 1,97/2,86 (#1/2)	2,99±0,24 3,03 1,87/4,05	2,54±0,19 2,39 1,66/3,00
р между группами	0,822		0,39		0,143	
АПА	3,97±0,35 4,00 2,82/5,15	4,26±0,58 4,11 3,52/5,27	4,01±0,25 4,01 3,14/4,75	4,47±0,15 4,47 4,32/4,62	4,00±0,29 3,65 2,79 / 4,93	4,10±0,34 3,99 3,01 / 5,13
р между группами	0,543		0,05		0,514	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. р <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Так, уровень ПИХЛб демонстрировал статистически значимое увеличение к 7 суткам в группе сравнения в 1,7 раз, в группе АО-терапии в 1,4 раза ($p < 0,05$), однако различия между группами на 7-е сутки не являлись статистически значимыми. К 21-м суткам в обеих группах отмечалась некоторая тенденция к снижению уровня ПИХЛб, не достигавшая статистической значимости (рис. 24).

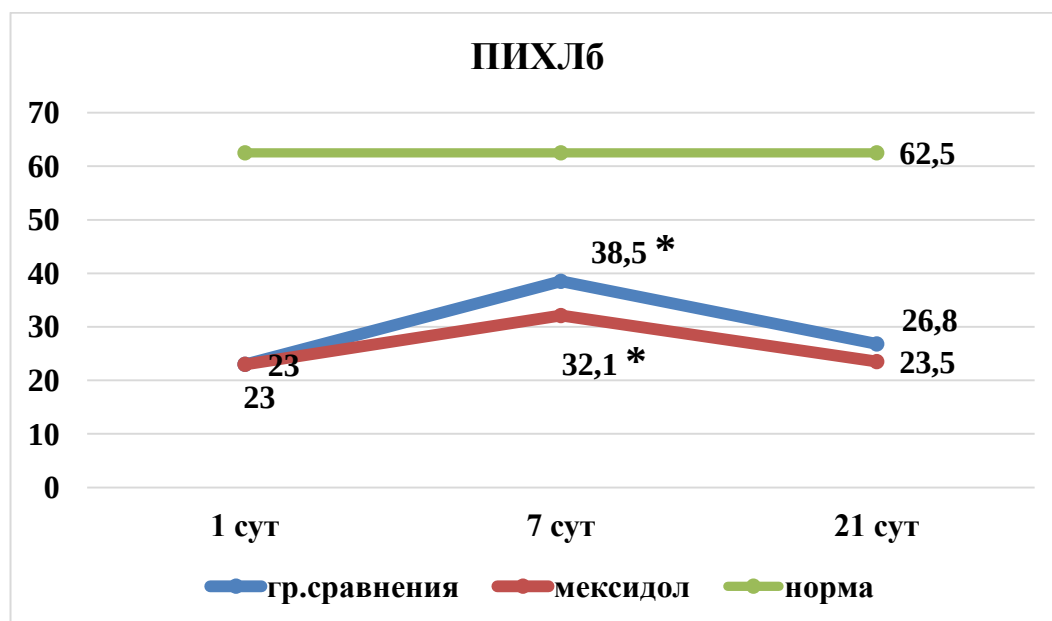
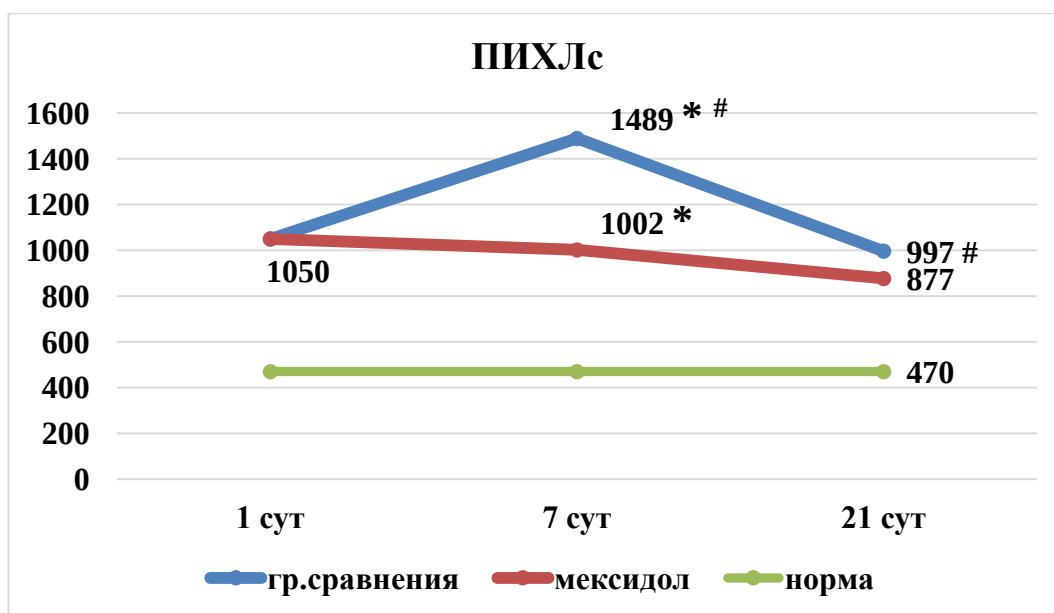


Рис. 24. Динамика уровня ПИХЛб в зависимости от проведения АО-терапии
 * - $p < 0,05$ по сравнению с 1 сутками.

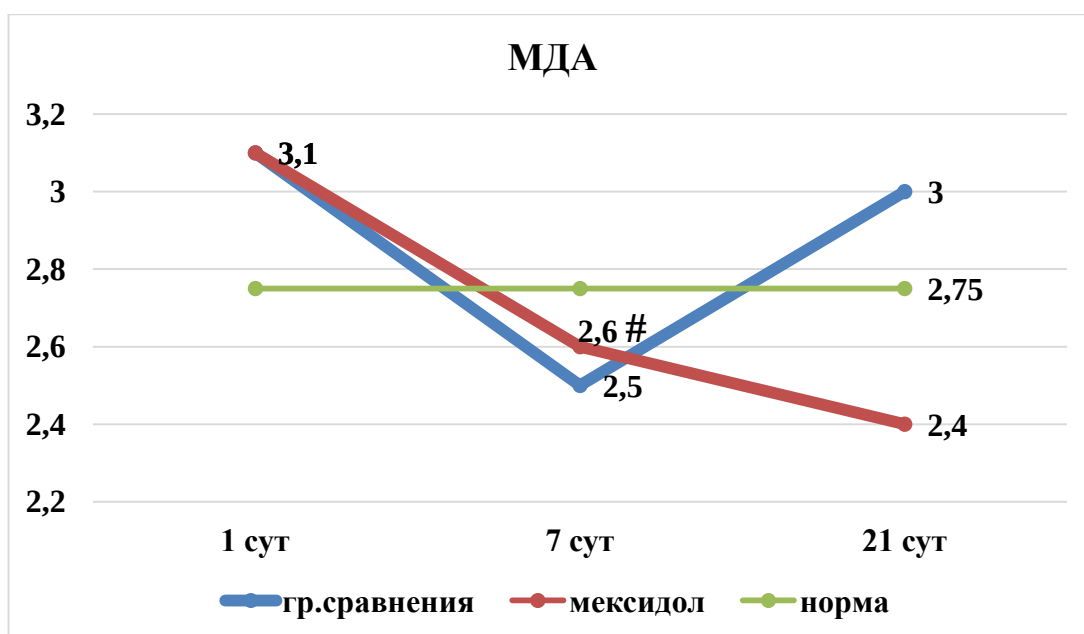
Уровень ПИХЛс был в 1,49 раз выше в группе сравнения, по сравнению с группой, получавшей АО-терапию, на 7-е сутки лечения ($p < 0,05$). Кроме того, в группе сравнения отмечалось значимое нарастание уровня ПИХЛс к 7-м суткам по сравнению с исходным уровнем в 1,11 раз ($p < 0,05$) с последующим снижением в 1,49 раз к 21-м суткам нахождения в стационаре ($p < 0,05$) (рис. 25).



* - $p < 0,05$ между группами; # - $p < 0,05$ в динамике в пределах группы

Рис. 25. Динамика уровня ПИХЛс в зависимости от проведения АО-терапии

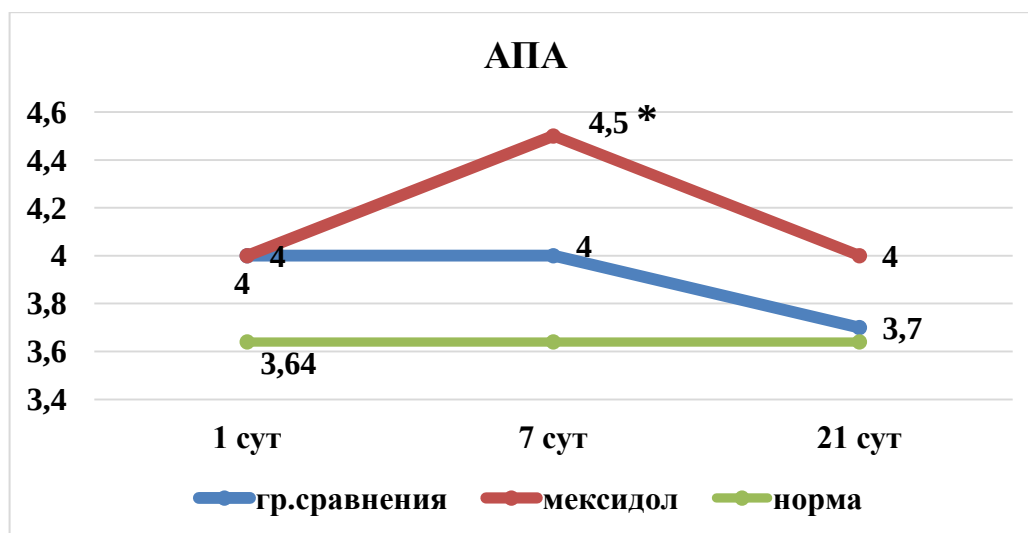
Уровень МДА был сопоставим в обеих группах во всех точках, однако в группе больных, получавших АО-терапию, уровень данного маркера демонстрировал значимое снижение в 1,2 раза к 7-м суткам по сравнению с исходным уровнем и сохранял устойчивую тенденцию к снижению в течение всего периода стационарного лечения ($p < 0,05$) (рис. 26).



- $p < 0,05$ в динамике в пределах группы

Рис. 26. Динамика уровня МДА в зависимости от проведения АО-терапии

Уровень защитной АПА в группе АО-терапии возрастал в период 1-7 сутки в среднем с 4,1 до 4,47 и становился в 1,09 раз более высоким, чем в группе сравнения на 7-е сутки ($p < 0,05$) с последующим снижением до показателей, сопоставимых с нормальными, к 21-м суткам нахождения в стационаре (рис. 27).



* - $p < 0,05$ между группами

Рис. 27. Динамика уровня АПА в зависимости от проведения АО-терапии

Таким образом, назначение антиоксидантной терапии сопровождается постепенным регрессом интенсивности образования активных форм кислорода лейкоцитами (ПИХЛс), а также снижением уровня маркера клеточной деструкции (МДА) на протяжении всего периода стационарного наблюдения на фоне роста защитной АПА, особенно в первые 7 суток лечения.

Позитивная динамика показателей СРП коррелировала с положительной динамикой клинической картины. Так, на фоне лечения в обеих группах зарегистрировано значимое снижение балла по шкале PANSS на 7-е и 21-е сутки лечения по сравнению с исходным уровнем. Однако на 21-е сутки лечения общий балл по шкале PANSS в группе больных,

получавших АО-терапию, был в 1,25 раз ниже, степень выраженности продуктивной симптоматики – в 1,18 раз ниже, выраженность негативной симптоматики – в 1,38 раз ниже ($p < 0,05$), выраженность других психических нарушений – в 1,26 раз ниже ($p < 0,05$), по сравнению с больными, не получавшими АО-терапии (Табл. 35).

Таблица 35. Динамика психопатологического состояния по шкале PANSS у больных шизофренией, получавших и не получавших АО-терапию

Показатель ь	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Стандартна я терапия	АО-терапия	Стандартная терапия	АО-терапия	Стандартная терапия	АО-терапия
Сумма	107,3±2,9 105 89/119	107,9±2,39 94 95/122	87,9±2,62 86 76/103	89,88±2,30 88 79/98	81,79±2,52 79 69/97	63,52±3,10 63 44/77
р	0,558		0,516		<0,001	
Выраженн ость продуктив- ной симп- томатики	28,0±1,01 28 22/35	26,68±0,80 27 22/31	20,18±0,70 20 16/25	20,52±0,68 21 17/24	17,57±0,65 18 14/21	14,93±0,66 15 11/17
р	0,392		0,601		0,059	
Выраженн ость негативной симптома- тики	26,97±1,16 26 20/34	27,5±0,87 26 23/31	25,10±0,98 26 20/30	23,90±0,98 23 19/30	24,0±0,94 22 19/29	17,5±1,24 16 10/22
р	0,598		0,390		<0,001	
Выраженн ость других психическ их нарушений	52,37±1,47 52 44/60	53,92±1,14 53 49/60	42,69±1,24 41 36/47	45,58±1,14 45 40/51	40,21±1,20 39 34/46	31,71±1,43 31 23/38
р	0,228		0,047		<0,001	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. р <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Аналогичные позитивные изменения зарегистрированы по шкале BPRS. В группе больных, получавших АО-терапию, общий балл по шкале BPRS был в 1,04 раза выше, по сравнению с больными, не получавшими АО-терапии. К 7-м суткам лечения отмечалась сходная положительная динамика

в обеих группах, со снижением общего балла в 1,24 и 1,23 раза в группе, не получавшей и получавшей АО-терапию, соответственно. Значимые различия между группами зарегистрированы в отношении симптома тревожной депрессии – он был несколько выше в группе больных, получавших АО-терапию ($p > 0,05$). На 21-е сутки общий балл в группе АО-терапии был в 1,17 раз ниже, чем в группе, не получавшей АО-терапии ($p < 0,01$). Полученные различия, преимущественно связаны с более низким баллом по показателю апатии/заторможенности, нарушений мышления и возбуждения/напряжения в группе больных, получавших АО-терапию ($p < 0,05$) (табл. 36).

Таблица 36. Динамика состояния по шкале BPRS у больных шизофренией, получавших и не получавших АО-терапию

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Стандартная терапия	АО-терапия	Стандартная терапия	АО-терапия	Стандартная терапия	АО-терапия
Сумма	57,13±1,78 56 47/65	58,32±1,23 58 52/65	46,31±1,37 45 39/54	47,34±1,17 47 41/53	41,75±1,38 41 35/51	36,67±1,09 35 31/43
p	0,273		0,427		0,007	
Тревожная депрессия	7,98±0,45 8 4/12	9,04±0,42 9 7/11	6,97±0,38 6 4/9	7,60±0,31 7 6/9	5,94±0,41 5 4/8	5,62±0,38 5 4/6
p	0,085		0,068		0,516	
Нарушение мышления	13,90±0,60 14 11/17	13,32±0,48 13 11/15	11,47±0,40 12 9/14	11,68±0,42 11 10/14	9,58±0,55 11 7/13	8,60±0,48 8 7/9
p	0,565		0,830		0,037	
Апатия, заторможенность	12,02±0,57 12 9/15	12,58±0,39 12 11/14	10,95±0,42 11 9/13	11,30±0,40 11 9/13	8,92±0,52 9 7/11	7,78±0,48 8 5/10
p	0,273		0,456		0,047	
Подозрительность, враждебность	11,45±0,59 11 8/14	11,58±0,39 11 10/14	8,34±0,41 8 6/10	8,56±0,35 8 7/10	6,44±0,41 7 5/9	6,42±0,31 7 5/7
p	0,780		0,353		0,903	
Возбуждение-напряжение	11,77±0,49 11 10/14	11,64±0,33 11 10/13	8,57±0,33 9 7/10	8,32±0,27 8 7/9	6,84±0,42 7 5/10	6,02±0,27 6 5/7
p	0,958		0,699		0,040	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Таким образом, дополнительное назначение этилметилгидроксипиридина сукцината в стандартных дозах в составе комплексной терапии шизофрении приводит к повышению эффективности лечения, главным образом за счет уменьшения выраженности негативной симптоматики, в том числе синдрома апатии и заторможенности, а также степени выраженности нарушений мышления и возбуждения/напряжения по шкале BPRS. Выраженная положительная динамика психопатологической симптоматики на фоне применения АО-терапии, отмечающаяся по обоим психометрическим шкалам, может быть связана как с уменьшением негативного воздействия оксидантного стресса на нейрональные структуры за счет повышения антиоксидантной защиты, так и за счет свойственного ноотропным препаратам эффекта уменьшения побочных эффектов нейролептической терапии, в частности, уменьшения выраженности акатизии и других экстрапирамидных нарушений, эмоционального оскудения и заторможенности, особенно при применении типичных нейролептиков.

