

С. Ф. СЕМЕНОВ, К. А. СЕМЕНОВА

**И**

616.8  
С 30

**ММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА  
НЕРВНЫХ  
И ПСИХИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**



С. Ф. СЕМЕНОВ, К. А. СЕМЕНОВА

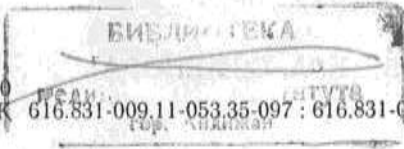
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСНОВЫ  
ПАТОГЕНЕЗА  
НЕРВНЫХ  
И ПСИХИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ

ТАШКЕНТ  
«МЕДИЦИНА» УзССР 1984

G16.2  
C 30

56.1  
C 30

УДК 616.831-009.11-053.35-097 : 616.831-009.11-053-37 : 616.89-056.74



✓ 2050  
169592

**Семенов С. Ф., Семенова К. А.**

Иммунобиологические основы патогенеза нервных и психических заболеваний. — Т.: Медицина, 1984—356 с.

Список лит. 325—324.

1. Соавт.

В монографии широко освещаются вопросы иммунологии нервных и психических заболеваний. Наряду с литературными данными авторы приводят результаты собственных многолетних наблюдений как клинических, так и клинко-лабораторных и экспериментальных, анализируют особенности клиники и течения шизофрении, эпилепсии, послеродовых психозов, последствий нарушения мозгового кровообращения, детского церебрального паралича и т. д.

В работе выдвигается принцип системности в изменениях иммунобиологических реакций. Эти изменения изучаются на клеточном, субклеточном уровнях и на уровне целостного организма, а также в структуре многих нервно-психических расстройств. Полученные авторами данные представляются как взаимодействующие защитно-приспособительные и повреждающие факторы патогенеза заболеваний головного мозга. Оценивается роль в этих процессах генетических и экзогенных факторов.

Большой раздел, посвященный врожденной патологии центральной нервной системы, является новым и чрезвычайно важным для понимания механизмов патогенеза различных заболеваний головного мозга как врожденного характера, так и приобретенного.

Подводятся предварительные итоги терапии некоторых нервно-психических заболеваний, в частности иммуномодуляторами, оказывающими влияние на течение и исход болезненных процессов, связанных с аутоиммунными сдвигами.

Для невропатологов, психиатров, иммунологов, педиатров.

ББК 56.1  
617.9

Рецензенты доктор медицинских наук, профессор  
Е. С. БОНДАРЕНКО, доктор медицинских наук,  
профессор Х. А. АЛИМОВ.

4118000000—027  
С М354(04)—84 11—84



## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время накопилось огромное количество фактов из клиники и патобиологии нервно-психических заболеваний, которые нуждаются в интеграции. Без этого невозможна разработка принципов профилактики, компенсации, терапии и социальной реабилитации. Нами сделана попытка изучить этот вопрос на основе многолетних исследований реактивности, преимущественно иммунобиологической.

Общая идея о роли измененной реактивности в патогенезе заболеваний центральной нервной системы, в частности нейроаутоиммунных процессов, проходит красной нитью через все исследования обширного круга нервных и психических заболеваний — шизофрения, эпилепсия, органические поражения мозга различного генеза, а также детские церебральные параличи и другие формы врожденной патологии центральной нервной системы.

При изложении материала нередко используются философские концепции диалектического материализма как методологическая основа понимания реактивности и развития нервно-психических заболеваний, течение которых обусловле-



но сочетанием биологических и социально-психологических факторов.

Современное понимание клиники изменилось. Оно требует более широкого раскрытия ее связи, с одной стороны, с социально-психологическими, с другой,— с биологическими предпосылками. Только всестороннее изучение взаимосвязи и взаимодействия психобиологических основ нервно-психических заболеваний может открыть новые перспективы для их успешной разработки и построения новых гипотез этиологии, патогенеза и лечения основных нервно-психических заболеваний.

Мы надеемся, что предлагаемая монография внесет свою лепту в комплексные исследования клинических и биологических проблем невропатологии и психиатрии.

## ГЛАВА I

### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ В КЛИНИКЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Общим, что позволяет изучать психобиологические основы нервно-психических заболеваний в их диалектическом противоречивом единстве, является свойство отражения, которое в медицине рассматривается как свойство реактивности.

Нарушения реактивности при психических заболеваниях давно известны и нередко описываются как клиницистами-психиатрами, так и морфологами, биохимиками, патофизиологами и другими теоретиками медицины. Однако оценка значения и роли этих изменений реактивности в развитии того или иного заболевания представляет большие трудности. В некоторых случаях связь заболевания с реакцией личности на действие экзогенных факторов кажется очевидной, как например, при реактивных психозах, возникающих под влиянием травмирующих психику факторов. Однако и в этих случаях остается неясной причина избирательности реактивных психозов, которыми заболевают лишь немногие из тех, кто находится в идентичной тяжелой психотравмирующей ситуации. Неясна также причина различной длительности реактивных психозов и разнообразия их клинических проявлений.

Экзогенные типы реакции токсико-инфекционного происхождения при всем сходстве их клинических проявлений, описанных Vonhoefffer, обладают рядом отличительных признаков, обусловленных как этиологическими факторами, так и реактивными свойствами организма (В. А. Гиляровский, 1946). При эндогенных психозах, течение которых обусловлено преимущественно врожденными и генетически закодированными механизмами, нарушения реактивности выступают в качестве существенного звена патогенеза, обладающего характерными свойствами при разных синдромах, состояниях, типах течения заболевания. В известной мере могут быть отмечены особенности реактивности в зависимости от нозо-

логической сущности заболевания. Так, психобиологическая реактивность у больных шизофренией в целом отличается диссоциированным и извращенным характером, у больных эпилепсией — инертностью нервно-психических процессов в сочетании с взрывчатостью, повышенной нейрофизиологической реактивностью в эпилептогенных структурах, вершиной которой является эпилептический припадок.

Наконец, в последние годы обнаружилась отчетливая тенденция к более вялому течению шизофрении и других эндогенных психозов с преобладанием неврозоподобных, психопатоподобных, а также соматовегетативных синдромов, что также может быть связано с измененной реактивностью.

Врожденная патология нервно-психической деятельности во всех ее разнообразных проявлениях почти не изучена. Между тем врожденные энцефалопатии как резидуального, так и процессуального характера, связанные с иммунобиологическим конфликтом между организмом матери и тканями развивающегося мозга у плода, играют важную роль в патогенезе детских церебральных параличей, психопатических, психоорганических и других форм нарушения нервно-психической деятельности. Становится все более очевидным, что предрасположенность к тому или иному нервно-психическому заболеванию нередко обусловлена патологией реактивности, сформированной в процессе эмбриогенеза и постнатального онтогенеза головного мозга и соматовегетативных, в том числе иммунобиологических систем, обеспечивающих в совокупности адаптацию к внешней и внутренней среде.

Проблема реактивности при нервно-психических заболеваниях приобретает все большее значение также в связи со все более широким применением в терапевтической практике разнообразных лекарственных средств. Во многих случаях, особенно при длительном течении психического заболевания препараты, несмотря на большие дозы, перестают оказывать свое действие, не вызывают существенных реакций ни на психическом, ни на нейровегетативном и гуморальном уровнях. Общеизвестны также побочные явления и осложнения при лечении противосудорожными и психотропными средствами. Наконец, с нарастанием интенсивности и распространненности применения психотропных средств приходится считаться с возможностью аллергических состояний и

реакций организма к лекарственным препаратам, осложняющих лечение или нейтрализующих терапевтический эффект.

Ведущее место, которое занимает в системе медицинских знаний проблема реактивности, не случайно. Очевидно, что огромная роль проблемы реактивности, в борьбе с психическими и другими заболеваниями определяется всеобщим свойством раздражимости. Согласно философии диалектического материализма, раздражимость — свойство всего живого, определяющее его реакции на внешние раздражители и его взаимодействие с внешней средой. Именно реактивность является сущностью фундаментального свойства отражения, которое характеризует как биологические, так и психические процессы и позволяет изучать не только их качественное различие, но единство и общность, на что обращали внимание классики философского диалектического материализма и такие крупнейшие представители нейрофизиологии и психоневрологии, как И. М. Сеченов, И. П. Павлов, А. А. Ухтомский, В. М. Бехтерев, И. М. Ушинский и др.

#### **ФИЛОСОФСКИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ РЕАКТИВНОСТИ В МЕДИЦИНЕ**

##### **ЭТИОЛОГИЯ**

Проблема реактивности теснейшим образом связана с проблемой причинности.

А. А. Богомолец (1958) подчеркивал, что нарушения нормальной реактивности организма — основной фактор, определяющий возможность возникновения болезни, ее течение и исход; инфекционная болезнь, раковая опухоль могут возникнуть только в результате нарушения нормальной реактивности организма, следствием чего является его недостаточная защита; надо научиться управлять защитными силами организма, бывшими всегда наилучшим помощником больного и лечащего врача.

Согласно Г. Селье (1960), состояние тканевой реактивности, регулируемое адаптивными гормонами, часто определяет, уступит ли организм болезни или будет резистентен к потенциально патогенному агенту, адаптируется к нему.

Одной из центральных задач современной медицины является определение роли и места измененной реактив-

ности в этиологии, патогенезе болезни и предрасположенности к тому или иному заболеванию, а также поиск мер восстановления нормальной реактивности для борьбы с ними.

В связи с проблемой реактивности должна решаться и проблема наследования кардинальных признаков заболевания, так как по наследству передается генотип в форме определенной реактивной способности (Г. А. Югай, 1968).

Можно считать установленным, что передаются по наследству не только морфологические признаки, но также воплощенные в генотипе способы реагирования на воздействия внешней среды. Проблема реактивности является тем связующим звеном, которое объединяет наследственные и приобретенные психобиологические свойства человека, предрасположенность к заболеванию и его манифестацию. Следует согласиться с С. Г. Левитом (1926), который рассматривал конституцию как реактивную способность организма, а болезнь как «результат взаимодействия конституции (реактивной способности организма) и внешнего агента».

Этот динамический аспект изучения конституции получил в психиатрии особенное развитие благодаря концепции Э. Кречмера о связи конституциональных психических и соматических особенностей с эндогенными психозами. Однако акцент при этом ставился на корреляции психозов со стационарными свойствами телосложения, характера, личности, но не на психобиологической реактивности. Отчасти в связи с этим данное направление было подвергнуто критике как в медицинской, так и в философской литературе (Ю. П. Лисицин, 1968). Реактивность, несомненно, является одним из наиболее изменчивых и динамичных конституциональных свойств организма, но конституцию нельзя рассматривать только как комплекс постоянных морфологических признаков, так как она включает также изменчивую реактивную способность организма, что недостаточно еще учитывается в медицинской практике. Сами морфологические и обменные признаки конституции изменяются с возрастом (А. И. Клиоррин, В. М. Чтецов, 1979).

В. П. Петленко (1967) сформулировал закон реактивной детерминации живых систем, понимая под ним генетически детерминированную норму реакций, определяющих меру компенсаторно-приспособительных возможностей организма и его потенциальную способность

активно реагировать системой ответных реакций на воздействия внешней среды. При этом модификационная изменчивость рассматривается как изменчивость проявлений свойств генов в зависимости от изменений условий среды. Диапазон возможной изменчивости в реализации генотипа в зависимости от изменяющихся условий внешней среды и является нормой реакции. Генотип определяет норму реакций или возможность ее проявления, а фенотип — реализованную средой возможность.

Н. Н. Жуков-Вережников (1966) рассматривал закон реактивной детерминации как генетическую основу этиологии. На основании собственных исследований и литературных данных мы придаем врожденным и ранним постнатальным патогенным воздействиям чрезвычайно важное значение в реализации генетических факторов. Врожденные свойства организма, в том числе генетические, формируют реактивность центральной нервной системы и оказывают в связи с этим большое влияние на предрасположенность к тому или иному нервно-психическому заболеванию, на большую или меньшую патогенность действия факторов внешней среды и в конечном счете на этиологию и патогенез неврологических и психических заболеваний. Без учета взаимодействия эндогенных и экзогенных биологических свойств организма и особенностей личности невозможно понять ни нормальную, ни патологическую динамику психобиологических процессов. Природа всякого изменения, по словам Ч. Дарвина, зависит от двух факторов — природы самого организма и внешних условий.