5.2 Динамика психопатологической симптоматики и СРП в зависимости от проводимого лечения типичными и атипичными нейролептиками.

Среди обследуемых пациентов 72 (64,3%) получали лечение типичными нейролептиками, а 40 (35,7%) – атипичными. Выявлено, что пациенты с более выраженной психопатологической симптоматикой по шкале PANSS на момент поступления (≥ 100 баллов) получали типичные нейролептики в 1,34 раза чаще, а атипичные в 1,64 раза реже, чем пациенты с менее выраженными на момент поступления психопатологическими симптомами (< 100 баллов) (табл. 37). Полученные данные могут быть связаны с тем, что типичные нейролептики зачастую обладают более выраженным седативным действием, чаще представлены в форме выпуска для парентерального введения, что позволяет более успешно применять их у

больных с крайне выраженной психопатологической симптоматикой и негативным настроем к лечению.

Таблица 37. Распределение больных по типу принимаемых нейролептиков в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS ($\chi^2=4,803$, $p=0,033$)

Возраст	Статистическая характеристика	Группа нейролептиков		Итого
		Типичные	Атипичные	
PANSS ≤100 баллов	Частота	24	21	45
	% PANSS	53,3%	46,7%	100%
	% от группы нейролептика	33,3%	52,5%	40,2%
	% от всех	21,4%	18,8%	40,2%
PANSS >100 баллов	Частота	48	19	67
	% PANSS	71,6%	28,4%	100%
	% от группы нейролептика	66,7%	47,5%	59,8%
	% от всех больных	42,9%	17,0%	59,8%
Итого	Частота	72	40	112
	% от возраста	64,3%	35,7%	100%

Степень выраженности общей психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных, получавших типичные нейролептики на 1-е сутки госпитализации, была в 1,08 раз больше, чем у больных, получавших атипичные нейролептики. К 7-м суткам госпитализации у больных, получавших типичные нейролептики, отмечалось снижение общего балла по шкале PANSS в 1,22 раза, у больных, получавших атипичные нейролептики – в 1,16 раз. На 21-е сутки у больных, получавших типичные нейролептики, отмечалось снижение общего балла по шкале PANSS в 1,42 и 1,16 раз по сравнению с 1-ми и 7-ми сутками, соответственно. У больных, получавших атипичные нейролептики, отмечалось снижение в 1,38 и 1,18 раз по сравнению с 1-ми и 7-ми сутками, соответственно ($p < 0,05$).

Медиана балла по подшкале продуктивной симптоматики на 1-е сутки госпитализации у больных, получавших типичные нейролептики, составила 27,0 баллов, что в 1,09 раз меньше, чем у больных, получавших атипичные нейролептики. К 7-м и 21-м суткам отмечалось снижение балла по подшкале продуктивной симптоматики в 1,42 и 1,68 раз в группе больных, получавших

типичные нейролептики, и в 1,4 и 1,96 раз в группе больных, получавших атипичные нейролептики, соответственно ($p < 0,05$).

Выраженность негативной симптоматики по соответствующей подшкале PANSS была одинаковой в обеих группах на первые сутки госпитализации, к 7-м и 21-м суткам отмечалось снижение в 1,08 и 1,24 у больных, получавших типичные нейролептики и в 1,11 и 1,3 раза у больных получавших атипичные нейролептики, соответственно ($p < 0,05$).

Выраженность других психических нарушений на 1 сутки госпитализации была сопоставимой в обеих группах больных. К 7-м и 21-м суткам отмечалось снижение в 1,2 и 1,43 раза у больных, получавших типичные нейролептики и 1,24 и 1,46 раза у больных, получавших атипичные нейролептики, соответственно ($p < 0,05$) (табл. 38).

Таблица 38. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных шизофренией в зависимости от типа принимаемых нейролептиков

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Типичны е нейролеп.	Атипичны е нейролеп.	Типичные нейролеп.	Атипичны е нейролеп.	Типичные нейролеп.	Атипичны е нейролеп.
Сумма	108,2±2,3 106 96/124	106,5±3,5 99 92/119	90,5±2,1 87 78/105	85,78±3,14 85 76/94	74,33±2,68 75 59/86	71,66±3,66 72 53/82
p	0,432		0,236		0,557	
Выраженност ь продуктив- ной симп- томатики	27,31±0,83 27 22/32	27,6±1,11 29 22/32	20,39±0,60 19 17/25	20,23±0,86 21 16/24	16,06±0,62 16 12/20	15,97±0,81 15 11/20
p	0,770		0,958		0,930	
Выраженност ь негативной симптома- тики	27,21±0,91 26 22/33	27,2±1,33 26 20/34	24,13±0,88 24 20/31	23,55±1,11 23 18/28	21,30±1,05 21 15/28	20,47±1,34 20 14/24
p	0,782		0,306		0,577	
Выраженност ь других психических нарушений	53,64±1,18 53 47/61	52,03±1,67 51 45/55	45,08±0,99 44 39/52 23–64	42,05±1,58 41 36/47	36,94±1,21 37 30/42	35,16±1,80 35 26/43
p	0,156		0,050		0,387	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – p < 0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Общий балл по шкале BPRS у больных, получавших типичные нейролептики, на 1-е сутки госпитализации был в 1,04 раз больше, чем у больных, получавших атипичные нейролептики. К 7-м суткам госпитализации у больных, получавших типичные нейролептики, отмечалось снижение общего балла по шкале BPRS в 1,22 раза, у больных, получавших атипичные нейролептики – в 1,25 раз. На 21-е сутки у больных, получавших типичные нейролептики, отмечалось дальнейшее снижение общего балла по шкале BPRS в 1,51 и 1,24 раз по сравнению с 1-ми и 7-ми сутками, соответственно. У больных, получавших атипичные нейролептики, отмечалось снижение в 1,52 и 1,22 раз по сравнению с 1-ми и 7-ми сутками, соответственно ($p < 0,05$).

На 7-е и 21-е сутки лечения в группе больных, получавших типичные нейролептики, отмечалось снижение выраженности тревожной депрессии в 1,14 и 1,6 раз, нарушений мышления – в 1,08 и 1,44 раз, апатии, заторможенности в 1,1 и 1,5 раз, подозрительности, враждебности – в 1,38 и 1,57 раз, возбуждения, напряжения – в 1,38 и 1,57 раз, соответственно. У больных, получавших атипичные нейролептики, на 7-е и 21-е сутки балл по подшкале тревожной депрессии снизился в 1,14 и 1,6 раз, по подшкале нарушения мышления – в 1,27 и 1,65 раз, по подшкале апатия, заторможенность – в 1,2 и 1,5 раз, по подшкале подозрительность, враждебность – в 1,71 и 1,71 раз, по подшкале возбуждение-напряжение – в 1,44 и 1,64 раз, соответственно (табл. 39).

Таблица 39. Динамика психопатологической симптоматики по шкале BPRS у больных шизофренией в зависимости от типа принимаемых нейролептиков

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Типичные нейролеп.	Атипичные нейролеп.	Типичные нейролеп.	Атипичные нейролеп.	Типичные нейролеп.	Атипичные нейролеп.
Сумма	57,71±1,39 57 50/65	57,58±1,94 55 49/66	47,87±1,06 47 41/54	44,83±1,70 44 39/50	40,06±1,17 38 33/46	38,26±1,54 36 31/45
p	0,829		0,101		0,356	
Тревожная депрессия	8,50±0,42 8	8,38±0,47 8	7,41±0,33 7	6,98±0,37 7	5,99±0,38 5	5,45±0,39 5

	6/11	7/10	6/10	5/8	4/8	4/7
р	0,855		0,648		0,375	
Нарушение мышления	13,63±0,50 13 10/16	13,68±0,64 14 11/15	11,73±0,33 12 10/13	11,28±0,55 11 9/14	9,07±0,47 9 7/11	9,28±0,62 8 7/13
р	0,886		0,606		0,963	
Апатия, заторможенность	12,21±0,44 12 9/15	12,38±0,64 12 10/15	11,31±0,38 11 9/13	10,75±0,45 10 9/12	8,31±0,49 8 6/11	8,6±0,53 8 7/11
р	0,954		0,384		0,696	
Подозрительность, враждебность	11,53±0,46 11 9/13	11,48±0,64 12 8/14	8,63±0,35 8 7/11	8,10±0,45 7 6/10	6,40±0,35 7 5/7	6,48±0,40 7 5/8
р	0,848		0,330		0,721	
Возбуждение-напряжение	11,76±0,37 11 10/13	11,64±0,56 11 10/14	8,85±0,26 9 7/10	7,78±0,36 8 6/9	6,54±0,35 7 5/8	6,35±0,38 7 5/8
р	0,779		0,025		0,768	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили. * – р <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

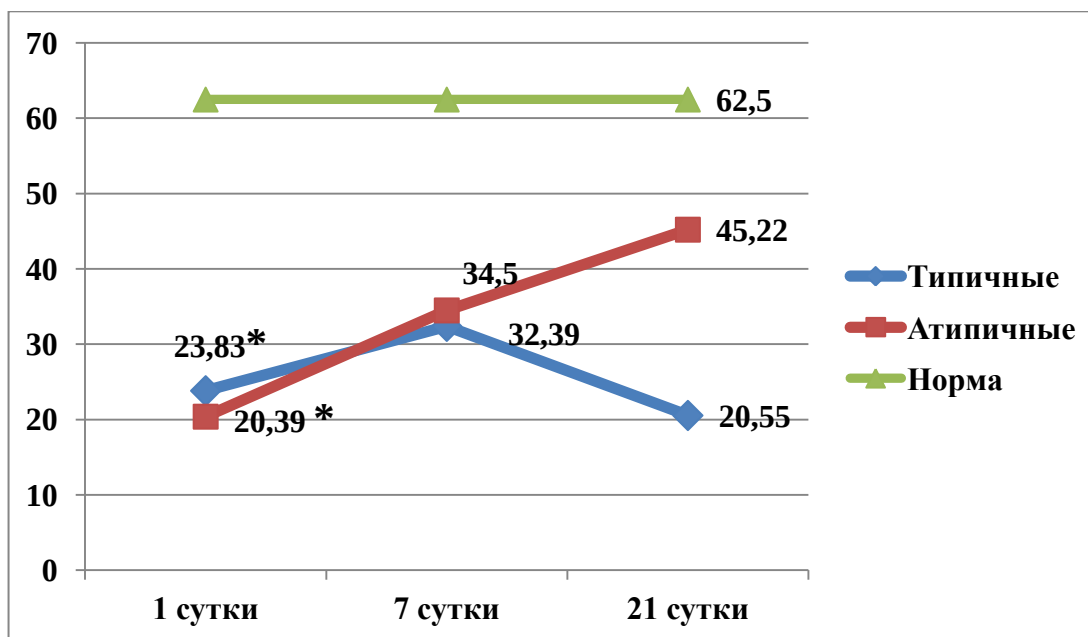
Таким образом, обе группы больных были сопоставимы как по общему баллу, так и по степени выраженности отдельных симптомов по подшкалам BPRS на момент поступления. На фоне лечения нейролептиками отмечалась значимая положительная динамика как на 7-е, так и на 21-е сутки лечения.

Следующим этапом нашего исследования стал анализ показателей СРП у пациентов, получавших типичные и атипичные нейролептики (табл.42).

На 1-е сутки госпитализации не обнаруживалось статистически значимых различий по исследуемым показателям СРП у больных, получавших типичные и атипичные нейролептики.

Так, уровень ПИХЛб на 1-е сутки был в 2,62 раза ниже нормы у больных, получавших типичные нейролептики, и в 3,06 раз ниже нормы у больных, получавших атипичные нейролептики (p < 0,05 по сравнению с нормой). К 7-м суткам лечения в обеих группах отмечался рост уровня ПИХЛб, не достигавший статистической значимости. К 21 суткам уровень ПИХЛб в группе больных, получавших атипичные нейролептики, сохранял тенденцию к росту, в то время как в группе больных, получавших типичные

нейролептики, он вновь снижался практически до исходного уровня ($p > 0,05$) (рис. 28).



* - $p < 0,05$ по сравнению с нормой

Рис. 28. Динамика уровня ПИХЛс в зависимости от типа принимаемого нейролептика

В обеих группах на первые сутки уровень ПИХЛс был выше нормы в 2,89 раз и в 2,01 раз у больных, получавших типичные и атипичные нейролептики, соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с нормой). На фоне лечения к 7-м суткам отмечалось не значимое нарастание уровня ПИХЛс у больных, получавших типичные нейролептики в 1,82 раза на фоне небольшого снижения показателя в 1,04 раза в группе больных, получавших атипичные нейролептики. К 21-м суткам стационарного лечения в обеих группах отмечалась тенденция к снижению ПИХЛс (рис. 29).

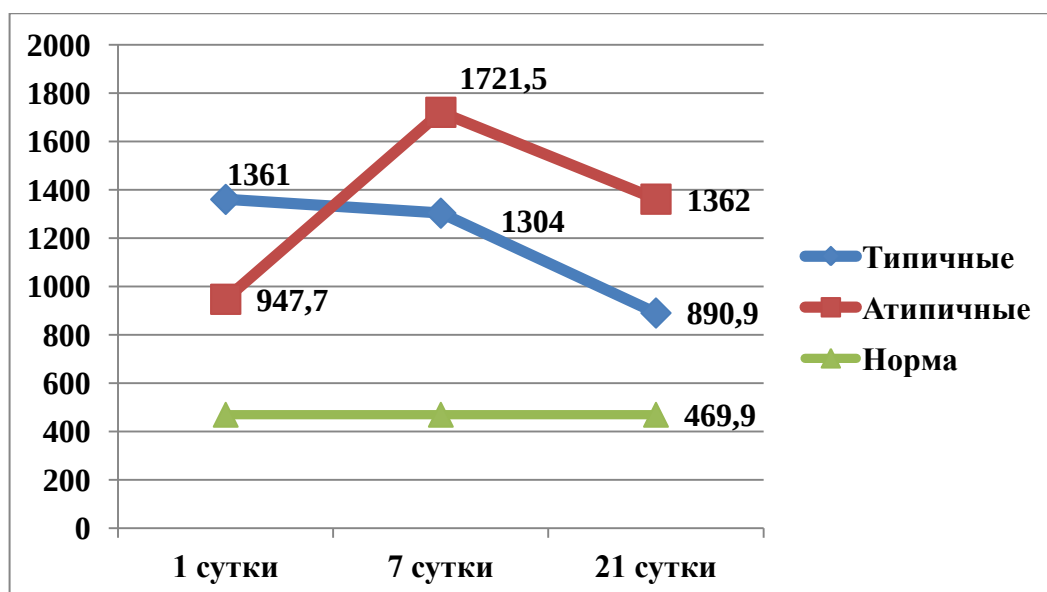
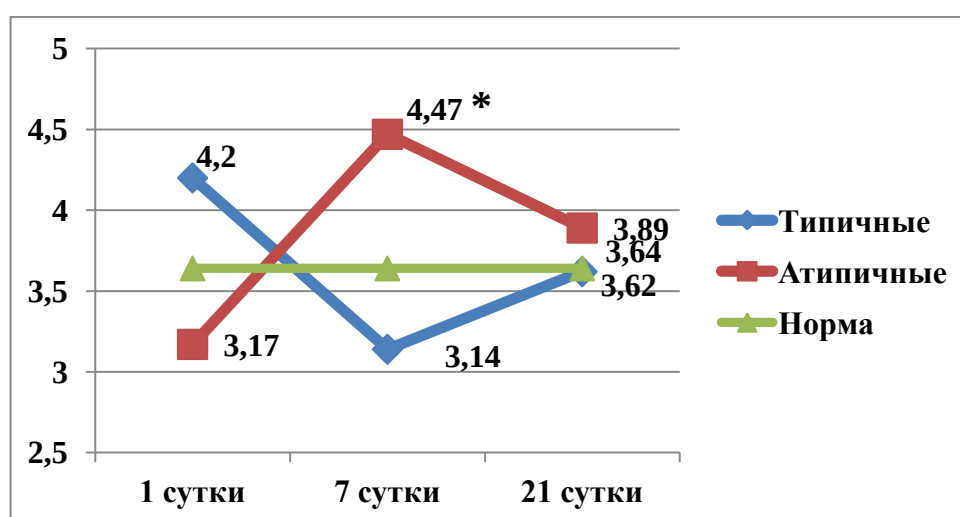


Рис. 29. Динамика уровня ПХЛс в зависимости от типа принимаемого нейролептика

В первые сутки уровень АПА был сопоставим с нормой в обеих группах, однако к 7-м суткам лечения на фоне приема атипичных нейролептиков отмечалось повышение уровня АПА в 1,41 раз на фоне снижения показателя в группе больных, получавших типичные нейролептики в 1,34 раза. Таким образом, на 7-е сутки лечения в группе больных, получавших атипичные нейролептики, уровень защитной АПА был в 1,42 раза выше, чем у больных, получавших типичные нейролептики ($p < 0,05$). К 21 суткам отмечалась нормализация уровня АПА в обеих группах (рис. 30).