Таким образом, болезнь не является результатом действия изолированного внешнего или внутреннего патогенного фактора. Этиология болезни включает механизмы предрасположенности к определенному типу реакций и взаимодействия на этой основе психобиологических свойств личности с факторами внешней среды.

Причина болезни заключается в сочетанном действии на человека этиологических факторов и его реакции на них в форме защитно-приспособительных и повреждающих механизмов как на биологическом, так и на психическом уровнях, составляющих патогенез болезни, ее саморазвитие.

## ПАТОГЕНЕЗ

Современная теоретическая биология рассматривает живые системы как открытые, то есть взаимосвязанные с окружающей средой (И. Т. Фролов, 1973). Передовые идеи о природе живой субстанции преодолели своеобразный биологический субстанционализм, рассматривающий целый организм как сумму отдельных «единиц живого». Возражая сторонникам этой концепции, А. Szent—Györgi подчеркивал, что одним из основных принципов биологии является организация, в результате которой свойства новой единицы, полученной из двух составленных вместе систем, не равны свойствам этих составляющих.

Вместе с тем, согласно многим современным биологам, отдельная изолированная система не может быть названа живой, если она только поддерживает свою структуру и обладает свойствами саморегуляции. Диалектическое понятие движения, развития не ограничивается рамками данного объекта, но включает все многообразие его взаимоотношений, связей с окружающим миром. Так, К. Уоддингтон (1970) подчеркивает, что ни одну биологическую единицу нельзя рассматривать как «живую» вне окружающей ее ситуации. Согласно Г. Патти (1970), не существует такой единицы жизни, которую можно было бы назвать «живой» безотносительно к внешней среде. В этом плане развернутую концепцию дает Шмальгаузен, согласно которой самодвижущаяся система есть среда плюс организм.

В. И. Ленин определял развитие как процесс, в основе которого лежат внутренние закономерности самодвижения и саморазвития. Но вместе с тем саморазвитие не мыслится им вне постоянного взаимодействия и взаимосвязи с внешней средой. У человека эти связи биологического уровня неизмеримо усложняются социальными связями и отношениями.

Принцип динамизма как принцип самодвижения и саморегуляции живых систем, в патологии — как принцип внутреннего самодвижения патологического процесса освещается в целом ряде работ биологов и философов (И. П. Павлов, И. В. Давыдовский, Н. Н. Северцев, П. К. Анохин, О. В. Кербилов, В. П. Петленко и др.).

Согласно И. В. Давыдовскому (1982), с философских позиций патогенез болезней основан на принципе внутреннего самодвижения патологического процесса, саморазвития, саморегуляции, словом, на принципе биологи-



ческого автоматизма. Благодаря активной реакции живой субстанции, роль этиологического фактора в той или иной мере снимается и течение болезни, ее патогенез развиваются по своим, присущим данному заболеванию закономерностям. Клинический опыт показывает, что степень утраты связи с этиологическим фактором заболевания различна и зависит от времени его воздействия в процессе перинатального или постнатального развития, от характера действия этиологического фактора и психобиологических свойств личности.

Так, при анализе травматической эпилепсии (С. Ф. Семенов, 1941) мы убедились в том, что связь ее с предшествующей травмой может выступать в трех вариантах:

— как эпилептиформная реакция, непосредственно возникающая через короткий срок после травмы и обычно угасающая с окончанием острых травматических явлений или переходящая в резидуальную эпилепсию в связи с рубцовыми или кистозными процессами. Психопатология у этих больных характеризуется травматическими психоорганическими симптомами. Травма является причиной судорожных реакций и соответственно болезнь может квалифицироваться как острая, а затем резидуальная травматическая эпилепсия или как травматическая энцефалопатия с судорожным синдромом без склонности к прогрессивному течению;

— эпилептиформный синдром после травмы может приобретать затяжное течение, а в клинической картине наблюдается комплекс травматических и эпилептических изменений личности. В этих случаях этиологическая роль травмы выступает менее отчетливо. В клинической картине конституциональные свойства болезни выступают наряду с приобретенными. Мы рассматриваем болезнь как травматическую эпилепсию, когда в клинике и патогенезе сочетаются травматический и эпилептический радикалы;

— эпилепсия, возникающая после травмы, может протекать злокачественно, не отличаясь от генуинной эпилепсии ни по числу и характеру припадков, ни по изменениям личности. В подобных случаях следует признать вероятную ведущую роль генетических и других врожденных факторов эпилепсии. В этом варианте травма могла играть лишь роль пускового механизма, который активизировал эпилептогенную предрасположенность, генетически закодированную или возникшую под влиянием других врожденных факторов.



Таким образом, причиной болезни является совокупность факторов этиологии и патогенеза, удельный вес которых различен при разных формах нервно-психических заболеваний.

#### **РЕАКТИВНОСТЬ И УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ**

Реактивность является всеобщим свойством живых систем приспосабливаться к изменившимся воздействиям внешней среды (В. П. Петленко, 1968, 1971). Однако реактивность различна, специфична для каждого уровня организации живой системы. Изменения реактивности являются процессами приспособительного характера, противодействующего неблагоприятным воздействиям внешней среды. По мере эволюции живых систем свойство реактивности все более возрастает и усложняется. В процессе эволюции наиболее реактивным органом становится центральная нервная система, ее условно-рефлекторная, отражательная деятельность (И. П. Павлов, 1951).

Реактивность, как особая форма отражения, приобретает особые качества на уровне психической деятельности. Наиболее важной отличительной ее чертой на этом уровне отражения является во много раз увеличенное и качественно измененное свойство предвидения событий. На биологическом уровне эти состояния описаны как предупредительная иннервация (И. П. Павлов), доминантное состояние (А. А. Ухтомский, 1951), предшествующие активным действиям гормонально-вегетативные сдвиги (Кэннон, 1927; Л. А. Орбели, 1948; Г. Селье, 1960), санкционирующая афферентация (П. К. Анохин, 1971). Общий биологический смысл всех этих разнообразных, изученных с разных сторон, но в жизни организма единых процессов заключается в переходе от пассивных ответных реакций к подготовке активных реакций, оптимальных для адаптации к раздражениям, поступающим из внутренней и внешней среды. На этой основе усложненной реактивности биологических систем развивается свойство психической активности и ее мотивации, присущее деятельности человека, личности. Именно это свойство — свойство мотивированной активности личности — маскирует ее первичную обусловленность внешними влияниями и вместе с тем ее связь с нейробиологическими процессами, что особенно важно

учитывать для профилактики и терапии разнообразных проявлений психических заболеваний.

Таким образом, изучение реактивности при психических заболеваниях является основным принципом познания сущности психических нарушений, их этиологии, патогенеза, а также реституции и компенсации нарушенной психической деятельности человека. Однако для успешного применения этого принципа понимания сущности психических заболеваний необходимо специальное изучение нарушения реактивности на разных уровнях психобиологических процессов.

Реактивность разных уровней интегрирована в целостной деятельности центральной нервной системы. В условиях патологии могут нарушаться различные звенья реактивности, выступая в структуре клинических симптомов, разных психологических форм, синдромов, состояний. Возникает важная задача поиска конкретных типов и уровней нарушения реактивности. В сложном переплетении патогенных и компенсаторных процессов на всех стадиях их формирования и взаимодействия перед врачом стоит задача их дифференциации и выявления механизмов компенсации. Направленная стимуляция этих естественных механизмов выздоровления и противодействия болезни представляется наиболее рациональным путем для успешного решения проблем профилактики и терапии. К сожалению, этот путь не только мало изучен, но и недостаточно разработан вследствие методических трудностей. Особенно нуждается в разработке проблема разграничения положительных и отрицательных влияний тех или иных биологических сдвигов. В сущности каждый из этих сдвигов может играть как положительную, так и отрицательную роль в зависимости от ряда условий, в частности от их интенсивности, а также от исходного состояния реагирующих на эти сдвиги функциональных систем.

В настоящее время для изучения механизмов нарушений психических процессов недостаточно знания физиологии и патофизиологии мозга как проявления тех же физиологических, но измененных процессов. Необходимо учитывать нейроиммунопатологию мозга, которая представлена более древними и менее совершенными механизмами регуляции мозговых функций и нейросоматических связей. Нейроиммунные процессы включаются в организацию нервно-психической деятельности. В соответствии со взглядами А. А. Ухтомского, П. К. Ано-

хина, А. И. Леонтьева, В. М. Бехтерева и других психические явления сопоставляются не с отдельными нейрофизиологическими процессами, а с «организованными совокупностями таких процессов» (Б. Ф. Ломов, 1976).

Разрабатывая концепции системности нервных процессов на пути от физиологического к психическому и от психического к физиологическому при нервно-психических заболеваниях следует иметь в виду нейроиммуноаллергическую подсистему.

Попытаемся с этих позиций подойти к пониманию течения некоторых нервных и психических заболеваний.

#### **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В настоящее время накоплено огромное количество наблюдений, посвященных изучению наследственности психических заболеваний, в которых ставится вопрос главным образом о том, наследуются ли психические заболевания по доминантному или рецессивному признакам, и в этой связи, каков риск заболевания эндогенными психозами у потомства. При этом учитывается влияние таких факторов, как степень семейной близости больного и его родственников, форма и тип течения заболевания, соотношение клинических проявлений болезни и их биологических основ.

Очевидно, эти сложные проблемы могут разрешаться на основе изучения единства и взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов этиологии и патогенеза психических заболеваний. При этом понятие эндогенного нередко ошибочно приравнивается в анализе к эндогенной этиологии психоза. Между тем к эндогенным факторам болезни следует относить не только факторы, определяющие нозологическую сущность заболевания, от понимания которой мы еще далеки, но и другие наследственные моменты, которые обуславливают не этиологию, но тип течения, патогенез психического или нервного заболевания.

В этом плане перспективна гипотеза о наследственной гетерогенности шизофрении (В. П. Эфронсон, 1971; Л. К. Калмыкова, 1971, 1976; Kallinun, 1960, др.). Подтверждением наследственной гетерогенности какого-либо заболевания, как известно, является частота случаев кровного родства родителей больных, которая указывает на то, что в основе данной болезни лежит ряд

редких рецессивных мутаций (Ifern, 1960). Действительно, у родителей больных шизофренией часто обнаруживаются кровнородственные браки (Weinberg, Lobstein, 1943; Kallman, 1953; Bööv, 1953; Garrone, 1962; Itremgren, 1963). Однако при выяснении кровного родства обычно не учитывалась общность территориального происхождения супругов (эндогамность), хотя известно, что выходцы из одной и той же местности со стабильным составом населения обычно оказываются дальними родственниками, часто не подозревая об этом (Г. В. Скобло, 1977).

Г. В. Скобло отмечала, что среди родителей больных шизофренией в 1,5—2 раза чаще наблюдаются кровнородственные браки, чем в контроле. Анализ клиники шизофрении в условиях инбредности показал большое разнообразие форм и течения как семейной, так и спорадической шизофрении. Иначе говоря, тип течения шизофрении не зависел от наследственной отягощенности или вида брака родителей (родственного или неродственного). Однако было отмечено относительно более благоприятное течение шизофрении без установленного инбредного происхождения.

Накоплено большое количество наблюдений, свидетельствующих о том, что при шизофрении и других психозах генетическая детерминация болезни может быть установлена как на психическом, так и на биологическом уровнях.

Наименее разработанной является проблема взаимосвязи психического и биологического уровней шизофрении, эпилепсии как на стадии развернутого патологического процесса, так и на предшествующих этапах до манифестации болезни. Имея в виду этот разрыв, мы предложили гипотезу о формировании психобиологической доминанты, присущей больным эпилепсией и шизофренией на всех стадиях развития (С. Ф. Семенов, 1971—1975).

Методология принципа комплексного клинико-генеалогического индивидуального и семейного анализа психических заболеваний дает возможность установить в каждой конкретной семье тип наследования дефекта, на основе которого предсказывается риск поражения родственников пробанда.

Огромное количество исследований роли наследственности при нервно-психических заболеваниях ориентирует медико-генетические консультации в основном на уста-

новление риска психического заболевания у потомства в зависимости от наследования гомологичных психозов, конституциональных психопатических или характерологических особенностей у предков пробандов и их ближайших родственников.

Следует выделить два варианта иммунологического конфликта мать-плод, которые играют важнейшую роль в пенетрантности и экспрессивности заболеваний центральной нервной системы как наследственного, так и приобретенного характера. Так, несовместимость матери и ребенка по антигенам резус и группам АВО может проявиться значительным изменением пенетрантности и экспрессивности нозологии и синдромологии нервно-психических заболеваний, которые в этих случаях приобретают тенденцию возникать в более раннем возрасте и протекать в более тяжелой форме. К этим заболеваниям относятся такие, как шизофрения, олигофрения, эпилепсия.

Мы обнаружили и исследовали еще одну форму внутриутробной патологии центральной нервной системы, обозначив ее как нейроиммунный конфликт (С. Ф. Семенов, К. А. Семенова, Н. Т. Зубцова и др., 1968—1981). Наряду с гуморальными формами конфликта по факторам резус и АВО нейроиммунный конфликт раскрывается все больше как важное звено внутриутробного наследственного и экзогенно-органического нарушения перинатального развития центральной нервной системы.

Вместе с тем эти исследования показали зависимость нейроаутоиммунных реакций от влияний внешней среды, начиная от космических, сезонных факторов и кончая нарушением внутриутробного развития в результате неполноценности материнского организма или его антигенной несовместимости с тканями эмбриона и плода. Во всех этих случаях открываются пути изучения не только рецессивных, доминантных, смешанных и других типов наследования нервно-психических заболеваний, не поддающихся непосредственному терапевтическому воздействию, но также таких предпосылок или звеньев патогенеза нервно-психического развития потомства, которые делают возможным профилактическое и терапевтическое вмешательство. Эта активная позиция врача опирается на знание тех явлений, которые формируют иммунопатологический процесс на основе генетически детерминированных индивидуальных особенностей реактивности и в результате которых активизация тех или других струк-

16 2050

тур мозговых антигенов вызывает стимуляцию антителообразования к тканям и органам собственного организма и в особенности к антигенам мозга, а также к тканям тимуса, яичка и других органов, обладающих сходными с мозгом антигенными свойствами.

Каждый больной обладает индивидуальным набором антигенных свойств, имеет свою индивидуальную антигенную мозаику, которая может быть идентична только у однояйцевых близнецов (Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев, 1978). Однако пока еще нет возможности полного выявления этой антигенной мозаики в каждом случае. Мы еще далеки от решения проблемы распознавания биологических носителей тех генетических задатков или их комплекса, которые определяют нозологическую сущность заболевания.

Расширяя круг исследования наследственных признаков того или иного заболевания и выявляя среди них неспецифические, но существенные для данного заболевания признаки, мы сужаем круг поисков специфических генетических основ психических заболеваний.

В этом плане следует обсудить проблему дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). В настоящее время установлено, что в передаче наследственных признаков ДНК играет ведущую роль. У больных шизофренией выявляются антитела не только к мозговой ткани, но и к антигенам других органов и тканей, к сывороточным глобулинам (Gesselatal, 1961), к мембранам эритроцитов (А. И. Шапиро, 1961), к антигенам сосудов (А. И. Глазов, 1969), к гормональным препаратам (Т. И. Исмаилов, 1965; Ю. А. Бочемин, 1975), к мышечной ткани (С. Ф. Семенов, 1977), к тканям тимуса (И. В. Домашнева, Т. П. Мазина, 1976, 1977, и др.).

Мы пытались выяснить принципы связи, казалось бы, разбросанных и беспорядочных иммунологических реакций и пришли к выводу о системной организации нейроиммунных процессов при нервно-психических заболеваниях, связанных с генетическими приобретенными свойствами реактивности нейрофизиологических и функционально сопряженных соматических систем.

Для генетического исследования нейроиммунных реакций при психических заболеваниях особое значение приобретают иммунные реакции по отношению к ДНК как генетическому фактору в патогенезе многих заболеваний. Антиядерный иммуногенез был обстоятельно изучен при системной красной волчанке. При этом было

169592

Государственного  
медицинского института  
гор. Андижан



установлено, что антинуклеиновые антитела в сыворотках больных не обладают видовой специфичностью. Эти антитела не реагируют с белковыми компонентами хромосом (протаминами, гистонами) и с рибонуклеиновой кислотой (РНК), но реагируют с ДНК независимо от ее происхождения (М. И. Леви и др., 1962—1966; А. М. Поверенный и др., 1964—1968; А. М. Поверенный, 1966, 1977; Kobbins et al., 1957; Holborob et al., 1957; Serpellini, 1957 и др.).

Наблюдениями А. М. Поверенного показана возможность смены типа антител к ДНК, которые отражают разные стадии патогенеза заболевания. Антитела к аутоантигенам, содержащим ДНК, были обнаружены при многих заболеваниях, таких как хроническая тромбоцитопения (Misaber, 1953), опухоли у больных и в эксперименте (К. В. Ильин, 1960, 1966; Ю. Н. Бордюшков и др., 1967), ревматизм, ревматоидный артрит, хронический гепатит (Kotter et al., 1969, 1971), склеродермия (Hanson et al., 1970), лепра (А. М. Поверенный и др., 1964), туберкулез (А. Х. Канчурин, 1962, 1963; Б. Д. Янкович, Л. Ракич, 1969), при некоторых вирусных инфекциях, миастении, коллагенозах и других, в генезе которых существенную роль играют наследственно-конституциональные факторы. Антитела к денатурированной ДНК были выявлены также при шоковых состояниях различного генеза (Nick, Doty, 1961; Glendinnen et al., 1969), при болезни Верльгофа (А. М. Поверенный и др., 1969), которая является аутоиммунным заболеванием.

Установлено, что при многих заболеваниях образуются не только гуморальные, но и клеточные реакции на ДНК. Анафилактическую реакцию на ДНК наблюдали Schwartz и соавт. (1962) у больного с распространенными кожными геморрагиями, которые легко провоцировались введением очень малых доз ДНК. О клеточной природе этих реакций, согласно данным авторов, свидетельствовало появление геморрагий только на пораженных участках кожи, то есть на руках и ногах при введении разрешающей дозы аллергена. При этом кожа, трансплантированная со спины на передние конечности, не отличалась повышенной чувствительностью. В то же время лоскуты кож, взятые с поверхности рук и ног и пересаженные в область спины, не теряли способности реагировать на ДНК (Т. Исмаилов, 1976). Повышенная кожная чувствительность при внутрикожной пробе на ДНК была отмечена при язвенном колите (Barta,

Bemisk, 1968). У контрольных лиц эта реакция сенсибилизации была отрицательной.

Особый интерес эти данные приобретают при исследовании генетических факторов психических заболеваний. Koigumi и соавт. (1956, 1958) обнаружили антигенные различия между дезоксирибонуклеопротеидом (ДНП) мозга, полученным при лоботомии длительно болеющих больных шизофренией и случайно погибших психически здоровых людей. Полученные данные позволили предположить состояние сенсибилизации к измененному ДНП у больных шизофренией.

Oikava (1959) изучал ДНП спермы от 25 больных шизофренией с большой давностью заболевания. В результате этих исследований с помощью внутрикожного введения ДНП автор пришел к выводу, что между ДНП спермы больных шизофренией и здоровых лиц существуют серологические различия, которые связаны с наследственным фактором, поскольку дезоксирибонуклеопротеид связан с генетическим аппаратом половой клетки, то есть с ДНК.

В 1971 г. появились сообщения о том, что при эпилепсии и шизофрении может развиваться антинуклеиновый иммуногенез (С. Ф. Семенов и др., 1971, 1974; Т. Исмаилов, 1972, 1976). У 45 (60%) из 55 больных эпилепсией С. Ф. Семенов и соавт. обнаружили антитела к ДНК.

Известно, что ДНК — носитель генетической информации — двухспиральная макромолекула, не обладает органной и видовой специфичностью. ДНК может индуцировать различные типы антител. I тип преимущественно реагирует с одноцепочечной молекулой, II — как с одноцепочечной, так и с частично денатурированной, а III — с полимерной ДНК (А. М. Поверенный, М. И. Леви, 1966, 1967, и др.). Широкое распространение антинуклеарных антител при многих соматических, инфекционных, психических заболеваниях ставит перед медициной чрезвычайно важную проблему — возможность поисков в иммунологии нуклеиновых кислот факторов, изменяющих наследственные свойства и признаки организма. На этом пути пока сделаны лишь первые шаги. При этом I тип антител наблюдался при органической эпилепсии в 62%, а при эпилептической болезни — в 55% случаев, II тип соответственно в 31 и 23%. Установлена отчетливая корреляция между тяжестью течения заболевания и частотой и тяжестью проявления антинуклеинового иммуногенеза при органической и генуинной эпилепсии. При неблаго-



приятном течении с быстрым наступлением слабоумия антитела I (более легкого) и II (более тяжелого) типа наблюдались в 64,2% случаев при органической эпилепсии и 31,9% при гениальной, при относительно благоприятных вариантах течения болезни — соответственно в 46% и 23% (А. М. Поверенный, Н. И. Леви, 1967).

Достоверно чаще обнаруживались антитела к тканям при частых эпилептических судорогах и бессудорожных пароксизмальных состояниях, чем в состоянии терапевтической ремиссии.

Branchitsch (1972) у 25% из 170 обследованных психически больных обнаружил антинуклеарный фактор. Примечательно, что наибольшее его содержание отмечалось при инволюционных и аффективных психозах, особенно, при депрессиях различного генеза, чаще у женщин. По данным автора, антинуклеарный фактор, то есть антитела к веществам клеточного ядра, косвенно свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса.

По данным Heath, Wedal (1963, 1967), в сыворотке крови у больных шизофренией находится токсический фактор «тараксени». По их мнению, ткани мозга содержат в своем составе глобулин, возможно, антитело, которое *in vivo* связано с ядрами нервных клеток, имеющих соответствующий антиген.

Сыворотка крови больных шизофренией, по-видимому, содержит антитела, способные вступать в реакцию с антигенными участками как в тканях мозга больных шизофренией, так и при других заболеваниях. По данным И. Т. Исмаилова (1971), появление в организме антигенов, стимулирующих синтез антител, взаимодействующих с ДНК, способствует развитию ряда заболеваний.

Для оценки роли антител к ДНК в патогенезе нервно-психических заболеваний необходимо установить биологическую активность антител к ДНК, что доказывается многими авторами с помощью различных методов исследования (А. М. Поверенный, 1967; Н. Н. Прозорова и др., 1971, и др.). Rundolph (1967) на основе экспериментальных данных установил, что антитела к ДНК, проникнув через клеточную мембрану и цитоплазматическую мембрану митохондрий и ядра, соединяются с ДНК в момент ее однотяжевого состояния, то есть в период редупликации, в результате чего этот процесс тормозится и развитие клеток задерживается.

Вместе с тем приводятся и другие данные. Так, ауто-

антитела к ДНК при системной красной волчанке могут проходить через плаценту от матери к плоду, но каких-либо изменений в развитии плода не происходит и ребенок может родиться здоровым (Miescher et al. 1960). И. А. Стоименов (1969) на основании собственных экспериментов приходит к выводу, что наличие у животных антител к ДНК недостаточно, чтобы вызвать патологический процесс, нужны определенные условия для их патологического действия.

Исследования многих авторов позволили установить тормозящее действие сывороток крови больных шизофренией на митотическую активность культуры клеток Нер-2 (Э. Г. Корбинский и др., 1969; Т. Исмаилов, 1976). Т. Исмаилов в нашей клинике, используя методику, основанную на тормозящем действии сыворотки крови больных шизофренией на митотическую активность культуры клеток Нер-2, пришел к выводу, что цитотоксический феномен сыворотки объясняется суммарным действием как противомозговых, так и антинуклеарных антител.

Антитела к ДНК не обладают органоспецифичностью, поэтому «универсально» могут взаимодействовать с ядрами гомогенатов, независимо от их происхождения, и адсорбироваться ими, что в свою очередь приводит к достоверному уменьшению митотического индекса.

Вместе с тем известно, что гуморальные антитела представляют собой конечный этап в развитии процессов иммуногенеза, в то время как в патогенезе многих аутоиммунных процессов большое значение придается клеточным механизмам иммунопатологического процесса, предшествующим образованию гуморальных антител. С помощью реакции бластотрансформации была показана специфическая сенсibilизация лимфоцитов к ДНК у больных системной эритематозной волчанкой (В. И. Ленчик, В. В. Сура, 1970).