* $p < 0,05$ для различий между группами

Рис. 30. Динамика уровня АПА в зависимости от типа принимаемого нейролептика

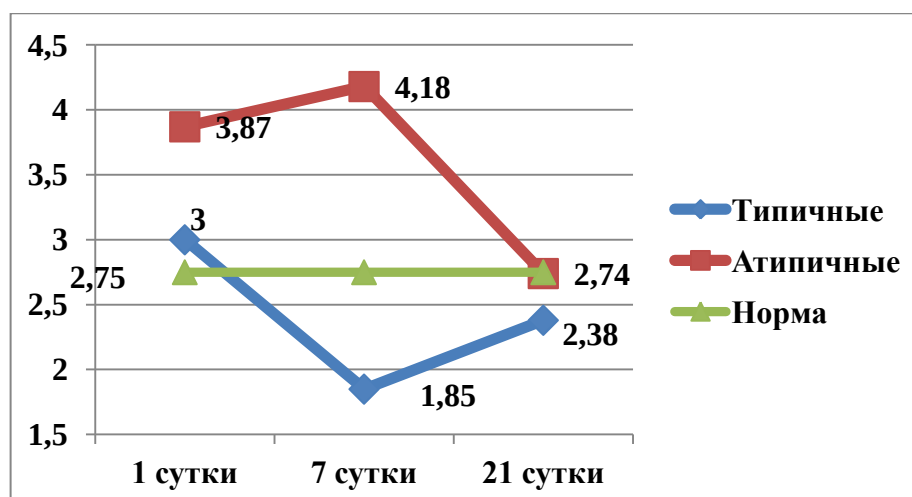


Рис. 31. Динамика уровня МДА в зависимости от типа принимаемого нейролептика

Уровень МДА в 1-е сутки лечения был сопоставим в обеих группах. На фоне лечения типичными нейролептиками отмечалась тенденция к снижению МДА на 7-е сутки в 1,62 раза с нормализацией показателя к 21-м суткам лечения (табл. 40, рис. 31).

Таблица 40. Динамика СРП у больных шизофренией в зависимости от типа принимаемых нейролептиков

Показатель ь	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	Типичные нейролеп.	Атипичны е нейролеп.	Типичные нейролеп.	Атипичны е нейролеп.	Типичные нейролеп.	Атипичны е нейролеп.
ПИХЛб, мВ/с×10 ⁶ лейкоцитов	47,03±18,3 23,83 8,09/42,67 7,67–154,8	29,82±6,15 20,39 10,19/42,02 8,45–73,19	29,65±6,48 32,39 17,20/46,72 1,7–48,12	43,04±7,83 34,5 25,22/65,62 3,09–87,13	21,75±6,16 20,55 12,34/27,75 7,44–48,9	42,75±14,28 45,22 21,1/64,4 4,17–64,4
p	0,998		0,277		0,352	
ПИХЛс, мВ/с×10 ⁶ лейкоцитов	2225±629,2 1361,0 870,0/3681 18,9–5636,0	1893,5±620,6 947,7 648,3/1829,0 14,54–7564,0	1017±209,9 1304,0 1142/1336,0 1,91–1642,0	1939±338,3 1721,5 1033/2431,5 10,17–4224,0	870,4±517,2 890,9 200,8/941,2 12,9–3286,0	2566±857,1 1362,0 1638/3493,0 15,48–3724,0
p	0,397		0,069		0,352	
АПА	4,45±0,67 4,2 2,82/5,15 1,52–7,35	3,06±0,14 3,17 2,17/3,74 1,02–7,51	3,42±0,42 3,14 2,57/4,57 2,18–6,26	4,50±0,18 4,47 4,01/4,89 3,65–5,94	3,59±0,4 3,62 2,49 / 5,01 2,41–6,52	4,01±0,25 3,89 3,10 / 5,11 2,45–6,21
p	0,559		0,013		0,215	
МДА, мкмоль/л	2,91±0,15 3,0 2,06/3,63 0,32–6,28	3,94±0,17 3,87 2,98/4,67 1,12–7,93	2,30±0,13 1,85 1,71/2,82 0,18–4,49	2,49±0,21 4,18 1,27/3,42 0,18–5,11	2,60±0,20 2,38 1,52/3,34 0,60–5,28	2,95±0,21 2,74 2,19/3,31 1,23–5,01
p	0,868		0,347		0,130	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили.						

На фоне приема атипичных нейролептиков уровень МДА несколько повышался к 7-м суткам лечения в 1,08 раз и снижался до нормальных показателей к 21-м суткам лечения.

Таким образом, уровень ПИХЛб демонстрировал некоторую тенденцию к росту в группе больных, получавших атипичные нейролептики, а уровень ПИХЛс демонстрировал разнонаправленные тенденции, однако различия между группами не достигали статистической значимости. Прием атипичных нейролептиков был связан со значимым ростом защитной АПА уже к 7-м суткам лечения на фоне снижения показателя антиперекисной активности плазмы в группе больных, получавших типичные нейролептики, но уже к 21-м суткам в обеих группах отмечалась нормализация показателей. Значимых различий по уровню МДА в обеих группах на фоне лечения зарегистрировано не было. Повышение уровня АПА в группе больных шизофренией, получавших атипичные нейролептики, могут свидетельствовать в пользу преимуществ при назначении этой группы препаратов у больных с выраженным дисбалансом СРП с целью уменьшения повреждающего действия оксидантного стресса в первые 7-10 суток лечения.

Для оценки зависимости выраженности психопатологической симптоматики в зависимости от уровня МДА при поступлении все больные были разделены на 2 группы – пациенты с уровнем МДА менее 3,5 ммоль/л и пациенты с уровнем МДА $\geq 3,5$ ммоль/л. На момент поступления у больных с низким уровнем МДА сумма баллов по шкале PANSS была в 1,10 раз выше, чем у больных с высоким уровнем МДА. На 7-е и 21-е сутки у больных с высоким уровнем МДА общий балл по шкале PANSS был в 1,02 и 1,06 раз выше, чем у больных с низким уровнем МДА, соответственно. Выраженность продуктивной симптоматики по подшкале PANSS у больных с низким уровнем МДА на момент поступления была в 1,11 раз выше, чем у больных с высоким уровнем МДА. На фоне лечения на 7-е и 21-е сутки у больных с исходно низким уровнем МДА выраженность продуктивной симптоматики была в 1,05 раз выше и 1,07 раз ниже, по сравнению с

больными с исходно высоким уровнем МДА, соответственно. На 21-е сутки госпитализации различия достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Выраженность негативной симптоматики по шкале PANSS на 1-е сутки была в 1,12 раз выше у больных с низким уровнем МДА, в то время как на 7-е и 21-е сутки лечения в группе больных с исходно низким уровнем МДА отмечалась в 1,13 и 1,05 раз более низкая выраженность негативной симптоматики, по сравнению с больными с исходно высоким уровнем МДА, соответственно. Выраженность других психопатологических нарушений была в 1,05 раз выше в группе больных с низким уровнем МДА. На 7-е сутки лечения в обеих группах отмечались сопоставимые показатели, к 21-м суткам лечения выраженность других психопатологических нарушений в группе больных с высоким уровнем МДА была в 1,03 раза выше (табл. 41).

Таблица 41. Динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных шизофренией в зависимости от уровня МДА при поступлении

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	≥3,5	<3,5	≥3,5	<3,5	≥3,5	<3,5
	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л
Сумма	106,76±2,41 104,5 95/118,5 54–168	113,71±3,72 115 97/131 80–163	90,21±2,44 89,0 78/105 44–133	90,14±2,70 87 80/94 66–129	76,38±2,91 76,0 61/94 36–132	69,83±3,87 72,0 51/83 37–116
p	0,282		0,907		0,231	
Выраженность продуктивной симптоматики	27,18±0,77 27,0 22/32 15–42	28,43±1,40 30,0 21/35 16–44	20,58±0,63 20,0 17/24 9–32	20,49±0,89 21,0 16/25 11–28	16,80±0,65 16,0 13/20 8–31	15,11±0,86 15,0 11/20 9–27
p	0,556		0,949		0,089	
Выраженность негативной симптома- тики	26,82±0,91 26,0 22/32 9–47	29,43±1,37 29,0 23/36 17–45	25,03±0,97 26,0 18/31 11–39	24,94±1,03 23,0 20/28 17–39	22,17±1,14 21,0 16/29 8–40	19,40±1,42 20,0 12/22 8–39
p	0,207		0,813		0,167	
Выраженность других психических нарушений	52,68±1,18 52,5 46/60 30–79	56,20±1,82 55,0 49/65 36–83	44,66±1,16 44,0 39/52 23–66	44,77±1,37 44,0 41/49 30–66	33,38±1,35 37,0 31/45 19–61	35,26±1,82 36,0 27/42 18–59
p	0,161		0,930		0,364	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квантили; четвертая строка – размах показателя. * – p <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

У больных с низким уровнем МДА сумма баллов по шкале BPRS была на момент поступления в 1,1 раз выше, чем у больных с высоким уровнем МДА. На 7-е и 21-е сутки лечения у больных с исходно низким уровнем МДА общий балл по шкале BPRS был в 1,02 и 1,05 раз ниже, чем у больных с высоким уровнем МДА. Выраженность тревожной депрессии на 1-е сутки была сходной в обеих группах, в то время как на 7-е и 21-е сутки лечения в группе больных с низким уровнем МДА данный показатель был в 1,14 ($p < 0,05$) и 1,2 раза выше, по сравнению с больными с высоким уровнем МДА, соответственно. Выраженность нарушений мышления у больных с низким уровнем МДА в 1-е сутки была в 1,15 раз выше, в то время как на 7-е и 21-е сутки – в 1,09 и 1,13 раз ниже, по сравнению с больными с высоким уровнем МДА, соответственно. Выраженность апатии, заторможенности на 1-е сутки была одинаковой в обеих группах, на 7-е сутки в группе больных с низким уровнем МДА данный показатель был в 1,1 раз ниже, к 21-м суткам вновь отмечался одинаковый балл по данному синдрому в обеих группах. Выраженность синдрома подозрительности, враждебности на 1-е сутки был 1,09 раз выше в группе больных с высоким уровнем МДА, на 7-е сутки в обеих группах медиана была одинаковой, к 21-м суткам в группе больных с низким МДА выраженность синдрома была в 1,17 раз меньшей. Выраженность синдрома возбуждения, напряжения на 1-е сутки была практически одинаковой в обеих группах, на 7-е сутки выраженность была в 1,13 раз выше в группе с исходно низким уровнем МДА, на 21-е сутки выраженность синдрома была одинаковой в обеих группах (табл. 42).

Таблица 42. Динамика психопатологической симптоматики по шкале BPRS у больных шизофренией в зависимости от уровня МДА при поступлении

Показатель	1-е сутки госпитализации		7-е сутки госпитализации		21-е сутки госпитализации	
	$\geq 3,5$ ммоль/л	$< 3,5$ ммоль/л	$\geq 3,5$ ммоль/л	$< 3,5$ ммоль/л	$\geq 3,5$ ммоль/л	$< 3,5$ ммоль/л
Сумма	56,79 $\pm$ 1,42 57,5 50/65 30–89	62,0 $\pm$ 1,96 63,0 53/68 43–89	47,43 $\pm$ 1,24 48,0 41/54 21–67	47,40 $\pm$ 1,51 47,0 41/51 31–69	40,92 $\pm$ 1,23 39,0 33/48 24–63	38,31 $\pm$ 1,61 37,0 30/45 23–58
p	0,077		0,767		0,183	

Тревожная депрессия	8,51±0,40 8,0 6/11 4–20	9,23±0,53 8,0 7/12 4–14	7,07±0,31 7,0 5/9 4–14	8,26±0,46 8,0 6/19 4–14	5,31±0,37 5,0 4/6 0–14	7,09±0,48 6,0 5/10 4–13
p	0,231		0,037		0,009	
Нарушение мышления	12,99±0,53 13,0 10/16 4–23	14,91±0,64 15,0 13/17 9–22	11,78±0,40 12,0 10/14 4–20	11,40±0,48 11,0 9/14 7–18	9,12±0,56 9,0 7/12 0–20	9,14±0,49 8,0 7/11 5–18
p	0,039		0,485		0,545	
Апатия, заторможенность	11,93±0,41 12,0 9/15 4–20	13,60±0,75 12,0 11/16 7–22	11,24±0,39 11,0 9/14 4–17	11,17±0,52 10,0 9/13 7–19	8,41±0,51 8,0 7/11 0–17	8,49±0,58 8,0 6/11 3–17
p	0,156		0,771		0,637	
Подозрительность, враждебность	11,79±0,45 12,0 10/14 4–20	11,66±0,74 11,0 10/14 5–21	8,78±0,38 8,0 7/11 3–18	8,14±0,42 8,0 6/9 4–13	6,51±0,41 7,0 5/8 0–15	6,31±0,28 6,0 5/7 3–10
p	0,677		0,491		0,452	
Возбуждение-напряженность	11,49±0,40 11,5 10/14 3–19	12,54±0,53 11,0 10/14 9–19	8,60±0,30 8,0 7/10 4–16	8,54±0,32 9,0 7/10 5–13	6,51±0,39 7,0 5/8 0–14	6,66±0,30 7,0 5/8 4–11
P	0,295		0,864		0,681	
Примечание: результаты представлены в виде: первая строка (M±m) – среднее значение ± стандартная ошибка средней; вторая строка (Me) – медиана; третья строка (quartiles 25%/75%) – нижний и верхний квартили; четвертая строка – размах показателя. * – p <0,05 – достоверное отличие показателя от нормы (критерий Манна–Уитни).						

Таким образом, на фоне лечения у больных с исходно низким уровнем МДА отмечается более выраженная положительная динамика в отношении подшкалы негативной симптоматики PANSS к 21-м суткам, при отсутствии статистически значимых различий по общему баллу и другим подшкалам PANSS. Кроме того, получены статистически значимые различия синдрома тревожной депрессии по шкале BPRS с преобладанием выраженности на 7-е сутки у больных с исходно низким уровнем МДА при отсутствии статистически значимых различий по другим показателям. Следует отметить, что у больных с исходно высоким уровнем МДА (3,5 мкмоль/л и более) на 21-е сутки отмечался статистически значимо более высокий балл по таким пунктам PANSS как притупление аффекта, эмоциональная отгороженность, малоконтактность, нарушения абстрактного мышления, что может говорить о

роли перекисно-липидного повреждения клеток головного мозга в развитии негативной симптоматики. Таким образом, уровень МДА, как опосредованный показатель перекисно-липидного повреждения клеточных мембран может являться маркером неблагоприятного исхода в отношении негативной симптоматики у больных шизофренией уже на 1-2 сутки нахождения в стационаре.