Г. И. Коляскина (1967) на основании исследования реакций бластообразования культур лейкоцитов, полученных от больных шизофренией, пришла к выводу, что в организме больных шизофренией развиваются иммунологические реакции гиперчувствительности замедленного типа по отношению к мозговым антигенам, сопровождающиеся увеличением числа циркулирующих в кровяном русле иммунных лимфоцитов. Нейротропное действие сыворотки у больных шизофренией, возможно, связано с действием не только антител на мозговые антигены, но и антител к ДНК. Эти антитела

не обладают органной специфичностью и могут взаимодействовать с ядрами клеток не только мозга, но и печени, мышечной ткани, половых клеток и тимуса, Т- и В- лимфоцитов и других органов и тканей. Антитела к ДНК угнетают метаболические процессы в митохондриях клеток (М. И. Косовский, 1972).

Нами было показано достоверное увеличение частоты антител к ДНК и их качественное своеобразие при эпилепсии, свидетельствующее о большой выраженности аутоиммунных процессов по сравнению с постоянно текущими в норме процессами антителообразования к ДНК. ДНК, высвобождаясь при гибели клеток и соединяясь с белками, приобретает антигенные свойства. По-видимому, только переход этих реакций за рамки физиологической нормы нарушает гомеостаз (Ф. Я. Шапиро, 1971; С. Ф. Семенов, А. П. Чуприков, Ф. Я. Шапиро, 1971). Представляется важным, что антитела II типа выявлялись чаще при обострении заболевания, учащении приступов, дисфорий, чем в период становления терапевтической ремиссии и отсутствия припадков (соответственно 50% из 26 и 10,3% из 29 обследованных больных). Поскольку при эпилепсии отмечаются значительные нарушения гомеостаза, антитела, по-видимому, могут вырабатываться к ДНК как мозговой ткани, так и соматических клеток, которые подвержены периодической деструкции в результате обменных нарушений, связанных с приступами.

Соматические сопутствующие заболевания, казалось бы, должны усиливать антителообразование к ДНК. Однако сравнительное изучение антител к ДНК соматически здоровых, но больных эпилепсией и у больных, страдающих соматическими осложнениями в виде лекарственной интоксикации, хронического алкоголизма, заболеваний печени, почек и других, показало, что более выраженные реакции аутоиммунитета отмечались у первой группы. Так, антитела к ДНК I типа выявлялись у 66% больных и у 53% соматическиотягощенных, II типа — соответственно у 40% и 17%. Это позволило предположить, что в результате сопутствующих основному заболеванию хронической интоксикации или деструктивных изменений клеток с интенсивной антигенной стимуляцией происходит некоторое угнетение или истощение иммуногенеза. При этом нейросенсибилизация, видимо, играет в этом существенную роль, на что указывают клиничко-иммунологические исследования (С. Ф. Семенов

и др.) и некоторые экспериментальные данные, согласно которым нейросенсибилизация животных сопровождается выходом ДНК из ядер клеток головного мозга (И. В. Ганнушкина, 1970).

Т. Исмаилов (1976) в период обострения шизофрении отмечал резкое возрастание титров различных анти-нуклеиновых антител, взаимодействующих как с одно-тяжевой (антитела I типа), так и денатурированной (антитела II типа) и нативной молекулярной (антитела III типа) ДНК. В состоянии ремиссии титры снижались. Аналогичные иммунобиологические сдвиги наблюдались при алкогольных, сосудистых, травматических психозах, в тех случаях, когда угасала экзогенная окраска заболевания и течение психоза приобретало характер эндоформности. Антитела к ДНК при прогрессирующем течении психоза выявлялись с наибольшей частотой.

Следовательно, результаты исследования биологической активности антител к ДНК на клеточном (Нер-2), субклеточном (митохондрии) и молекулярном (ДНК) уровне позволяют предположить, что эти антитела цитотоксичны и способны тормозить функции клеток, выводя из строя биологически важные группировки гомологичного антигена—ДНК. При взаимодействии (конфликте) антител с ДНК может в той или иной степени произойти трансформация активности биосинтеза белка, роста и деления клетки, то есть все те процессы, которые зависят от генной регуляции клеточных механизмов. М. И. Ковский (1972) выявил цитотоксичность антител к ДНК на показателях роста и размножения некоторых бактериальных микроорганизмов. Сходные данные получены А. М. Поверенным (1967), К. Н. Прозоровской и соавт. (1971), Rosenkranz и соавт. (1964) и др.

Антинуклеиновый иммуногенез, по-видимому, может иметь общепатологическое фундаментальное значение в развитии нозологически разных болезней наряду и в совокупности с антимозговым иммуногенезом, характеризующая определенную склонность к эндогенизации болезненного процесса в центральной нервной системе. Можно считать установленным положительные корреляции антинуклеинового иммуногенеза с типом течения шизофренического и эпилептического процессов. Эти корреляции характеризуются колебанием напряженности антинуклеинового иммуногенеза в зависимости от тяжести течения заболевания.

Поскольку тип течения в наибольшей степени отра-

жает биологическую основу психоза, важны закономерности выявления разных типов антител к ДНК в зависимости от характера течения психоза. Так, при вялом течении преобладали антитела I типа, а стимуляция синтеза антител II типа, обладающих значительным цитотоксическим действием, преимущественно наблюдалась при наиболее прогрессивной юношеской злокачественной шизофрении. Следовательно, тяжесть течения заболевания находится в прямой зависимости от генетических особенностей антител к ДНК (Т. Исмаилов).

Так как нарушения синтеза белка и патология иммунитета могут быть обусловлены генетическими факторами, большой интерес представляет изучение антинуклеинового иммуногенеза у родственников, больных шизофренией. Т. Исмаилов обнаружил, что здоровые родственники больных шизофренией занимают промежуточное место между контрольными здоровыми донорами без отягощения психическими заболеваниями (26%) и родственниками больных с наличием расстройств «шизофренического спектра» (74%). При этом отмечено, что у лиц с психопатическими признаками и с подозрением на шизофрению антитела I типа выявляются примерно с той же частотой (хотя и в меньшем титре), что и в общей популяции больных с манифестной шизофренией. У лиц с аномалиями характера антитела II типа встречались в 2 раза чаще (50%) и в относительно более высоком титре (1:40 — 1:80), чем у родственников пробандов без подозрений на шизофрению (22,7% при титре 1:20 — 1:40).

Таким образом, Т. Исмаилов приходит к выводу, что частота и степень интенсивности развития антинуклеинового иммуногенеза коррелируют с выраженностью аномалий личности и отмечает клинико-генетическое единство в цепи событий: аномалия личности—стертый процесс—манифестация психоза. Отмечается последовательно возрастающая стимуляция синтеза различных спектров антител (I и II типов) к ДНК. Поэтому можно предположить, что обнаруживаемые у пробандов феномены предшествуют манифестному периоду шизофренического процесса и, следовательно, генетически детерминированы. Автор полагает, что наследственно-конституциональная предуготованность может эволюционировать в активно протекающий патологический процесс, благодаря синтезу качественно новых анти-ДНК, иммуноглобулинов (класса 7 S и 19 S).

Образование антител к ДНК может стимулироваться как экзогенными, так и эндогенными факторами. Всякое нарушение течения обмена нуклеиновых кислот завершается появлением аутоантигенов и соответствующих антител. Следует полагать, что существует тесная связь между образованием антител, взаимодействующих с нуклеиновыми кислотами и нуклеазной активностью организма. Возможно, что при шизофрении так же, как при системной красной волчанке ДНК-азная активность снижена в связи с тромбоцитопенией, так как тромбоциты являются одним из основных источников ДНК-азы сыворотки крови (В. С. Шалот, 1968).

Аутоиммунные процессы тесно связаны с наследственными факторами, которые возникают в результате «генетически контролируемой ненормальности иммунологического аппарата» (Э. Витебский, 1970). Генетические факторы шизофрении и эпилепсии связаны с антинуклеиновым иммуногенезом. Однако антинуклеиновые звенья иммуногенеза являются результатом сочетанного действия генетически детерминированных факторов внутренней среды и влияния экзогенных факторов, способствующих антигенообразованию — нарушение обмена нуклеиновых кислот, высвобождение нуклеарных субстратов вследствие генетически или экзогенно обусловленной гибели клеток тканей организма, микробов, вирусов и пр. (Г. Д. Бердышев, 1968).

Таким образом, изучение антинуклеиновых звеньев иммуногенеза открывает новые пути для изучения наследственных факторов нервно-психических заболеваний. Вместе с тем отсутствие органной специфичности ДНК свидетельствует о возможности широких перекрестных иммунных реакций антигенов мозг—внутренние органы и соответственно вовлечения в патогенез нервно-психических заболеваний как отдельных органов и систем, так и всего организма в целом. Разумеется, эти аутоиммунные межорганые процессы не имеют фатального характера, так как на пути их реализации стоят многие защитно-приспособительные механизмы, включая гистогематические барьеры, и только при нарушении этих барьеров возникают условия для развития заболевания. Нам представляется перспективной еще одна проблема, мало разработанная в психиатрической генетике, но широко изучаемая в биологии, — проблема иммунопатологии репродукции.



#### КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проблема «континуума», то есть постепенного перехода от конституциональных, но еще не болезненных признаков через переходные и стертые, латентные формы психической болезни к манифестации нозологии определенного заболевания, является в настоящее время крайне актуальной. Изучение ее открывает пути для профилактики, раннего лечения нервно-психических заболеваний, а также предохранения здорового человека от медицинских мер воздействия. Последнее обстоятельство особенно важно, так как научно обоснованная дифференциация здоровья, психического заболевания и различных степеней промежуточных состояний определяет медицинское, социально-психическое и правовое положение человека, закрепленное в Конституции СССР.

В понимании промежуточных, переходных, стертых и атипичных форм болезни в настоящее время господствуют два решения, обычно противопоставляемых одно другому. Одно из них предполагает так называемое полигенное наследование признаков, благодаря которому болезнь обусловлена многими генами. Каждый из них обладает лишь слабым действием и его активизация зависит от ряда условий. Поэтому у потомства тех поколений, у которых должно происходить расщепление признаков, наблюдается непрерывный ряд вариаций их количественного проявления, а не появление четко различающихся по фенотипу классов (Р. Ригер А. Михаэлис, 1967). Континуум интенсивности признаков болезни и предшествующих стадий или состояний предболезни может получить объяснение на основе этой концепции (В. М. Гиндилис, 1972, И. В. Шахматова-Павлова, 1966, 1972).

Непсихотические расстройства определенного типа встречаются среди родственников больных с различными клиническими вариантами шизофрении. Ответ на вопрос о конституциональной или процессуальной природе этих расстройств пока вряд ли возможен (И. В. Шахматова-Павлова, 1972). В определенных случаях, например, конституциональный характер распределения интенсивности признаков шизофрении хорошо объясняется гипотезой о полигенном наследовании болезни (В. Д. Москаленко, 1978).

Поиск первичных биохимических дефектов может обнаружить как в области неврологических заболеваний (Л. Г. Калмыкова, 1976), так и при психических заболеваниях (олигофрения, эндогенные психозы) дискретный ряд из множества генетически разнородных заболеваний — аллельных и разнолокусных (В. П. Эфроимсон, 1971; Л. Г. Калмыкова, 1976). Следует подчеркнуть, что эта последняя гипотеза ни в какой мере не отрицает нозологический принцип, но утверждает и укрепляет его, требуя определенных четких диагностических и дифференциально-диагностических критериев.

Мы полагаем, что оба принципа нозологической однородности или неоднородности психических заболеваний не должны абсолютно противопоставляться. Напротив, эти принципы выражают диалектическое единство противоположностей в развитии болезни, непрерывность и дискретность болезненного процесса и признаков, способствующих, предрасполагающих, причинных и защитно-приспособительных. В целом эти состояния обычно обозначаются как предболезнь и болезнь со всеми ее предвестниками, начальными, манифестными и резидуальными проявлениями.

Экологические факторы оказывают влияние на пене-трантность, экспрессивность и, возможно, на распространенность заболевания (болезнь Дауна и другие формы олигофрении, эпилепсии и др.). С другой стороны, даже при таких, казалось бы, очевидно экзогенных формах психических заболеваний, как алкогольные и инфекционные психозы, некоторые формы детских церебральных параличей, генетическая предрасположенность выступает со всей очевидностью. Так, обследуя 2334 ребенка с детскими церебральными параличами, Г. Г. Шанько, С. В. Ходосовская, А. А. Себетет (1978) у 52 наблюдали аналогичные заболевания в семье. При этом клиническая картина заболевания у 12 родных сибсов (6 семей) была почти тождественна по характеру и течению неврологических расстройств.

Можно согласиться с авторами, что тождественная картина заболевания у родных братьев и сестер вряд ли могла возникнуть только вследствие поражения головного мозга в антенатальном периоде. Вероятно, у некоторых больных развитие детских церебральных параличей может быть генетически детерминировано. Авторы предполагают, что генетический фактор реализуется путем нарушения иммунохимических механизмов, которые



находятся под генетическим контролем. А так как в генезе детских церебральных параличей большое значение имеют иммунопатологические механизмы (К. А. Семенова, 1968—1984), то можно предположить, что их возникновению способствует наследственно обусловленная слабость иммунологических систем пробандов (Г. Г. Шанько и др., 1978).

Хотя в литературе все более отчетливо выступает представление о клинической и генетической самостоятельности шизофрении, как подчеркивает И. В. Шахматова-Павлова (1977), вопрос о нозологическом единстве всех форм шизофрении не потерял своей актуальности. Согласно исследованиям, проведенным в Институте психиатрии АМН СССР, шизофрения представляет собой клинко-психопатологический континуум, непрерывный ряд состояний. С одной стороны, этот ряд состоит из обособленных в своей типичности форм, а с другой, — из значительного числа атипичных, переходных. На одном полюсе этого ряда расположены формы с отчетливым непрерывным злокачественным, прогрессивным течением, а на другом — рекуррентные, периодические с благоприятным прогнозом. Между этими формами наблюдаются формы с приступообразным течением, которые являются истинным связующим звеном этих, во многом различных, типов течения заболевания.

Четкие границы между этими тремя формами шизофрении отсутствуют. Более того, нет четких границ наследования рекуррентной шизофрении и маниакально-депрессивного психоза. Наконец, в рамках этих трех групп наследственно-конституциональный фон обнаруживает много общего. Так, не было выявлено качественных различий как в структуре стертых психотических форм, так и в характере аномалий личности среди ближайших родственников пробандов этих трех групп.

Вместе с тем различия в течении шизофрении у пробанда и его родственников, несомненно, свидетельствуют об известной патогенетической гетерогенности шизофрении. Вопрос, в какой степени эти различия могут рассматриваться в рамках нозологической самостоятельности шизофрении, остается спорным (И. В. Шахматова-Павлова, 1977).

## ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ КАК ФАКТОР НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ПРИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Реактивность во всех ее проявлениях относится к конституциональным свойствам. По современным воззрениям основная биологическая роль иммунитета заключается в том, что организм освобождается от чужеродных живых организмов и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации и объединяемых в иммунологии понятием антигена.

Многие авторы показали, что различные формы аллергии и заболевания, связанные с аллергией и иммунобиологическими сдвигами, в той или иной степени обусловлены наследственной предрасположенностью.

В последнее время убедительные данные в этом отношении получил А. В. Утин (1978), который, работая совместно с нашей клиникой, обследовал больных эпилепсией в Самарканде, где широко распространены родственные браки. Из 291 больного эпилепсией у 31 родители страдали аллергией. Риск возникновения эпилепсии и судорог среди 148 sibсов пробандов эпилептиков с отягощенностью аллергией у родителей оказался достоверно выше (соответственно 5,4% и 10,8%) по сравнению с 994 sibсами больных эпилепсией, родители которых аллергией не страдали (соответственно 2,4% и 5,6%,  $P < 0,02$  и  $0,05$ ).

Следовательно, наследственно обусловленная склонность к аллергическим реакциям является фактором, предрасполагающим к судорогам и эпилепсии. Это очень важный вывод, который позволяет сблизить генез определенных соматических и нервно-психических заболеваний на основе предрасположенности к измененной нейросоматической реактивности.

В. А. Портнов (1975), изучивший 1593 истории болезни детей, страдающих эпилепсией, провел клинико-генетические исследования 137 семей больных эпилепсией (диспансерный контингент), 99 семей детей с фебрильными судорогами и 53 здоровые семьи (контроль). Он установил, что у носителей эпилептоидного личностного склада отсутствовали предшествующие судороги; эпилептические свойства личности чаще отмечались у больных эпилепсией, родственники которых были здоровыми, но им был свойственен эпилептоидный

характер; однако в большинстве случаев эпилептоидная характерология не типична для обследованной большой группы больных эпилепсией.

Все это позволило автору сделать вывод, что эпилептический характер генетически обусловлен и не связан непосредственно ни с болезненным процессом, ни с психогенными, соматогенными факторами или с травматическим поражением. Мы также писали об этом, хотя исходили из других позиций — доказывая, что между эпилептическими изменениями личности и эпилептоидной психопатией генетического родства не существует, так как эпилептическая деградация зависит от особенностей течения основного эпилептического процесса (С. Ф. Семенов, 1940).

Однако можно установить, что эпилепсия и эпилептоидная психопатия, видимо, связаны общей биологической предрасположенностью к нейроаутоиммунным процессам. С одной стороны, обнаружено, что у родственников, больных эпилепсией, и в особенности с эпилептоидными чертами характера, достоверно чаще выявляются антитела к мозговой ткани, чем в популяции (Н. Н. Попова, М. Г. Амадян, Р. М. Уманская, 1975). С другой стороны, установлены определенные корреляции преморбидных особенностей личности у больных эпилепсией и тяжести течения заболевания с нейроаутоиммунными сдвигами. В качестве преморбидных аномалий учитывалось наличие данных об эпилептоидной психопатии и других видах психопатий, проявляющихся с раннего детского возраста, а также значительное отставание в психическом и физическом развитии до заболевания эпилепсией.

Данные о преморбидной отягощенности в сопоставлении с результатами иммунологических исследований у обследованных больных, наблюдавшихся в нашей клинике (В. А. Торба, 1967), представлены в табл. 1.

Указанные особенности в преморбидной структуре личности, как видно из приведенных данных, были отмечены у 55 из 100 обследованных. При этом преморбидная отягощенность наблюдалась в большем проценте случаев в группе больных с положительной РСК с мозговыми антигенами, чем в сероотрицательной группе. Различия статистически достоверно ( $t_{2,10}$ ,  $P < 0,05$ ).

Таким образом, конституционально-наследственная «почва» с чертами эпилептоидных психопатических черт в структуре личности в сочетании с нейроаутоиммунны-

Таблица 1

Частота преморбидных аномалий в психическом развитии у больных эпилепсией в сопоставлении с результатами иммунологических исследований

Результаты исследования РСК с мозговыми антигенами	Число больных	С преморбидной отягощенностью			всего
		по эпилеп. психопатии	по другим психопатиям	по отставанию в психическом развитии	
Положительные	55	9 (16,9)	8 (14,3)	18 (33,9)	35 (66,6)
Отрицательные	47	2 (4,2)	5 (10,6)	13 (25,5)	20 (42,5)

Примечание. Здесь и в других таблицах в скобках приведен процент больных.

ми процессами при манифестации эпилепсии прогностически неблагоприятна, и в этих случаях эпилепсия приобретает тяжелое течение.

Как мы уже отмечали (С. Ф. Семенов, 1958), аутоиммунные процессы достоверно чаще коррелируют с более частыми и полиморфными приступами течения болезни, следовательно, находятся как бы под множественным генетическим контролем, и если нозологическая направленность психоза, видимо, обусловлена генетическими факторами, в сочетании с привходящими эндогенными и экзогенными, то прогрессивный характер течения находится в тесной связи с нейроаутоиммунными процессами и сопряженными биохимическими сдвигами. Аутоиммунные сдвиги, изученные нами у больных шизофренией и эпилепсией, сопровождаются, как правило, различными биохимическими сдвигами, в частности, изменением обмена биогенных аминов. Конституционально-генетически обусловленные нарушения этих обменных процессов являются материальным биологическим субстратом предрасположенности к эпилепсии.

В. М. Каменской и ее сотрудниками (1977) на основании электроэнцефалографических и клинических исследований было установлено, что существует обратная зависимость между тяжестью течения эпилепсии и пробандов, выраженностью эпилептических стигм (энурез, обмороки, переживания «уже виденного» и др.) и электроэнцефалографических показателей у их ближайших родственников. При более легком течении эпилепсии у ближайших родственников больных отмечалось

сходство с ними по ряду параметров электроэнцефалографической кривой, а в анамнезе у родственников чаще отмечались эпилептические стигмы. При тяжелом течении эпилепсии у родственников отсутствовали эти стигмы и не наблюдалось сходство кривых по записи биотоков мозга (В. М. Каменская и др., 1977; В. Н. Торба, Я. И. Корчинская, В. Н. Малоземова, 1977). Это дало основание авторам для важного вывода о том, что наследуется не только предрасположенность к эпилептическим припадкам, но и к защитно-приспособительным механизмам.

В этом же плане носительство антител к тканям мозга у родственников больных шизофренией и эпилепсией может рассматриваться как проявление конституциональной предрасположенности к процессуальным реакциям, а вместе с тем к разворачиванию защитно-приспособительных механизмов на уровне мозгового иммунитета.

Конституциональная иммунопатия обычно выступает в комплексе с другими особенностями обмена веществ, которые, возможно, аналогично могут играть двойную роль в отношении развивающегося впоследствии заболевания или отражаться на возникновении и течении заболевания у потомства.

У лиц, находящихся на экспертизе по поводу эпилепсии на основании дисфорических состояний и эпилептоидных изменений личности, нередко обнаруживаются в сыворотке крови и ликворе противомозговые антитела (А. П. Чуприков, Ф. И. Литвищенко, 1976). Возможно, что в некоторых случаях имеет место латентное течение эпилепсии, в других — формирование предрасположенности или состояния предболезни.

Определенное своеобразие течения заболевания обнаруживается в связи с антигенным полиморфизмом у больных эпилепсией и шизофренией. В настоящее время антигенный полиморфизм рассматривается как одна из причин дифференцированной устойчивости организма к ряду заболеваний. В докладе научной группы ВОЗ (1967) по генетике психических заболеваний было подчеркнуто, что главные типы полиморфизма по системе АВО групп крови, по-видимому, могут оказать влияние на частоту заболеваемости нервно-психическими болезнями, как это отмечено при заболеваниях раком желудка и двенадцатиперстной кишки. Этот вопрос подробно разбирается в монографиях П. Н. Косякова (1965, 1978).

В этом отношении большой интерес представляет

изучение эпилепсии и шизофрении в зависимости от принадлежности больных к определенной группе крови. Одни авторы (Е. С. Айрапетова, 1967) не находят зависимости эпилепсии от группы крови, другие (К. Н. Назаров, 1974) отмечают такую зависимость.

По данным П. Г. Мецова (1976), среди 1010 больных эпилепсией наиболее злокачественное течение заболевания отмечалось с достоверно большей частотой у больных с группой крови А. Больных с группой крови А было больше (на 60%), чем больных с группой крови В. Автор приходит к выводу, что если при доброкачественном и умеренно-прогредиентном течении эпилепсии структура групп крови существенно не отличается от распределения в общей популяции, то при наиболее злокачественном течении эпилепсии имеется существенное отличие в структуре группы АВО, которое происходит за счет значительного уменьшения числа больных с группой крови О. Эти наблюдения свидетельствуют о влиянии генетических факторов на течение эпилептического процесса и предрасположенности к прогредиентному его течению.

Н. А. Смирнова (1966) показала, что у детей, больных эпилепсией, кровь группы О встречается достоверно чаще, чем в популяции, так же как и среди матерей больных детей. Автор полагает, что для этой группы больных наследственно закрепленная групповая принадлежность свидетельствует о большей роли наследственного предрасположения к повышению судорожной реактивности, которая детерминирована групповым фактором О. В этих случаях эпилепсия течет более благоприятно, чем эпилепсия на почве органического поражения головного мозга.