Глава VI. ОЦЕНКА КАТАМНЕЗА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

В катamnестическом периоде продолжительностью 1-3 лет оценивалась частота повторных госпитализаций у обследованных пациентов. Удалось проследить катamnез у 97 (86,6%) больных, у оставшихся пациентов (13,4%) сменился район обслуживания, в связи с чем они были потеряны для наблюдения, один пациент умер.

Среди обследованных больных не зарегистрировано повторных госпитализаций у 40 (41,2%) пациентов, 1 раз в течение периода наблюдения стационарировались 35 (36,1%) больных и ≥ 2 раз получали стационарное лечение 22 (22,7%) пациента (рис. 32).

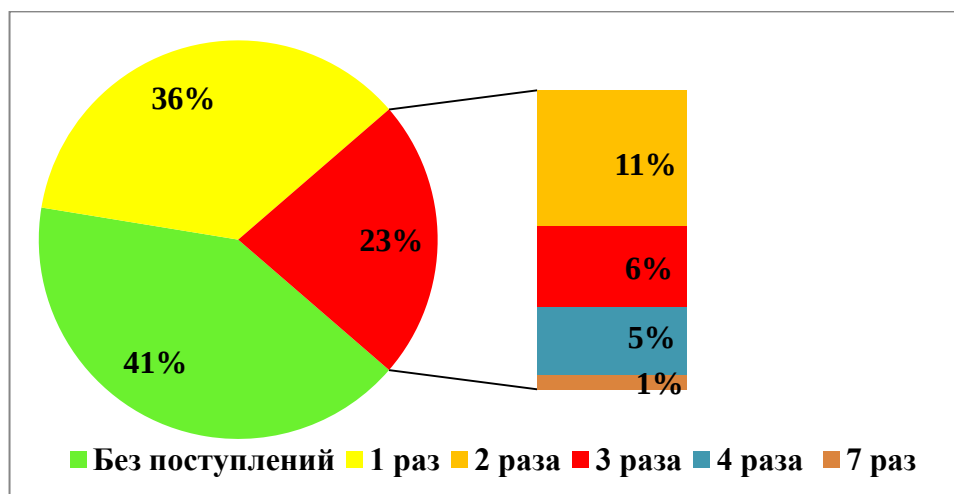


Рис. 32. Частота поступления обследованных пациентов в период катamnестического наблюдения продолжительностью 1-3 года

Средний возраст пациентов, не госпитализировавшихся повторно, составил $35,18 \pm 1,69$ лет (от 21 до 58 лет), при одной госпитализации –

34,86±1,88 лет (от 21 до 62 лет) и ≥ 2 госпитализаций – 39,09±2,20 лет (от 26 до 64 лет), что в 1,23 и 1,21 раза больше, соответственно ($p < 0,05$).

Отсутствие госпитализаций встречалось с одинаковой частотой у лиц в возрасте < 40 и ≥ 40 лет – 40,0% и 43,8% соответственно, тогда как одна госпитализация в 1,66 чаще отмечена у пациентов моложе 40 лет ($p > 0,05$), а ≥ 2 госпитализаций в 1,69 раз чаще у пациентов старше 40 лет ($p > 0,05$) (табл. 43).

Таблица 43. Распределение больных по возрасту и характеру госпитализации
($\chi^2=3,245$, $p=0,287$)

Возраст	Статистическая характеристика	Частота госпитализаций			Итого
		Нет	1	≥ 2	
Моложе 40 лет	Частота	26	27	12	65
	% возраста	40,0%	41,5%	18,5%	100%
	% от поступления	65,0%	77,1%	54,5%	67,0%
	% от всех больных	26,8%	27,8%	12,4%	67,0%
Старше 40 лет	Частота	14	8	10	32
	% возраста	43,8%	25,0%	31,2%	100%
	% от поступления	35,0%	22,9%	45,5%	33,0%
	% от всех больных	14,4%	8,2%	10,3%	33,0%
Итого	Частота	40	35	22	97
	% от возраста	41,2%	36,1%	22,7%	100%

Таким образом, частота повторных госпитализаций продемонстрировала увеличение с возрастом больных, что может отражать утяжеление характера течения заболевания.

При оценке частоты повторных госпитализаций в зависимости от продолжительности заболевания у больных с продолжительностью заболевания до 1 года в 61,9% случаев (13 больных) не наблюдалось повторных госпитализаций, в 28,6% случаев (6 больных) отмечалась 1 повторная госпитализация в течение периода отсроченного наблюдения. При продолжительности заболевания от 1 до 10 лет частота повторных госпитализаций составила 0 у 12 пациентов (31,6%), 1 у 18 пациентов (47,4%) и 2 и более у 8 пациентов (21,1%). При продолжительности более 10 лет отсутствие повторных госпитализаций наблюдалось в 39,5% случаев, 1

госпитализация в 28,9% случаев, 2 и более госпитализаций – в 31,6% случаев (n=38). У пациентов с длительностью шизофренией до 1 года чаще отмечено отсутствие госпитализаций; 1 госпитализация наблюдалась в 2,16 раза реже, а ≥ 2 – в 6,52 раза ($p < 0,05$). При продолжительности от 1 года до 10 лет чаще всего отмечена 1 госпитализация, отсутствие госпитализаций встречалось в 1,5 раза реже, а ≥ 2 – в 2,25 ($p < 0,05$). При длительности шизофрении более 10 лет чаще всего отмечены ≥ 2 госпитализаций в 5,99 и 1,50 раза по сравнению с длительностью заболевания до 1 года и 1-10 лет соответственно ($p < 0,05$) (табл. 44)

Таблица 44. Распределение больных по частоте повторных госпитализаций и длительности шизофрении ($\chi^2=8,243$, $p=0,083$)

Длительность заболевания	Статистическая характеристика	Частота повторных госпитализаций			Итого
		Нет повторных госпит.	1 госпит.	≥ 2 госпит.	
До 1 года	Частота	13	6	2	21
	% от длительности	61,9%	28,6%	9,5%	100%
	% от госпитализации	32,5%	17,1%	9,1%	21,6%
	% от всех больных	13,4%	6,2%	2,1%	21,6%
1-10 лет	Частота	12	18	8	38
	% от длительности	31,6%	47,4%	21,1%	100%
	% от госпитализации	30,0%	51,4%	36,4%	39,2%
	% от всех больных	12,4%	18,6%	8,2%	39,2%
Больше 10 лет	Частота	15	11	12	38
	% от длительности	39,5%	28,9%	31,6%	100%
	% от госпитализации	37,5%	31,4%	54,5%	39,2%
	% от всех больных	15,5%	11,3%	12,4%	39,2%
Итого	Частота	40	35	22	97
	% от типа	41,2%	36,1%	22,7%	100%

Среди пациентов с выраженностью психопатологической симптоматики < 50 баллов по шкале BPRS при поступлении (n=30) не наблюдалось повторных госпитализаций в 1,20 раза чаще по сравнению с группой пациентов с суммой баллов по шкале BPRS ≥ 50 (n=67). Одна госпитализация отмечена в 1,51 раз реже ($p < 0,05$), а 2 и более госпитализации – в 1,28 раз чаще у пациентов с менее выраженной

психопатологической симптоматикой по шкале BPRS на момент обследования.

При оценке частоты повторных госпитализаций в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS на момент обследования, не было выявлено различий по частоте госпитализаций у обследованных больных (рис. 33).

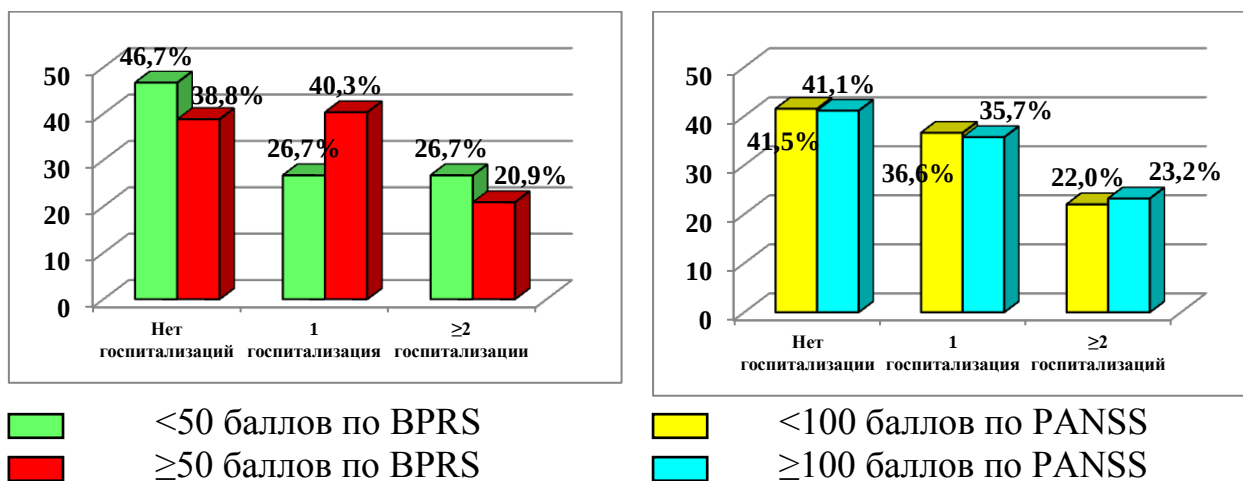


Рис. 33. Частота повторных госпитализаций в зависимости от степени выраженности психопатологической симптоматики по шкалам PANSS и BPRS.

Выявлена слабая корреляционная взаимосвязь частоты повторных госпитализаций в катamnестическом периоде с такими подшкалами PANSS, оцененными на момент обследования, как возбуждение ($r=0,256$; $p < 0,05$) и враждебность ($r=0,259$; $p < 0,05$), а также подшкалами BPRS – распад мыслительных процессов ($r=0,288$; $p < 0,05$), враждебность ($r=0,268$; $p < 0,05$) и по синдромам нарушения мышления ($r=0,291$; $p < 0,05$) и возбуждение ($r=0,239$; $p < 0,05$). Частота повторных госпитализаций в катamnестическом периоде также коррелировала с подшкалами PANSS, оцененными на 10-е сутки госпитализации – бред ($r=0,263$; $p < 0,05$), необычное содержание мыслей ($r=0,231$; $p < 0,05$) и подшкалой идеи величия, оцененной на 20-е сутки госпитализации ($r=0,236$; $p < 0,05$).

Таким образом, пациенты с выраженностью психопатологической симптоматики >50 баллов по шкале BPRS, демонстрируют тенденцию к

более частым повторным госпитализациям (61,2%) (в 1,15 раз), по сравнению с пациентами с умеренно выраженной симптоматикой (53,4%).

У пациентов, госпитализированных впервые, отсутствие повторных госпитализаций отмечено 1,28 раза чаще, тогда как 1 госпитализация в период наблюдения 1-3 года в 2,02 раза чаще регистрировалась у пациентов, ранее проходивших лечение в психиатрическом стационаре ($p < 0,05$). Две и более госпитализации в периоде отсроченного наблюдения встречались в 1,45 раза чаще у пациентов, поступивших в стационар повторно на момент первичного обследования (табл. 45).

Таблица 45. Распределение больных по возрасту и характеру госпитализации
($\chi^2=2,870$, $p=0,009$)

Госпитализация	Статистическая характеристика	Частота госпитализаций			Итого
		Нет	1	≥ 2	
Первичная госпитализация	Частота	10	4	6	20
	% возраста	50,0%	20,0%	30,0%	100%
	% от поступления	25,0%	11,4%	27,3%	20,6%
	% от всех больных	10,3%	4,1%	6,2%	20,6%
Повторная госпитализация	Частота	30	31	16	77
	% возраста	39,0%	40,3%	20,7%	100%
	% от поступления	75,0%	88,6%	72,7%	79,4%
	% от всех больных	30,9%	32,0%	16,5%	79,4%
Итого	Частота	40	35	22	97
	% от возраста	41,2%	36,1%	22,7%	100%

Таким образом, для пациентов, госпитализированных впервые, характерна в 1,22 раза меньшая частота повторных госпитализаций (50,0%), по сравнению с пациентами, госпитализированными повторно на момент первичного обследования (61,0%).

У пациентов с приступообразно-прогредиентным типом течения отсутствие повторных госпитализаций регистрировалось в 1,91 раза чаще, чем у пациентов с непрерывным типом течения ($p > 0,05$), тогда как при непрерывном типе течения шизофрении пациенты чаще госпитализировались 1 и 2 и более раз в периоде отсроченного наблюдения в 1,45 и 1,41 раза соответственно ($p > 0,05$) (табл. 46).

Таблица 46. Распределение больных в зависимости от типа шизофрении ($\chi^2=4,287$, $p=0,076$)

Тип течения	Статистическая характеристика	Частота госпитализаций			Итого
		Нет	1	≥ 2	
Приступообразно-прогредиентный	Частота	33	22	14	69
	% возраста	47,8%	31,9%	20,3%	100%
	% от поступления	82,5%	62,9%	63,6%	71,1%
	% от всех больных	34,0%	22,7%	14,4%	71,1%
Непрерывный	Частота	7	13	8	28
	% возраста	25,0%	46,4%	28,6%	100%
	% от поступления	17,5%	37,1%	36,4%	28,9%
	% от всех больных	7,2%	13,4%	8,2%	28,9%
Итого	Частота	40	35	22	97
	% от возраста	41,2%	36,1%	22,7%	100%

Таким образом, в катамнестическом периоде продолжительностью 1-3 года, повторные госпитализации в 1,44 раза чаще регистрировались у пациентов с непрерывным типом течения шизофрении (75,0%) по сравнению с пациентами с приступообразно-прогредиентным типом течения (52,2%) ($p < 0,05$).

При оценке частоты повторных госпитализаций в зависимости от уровня МДА выявлено, что отсутствие повторных госпитализаций наблюдалось практически с одинаковой частотой у пациентов с МДА $\geq 3,5$ мкмоль/л и $< 3,5$ мкмоль/л – 42,4% и 43,3% соответственно. Одна госпитализация в период наблюдения от 1 до 3-х лет в 1,51 раза чаще отмечалась у пациентов с уровнем МДА $\geq 3,5$ мкмоль/л, по сравнению с группой больных, у которых уровень МДА при госпитализации был $< 3,5$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Две и более госпитализации в 1,61 раза чаще выявлены в группе пациентов с уровнем МДА $< 3,5$ мкмоль/л ($p > 0,05$) (рис. 34).

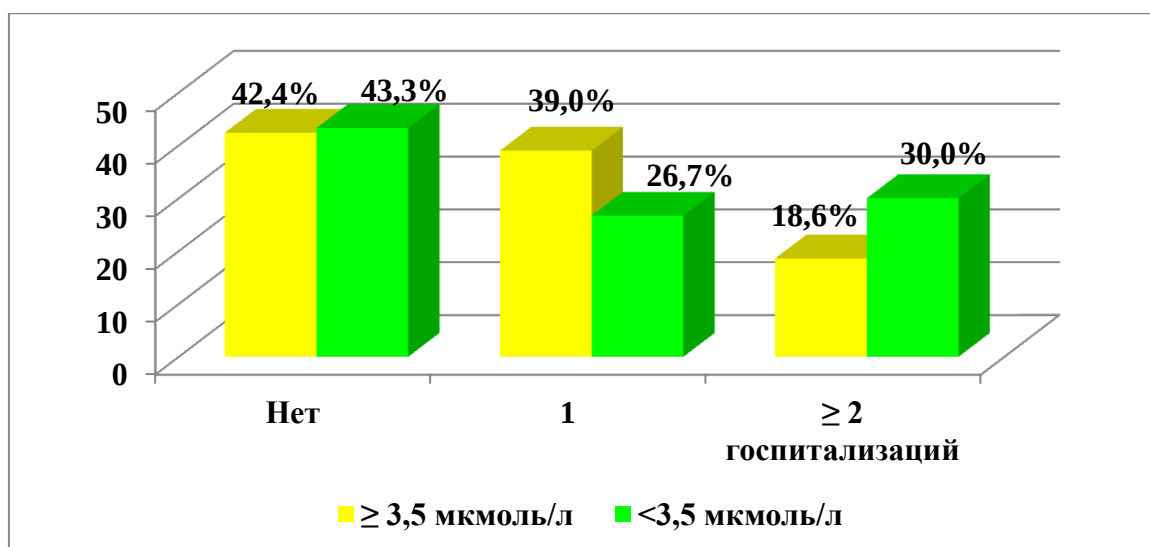


Рис. 34. Частота повторных госпитализаций в зависимости от уровня МДА при поступлении

Таким образом, частота повторных госпитализаций не зависела от уровня МДА при поступлении.

У пациентов, получающих атипичные нейролептики, отсутствие повторных госпитализации регистрировалось в 1,04 раза чаще, а 1 повторная госпитализация - в 1,01 раза чаще, чем у пациентов, получавших типичные нейролептики. Две и более госпитализации в 1,10 раз чаще встречались в группе больных, получающих типичные нейролептики (табл. 47).

Таблица 47. Распределение больных в зависимости от типа получаемого нейролептика ($\chi^2=0,066$, $p=0,058$)

Тип нейролептика	Статистическая характеристика	Частота госпитализаций			Итого
		Нет	1	≥2	
Типичный нейролептик	Частота	26	23	15	69
	% типа нейролеп.	40,6%	35,9%	23,4%	100%
	% от поступления	65,0%	65,7%	68,2%	66,0%
	% от всех больных	26,8%	23,7%	15,5%	66,0%
Атипичный нейролептик	Частота	14	12	7	33
	% типа нейролеп.	42,4%	36,4%	21,2%	100%
	% от поступления	35,0%	34,3%	31,8%	34,0%
	% от всех больных	14,4%	12,4%	7,2%	34,0%
Итого	Частота	40	35	22	97
	% от возраста	41,2%	36,1%	22,7%	100%

Таким образом, частота повторных госпитализаций не продемонстрировала статистически значимой зависимости от типа получаемых нейролептиков.

У пациентов, получавших АО-терапию, отсутствие госпитализаций зарегистрировано в 1,01 раза реже, чем в группе, не получавших антиоксидантную терапию, одна госпитализация наблюдалась в 1,43 раза чаще, а ≥ 2 – в 1,78 раза реже соответственно (табл. 48). То есть, прием этилметилгидроксипиридина сукцината не оказывал значимого влияния на частоту повторных госпитализаций у пациентов с шизофренией.

Таблица 48. Распределение больных в зависимости от наличия антиоксидантной терапии в схеме лечения ($\chi^2=2,755$, $p=0,547$)

Антиоксидантная терапия	Статистическая характеристика	Частота госпитализаций			Итого
		Нет	1	≥ 2	
Нет	Частота	22	16	15	53
	% типа терапии	41,5%	30,2%	28,3%	100%
	% от поступления	55,0%	45,7%	68,2%	54,6%
	% от всех больных	22,7%	16,5%	15,5%	54,6%
Есть	Частота	18	19	7	44
	% типа терапии	40,9%	43,2%	15,9%	100%
	% от поступления	45,0%	54,3%	31,8%	45,4%
	% от всех больных	18,6%	19,6%	7,2%	45,4%
Итого	Частота	40	35	22	97
	% от возраста	41,2%	36,1%	22,7%	100%

Таким образом, в катamnестическом периоде длительностью до 3-х лет 58,8% пациентов госпитализированы повторно (1 госпитализация у 36,1%, ≥ 2 госпитализаций - у 22,7%). Частота повторных госпитализаций выше у пациентов с непрерывным типом течения шизофрении (в 1,4 раза), увеличивается пропорционально длительности и тяжести шизофрении (в 1,2 раза при >50 баллов по BPRS), при этом она в малосущественной степени зависит от преобладающего синдрома и метода лечения (тип принимаемых в стационаре нейролептиков, АО и других лекарственных средств).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шизофрения представляет собой тяжелое инвалидизирующее психическое расстройство, характеризующееся комплексом полиморфной симптоматики, в том числе, различными поведенческими нарушениями, искажениями восприятия, дефицитом в эмоциональной и волевой сферах, а также стойкой социальной дезадаптацией [53, 66, 70,239]. В настоящее время выявлены многочисленные генетические и средовые факторы риска развития шизофрении, включая злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами, пренатальные инфекции и нарушения питания [90, 127, 248]. Несмотря на гетерогенность выявленных факторов риска, биологический процесс, лежащий в основе развития заболевания и связывающий воздействие разнообразных факторов риска, в настоящее время доподлинно не установлен. Предполагается значимая роль оксидантного стресса в развитии шизофрении [89,153,247]. Оксидантный стресс возникает в результате избыточного образования АФК и/или при недостаточной их инактивации, что в свою очередь приводит к нейрональному повреждению [221]. Роль оксидантного стресса продемонстрирована при различных психических расстройствах, и, хотя данное состояние может и не являться единственной причиной развития шизофрении, результаты исследований указывают на важную роль СРП в развитии и течении заболевания [176, 198].

Большинство исследований, в ходе которых проводилась оценка оксидантного стресса у больных шизофренией, указывают на повышение токсического повреждения клеток, как вследствие увеличения концентрации прооксидантов, так и вследствие снижения активности антиоксидантных систем организма [87]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют наличие маркеров оксидантного повреждения в спинномозговой жидкости и префронтальной коре *in vivo* [241], а также в передней поясной извилине в посмертных исследованиях [241], а также в периферических тканях и плазме крови больных шизофренией [195, 201, 253]. В частности, многие авторы указывают на повышение уровня таких

маркеров оксидантного стресса, как МДА и оксид азота (NO), наряду со снижением уровня антиоксиданта глутатиона у больных шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами [71, 100,189]. В отношении активности таких антиоксидантных систем как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза получены противоречивые данные [77, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 152, 198, 208, 253, 258].

Результаты нескольких исследований указывают на значимое неблагоприятное влияние оксидантного стресса на социальные и нейрокогнитивные способности больных шизофренией. Так, Pavlovic с соавторами предполагают повышение уровня оксидантного стресса у больных с более выраженной продуктивной симптоматикой [189]. В то же время при посмертном исследовании мозга больных шизофренией было обнаружено повышение уровня оксидантного стресса в передней поясной коре, области головного мозга, участвующей в формировании эмоций и обработке социальной информации [195]. Следует отметить, что пионерами исследования потенциальной взаимосвязи оксидантного стресса и нейрокогнитивных показателей при шизофрении стали Martinez-Cengotitabenoga с соавторами, продемонстрировавшие значимую корреляцию между уровнем глутатионпероксидазы и управляющих функций головного мозга [163].

В связи с этим был проведен подробный анализ отдельных маркеров СРП у больных шизофренией с учетом степени выраженности психопатологической симптоматики, возраста и стажа заболевания, а также проводимой нейрорепитивной и антиоксидантной терапии, как в статике, так и в динамике. Целью данного исследования явилось изучение роли свободнорадикальных процессов в возникновении, прогрессировании, течении и исходах заболевания, а также комплексной клинко-лабораторной оценки влияния различной терапии. В исследование было включено 112 мужчин в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст составил $35,86 \pm 10,86$ лет) с диагнозом шизофрения, установленным в соответствии с критериями МКБ-

10. Длительность заболевания составила от 0 до 44 лет, 21 (18,8%) были госпитализированы впервые, 91 (81,2%) – госпитализированы повторно. Среди обследованных больных у 71,4% (n=80) был диагностирован приступообразно-прогредиентный тип течения шизофрении, у 28,6% (n=32) – непрерывный.

Оценка состояния пациентов проводилась на основе комплекса клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, включавших сбор анамнеза и жалоб, оценку психического статуса по шкалам PANSS и BPRS (на 1-е, 7-е и 21-е сутки), исследование состояния СРП в крови (при поступлении и на 7-е и 21-е сутки заболевания). Кроме того, был оценена частота повторных госпитализаций в катamnестическом периоде, длительностью до 3-х лет.

Средний балл по шкале PANSS составил $107,63 \pm 20,70$ баллов (от 54 до 168 баллов), степень выраженности продуктивной симптоматики - $27,41 \pm 7,0$ баллов (от 13 до 44 баллов), степень выраженности негативной симптоматики - $27,21 \pm 7,93$ баллов (от 9 до 47 баллов), выраженность других психических симптомов - $53,06 \pm 10,18$ баллов (от 30 до 83 баллов).

При оценке показателей СРП по сравнению с нормой уже на 1-е сутки госпитализации отмечается значимое снижение уровня ПИХЛб в среднем в 2,71 раза, повышение ПИХЛс в 2,34 раза на фоне тенденции к повышению перекисно-липидного маркера МДА в среднем в 1,13 раза и увеличения уровня защитного-приспособительного маркера АПА в 1,10 раза. Результаты данного исследования демонстрируют важную роли кислородного дисбаланса в головном мозге больных шизофренией на этапе развернутого приступа с острой психопатологической симптоматикой на момент госпитализации, на фоне относительной сохранности перекисно-липидного баланса, что проявляется незначительным повышением уровня МДА в сочетании с высокой защитной антиоксидантной активностью.

Анализ влияния отдельных факторов на течение СРП выявил значимую зависимость показателей от длительности заболевания, что проявлялось

снижением ПИХЛб и ростом ПИХЛс пропорционально длительности шизофрении, а также повышением МДА (на 23%) и АПА (на 15%) в период 1-10 лет с момента установления диагноза. СР-дисбаланс усиливался пропорционально степени выраженности психопатологической симптоматики в сочетании с ростом защитной АПА плазмы на 43% при исходном уровне BPRS>50 баллов. Выявлена не достигающая статистической значимости тенденция к повышению уровня МДА в группе больных с преобладанием бредовой симптоматики по сравнению с больными с преобладанием галлюцинаторной симптоматики, что может свидетельствовать о повышении активности ПОЛ и активизации деструктивных процессов в головном мозге в этой подгруппе больных. Различия биохимических показателей в зависимости от психопатологического синдрома свидетельствуют в пользу гипотезы о гетерогенности шизофрении как на уровне клинической симптоматики, так и на уровне лежащих в основе биохимических нарушений.

Дисбаланс кислородной составляющей СРП отчетливо выражен у больных шизофренией при любой продолжительности заболевания и проявляется снижением уровня ПИХЛб и повышением уровня ПИХЛс. Значимых различий по показателям кислородного этапа СРП между группами больных, страдающих шизофренией до 1 года, от 1 до 10 лет и более 10 лет, не обнаружено. У больных с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет также отмечается нарастание АПА со значимым снижением показателя в дальнейшем до уровня, сопоставимого с нормальным. Таким образом, можно предполагать, что наиболее выраженное повреждение головного мозга на клеточном уровне наблюдается в период от 1 до 10 лет с момента начала заболевания и сопровождается компенсаторным повышением активности антиоксидантных защитных систем организма (АПА). После 10 лет заболевания происходит как снижение активности деструктивных процессов, так и компенсаторного повышения антиперекисной активности плазмы крови. В ходе исследования обнаружено

сохранение выраженного дисбаланса кислородного этапа СРП (снижение ПИХЛб и повышение ПИХЛс) на момент госпитализации вне зависимости от длительности заболевания, что может указывать на большую чувствительность вышеуказанных показателей в отношении обострения заболевания, что потенциально может позволить применять их в качестве биохимических маркеров шизофрении.

При длительности шизофрении менее 1 года уровень МДА, который опосредованно отражает активность перекисно-липидного повреждения мембран клеток, в период стационарного лечения не отличается от нормы. При длительности заболевания более 1 года и более 10 лет отмечается снижение уровня МДА в период с 1-х по 7-е сутки и нарастание маркера в период с 7-х по 21-е сутки. Высокий фоновый уровень МДА ($\geq 3,5$ мкмоль/л) обнаруживал корреляцию с высоким баллом по таким пунктам PANSS как притупление аффекта, эмоциональная отгороженность, малоCONTACTность, нарушения абстрактного мышления на 21-е сутки лечения, что может свидетельствовать о роли перекисно-липидного повреждения клеток головного мозга в развитии негативной симптоматики, что согласуется с данными других исследователей [163].

Таким образом, полученные данные указывают на возможность использования уровня МДА, как опосредованный показатель перекисно-липидного повреждения клеточных мембран, в качестве маркера неблагоприятного исхода в отношении негативной симптоматики на 1-2 сутки стационарного лечения.

На фоне стационарного лечения, как по общему баллу, так и по отдельным подшкалам PANSS и BPRS, отмечалась явная положительная динамика у большинства обследованных больных. Более выраженная клиническая картина на 7-е и 21-е сутки наблюдалась преимущественно при непрерывной форме шизофрении, что отражает тяжелое безремиссионное течение заболевания в этой группе больных. Фоновая сопоставимость выраженности клиники при приступообразной и непрерывной формах

шизофрении характеризует остроту психопатологической симптоматики на момент госпитализации в обследованной популяции.

Характерно, что пациенты с выраженной психопатологической симптоматикой на момент поступления получают типичные нейролептики в 1,34 раза чаще, чем пациенты с менее выраженными психопатологическими симптомами, что, скорее всего, отражает преобладание в структуре действия многих типичных нейролептиков выраженного седативного эффекта, а также доступность парентеральных форм выпуска, позволяя более успешно применять их у больных с крайне выраженной психопатологической симптоматикой и негативным настроем к лечению. В то же время в рамках проведенного исследования тип нейролептика не оказывал влияния на эффективность лечения в отношении психопатологической симптоматики и достижения ремиссии.

При оценке показателей СРП в зависимости от типа назначавшегося нейролептика было обнаружено, что назначение атипичных нейролептиков способствует значительному повышению уровня АПА к 7 суткам лечения в 1,52 раза. Полученные данные в отношении повышения уровня АПА в группе больных шизофренией, получавших атипичные нейролептики, могут свидетельствовать в пользу преимуществ при назначении этой группы препаратов у больных с выраженным дисбалансом СРП с целью уменьшения повреждающего действия оксидантного стресса в первые 7-10 суток лечения.

При оценке влияния антиоксидантной терапии в составе комплексной терапии шизофрении было обнаружено постепенное снижение уровней ПИХЛс и МДА на фоне роста АПА на протяжении периода госпитализации, что сопровождалось некоторым улучшением результатов лечения, преимущественно за счет некоторого снижения выраженности негативной симптоматики, в том числе синдрома апатии и заторможенности, а также степени выраженности нарушений мышления и возбуждения-напряжения по шкале BPRS. Выраженная положительная динамика психопатологической симптоматики на фоне применения АО-терапии, отмечающаяся по обеим

психометрическим шкалам, может быть связана как с уменьшением негативного воздействия оксидантного стресса на нейрональные структуры за счет повышения антиоксидантной защиты, так и за счет свойственного ноотропным препаратам эффекта уменьшения таких побочных эффектов нейролептической терапии, в частности, некоторого уменьшения выраженности акатизии и других экстрапирамидных нарушений, эмоционального оскудения и заторможенности, особенно при применении типичных нейролептиков, что согласуется с положительным влиянием антиоксидантной терапии на побочные эффекты нейролептической терапии в ряде исследований [257,157,217].

При анализе динамики состояния пациентов в катamnестическом периоде длительностью до 3-х лет было обнаружено, что 58,8% пациентов в течение оцениваемого периода были госпитализированы повторно (1 госпитализация у 36,1%, ≥ 2 госпитализаций - у 22,7%). Частота повторных госпитализаций у пациентов с непрерывным типом течения была в 1,4 раза выше, чем у пациентов с приступообразно-прогредиентным течением. Кроме того, частота повторных госпитализаций демонстрировала тенденцию к увеличению пропорционально длительности и тяжести шизофрении (в 1,2 раза при >50 баллов по BPRS), при этом она в малосущественной степени зависела от преобладающего синдрома, типа нейролептиков, назначавшихся на стационарном этапе, а также наличия или отсутствия дополнительной АО терапии. Из полученных данных можно сделать заключение о том, что, несмотря на то, что назначение АО-терапии в отдельных случаях позволяет добиться улучшения исхода на стационарном этапе лечения, в долгосрочной перспективе АО-терапия не оказывает влияния на частоту регоспитализаций, как одного из основных показателей качества ремиссии и эффективности лечения в долгосрочной перспективе. В то же время следует учитывать, что назначение АО-терапии было слишком кратковременным, чтобы оно могло значимым образом повлиять на течение заболевания в отдаленном периоде, а

вероятность продолжения приема антиоксидантов на послегоспитальном этапе крайне низка.