Убедительные данные получены при изучении связи других нервно-психических заболеваний с несовместимостью по группам крови АВО у матери и плода. В этих случаях наблюдается большая частота и тяжесть клинических проявлений, в частности при олигофрении и шизофрении. Все эти вопросы детально рассмотрены К. Н. Назаровым (С. Ф. Семенов, К. Н. Назаров, А. П. Чуприков, 1973).

Механизм патогенного влияния АВО-несовместимости недостаточно выяснен. Гемолитический процесс далеко не всегда может быть установлен. Вероятно, определенную роль играют негемолитические иммунологические факторы, причем возможно прямое включение антигенов



головного мозга, в тканях которого содержатся те же групповые гуморальные антигены АВО (К. Н. Назаров, 1966, 1970). Это предположение косвенно подтверждает время воздействия АВО-конфликта, который проявляется на 2—3-м месяце эмбриогенеза, когда происходит закладка нервных клеток коры головного мозга (Б. Петтен, 1958; О. Е. Вязов, А. Ч. Болемер, 1971, цит. по П. Г. Медову, 1974). Корреляции групп крови с тем или другим заболеванием многие авторы объясняют плейотропным действием генов АВО. Антигенный полиморфизм указывает на различие биохимизма тканей. Так, установлено, что лица с группой крови О и В имеют более высокий уровень щелочной фосфатазы, чем лица с группой крови А. Уровень эстерифицированного холестерина значительно выше у лиц с группой крови А, чем у лиц с группой крови О (П. Н. Косяков, 1965; В. П. Эфромсон, 1965, 1971, и др.). В свете этих данных возникает предположение о корреляции групп АВО с теми психическими заболеваниями, в генезе которых определенную роль играют наследственные биохимические факторы.

Изучение предрасположенности некоторых факторов патогенеза, предрасположенности и течения психических заболеваний позволяет сделать вывод, что значение наследственности в возникновении психических заболеваний и предрасположенности к той или иной патологии должно рассматриваться не только с точки зрения наличия или отсутствия наследственно обусловленного фактора болезни. Необходимо выделять его конкретных носителей и не менее важно выяснение взаимоотношения этих факторов с другими генотипическими и приобретенными особенностями, психобиологической конституциональной реактивностью (склонность к аллергическим и аутоиммунным реакциям и процессам, антигенный полиморфизм тканей мозга и тканей других органов в связи с возрастом, полом, эндокринно-вегетативными метаболическими особенностями организма). При эпилепсии так же, как при шизофрении, есть основания предполагать гетерогенную природу наследственности.

В постнатальном развитии нарушения системогенеза, возникающие в период внутриутробного развития на биологическом уровне и обусловленные генетическими и врожденными факторами, продолжаются уже в более сложных формах на психическом уровне. При этом индивидуальные отклонения функциональных систем опосредованы и психосоциальными факторами, то есть

выявляются в организации неадекватных общественных отношений. Это представление о психической болезни, как о девиации эволюции центральной нервной системы и механизмах ее компенсации, требует расшифровки на конкретном фактическом материале. При обсуждении патогенеза необходимо учитывать действие не только патогенных, но и защитно-приспособительных и компенсаторных механизмов в их диалектическом единстве и взаимодействии.

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ «МАРКЕРЫ» НЕВРО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СИСТЕМА ИХ ОРГАНИЗАЦИИ**

Важнейшим условием правильного решения проблемы здоровья и болезни является выбор признаков, пригодных для клинического анализа, в котором известную роль играет установление типа наследования. Этот выбор является решающим для суждения о роли наследственных факторов в психических заболеваниях. Согласно гипотезе полигенного наследования, наиболее важным и перспективным направлением в развитии проблем болезней с наследственным предрасположением является обнаружение и анализ патогенетических маркеров формирующих механизмы, предрасполагающие к развитию заболевания (М. Е. Вартамян, А. В. Снежневский, 1976). С этим положением нельзя не согласиться. Однако с абсолютной уверенностью в настоящее время не может быть принято и положение о том, что симптомы болезни, или генетические «маркеры», всегда являются следствием действия разных генов, а не проявлением различных звеньев патогенеза как следствие одной общей причины — одного первичного биохимического дефекта, то есть с точки зрения мономерного наследования. Действительно, проведение прямой зависимости между симптомом болезни, или «маркером», и геном является неправомерным, если не раскрыта биохимическая и генетическая сущность болезни. Однако следует иметь в виду, что параллельное увеличение или уменьшение признаков еще не свидетельствует о причинно-следственных отношениях между ними, так как в основе обоих признаков может лежать общая единая и не раскрытая причина.

По мнению Л. Г. Калмыковой (1976), не исключено, что такой общей причиной психобиологических сдвигов



при шизофрении могут явиться нарушения функций структурного или ферментативного белка мутационного происхождения, что влечет за собой нарушение в обмене биогенных аминов, появление в сыворотке крови аномальных метаболитов, нарушение функций системы Т-лимфоцитов, существование антитимического фактора крови, изменение структурных свойств мембран клеток и психопатологических проявлений. Неполный же набор симптомов является классическим примером варибельной экспрессивности гена, которому, кроме того, свойственен плейотропный эффект.

Исходя из собственных наблюдений и литературных данных, И. А. Полищук (1967) приходит к выводу, что в основе шизофрении лежат нарушения метаболизма, в результате которого развивается аутоинтоксикация. Нарушения метаболизма возникают в результате слабости ферментных систем белков, которые кодируются генетически ДНК и определяют тип обмена веществ. Эпизимопатия определяет как предрасположенность к нервно-психическим заболеваниям, так и манифестацию психоза. В частности, при шизофрении имеет место слабость ферментных систем, принимающих участие в обмене фенилаланина и триптофана, на основе взаимодействия генетических и средовых факторов.

В генетике известно явление изменчивой экспрессивности, а также неполной пенетрантности, когда у носителей мутации клиника не выражена или вообще не проявляется. Очевидно, что носитель «признака» с медицинской точки зрения может быть здоровым. Но при всех трудностях разграничения между здоровьем и болезнью нельзя согласиться с принципиальным отказом от решения этой проблемы, которая имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение.

Безусловно, при обсуждении вопроса о связи тех или иных признаков у больных, у которых они выступают в развернутой и усложненной форме, и их родственников нельзя не обратить внимания на возможность стертого течения болезни, что становится наиболее очевидным при обнаружении у родственников нарастания этих признаков и присоединения других процессуальных симптомов. Это очень важный факт, который требует особо пристального внимания врача. Вместе с тем нередко большинство мелких аномалий широко распространены в популяции и не развиваются в клиническую картину какого-либо заболевания. Согласно С. Н. Давиденкову

(1947), в этих случаях правильнее говорить о «вариациях нормы», а не о «патологических вариациях». Объединяющей концепцией для понимания взаимоотношения этих мелких аномалий (например, страбизмы, дизартрии, аномалии роста, строения стоп, пальцев и т. д.) и развитых форм заболевания является гипотеза «условного тропизма» С. Н. Давиденкова.

У лиц, гетерозиготных по фактору эпилепсии, могут обнаруживаться различные аномалии, например, склонность к обморокам, эпилептоидная психопатия, мигрень, или они фенотипически остаются здоровыми. У части этих людей выявляется характерная «эксплозивность», то есть склонность к резким, но быстро проходящим безудержным вспышкам гневного аффекта. Однако это не значит, что люди больны эпилепсией.

Согласно данным А. Г. Галаच्याна (1937), преэпсихотическая личность накладывает отпечаток на тип заболевания, но ее особенности не могут рассматриваться как признак будущей шизофрении и являются не носителями «шизоидных» характерологических элементов, а семейным фоном, различным в разных семьях. Основной наследственный патологический фактор усиливает, мобилизует семейно обусловленные мелкие наследственные аномалии; он «как бы играет на тех клавишах...», которые в этой семье имеются налицо». Это положение противоречит широко распространенному представлению о том, что шизоидная личность является признаком гетерозиготности по тому же наследственному задатку, который в гомозиготе приводит к развитию шизофрении.

С. Н. Давиденков (1947) считал, что тропизм наследственного задатка должен быть признан тропизмом условным. Помимо своего прямого влияния на развитие нервной системы, патологический наследственный задаток обладает еще способностью усиливать эффект других наследственных факторов, обладающих сходным действием. Наследственный фактор в состоянии резко интенсифицировать денотипические проявления остальных особенностей генотипа, включающих многочисленные вариации нормы.

Дремлющее наследственное предрасположение может активизироваться под влиянием внешних вредностей, влияющих на уже сформированный организм, эмбрион или плод. Это тот процесс, который ранее носил название «порчи зародыша», или «бластофории» (термин, предложенный Форелем в 1911 г.). С. Н. Давиден-

ков рассматривает как интерференцию бластофорных и наследственных влияний, обуславливающих различную проявляемость такого наследственного заболевания, как миопатия.

Этой гипотезе соответствуют наши клинико-иммунологические исследования, которые показали утяжеление нервно-психических заболеваний, а также более раннее начало шизофрении и эпилепсии при наличии нейрориммунного конфликта, о чем говорится в следующей главе. При этом нами и другими авторами отмечено более частое выявление антител к мозговым антигенам у родственников пробандов, практически здоровых людей.

В свете полученных данных мы полагаем возможным, что эти антитела не являются признаком латентной шизофрении или состояния предболезни, а относятся к тем неспецифическим в нозологическом плане признакам, которые, сочетаясь с другими нозологическими специфическими, неизвестными нам задатками и будучи направлены на существенные звенья нозологической патологии, усугубляют ее и придают ей более тяжелое течение.

Некоторые авторы высказывают предположение о том, что в определенном количестве антитела к собственным тканям входят в состав физиологической системы, регулирующей метаболические процессы в организме. Существует система Т-клеток, которые регулируют чрезмерную активацию аутоиммунных лимфоцитов. С этих позиций мы можем рассматривать антитела к собственным органам и тканям в небольшом титре, а также сопутствующие биохимические сдвиги, незначительно превосходящие общепринятые показатели как напряженные физиологической системы регуляции гомеостаза. Причины этого напряжения могут быть разнообразны, так же как разнообразно участие различных элементов этой системы, включая нейрорегуляцию и гормональную систему.

В заключение этой главы следует вкратце остановиться на совсем почти не разработанном аспекте наследственной патологии в области нервно-психических заболеваний, связанном с понятием о норме реакций, которая имеет фундаментальное значение для эволюции живого мира. Развивая идеи Дарвина, И. И. Шмальгаузен создал теорию стабилизирующего отбора, согласно которому «ненаследственные» изменения, модификации в повторяющихся условиях внешней среды, вызывавшей

эти изменения, стабилизируются отбором в норму наследственного реагирования.

В основе дарвинского принципа естественного отбора лежит взаимодействие внешних и внутренних факторов. Организм отвечает на изменение внешних условий специфическими реакциями, обусловленными его генетической природой, нормой реакций, которая передается по наследству (Н. Н. Смирнов, 1973). Данное положение поясняет сущность развития организмов в результате диалектического взаимодействия внешней и внутренней среды. Этим современные концепции развития отличаются от эктогенетических, односторонне подменявших причины развития внешними воздействиями среды (ламаркизм), и автогенетических, видящих источник развития живого только во внутренних свойствах самих организмов (Н. Н. Смирнов, 1973).

С этих позиций многие признаки, предшествующие первично-психическим заболеваниям и предрасполагающие к ним, а также некоторые ранние симптомы заболеваний могут рассматриваться как проявление врожденного сужения нормы реакций. Сфера ограничения этих норм может быть как на биологическом, так и на психическом уровнях и проявляется в разных системах. Они могут никогда не проявиться, если условия жизни не превысят возможности суженной нормы реакций, не предъявят непосильные требования к тем или другим уровням различных функциональных систем, нормы реакций которых ограничены. Суженные нормы реакций ограничивают потенциальные возможности контакта с внешним миром и таким образом ослабляют связи целостной системы организм — личность — внешняя среда. Относительный избыток информации из-за перегрузки становится сигналом опасности, угрожающим целостности организма, и вызывает вместо обычной реакции с широким диапазоном резервных возможностей нормального реагирования появление признаков, элементов патологической реакции. Готовность к этим реакциям реализуется в условных стрессовых ситуациях, не представляющих для нормального организма требований чрезмерного напряжения.

Приведем некоторые примеры, поясняющие сказанное. Сейчас можно считать доказанным, что для больных шизофренией и эпилепсией характерны нейронные реакции, которые, согласно нашей гипотезе, являются факторами патогенеза и, в частности, прогредиентного

характера течения болезни. В то же время установлено, что родственники этих больных достоверно чаще, чем в популяции являются носителями антител к мозговой ткани. Хотя интенсивность этих реакций меньше, а спектр антител беднее и обычно ограничивается антителами к гетерологичным тканям мозга (крысы), с позиций гипотезы ограниченной нормы реактивности очевидно, что эти признаки, несмотря на их сходство с иммунными сдвигами развернутого нервно-психического заболевания, нельзя рассматривать как ослабленные симптомы этих заболеваний. Поэтому они не могут и называться «симптомами». Но вместе с тем их характеристика как конституционных свойств также не отражает существа дела. Суть, видимо, в том, что латентная ограниченность нормы реакций обнаруживается в условиях условного перенапряжения и вызывает появление менее адекватных иммунобиологических реакций, подобных тем, которые играют роль в патогенезе заболевания.

Таким образом, суженные нормы реакции предшествуют появлению «признаков» аналогичных симптомов заболевания. Возможно, что индивидуальный характер иммунобиологических сдвигов у здоровых людей, возникающих у них в состоянии стресса, отражает те нормальные варианты реактивности, которые у одних в большей, у других в меньшей степени граничат с патологией, но не переходят в нее. Эти суженные границы нормальных реакций могут быть до известной степени расширены под влиянием тренировки, как показывают наши наблюдения над здоровыми людьми. При повторных стрессовых ситуациях иммунобиологические сдвиги могут ограничиваться или вовсе не проявляются. На психическом уровне наблюдаются те же закономерности.

Общие свойства высшей нервной деятельности, присущие шизоидам и больным шизофренией, характеризуются сужением адекватных реакций на сенсорные и речевые раздражения, преобладанием оторванных от реальной действительности аутистических переживаний. Шизоидия или ее черты, видимо, представляет отражение на психическом уровне ограничение нормы реакций, характеризующих в той или иной мере отгороженность от реального мира. Но и эти признаки не свидетельствуют непосредственно о смягченном шизофреническом процессе, как это нередко рассматривается.

Ограниченне нормы реакций ведет, видимо, сначала к гиперчувствительности и ломкости психики, затем к развитию аутистических тенденций, возможно, защитного характера.

Суженне нормы реакций как на психическом, так и на биологическом уровнях можно отметить также у больных эпилептоидной психопатией. Ограничение психических реакций в этих случаях заключается не столько в уходе от внешних раздражений, сколько в избыточных реакциях на психические, главным образом аффектогенные раздражения. Генетически обусловленное суженне нормы реакций при добавочных условиях может проявиться как болезнь. В этой однонаправленности реакций как на биологическом, так и на психическом уровне, как мы полагаем, большую роль играет врожденная патология центральной нервной системы.

Многие «маркеры», по которым определяется носительство предрасположенности к шизофрении, обнаруживаются также при других заболеваниях и не могут считаться специфическими. Так, аутоиммунные реакции теперь уже можно рассматривать как не специфический адаптационный механизм, характеризующий не столько нозологическую природу заболевания, сколько определенное состояние тяжести адаптационного синдрома и его развития, в определенных условиях как экзо-, так и эндогенного характера.

Сравнительный метод изучения различных нозологических форм психических заболеваний помогает избежать излишних увлечений в признании специфичности того или другого признака заболевания. То, что нам известно о признаках шизофрении, эпилепсии и других, очевидно, позволяет высказать исходную рабочую гипотезу о необходимости поиска целостного подхода к пониманию этих проблем. Не отдельный признак и не сумма разрозненных признаков идентичны болезни и, следовательно, ее генетической основе, а система их организации как на психическом, так и на биологическом уровне. Исходя из этого принципа, мы полагаем возможным проводить дифференциацию болезни и здоровья человека, так как там, где нет системной организации звеньев патогенеза, нет болезни.

Как видно из сказанного, речь идет не об отказе от нозологии, а о поисках такого построения нозологии, которое учитывало бы современные достижения и уровни развития медицины, естествознания и философских основ



биологии. Как известно, краеугольным камнем для построения нозологии является единство этиологии, патогенеза, морфологии и клинической картины. Но ведь старая и ныне существующая нозология психических заболеваний опирается в значительной мере на старые представления об этиологии, патогенезе, морфологии, исходе заболевания. В современном понимании этиология не сводится однозначно к влиянию какого-либо отдельно взятого патогенного фактора, но включает свойства реактивности, состояние компенсаторно-приспособительных механизмов и др. Патогенез, таким образом, не отрывается от этиологии, а становится ее составной частью.

Этиология и патогенез при длительном течении реактивных состояний, симптоматической эпилепсии и некоторых других заболеваниях с включением аутоиммунных процессов меняются местами (Н. И. Фелинская, 1981). С некоторых этапов патогенез приобретает свойства этиологии заболевания, а этиологический фактор отходит на задний план или возникает в новом качестве, формируясь из промежуточных звеньев патогенеза или вовсе теряет активную роль в течении заболеваний.

В предрасположенности к определенному нервно-психическому заболеванию существенное значение, видимо, следует придавать сужению нормы реакций, прежде всего физиологической системе регуляции нейросоматической реактивности.

#### **ДИССОЦИИРОВАННЫЕ И ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ**

Роль гетерогенной наследственности в формировании иммунобиологической реактивности отчетливо выступает в той диссоциации, которая проявляется относительным преобладанием эндогенных иммунных реакций над экзогенными у больных ядерной шизофренией. У больных приступообразной шизофренией иммунобиологические сдвиги приближаются к типу, характерному для реактивных состояний и других экзогенно обусловленных психозов.

В другом аспекте гетерогенный тип наследования реактивности у больных шизофренией выступает в перекрестном типе иммунобиологической реактивности, обус-

ловленном наличии общих антигенных свойств в разных органах и системах организма.

В более широком плане гетероспецифичность и гетероантигенность характеризуются как общие для представителей разных видов антигенных комплексов (Р. В. Петров, 1976). Примером гетероантигена является антиген Форсмана, имеющийся в эритроцитах крови овец, лошадей, собак, кошек, мышей, кур, но отсутствующих у человека, обезьяны, кроликов, крыс, уток. Антигены, определяющие группу крови А человека, обнаружены у вируса гриппа и некоторых других микроорганизмов. За счет гетероантигенов могут возникать перекрестные иммунологические реакции, приводящие к ошибочным диагностическим заключениям (Р. В. Петров, 1976).

Настоящий анализ по некоторым параметрам гетерогенности психических заболеваний едва намечается. Однако приведенные материалы наблюдений уже свидетельствуют о его продуктивности, позволяя анализировать такие группы заболеваний, как эндогенные психозы, детские церебральные параличи, олигофрениии, и рассматривать их дифференцированно, на основе выделения наиболее характерных функциональных структур реактивности.

Иммунобиологический анализ в сопоставлении с клиническими проявлениями, семейно-генеалогическим анализом, характером экзогенных вредностей и временем их воздействия в разные периоды внутриутробного и постнатального онтогенеза, с биологическими закономерностями филогенеза представляет тот путь поиска, который открывает перспективы для дифференциации врожденных аномалий развития и их профилактики и лечения. Если, как мы полагаем, шизофрения и многие другие заболевания центральной нервной системы обусловлены гетерогенной экзо- и эндогенной реактивностью различных психосоматических функциональных структур и систем, то мы должны отказаться от поисков «фактора X» и для познания этиологии и патогенеза нервно-психических заболеваний стать на более сложный, но перспективный путь изучения патологических и компенсаторных систем, образующих доминанту и антидоминанту в их взаимодействии.

## ГЛАВА II

### ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В АСПЕКТЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

#### ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ А. Н. СЕВЕРЦЕВА ФИЛО- И ОНТОГЕНЕЗА ДЛЯ ВЫЯСНЕНИЯ СУЩНОСТИ ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Для дифференциации генетических и экзогенных врожденных нарушений необходимо более ясно представлять себе пути пренатального онтогенеза, который будучи нарушенным может вызвать сложные изменения постнатального развития центральной нервной системы.

Пренатальное развитие мозга в неблагоприятных условиях обуславливает девиацию взаимодействия генетических и экзогенных факторов онтогенеза, которые приводят к самым разнообразным расстройствам нервно-психической деятельности, нарушая внутриутробный системогенез, обеспечивающий нормальное развитие центральной нервной системы после рождения. Поэтому чрезвычайно актуальное значение в современной психиатрии и неврологии приобретает изучение врожденной патологии центральной нервной системы. Перспективным при этой патологии является изучение нейроиммунного конфликта между матерью и плодом, сопоставление его с нейроиммунными реакциями у взрослых в норме и патологии, исходя из зависимости иммунологической реактивности как от генетических, так и экзогенных факторов в их взаимодействии.

Принципы или типы филогенетических преобразований структур и функций и их отношение к проблеме дифференциации, установленные А. Н. Северцевым (1934), в своих основных чертах сохраняют свое значение и для онтогенеза, поскольку онтогенез в напряженном и ускоренном виде повторяет основные этапы филогенеза.

Анализируя этиологию и патогенез нервно-психических заболеваний, следует, по-видимому попытаться с этих позиций рассмотреть, не лежат ли в основе определенных нарушений нервно-психической деятельности соответствующие им изменения типов преобразования и дифференциации структур и функций головного мозга?

Очевидно, врожденную патологию мозга следует изучать не только в связи с этиологией и временем воздействия патогенного фактора, но и с тем, какие закономерности эмбрионального гистогенеза в этих условиях оказываются нарушенными.

Эволюция органов и тканей представляет собой, согласно А. Н. Северцеву, приспособительный процесс, то есть он в результате отбора относительно целесообразен для организма как целого. Экспериментальная гистология подтвердила эту концепцию, накопив огромный фактический материал, показав далеко идущую зависимость процессов и направлений дифференцировки клеток и тканей от самых разнообразных факторов внешней среды (Н. Л. Гербицкий, 1956; И. А. Баранникова, А. Г. Кнорре, 1969; А. Г. Кнорре, 1971).

Другим важнейшим общебиологическим принципом, обоснованным А. Н. Северцевым и его школой, является принцип преемственности форм и структур. Весь процесс эмбрио- и фетогенеза нервной системы человека протекает на базе постепенного усложнения и дифференциации ее структур, качественного усложнения всех ее функций, завершающегося на современном уровне развития теми сложнейшими формами деятельности мозга, которые обеспечивают его биологическую и социальную адаптацию. Организация любого животного с эволюционной точки зрения очень пластична. Однако изменения организации происходят всегда строго преемственно, то есть в большей степени определяются предшествующими состояниями. Мы полагаем вполне применимой филогенетическую концепцию А. Н. Северцева для понимания онтогенеза. Последующая эволюция плода во многом зависит от достигнутой ранее организации тех или иных клеток, тканей, органов.

Еще один важный принцип, разработанный А. Н. Северцевым и представляющий собой крупный вклад в разработку эволюционных аспектов целостности организма (А. Г. Кнорре, 1971), — принцип корреляций. Именно через проблему корреляций, в дальнейшем получившую развитие в трудах ученика А. Н. Северцева — И. И. Шмальгаузена (1938, 1942), а также в трудах А. А. Заварзина и его учеников, вошло в цитологию и гистологию представление об интегрирующих факторах, об участии клеток и тканей в осуществлении жизнедеятельности на более высоких уров-

нях: подклеточном, надклеточном, наконец, на уровне целостного организма. Этот принцип полностью отражает онтогенетическое развитие и составляет, по-видимому, основу системогенеза, обеспечивающего выживание и постнатальное развитие организма.

Наконец, в последние десятилетия возникло и существенно новое направление—иммунологическое в изучении корреляционных отношений клеток, тканей, органов в структуре целостного организма в эмбрио- и фетогенезе и функционального системогенеза, обеспечивающих адаптацию к новой постнатальной среде обитания организма, индивидуума, позже личности, в условиях доминирования социальных факторов индивидуальной и общественной жизни.

### ДИЗОНТОГЕНЕЗ

В ходе онтогенеза происходит задержка дальнейшего развития тех нейрофизиологических структур, которые обеспечивают предшествующее развитие и уже не будут нужны на последующих его этапах.