Таким образом, на первые сутки пребывания в стационаре у больных шизофренией по сравнению с нормой отмечается наиболее выраженный дисбаланс кислородного этапа СРП (ПИХЛб и ПИХЛс), что может являться одним из диагностических маркеров заболевания. В то же время в динамике на стационарном этапе отмечалась значимая динамика таких показателей СРП? как МДА и АПА, обнаруживавшая корреляцию с длительностью течения заболевания и степенью выраженности психопатологической симптоматики. Выраженный дисбаланс СРП у больных шизофренией является отражением тяжести окислительного стресса, что необходимо рассматривать как патогенетическое обоснование применения высоких доз антиоксидантов у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Обострение шизофрении сопровождается дисбалансом свободнорадикальных процессов (СРП), проявляясь нарушением генерации активных форм кислорода: значимым снижением уровня базального показателя интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (ПИХЛб) в среднем в 2,7 раза ($p < 0,05$), повышением стимулированного зимоzanoм показателя интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (ПИХЛс) в 2,3 раза ($p < 0,05$). Со стороны перекисно-липидного этапа СРП отмечается тенденция к повышению уровня малонового диальдегида (МДА), отражающего деструктивные процессы на уровне мембраны клеток, в среднем в 1,1 раза, а также увеличение уровня показателя антиперекисной активности плазмы (АПА) в 1,1 раза по сравнению с нормой.
2. Дисбаланс СРП зависит от продолжительности заболевания, проявляясь снижением ПИХЛб и ростом ПИХЛс пропорционально длительности течения шизофрении, а также повышением МДА (на 23%) и АПА (на 15 %) в период 1-10 лет с момента установления диагноза, что коррелирует с клинической картиной. Свободнорадикальный (СР) дисбаланс усиливается пропорционально степени выраженности психопатологической симптоматики на фоне роста АПА (на 43% при BPRS>50 баллов). СР-дисбаланс не зависит от возраста пациентов, типа течения шизофрении.
3. Максимальные изменения уровня МДА в динамике зарегистрированы у больных, страдающих шизофренией от 1 до 10 лет. Высокий фоновый уровень МДА ($\geq 3,5$ мкмоль/л) обнаруживает положительную корреляцию с высоким баллом по таким пунктам шкалы PANSS как притупление аффекта, эмоциональная отгороженность, малоCONTACTность, нарушения абстрактного мышления, свидетельствуя о возможном перекисно-липидном повреждении клеток мозга при развитии негативной симптоматики.
4. Прием атипичных нейролептиков в период госпитализации сопровождался значимым ростом защитной АПА к 7-м суткам лечения, в то время как у больных, получавших типичные нейролептики, АПА снижалась,

- свидетельствуя в пользу преимуществ назначения атипичных нейролептиков у больных с исходно выраженным дисбалансом СРП с целью уменьшения повреждающего действия оксидантного стресса в первые 7-10 суток лечения.
5. Назначение антиоксидантной терапии (АО-терапии) в составе комплексной стандартной терапии шизофрении сопровождается постепенным регрессом к 21 суткам ПИХЛс в 1,2 раза и МДА в 1,3 раза на фоне роста АПА в 1,1 раза по сравнению с исходным уровнем и улучшением результатов лечения в виде снижения выраженности негативной симптоматики по сравнению с больными, не получавшими АО-терапии, в том числе синдрома апатии и заторможенности, а также степени выраженности нарушений мышления и моторной дисфункции, что может быть связано как с уменьшением негативного воздействия оксидантного стресса на нейрональные структуры, так и с ослаблением побочных эффектов нейролептической терапии.
6. В катамнестическом периоде длительностью до 3-х лет 58,8% пациентов госпитализируются повторно (одна госпитализация у 36,1%, ≥ 2 – 22,7%). Частота повторных госпитализаций в 1,4 раза выше у пациентов с непрерывным типом течения и увеличивается пропорционально длительности заболевания и выраженности психопатологической симптоматики, при этом не обнаружено влияния антиоксидантной терапии, а также назначения атипичных по сравнению с типичными нейролептиками на госпитальном этапе на частоту повторных госпитализаций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели свободнорадикальных процессов (ПИХЛб, ПИХЛс, МДА, АПА) у больных шизофренией могут являться дополнительным объективным диагностическим и прогностическим критерием тяжести течения заболевания.
2. Выраженный дисбаланс свободнорадикальных процессов у больных шизофренией, являющийся отражением тяжести окислительного стресса, следует рассматривать как патогенетическое обоснование применения антиоксидантной терапии и дифференцированного назначения нейролептиков с целью повышения эффективности лечения шизофрении.
3. Назначение атипичных нейролептиков на начальных этапах лечения больных шизофренией может способствовать активизации защитных антиоксидантных систем плазмы, способствуя уменьшению последствий влияния оксидантного стресса на головной мозг в период обострения заболевания.
4. С целью уменьшения патологического влияния оксидантного стресса на ЦНС и снижения побочных эффектов нейролептической терапии целесообразно назначение антиоксидантных препаратов больным шизофренией.
5. Дифференцированную нейролептическую и высокодозную антиоксидантную терапию целесообразно проводить пациентам, страдающим шизофренией более 1 года, с непрерывно-прогредиентным типом течения, выраженной психопатологической симптоматикой (>50 баллов по BPRS и >100 баллов по шкале PANSS).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Касимова Л.Н., Валеева А.М., Бочаров А.В., Захарова К.В. Ранние симптомы обострения шизофрении: изучение точки зрения пациентов, их родственников и врачей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. С. 4-10.
2. Алфимова М.В. Полиморфизм генов серотонинового рецептора (5-HT_{2A}) и дисбиндина (DTNBP1) и отдельные компоненты процессов кратковременной слухоречевой памяти при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - Т. 109, № 7. 2009 С. 70-75.
3. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Абрамова Л.И., Лебедева И.С., Бархатова А.Н., Лежейко Т.В., Колесина Н.Ю., Бороздина С.А. Гены, связанные с метаболизмом гомоцистеина, и функция внимания у больных шизофренией и шизоаффективным психозом. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - Т. 110, № 6. 2010 С. 86-89
4. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология Реамберина (очерк). Пособие для врачей. - 2011 - 52с. http://www.reamberin.ru/index.php?p=v_3-1-1#3
5. Ахмерова И.Ю. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование шизофрении в Республике Башкортостан. автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. - 2012, стр. 2-18.
6. Ахмерова И.Ю., Валинуров Р.Г., Зайнуллина А.Г. Распространенность шизофрении в республике башкортостан. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2011. № 12. С. 27-31.
7. Бабушкина Е.И. Медико-организационный анализ распространенности шизофрении в свердловской области. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2010. № 2 (30). С. 119-123.
8. Барденштейн Л.М., Алешкина Г.А. Клинические характеристики больных острыми психотическими расстройствами с симптомами шизофрении. Академический журнал Западной Сибири. 2011. № 4-5. С. 37.

9. Барышева Ю.П., Зырянцева Т.Н., Николаев В.В., Титаренко И.В. Применение препарата мексидол при цереброваскулярных заболеваниях. Тюменский медицинский журнал. 2014. Т. 16. № 2. С. 49-50.
10. Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономическая эффективность. / Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, В.В. Омеляновский и др. // Психиатрия и фармакотерапия. – 2007. – Т. 09. – № 4. – С. 43–52.
11. Белякова Е.И., Колмакова Т.С., Смирнова О.Б. Антиоксидантные свойства ликвора при дегенеративных заболеваниях мозга. Нейрохимия, 2010.-N 1.- С.47-52.
12. Березовская М.А. Эпидемиология шизофрении в Красноярском крае. Тюменский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 4-5.
13. Болевич С., Силина Е., Орлова А. и др. Особенности свободнорадикальных процессов при хронической ишемии головного мозга. Врач. 2014. № 8. С. 53-58.
14. Болевич С.Б., Румянцева С.А., Силина Е.В. и др. Влияние коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клинко-морфологическую картину ишемического инсульта. Вестник Российской военно-медицинской академии. №4. Т. 4. 2009. С. 108-111
15. Бурлакова Е.Б., Ключник Т.П., Дупин А.М., Сирияченко Т.М., Сарманова З.В., Фаткуллина Л.Д., Воробьева А.К. Исследование некоторых показателей окислительного стресса в крови подростков при шизофрении и умственной отсталости. Психиатрия, 2009.-N 3.-С.15-21.
16. Вильянов В.Б., Колесниченко Е.В. Исследование перекисного окисления липидов и уровня нейротрофического фактора у больных шизофренией. Неврологический вестник, 2008.-N 3.-С.47-50.
17. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран. Биофизика 1987;32(5):830-844.

- 18.Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В., Осипов А.Н., Рощупкин Д.И. Свободные радикалы в живых системах. Итоги Науки и Техники,серия Биофизика,том.29. In: . Москва: ВИНТИ, 1992:3-250.
- 19.Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва, Наука, 1972.
- 20.Говорин Н.В., Злова Т.П. Особенности нарушений процессов перекисного окисления липидов при параноидной шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия, 1999.-N 4.-С.53-59.
- 21.Голимбет В.Е. Аллель Cys (полиморфизм Ser311Cys) гена рецептора дофамина D2 связан с шизофренией и нарушением избирательного внимания у больных. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - Т. 109, № 9. 2009 С. 67-70
- 22.Грынык У.Я. Активность фермента супероксиддисмутаза (СОД) крови при шизофрении, протекающей на фоне аллергизации организма. Проблемы патологии в эксперименте и клинике. 1991 Т. 13. С. 120
- 23.Гурович И.Я., Голанд В.Б., Сон И.М. и др. «Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999-2006гг.) М.: Медпрактика – М., 2007г. – С. 92–95.
- 24.Демидова Н.Н. Динамика показателей ПОЛ и АОС у больных параноидной шизофренией в процессе лазеротерапии. Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. 1991 С. 54-56
- 25.Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011. Т. 12. № 3. С. 107-110.
- 26.Злова Т.П. Прогностическая роль нарушений процессов перекисного окисления липидов у больных параноидной шизофренией при инсулинокоматозной терапии - 1999 - стр. 2-21.
- 27.Иванова А.С., Дворянчикова Т.Н., Гришко Е.В., Кротенко Н.М., Корнетова Е.Г. Уровень глутатиона и малонового диальдегида в сыворотке крови у больных шизофренией. Науки о человеке: материалы X

- конгресса молодых ученых и специалистов / Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ. – 2009. - стр. 84-85
28. Колесниченко Е.В. Исследование перекисного окисления липидов, активности антиоксидантных систем и уровня BDNF у больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания / Молодёжь и наука: итоги и перспективы: Материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием. – Саратов: Изд-во СГМУ. – 2007. – С. 18 – 19.
29. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. Исследование перекисного окисления липидов и уровня мозгового нейротрофического фактора у больных шизофренией // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2008а. – Т. XL. – вып. 3. – С. 47 – 50.
30. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. Клинико-терапевтические аспекты роли перекисного окисления липидов и мозгового нейротрофического фактора у больных параноидной шизофренией // Областная научно-практическая конференция психиатров, наркологов и психотерапевтов: Материалы конференции. – Саратов. – 2008б. – С. 97 – 99.
31. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. Особенности перекисного окисления липидов и нейротрофической регуляции при параноидной шизофрении // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 81 – 83.
32. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. Состояние свободнорадикального окисления и уровень мозгового нейротрофического фактора у больных шизофренией // Бехтерев – основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность: Материалы научного конгресса. – Казань. – 2007. – С. 148.
33. Корнетова Е.Г., Семке А.В. Современные вопросы и перспективы изучения шизофрении с ведущей негативной симптоматикой. Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 1. С. 5-13.

- 34.Краснов С.Ю. Моделирование эпидемиологических показателей для основных групп психических расстройств. // Врачебные ведомости. – 2004. – № 4. – С. 16–18.
- 35.Кротенко Н.М., Смирнова Л.П., Логинов В.Н. и др. Влияние нейролептической терапии на состояние перекисного окисления липидов и систему глутатиона у больных шизофренией// Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2010. - №2 (59) - С. 133-135.
- 36.Кузнецов С.В., Ревенко В.И., Михайлов В.И., Одинец А.Г. Клинико-динамические характеристики негативной симптоматики на начальном этапе формирования шизофрении. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2010. № 8. С. 27-34.
- 37.Любов Е.Б., Цупрун В.Е. Суицид и шизофрения: факторы риска и эпидемиология. Психическое здоровье. 2013. Т. 11. № 11 (90). С. 66-76.
- 38.Магомедов Р.А. Гамма-ритм, позитивные, негативные симптомы и когнитивная дисфункция при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - Т. 110, № 1. 2010 С. 78-83
- 39.Малин Д.И., Козырев В.В. Влияние Олифена на динамику психопатологических проявлений и на ряд биохимических и иммунологических показателей у больных параноидной шизофренией, резистентных к психофармакотерапии. Российский психиатрический журнал, 2002.-N 1.-С.47-50.
- 40.Морковкин В.М., Картелишев А.В. Патохимия шизофрении (патогенетические, диагностические и прогностические аспекты). Москва. Изд. Медицина, 1988. С. 48-55.
- 41.Мосолов С.Н. Актуальные дискуссионные вопросы диагностики, классификации, нейропатологии, патогенеза и терапии шизофрении. В сборнике: Биологические методы терапии психических расстройств Мосолов С.Н. Доказательная медицина – клинической практике. Москва, 2012. С. 61-102.

42. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 6. С. 4-11.
43. Нечаева Г.И., Курочкина С.Д., Троценко А.Д., Булахова Е.Ю. Мексидол в комплексной терапии стабильной стенокардии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. Т. 6. № 1. С. 33-39.
44. Новицкий В.В. Структурно-метаболические особенности мембраны эритроцитов у больных параноидной шизофренией в условиях психофармакотерапии. Эксперим. и клинич. медицина. 2002 Т.65. №6. С. 19-22
45. Озорнина Н.В., Озорнин А.С., Говорин Н.В., Терешков П.П. Изменения показателей липопероксидации и антирадикальной защиты у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при терапии типичными и атипичными нейролептиками. ЭНИ Забайкальский медицинский вестни. - №1 - 2011. - стр.10-16.
46. Осколкова С.Н., Яковлева М.В. Основные причины ошибок и расхождений в диагностике шизофрении на протяжении 25 лет. Якутский медицинский журнал. 2012. № 4 (40). С. 72-76.
47. Пахомова С.А. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - Т. 110, № 2. 2010 С. 66-69
48. Попова О.А., Сахаров А.В., Макеев А.А. Сравнительная характеристика хондропротекторных свойств водорастворимых антиоксидантов мексидол и тс-13. Фундаментальные исследования. 2013. № 10-1. С. 119-124.
49. Радущкевич В.Л. Клиническая оценка препарата мексидол при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы на этапах медицинской помощи. Медицинский алфавит. 2012. Т. 1. № 4. С. 35-38.

- 50.Рахмазова Л.Д., Семке А.В., Очирова И.Б. Распространенность шизофрении в бурятии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 3. С. 18-20.
- 51.Рачкаускас Г.С. Уровень перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы при различных формах шизофрении. Врачебное дело, 1998.-N 5.-С.92-93
- 52.Рачкаускас Г.С. Эффективность энтеросорбции и комплекса антиоксидантов у больных шизофренией. Врачебное дело, 1998.-N 4.- С.122-124
- 53.Резников М.К., Ширяев О.Ю. Особенности вегетативного статуса больных шизофренией в зависимости от терапии антипсихотическими средствами разных фармакологических групп. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2009. № 35. С. 204-210.
- 54.Романенко Р.Н., Ширяев О.Ю., Трубникова Н.М. Анализ динамики клинической картины шизофрении с различными вариантами дефицитарной симптоматики на фоне терапии комбинациями иммуностропного средства с классическим и атипичным антипсихотиками. Прикладные информационные аспекты медицины. 2008. Т. 11. № 1. С. 154-157.
- 55.Рязанцева Н.В. Изменения липидной фазы мембраны эритроцитов при параноидной шизофрении. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002 Т.133. №1. С. 98-101
- 56.Семке А.В., Микилев Ф.Ф. Клинико-социальные характеристики пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра с ипохондрической симптоматикой. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 5 (80). С. 40-43.
- 57.Силина Е.В., Румянцева С.А., Афанасьев В.В. и др. Антиоксидантная энергокоррекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 10. С. 88-94.

- 58.Синеглазова А.В., Волчегорский И.А. Влияние мексидола на качество жизни и депрессивную симптоматику у женщин, больных ревматоидным артритом. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 1. С. 7-10.
- 59.Смирнова Д.А. Негативные симптомы шизофрении в фокусе исследователя, клинициста и пациента(по материалам 26-го конгресса европейской коллегии нейропсихофармакологии). Психиатрия и психофармакотерапия. 2014. Т. 16. № 2. С. 7-18.
- 60.Смирнова Л.П., Кротенко Н.В., Кротенко Н.М. и др. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных психическими и неврологическими расстройствами// Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2008. - №1 (49) - С. 133-135.
- 61.Тюркина Т.А. Факторы риска, клиника и особенности течения шизофрении с позитивной и негативной симптоматикой, сочетанной с соматической патологией. автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. - 2011, стр. 4-12.
- 62.Фаткуллина Л.Д., Ключник Т.П., Бурлакова Е.Б и др. Исследование некоторых показателей окислительного стресса в крови подростков при шизофрении и умственной отсталости. Психиатрия. 2009. № 3(39). С. 15-22.
- 63.Фролов В.М., Кутько И.И., Рачкаускас Г.С. Некоторые иммунные и метаболические аспекты патогенеза шизофрении. Российский психиатрический журнал, 2006.-N 6.-С.33-37.
- 64.Цыганков Б.Д. Методологические подходы к оценке негативной симптоматики при шизофрении в процессе психофармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2009. - Т. 109, № 11. - С. 101-106
- 65.Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Темп старения и состояние свободно - радикального окисления липидов в рамках метаболического синдрома.

- Наука и устойчивое развитие общества. Наследие В.И. Вернадского. 2013. № 9. С. 78-83.
66. Ширяев О.Ю. Опыт иммунокоррекции в терапии больных приступообразно-прогредиентной шизофренией. Актуальные проблемы медицины. 1993 Т. 1. С. 92-95.
67. Шмаонова Л.М. Опыт дифференцированного подхода к эпидемиологическому описанию популяции больных шизофренией. /Л.М. Шмаонова, Ю.И. Либерман. //Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1982. – Т.82. – № 8. – С.1184–1191.
68. Шмуклер А.Б. Современные подходы к диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция dsm-5). Психиатрия и психофармакотерапия. 2013. Т. 15. № 5. С. 43-51.
69. Щулькин А.В., Колесников А.В., Николаев М.Н., Баренина О.И. Роль свободных радикалов в регенерации эпителия роговицы. Фундаментальные исследования. 2013. № 7-2. С. 451-455.
70. Addington J, Addington D: Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999, 25:173–182.
71. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioğlu E, Unal S, Söğüt S, Ozyurt H, Savaş HA: The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002, 26:995–1005.
72. Aleman A., Kahn R.S., Selten J.-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. - №60. – P.565–571.
73. Atmaca M., Tezcan E., Kugolu M., Ustundag B., Kirtas O. The effect of extract of Ginkgo biloba addition to Olanzapine therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2005, 59(6), 652-656.

74. Aytan N., Jung T., Tamturk F., Grune T., Kartal-Ozer N. Oxidative stress related changes in the brain of hypercholesterolemic rabbits. *Biofactors*, 2008, 33(3), 225-236.
75. Bains JS, Shaw CA. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res. Brain Res. Rev* 1997;25:335–58.
76. Beauchamp G., Gagnon A. Influence of diagnostic classification on gender ratio in schizophrenia. A meta-analysis of youths hospitalized for psychosis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2004. - №39. – P.1017–1022.
77. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A: Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacology Bol Psychiatry* 2008, 32:155–159.
78. Berg D, Youdim MB, Riederer P. Redox imbalance. *Cell Tissue Res* 2004; 318(1):201–13.
79. Berger G.E., Smesny S., Amminger G.P. Bioactive lipids in schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry*, 2006, 18(2), 85-98.
80. Berk M., Copolov D., Dean O., Lu K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Judd F., Katz F., Katz P., Ording-Jespersen S., Little J., Conus P., Cuenod M., Do K.Q., Bush A.I. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol. Psychiatry*, 2008, 64(5), 361-368.
81. Bernstein H.G., Bogerts B., Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr. Res.*, 2005, 78(1), 69-86.
82. Bhugra D. Migration and mental health. *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004. - №109. – P.243–258.
83. Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*. – 2005. - №2. – P.151-175 .
84. Bishnoi M., Chopra K., Kulkarni S. Protective effect of rutin, a polyphenolic flavonoid against haloperidol-induced orofacial dyskinesia and associated

- behavioural, biochemical and neurochemical changes. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2007, 21, 521-529.
85. Bleuler E. *Dementia Praecox, or the group of Schizophrenias*, 1911.
 86. Blum D., Torch S., Lambeng N., Nissou M., Benabid A.L., Sadoul R., Verna J.M. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2001, 65(2), 135-172.
 87. Boskovic M, Vovk T, Plesnicar BK, Grabnar I: Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropsychopharmacol* 2011, 9:301–312.
 88. Boydell J., van Os J., McKenzie K. et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with the environment. *B.M.J.* – 2001. - №323. – P.1336–1338.
 89. Bray TM, Taylor CG: Tissue glutathione, nutrition, and oxidative stress. *Can J Physiol Pharmacol* 1993, 71:746–751.
 90. Brown AS: Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006, 32:200–202.
 91. Bruijnzeel D, Suryadevara U, Tandon R. Antipsychotic treatment of schizophrenia: An update. *Asian J Psychiatr.* 2014
 92. Calabrese V, Guagliano E, Sapienza M, Mancuso C, Butterfield DA, Stella AM. Redox regulation of cellular stress response in neurodegenerative disorders. *Ital. J. Biochem* 2006;55:263–82.
 93. Cantor-Graae E., Selten J.P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry.* – 2005. - №162. – P.12–24.
 94. Casademont J., Garrabou G., Miro O., Lopez S., Pons A., Bernardo M., Cardellach F. Neuroleptic treatment effect on mitochondrial electron transport chain: peripheral blood mononuclear cells analysis in psychotic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2007, 27(3), 284-288.
 95. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* 2006;13:171–81.

96. Cho KH, Kim HJ, Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND. Niacin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(1):F106–13.
97. Cohen A., Patel V., Thara R., Gureje O. Questioning an axiom: Better prognosis for schizophrenia in the developing world? *Schizophrenia Bulletin*. – 2008. - №34. – P. 229 – 244.
98. Cooper C., Morgan C., Byrne M. et al. Perceptions of disadvantage, ethnicity and psychosis. *Br. J. Psychiatry*. – 2008. - №192. – P.185–190.
99. Crow T.J. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else—the case for homogeneity. *Schizophr. Res.* – 1995. - №17. – P.135–145.
100. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P: Oxidative stress, α -tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics. *Indian J Clin Biochem* 2006, 21:34–38.
101. Dakhale G., Khanzode S., Khanzode S., Saoji A., Khobragade L., Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology*, 2004, 49(4), 205-209.
102. Dakhale G.N., Khanzode S.D., Khanzode S.S., Saoji A. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 182(4), 494-498.
103. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem. Soc. Symp* 1995; 61:1–31.
104. DeKosky ST, Abrahamson EE, Taffe KM, Dixon CE, Kochanek PM, Ikonovic MD. Effects of post-injury hypothermia and nerve growth factor infusion on antioxidant enzyme activity in the rat: implications for clinical therapies. *J. Neurochem* 2004;90:998–1004.
105. Dietrich-Muszalska A., Olas B., Rabe-Jablonska J. Oxidative stress in blood platelets from schizophrenic patients. *Platelets*, 2005, 16(7), 386-391.

106. Do K., Bovet P., Cuenod M. Schizophrenia: Glutathione deficit as a new vulnerability factor for disconnection syndrome. *Schweiz. Arch. Psychiatr.*, 2004, 155(8), 375-385.
107. Do K.Q., Trabesinger A.H., Kirsten-Kruger M., Lauer C.J., Dydak U., Hell D., Holsboer F., Boesiger P., Cuenod M. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, 12(10), 3721-3728.
108. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr. Opin. Neurobiol* 2009;19:220–30.
109. Dodd S., Dean O., Copolov D.L., Malhi G.S., Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2008, 8(12), 1955-1962.
110. Dohrenwend B.P., Levav I., Shrout P.E. et al. Socioeconomic status, psychiatric disorders and causation-selection issue. *Science*. – 1992. - №255. – P.946–952.
111. Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J. Peroxide detoxification by brain cells. *J. Neurosci. Res* 2005;79:157–65.
112. Durmaz H, Okanlı A. Investigation of the effect of self-efficacy levels of caregiver family members of the individuals with schizophrenia on burden of care. *Arch Psychiatr Nurs*. 2014 Aug;28(4):290-4.
113. Ellard J. Did schizophrenia exist before the 18th century. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. – 1987. - №21. – P.306–314.
114. Evans D., Parikh V., Khan M., Ccoussons, Buckley P., Mahadik S. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003, 69, 393-399.
115. Evans K., McGrath J., Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. - №107. - P.323–330.

116. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays* 2004;26:533–42.
117. Faris R.E.L., Dunham H.W. *Mental Disorders in Urban Areas*. University of Chicago Press. – 1939. - Chicago, Illinois.
118. Fatima G, Sharma VP, Das SK et al. Oxidative stress and antioxidative parameters in patients with spinal cord injury: implications in the pathogenesis of disease. *Spinal Cord*. 2014
119. Fehsel K., Loeffler S., Krieger K., Henning U., Agelink M., Kolb-Bachofen V., Klimke A. Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2005, 25(5), 419-426.
120. Frey B.N., Valvassori S.S., Gomes K.M., Martins M.R., Dal-Pizzol F., Kapczinski F., Quevedo J. Increased oxidative stress in submitochondrial particles after chronic amphetamine exposure. *Brain Res.*, 2006, 1097, 224-229.
121. Gama C.S., Salvador M., Andreazza A.C., Lobato M.I., Berk M., Kapczinski F., Belmonte-De-Abreu P.S. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neurosci. Lett.*, 2008, 433(3), 270- 273.
122. Genova ML, Pich MM, Biondi A, Bernacchia A, Falasca A, Bovina C, Formiggini G, Parenti Castelli G, Lenaz G. Mitochondrial production of oxygen radical species and the role of Coenzyme Q as an antioxidant. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003;228(5):506–13.
123. Gonzalez-Liencre C, Tas C, Brown EC et al. Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC Psychiatry*. 2014 Sep 24;14(1):268.
124. Grima G., Benz B., Parpura V., Cuenod M., Do K.Q. Dopamine- induced oxidative stress in neurons with glutathione deficit: implication for schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2003, 62(3), 213- 224.
125. Gysin R., Kraftsik R., Sandell J., Bovet P., Chappuis C., Conus P., Deppen P., Preisig M., Ruiz V., Steullet P., Tosic M., Werge T., Cuenod M., Do K.Q.

- Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104(42), 16621-16626.
126. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*; Oxford University Press: Oxford, 2007; pp. 440-613.
127. Hambrecht M, Häfner H: Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996, 40:1155–1163.
128. Hare E.H. Schizophrenia as a recent disease. *Br. J. Psychiatry.* – 1988. - №153. – P.521–531.
129. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004;18(18):2195–224.
130. Herken H., Uz E., Ozyurt H., Akyol O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2001, 52(3), 289-290.
131. Hermida-Ameijeiras A., Mendez-Alvarez E., Sanchez-Iglesias S., Sanmartin-Suarez C., Soto-Otero R. Autoxidation and MAOmediated metabolism of dopamine as a potential cause of oxidative stress: role of ferrous and ferric ions. *Neurochem. Int.*, 2004, 45(1), 103-116.
132. Hopper K., Wanderling J. Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: Results from ISOs, the WHO collaborative followup project . *International Study of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin.* – 2000. - №26. – P.835 – 846.
133. Hori H., Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Okano C., Suzuki T., Nakamura J. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(2), 170-177.
134. International University Press. – 1950. - New York. Translated by J Zinkin.
135. Iwahashi K., Anemo K., Nakamura K., Fukunishi I., Igarashi K. Analysis of the metabolism of haloperidol and its neurotoxic pyridinium metabolite in patients with drug-induced parkinsonism. *Neuropsychobiology*, 2001, 44(3), 126-128.

136. Jablensky A. Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: Implications for prevention . Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 2000. - №34. – P.26 – 34.
137. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al. Schizophrenia: Manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization 10-country study. Psychological Medicine Monograph Supplement. – 1992. - №20. – P.1 – 97 .
138. Jeste D.V., Del Carmen R., Lohr J.B., Wyatt R.J. Did schizophrenia exist before the 18th century? Compr. Psychiatry. – 1985. - №26. – P.493–503.
139. Joy S., Mumby-Croft R., Joy L. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. Cochrane Database Syst. Rev., 2006, (2).
140. Kamsler A, Segal M. Hydrogen peroxide modulation of synaptic plasticity. J. Neurosci 2003;23: 269– 76.
141. Kay R.W. Prevalence of psychotic mental disorders in the Commonwealth of Dominica West Indian Medical Journal. – 1990. - №39. – P.30 – 31 .
142. Kay S., Fiszbein A., Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull, 1987; 13 (2): 261–76.
143. Kebede D., Alem A. Major mental disorders in Addis Ababa, Ethiopia . I. Schizophrenia, schizoaffective and cognitive disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement. – 1999. - №397. – P. 11 – 17 .
144. Khan M.M., Evans D.R., Gunna V., Scheffer R.E., Parikh V.V., Mahadik S.P. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the nevermedicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. Schizophr. Res., 2002, 58(1), 1-10.
145. Kirkbride J.B., Fearon P., Morgan C., et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Related Psychosis (AeSOP) study. Arch. Gen. Psychiatry. – 2006. - №63. – P. 250–258.

146. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol. Pathol* 2002;30:620–50.
147. Konat GW. H₂O₂-induced higher order chromatin degradation: a novel mechanism of oxidative genotoxicity. *J. Biosci* 2003;28:57–60.
148. Kong Y, Trabucco SE, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and the mitochondria theory of aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014;39:86-107.
149. Kopin I.J. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol. Rev.*, 1985, 37(4), 333-364.
150. Kraepelin, E., 1971. In: Robertson, G.M. (Ed.), *Dementia Praecox and Paraphrenia*, 1919. Krieger, New York. edited by.
151. Kropp S., Kern V., Lange K., Degner D., Hajak G., Kornhuber J., Ruther E., Emrich H.M., Schneider U., Bleich S. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.*, 2005, 17(2), 227-231.
152. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, Belmonte-de-Abreu PS, Berk M, Kapczinski F: Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32:1677–1681.
153. Lanté F, Meunier J, Guiramand J, Maurice T, Cavalier M, de Jesus Ferreira M-C, Aimar R, Cohen-Solal C, Vignes M, Barbanel G: Neurodevelopmental damage after prenatal infection: role of oxidative stress in the fetal brain. *Free Radic Biol Med* 2007, 42:1231–1245.
154. Lavoie S., Murray M.M., Deppen P., Knyazeva M.G., Berk M., Boulat O., Bovet P., Bush A.I., Conus P., Copolov D., Fornari E., Meuli R., Solida A., Vianin P., Cuenod M., Buclin T., Do K.Q. Glutathione precursor, N-acetylcysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9), 2187-2199.

155. Lewis G., David A., Andreasson S., Allebeck P. Schizophrenia and city life. *Lancet*. – 1992. - №340. – P.137–140.
156. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *therosclerosis*. 2014 Sep 9;237(1):208-219.
157. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1031–1037.
158. Linert W., Jameson G.N. Redox reactions of neurotransmitters possibly involved in the progression of Parkinson's Disease. *J. Inorg. Biochem.*, 2000, 79(1-4), 319-326.
159. Mahadik S.P., Evans D., Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2001, 25(3), 463-493.
160. Mahadik S.P., Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.*, 1996, 19(1), 1-17.
161. Maldonado M.D., Reiter R.J., Perez-San-Gregorio M.A. Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness. *Hum. Psychopharmacol.*, 2009, 24(5), 391-400.
162. Malzberg B. Mental disease among foreign-born in Canada, 1950–52, in relation to period of immigration. *Am. J. Psychiatry*. – 1964. - №120. – P.971–973.
163. Martínez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC, Micó JA, Fernandez M, Echevarría E, Sanjuan J, Elorza J, González-Pinto A: Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res* 2012, 137:66–72.
164. Masserano J.M., Baker I., Venable D., Gong L., Zullo S.J., Merrill C.R., Wyatt R.J. Dopamine induces cell death, lipid peroxidation and DNA base damage in a catecholaminergic cell line derived from the central nervous system. *Neurotox. Res.*, 2000, 1(3), 171-179.

165. Matsuzawa D., Obata T., Shirayama Y., Nonaka H., Kanazawa Y., Yoshitome E., Takanashi J., Matsuda T., Shimizu E., Ikehira H., Iyo M., Hashimoto K. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One.*, 2008, 3(4), e1944.
166. Mazza M., Pomponi M., Janiri L., Bria P., Mazza S. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007, 31(1), 12-26.
167. Mazzio E.A., Soliman K.F. Glioma cell antioxidant capacity relative to reactive oxygen species produced by dopamine. *J. Appl. Toxicol.*, 2004, 24(2), 99-106.
168. McGrath J., Saha S., Welham J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology . *BioMed Central Medical*. – 2004. - №2. – P.13 .
169. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr. Neurol* 2004;30:227–35.
170. Medina-Hernandez V., Ramos-Loyo J., Luquin S. Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *J. Psychiatr. Res.*, 2007, 41(8), 652-658.
171. Messias E.L., Chen C.Y., Eaton W.W. Epidemiology of schizophrenia: Review of findings and myths . *Psychiatric Clinics of North America*. – 2007. - №30. – P.323 – 338 .
172. Michel T.M., Thome J., Martin D., Nara K., Zwerina S., Tatschner T., Weijers H.G., Koutsilieri E. Cu, Zn- and Mn superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J. Neural. Transm.*, 2004, 111(9), 1191-1201.
173. Miwa S, Brand MD. Mitochondrial matrix reactive oxygen species production is very sensitive to mild uncoupling. *Biochem Soc Trans* 2003;31(Pt 6):1300–1.

174. Morrens M, Docx L, Walther S. Beyond boundaries: in search of an integrative view on motor symptoms in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2014 Oct 14;5:145.
175. Mortensen P.B., Pedersen C.B., Westergaard T., et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* – 1999. - №340. – P.603–608.
176. Mukerjee S, Mahadik SP, Scheffer R, Correnti EE, Kelkar H: Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophr Res* 1996, 19:19–26.
177. Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. Signaling by gasotransmitters. *Sci. Signal* 2009;2:re2.
178. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2008;11:851–76.
179. Nicolaus M., Hildegard S., Volker A., Erfurth A. Severe tardive dyskinesia in affective disorders:treatment with vitamin E and C. *Neuropsychobiology*, 2002, 46(1), 28-30.
180. Nishioka N., Arnold S. Evidence of oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2004, 12(2), 167-175.
181. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic. Biol. Med* 2001;31:1287–312.
182. Odegaard O. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* – 1932. – P.1–206 (Suppl. 4).
183. Olincy A., Young D.A., Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol. Psychiatry*, 1997, 42(1), 1-5.
184. Ortiz G.G., Benitez-King G.A., Rosales-Corral S.A., Pacheco-Moises F.P., Velazquez-Brizuela I.E. Cellular and biochemical actions of melatonin which protect against free radicals: role in neurodegenerative disorders. *Curr. Neuropharmacol.*, 2008, 6(3), 203-214.

185. Overall J., Gorham D. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 1962, 10, 799-812
186. Ozcankaya D., Eren I. Activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-PX) and levels of malondialdehyde (MDA) reduced glutathione (GSH) in schizophrenia patients with negative or positive symptoms. *Biomed. Res.*, 2001, 12(3), 225-230.
187. Ozturk E, Demirbilek S, Kadir But A, Saricicek V, Gulec M, Akyol O, Ozcan Ersoy M. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005;29:922–7.
188. Pantcheva P, Elias M, Duncan K et al. The role of DJ-1 in the oxidative stress cell death cascade after stroke. *Neural Regen Res.* 2014 Aug 1;9(15):1430-3.
189. Pavlović D, Tamburić V, Stojanović I, Kocić G, Jevtović T, Đorđević V: Oxidative stress as marker of positive symptoms in schizophrenia. *Facta Univ* 2002, 9:157–161.
190. Pearce J.M., Komoroski R.A., Mrak R.E. Phospholipid composition of postmortem schizophrenic brain by ³¹P NMR spectroscopy. *Magn. Reson. Med.*, 2009, 61(1), 28-34.
191. Pedersen C.B., Mortensen P.B. Evidence of a dose–response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. - №58. – P.1039–1046.
192. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res.*, 2006, 31(10), 1279-1294.
193. Pillai A., Parikh V., Terry A.V., Mahadik S.P. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J. Psychiatr. Res.*, 2007, 41(5), 372-386.

194. Ponizovsky A.M., Barshtein G., Bergelson L.D. Biochemical alterations of erythrocytes as an indicator of mental disorders: an overview. *Harv. Rev. Psychiatry.*, 2003, 11(6), 317-332.
195. Prabakaran S, Wengenroth M, Lockstone HE, Lilley K, Leweke FM, Bahn S: 2-D DIGE analysis of liver and red blood cells provides further evidence for oxidative stress in schizophrenia. *J Proteome Res* 2007, 6:141–149.
196. Prabakaran S., Swatton J.E., Ryan M.M., Huffaker S.J., Huang J.T., Griffin J.L., Wayland M., Freeman T., Dudbridge F., Lilley K.S., Karp N.A., Hester S., Tkachev D., Mimmack M.L., Yolken R.H., Webster M.J., Torrey E.F., Bahn S. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol. Psychiatry*, 2004, 9(7), 684-697, 643.
197. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch. Biochem. Biophys* 1991;288:481–7.
198. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghatge M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP: Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003, 121:109–122.
199. Rathbone J., Zhang L., Zhang M., Xia J., Liu X., Yang Y. Chinese herbal medicine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, (4), CD003444.
200. Ratnayake R, Liu Y, Paul VJ, Luesch H. Cultivated sea lettuce is a multiorgan protector from oxidative and inflammatory stress by enhancing the endogenous antioxidant defense system. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Sep;6(9):989-99.
201. Reddy R, Keshavana M, Yao JK: Reduced plasma antioxidants in first episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003, 62:205–212.
202. Reif A., Herterich S., Strobel A., Ehrlis A.C., Saur D., Jacob C.P., Wienker T., Topner T., Fritzen S., Walter U., Schmitt A., Fallgatter A.J., Lesch K.P. A

- neuronal nitric oxide synthase prefrontal cortex function. *Mol. Psychiatry*, 2006, 11(3), 286-300.
203. Reinke A., Martins M.R., Lima M.S., Moreira J.C., Dal-Pizzol F., Quevedo J. Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neurosci. Lett.*, 2004, 372(1-2), 157-160.
 204. Reverri EJ, Morrissey BM, Cross CE, Steinberg FM. Inflammation, oxidative stress, and cardiovascular disease risk factors in adults with cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2014 Aug 27;76C:261-277.
 205. Rezin G.T., Amboni G., Zugno A.I., Quevedo J., Streck E.L. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochem. Res.*, 2009, 34(6), 1021-1029.
 206. Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin Chim Acta*. 2011 Feb 20;412(5-6):410-24.
 207. Rougemont M, Do KQ, Castagné V. New model of glutathione deficit during development: Effect on lipid peroxidation in the rat brain. *J. Neurosci. Res* 2002;70:774–83.
 208. Rukmini MS, D'Souza B, D'Souza V: Superoxide dismutase and catalase activities and their correlation with malondialdehyde in schizophrenic patients. *Indian J Clin Biochem* 2004, 19:114–118.
 209. Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia . *PLoS Medicine*. – 2005. - №2. – P.141.
 210. Saha S., Welham J., Chant D., McGrath J. Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: Evidence from a systematic review . *Social Psychiatry Psychiatric Epidemiology*. – 2006. - №41. – P.338 – 340 .
 211. Sarandol A., Kirli S., Akkaya C., Altin A., Demirci M., Sarandol E. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007, 31(6), 1164-1169.

212. Sarsilmaz M., Songur A., Ozyurt H., Kus I., Ozen A., Ozyurt B., Sogut S., Akyol O. Potential role of dietary-3 essential fatty acids on some oxidant/antioxidant parameters in rats' corpus striatum. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003, 69, 253-259.
213. Sartorius N., Jablensky A., Korten A. et al. Early manifestations and first contact incidence of schizophrenia in different cultures . A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO collaborative study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychological Medicine*. – 1986. - №16. – P.909 – 928 .
214. Sartorius N., Jablensky A., Shapiro R. Two-year follow-up of the patients included in the WHO International Pilot Study of Schizophrenia . *Psychological Medicine*. – 1977. - №7. – P. 529 – 541 .
215. Scherz-Shouval R, Elazar Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy. *Trends Cell. Biol* 2007;17:422–7.
216. Shahani N, Sawa A. Nitric oxide signaling and nitrosative stress in neurons: role for S-nitrosylation. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Epub ahead of print.
217. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:1049–1052.
218. Sharma K. Obesity, oxidative stress, and fibrosis in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov;4(1):113-117.
219. Shibre T., Teferra S., Morgan C., Alem A. Exploring the apparent absence of psychosis amongst the Borana pastoralist community of Southern Ethiopia . A mixed method follow-up study . *World Psychiatry*. – 2010. - №9. – P.98 – 102 .
220. Shinkai T., Muller D.J., De Luca V., Shaikh S., Matsumoto C., Hwang R., King N., Trakalo J., Potapova N., Zai G., Hori H., Ohmori O., Meltzer H.Y., Nakamura J., Kennedy J.L. Genetic association analysis of the glutathione peroxidase (GPX1) gene polymorphism (Pro197Leu) with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.*, 2006, 141(2), 123-128.

221. Sies H: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997, 82:291–295.
222. Singh V., Singh S.P., Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2010, 13(2), 257-271.
223. Songur A., Sarsilmaz M., Sogut S., Ozyurt B., Ozyurt H., Zararsiz I., Turkoglu A. Hypotalamic superoxide dismutase, xanthine oxidase, nitric oxide, and malondialdehyde in rats fed with fish w-3 fatty acids. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2004, 28, 693-698.
224. Srivastava N., Barthwal M.K., Dalal P.K., Agarwal A.K., Nag D., Srimal R.C., Seth P.K., Dikshit M. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 158(2), 140-145.
225. Stober G., Ben-Shachar D., Cardon M., Falkai P., Fonteh A.N., Gawlik M., Glenthøj B.Y., Grunblatt E., Jablensky A., Kim Y.K., Kornhuber J., McNeil T.F., Muller N., Oranje B., Saito T., Saoud M., Schmitt A., Schwartz M., Thome J., Uzbekov M., Durany N., Riederer P. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J. Biol. Psychiatry*, 2009, 10(2), 127-155.
226. Strassnig M., Singh Brar J., Ganguli R. Dietary fatty acid and antioxidant intake in community-dwelling patients suffering from schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2005, 76(2-3), 343-351.
227. Sun Y, Oberley LW. Redox regulation of transcriptional activators. *Free Radic. Biol. Med* 1996;21:335–48.
228. Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol. Psychiatry*. – 2005. - №10. – P.27–39.
229. Taneli F., Pirildar S., Akdeniz F., Uyanik B.S., Ari Z. Serum nitric oxide metabolite levels and the effect of antipsychotic therapy in schizophrenia. *Arch. Med. Res.*, 2004, 35(5), 401-405.

230. Teferra S., Shibre T., Fekadu A. et al. Five-year clinical course and outcome of schizophrenia in Ethiopia. *Schizophrenia Research*. – 2012. - №136.- P. 137 – 142.
231. Terpstra M., Vaughan T.J., Ugurbil K., Lim K.O., Schulz S.C., Gruetter R. Validation of glutathione quantitation from STEAM spectra against edited 1H NMR spectroscopy at 4T: application to schizophrenia. *Magma*, 2005, 18(5), 276-282.
232. Thelma B.K., Tiwari A.K., Deshpande S.N., Lerer B., Nimgaonkar V.L. Genetic susceptibility to Tardive Dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: role of oxidative stress pathway genes. *Schizophr. Res.*, 2007, 92(1-3), 278-279.
233. Torrey E.F. 1980. *Schizophrenia and Civilization*. Jason Aronson. – 1980. - New York.
234. Torrey E.F. Prevalence studies in schizophrenia. *British Journal Psychiatry*. – 1987. - №150. – P.598 – 608.
235. Tsai G., Goff D.C., Chang R.W., Flood J., Baer L., Coyle J.T. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 1998, 155(9), 1207-1213.
236. Vendemiale G, Grattagliano I, Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease. *Int. J. Clin. Lab. Res* 1999;29:49–55.
237. Vidović B, Milovanović S, Dorđević B et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2014 Sep;26(3):205-13.
238. Virgos C., Martorell L., Valero J., Figuera L., Civeira F., Joven J., Labad A., Vilella E. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr. Res.*, 2001, 49(1-2), 65-71.
239. Waddington J, F Buckley P, Scully PJ, Lane A, O’Callaghan E, Larkin C: Course of psychopathology, cognition and neurobiological abnormality in

- schizophrenia: developmental origins and amelioration by antipsychotics? *J Psychiatr Res* 1998, 32:179–189.
240. Waldo M.C. Schizophrenia in Kosrae, Micronesia: Prevalence, gender ratios, and clinical symptomatology. *Schizophrenia Research*. – 1999. - №35. – P.175 – 181.
 241. Wang J-F, Shao L, Sun X, Young LT: Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009, 11:523–529.
 242. Wei Z., Bai O., Richardson J.S., Mousseau D.D., Li X.M. Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *J. Neurosci. Res.*, 2003, 73(3), 364-368.
 243. Wing J.K., Cooper J.E., Sartorius N. *The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms*. Cambridge University Press. – 1974. - London.
 244. Wood S.J., Berger G.E., Wellard R.M., Proffitt T.M., McConchie M., Berk M., McGorry P.D., Pantelis C. Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: a 1HMRS investigation. *Neurobiol. Dis.*, 2009, 33(3), 354-357.
 245. Wood SJ, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Neurobiology of schizophrenia spectrum disorders: the role of oxidative stress. *Ann. Acad. Med. Singapore* 2009;38:396–6.
 246. World Health Organization. *The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ninth Revision (ICD-9)—Section V. Mental and Behavioral Disorders*. World Health Organization. – 1978. - Geneva.
 247. Wu D, Cederbaum AI: Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health* 2003, 27:277–284.
 248. Xu M-Q, Sun W-S, Liu B-X, Feng G-Y, Yu L, Yang L, He G, Sham P, Susser E, St Clair D, He L: Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959–1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 2009, 35:568–576.

249. Yamada K., Kanba S., Anamizu S. Low superoxide dismutase activity in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychol. Med.*, 1997, 27(5), 1223-1225.
250. Yanik M., Vural H., Kocyigit A., Tutkun H., Zoroglu S.S., Herken H., Savas H.A., Koylu A., Akyol O. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*, 2003, 47(2), 61-65.
251. Yao J.K., Leonard S., Reddy R. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis. Markers*, 2006, 22(1-2), 83-93.
252. Yao J.K., Leonard S., Reddy R.D. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr. Res.*, 2000, 42(1), 7-17.
253. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP: Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998, 32:1–8.
254. Yilmaz N., Herken H., Cicek H.K., Celik A., Yurekli M., Akyol O. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med. Princ. Pract.*, 2007, 16(2), 137-141.
255. Young J., Wahle K., Boyle S. Cytoprotective effects of phenolic antioxidants and essential fatty acids in human blood monocyte and neuroblastoma cell lines: Surrogates for neurological damage in vivo. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2007, 78(1), 45- 59.
256. Zhang X., Zhou D., Su J., Zhang P. The effect of extract of ginkgo biloba added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2001, 21, 85-88.
257. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Xu CQ, Chen DC, Wu GY. The effect of vitamin E treatment on tardive dyskinesia and blood superoxide dismutase: A double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:83–86.
258. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY: Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry Res* 2003, 117:85–88.

259. Zhang Z, Deng H, Chen Y et al. Cross-sectional survey of the relationship of symptomatology, disability and family burden among patients with schizophrenia in Sichuan, China. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014 Feb;26(1):22-9.