Клиника показывает, что в условиях патологии может происходить нарушение ароморфоза, то есть своевременного качественного сдвига в созревании тех или иных морфофункциональных структур. Патология этих структур находится в непосредственной зависимости от действия средовых факторов и проявляется, в частности, в изменении реактивности как на психическом, так и на биологическом уровне.

Морфофизиологический прогресс (ароморфоз) достигается повышением дифференцировки и усложнением функций органов животных и соответствующими изменениями строения этих органов, в результате чего повышается общая энергия жизнедеятельности их организма. Описывая разнообразные пути гистологических изменений, ведущих к прогрессивным функциональным изменениям, А. Н. Северцев (1934) приводит в качестве примера три последовательные стадии развития функции мускульной сократимости клетки — от миозителлиальной клетки через гладкомышечную клетку к поперечно-полосатому мышечному волокну.

Многие этапы усложнения и качественного изменения нервной системы, такие, как замена диффузной нервной системы централизованной, появление новых типов

нейронов и межнейронных связей, миелинизация нервных волокон, все большая дифференцировка нервных центров и нервных путей, прогрессирующая кефализация мозга, возникновение экранных центров в головном мозге, могут рассматриваться как ароморфоз (А. Г. Кюорре, 1971). Основываясь на знании воспроизведения в процессе онтогенеза в сжатые сроки филогенеза, мы предполагаем, что многие дефекты внутриутробного развития обусловлены различными нарушениями морфофизиологического прогресса, то есть патоароморфозами.

К этому разряду может быть отнесена большая группа врожденных органических форм дизонтогенезов. Однако ароморфозы могут выражаться не только в усложнении функциональной специализации в связи с изменением структуры клеток и тканей, но и в связи с изменением их функциональной роли в построении органов. Так, превращение однообразных миотомов головы в разнообразные мышцы глаза и сложную подъязычную мускулатуру могли и не сопровождаться изменением структуры самих мышечных волокон.

Нарушение этого типа изменений ролевых функций в эволюции центральной нервной системы может служить прототипом функциональных задержек двигательного и психического развития.

Идиоадаптации, по А. Н. Северцеву, представляют собой частные приспособления к строго определенным влияниям среды, не повышающим энергии жизнедеятельности организма и уровня организации. Таковы разнообразные приспособления к пассивной защите, например, ороговение покровов у рептилий при переходе их к чисто сухопутному образу жизни. В этом проявляется влияние среды на направление тканевой эволюции, так как идиоадаптивные изменения (ороговение кожных покровов) обусловили возможность ароморфозов. Возникновение волос и перьев у животных, оставшихся в одной среде, все изменения кожных покровов носят только идиоадаптивный характер. Таковы все бесчисленные изменения окраски животных. В сущности вся организация животных в любой стадии эволюции адаптивна. К нарушениям идиоадаптации мы могли бы отнести некоторые диспластические явления в форме нейродизрафического статуса,



на психическом уровне — крайние проявления слабости возбуждения или торможения в сфере элементарных эмоций и темперамента.

Под названием ценогенезов Н. Н. Геккель и А. Н. Северцев подразумевали такие эмбриональные приспособления, которые бывают полезны развивающемуся организму только в ранние периоды онтогенеза, а затем исчезают. Сюда относятся скорлупа яиц, желток, вероятно, плацента и т. д. Ценогенезы, провизорные ткани и органы чрезвычайно разнообразны и могут рассматриваться как эмбриоадаптации (Б. С. Матвеев, 1936).

Таким образом, А. Н. Северцев понимает эволюцию как результат взаимодействия организмов с внешней средой; эволюция органов и тканей рассматривается как приспособительный процесс; ткани и органы, согласно эволюционной гистологии, — как приспособительные частные структуры целого организма (А. А. Заварзин, 1939; Н. Г. Хлопин, 1943; А. Н. Северцев; А. Г. Кнорре, 1971). В клинической практике в первую очередь нужно считаться с возможным нарушением ценогенеза при явлениях инфантилизма.

Мы приводим эти краткие далеко не полные данные для того, чтобы указать на фундаментальные положения эволюционной эмбриологии и на их возможную роль в теории дизонтогенеза и его последствий для нервно-психического развития потомства.

К адекватному взаимодействию центральной нервной системы с внешней средой требуется подготовленная в ходе эмбрионального развития перестройка сенсомоторных, инстинктивных, эмоциональных реакций. Если этого нет, организм, а позже индивидуум и личность сохраняют те или другие черты эмбрионального статуса с доминированием эндогенных, сначала на уровне примитивных биологических, а позже более сложных психических реакций. Эту же ситуацию в истории развития болезненных отклонений следует рассматривать как нарушение принципа смены функций (Dohrn, 1875) в эволюции клеток и тканей, когда ранее второстепенная функция, усиливаясь, становится главной, а прежняя главная функция ослабляется, что ведет к соответствующей морфологической перестройке.

Когда аутистичный ребенок не реагирует на боль, дискомфорт, холод, мокрые пеленки, голод и т. д., то в

этих случаях витальные эмоции оказываются несформированными. Все первичные элементы системы сенсорно-моторного контакта с внешним миром, основанные на инстинктах, витальных эмоциях оказываются нарушенными, и в связи с этим возникает девиация психического развития с эмоциональной недостаточностью и с тенденцией к отрыву от реальной действительности. Склонность к резонерству, фантазиям и абстрактному мышлению, оторванному от чувственного восприятия реального мира, мы описали у детей с ранним апрактактичным синдромом.

Все это — предпосылки к патологии, которая развивается далее и значительно усложняется в процессе роста и развития ребенка. Но принципы эволюции в их биологическом значении и в той мере, в какой они могут оказывать влияние на психическую деятельность в условиях патологии, выявляются в конвергенции нарушенных психобиологических систем как на биологическом, так и на психическом уровне. Согласно учению П. К. Анохина о системогенезе, структуры, участвующие в осуществлении одних и тех же функций, нередко дифференцируются синхронно. Нарушение этой синхронности развития в эмбриональном периоде, видимо, является элементом патобиологической основы, которая с первых дней жизни может проявляться в диссоциации поведенческих и познавательных актов ребенка.

Результат влияния многочисленных вредностей, действующих на эмбрион и плод и задерживающих развитие его нервной системы или же вызывающих различные патологические отклонения в ее структуре и функции, по-видимому, следует рассматривать, исходя из основных принципов эволюционной эмбриологии А. Н. Северцева, И. И. Шмальгаузена, Геккеля, П. К. Анохина.

Согласно данным В. В. Ковалева (1976, 1979—1981), важным компонентом постнатального дизонтогенеза, занимающего центральное место в эволюции психиатрии детского и подросткового возраста, является психический уровень развития, нарушения которого могут быть обозначены как психический дизонтогенез. Как подчеркивает автор, фактору психического дизонтогенеза принадлежит важная роль в этиологии как эндогенных, так и экзогенных заболеваний. На это указывают и другие авторы в работах, посвященных шизофрении (Г. Е. Сухарева, 1977; М. С. Броно, 1979; В. М. Башина, 1980), эпилепсии (Л. П. Латаш, 1963; В. Н. Захарова, 1970), а также

олигофрении, задержкам психического развития и т. д. Дальнейшее развитие этой проблемы нам представляется в интеграции психического и биологического уровней дизонтогенеза как в этиологии, так и в патогенезе нервно-психических заболеваний в сравнительно возрастном аспекте.

#### **СВЯЗЬ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С СОМАТОЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МАТЕРИ**

Решение этой проблемы является ключевой для понимания сущности многих нервно-психических заболеваний у детей, а также нередко и у взрослых.

#### **РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТЕРИ В ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПОТОМСТВА**

В первую очередь следует остановиться на патогенной роли для потомства инфекционных заболеваний матери, которые по современным представлениям являются одной из самых частых причин патологии структурно-функционального внутриутробного и постнатального развития потомства (М. А. Петров-Маслаков, 1959, 1964; К. А. Семенова, 1960, 1980; Н. И. Попова, 1973, 1978; К. А. Семенова, Н. М. Махмудова, 1979; Е. Г. Новикова, Г. П. Полякова, 1979; А. П. Казанцев, Н. И. Попова, 1980; З. Ф. Васильева, М. А. Башмакова, 1983, и др.). Согласно М. А. Петрову-Маслакову (1963), часть инфекционных заболеваний, наблюдаемых у детей в период новорожденности, причинно связана с внутриутробным заражением плода в конце беременности или в родах.

Пути проникновения инфекции от матери к плоду разнообразны (Flamm, 1962): трансплацентарно из крови матери или из воспалительных очагов, расположенных в стенке матки и ее придатков; через маточные трубы или из влагалища, через плодные оболочки возбудитель инфекции может проникнуть в околоплодные воды, а отсюда — к плоду.

Особенно неблагоприятным для плода является заболевание матери в первые месяцы беременности. По данным А. П. Егоровой (1961), с внутриутробно начавшейся инфекцией были связаны антенатальная смерть плода в 42% случаев, интранатальная в 50,2%, ранняя смертность новорожденных в 48,2% случаев.

А. А. Додор (1963) показала, что у инфицированных женщин мертворожденность была в 5 раз выше, а

ранняя смертность новорожденных в 3 раза чаще, чем у здоровых женщин.

Л. Г. Коюденко и Р. А. Конторова (1970) проанализировали данные о 92715 детях с аномалиями развития, учитывая инфекции их матерей во время беременности. На данным их исследований, а также и других авторов (Е. Ч. Новикова, Г. П. Полякова, 1979, Lever, 1970; Goldman, 1973, и др.), особую опасность для плода представляют вирусные заболевания матери. Среди врожденных аномалий поражения опорно-двигательного аппарата и мозга имеют наибольший удельный вес (соответственно 39% и 14%).

Н. И. Попова (1963—1976), проводя клинико-морфологические исследования центральной нервной системы мертворожденных и детей, погибших в первые дни жизни, обнаружила у 25—30% инфекционно-токсическое поражение мозга. Вирусологическими и микробиологическими исследованиями мозга новорожденных было установлено, что причиной энцефалита являлись стрептококковая, колибациллярная, сифилитическая, вирусная, грибковая и другие инфекции. А. П. Егорова и Г. П. Полякова (1969) из 211 плодов и новорожденных, погибших в родах и в первые дни жизни, обнаружили вирусно- и бактериологическое инфицирование мозга стрептококком у 56%, листериями у 13,7%, кишечной палочкой и другими у 12,3%.

Инфекционный процесс, начавшийся в период внутриутробного развития, протекает у плода иначе, чем у взрослого. Прежде всего у эмбриона и плода не возникает специфических, характерных для каждого воспалительного заболевания изменений (Н. В. Колпиков, 1945, 1951; Г. Фламм, 1962; Е. Ч. Новикова, Г. П. Полякова, 1979). Наряду с этим за патологическим процессом не следует репарации. Воспалительные процессы у плода протекают без тех явлений, которые отграничивают пораженную ими ткань от здоровой (Н. В. Колпиков, 1947).

На патогенные и токсические воздействия плод реагирует процессами нарушения развития, гипопластическими регрессивными и гиперпластическими пролиферативными изменениями, но без картины истинного воспаления (Н. Н. Сиротинин, 1949).

А. П. Дыбан (1959, 1964) считает, что особенностью реакции эмбриона на инфекцию, его малой реактивностью и объясняется то, что в ряде случаев она приво-

дит к тяжелой патологии органа или гибели самого плода.

Если эмбрион и плод не погибают, то рождаются в асфиксии, нередко с нарушением мозгового кровообращения. Дальнейшее развитие ребенка происходит с теми многообразными явлениями дизонтогенеза, характерными для ряда заболеваний, этиология и патогенез которых тесно связаны с внутриутробным поражением мозга (некоторые формы эпилепсии, детского церебрального паралича, возможно, гидроцефалии, шизофрении и т. д.).

Нарушение принципа преемственности, на котором, как четко показал А. Н. Северцев, базируется развитие в филогенезе, находит свое отражение в условиях патонтогенеза. Хорошо известная поэтапность развития мозга в процессе пренатального онтогенеза, смена менее развитых, менее дифференцированных структур его на все более высокоорганизованные происходит при том условии, если по мере развития последних подавляется деятельность более примитивных, менее дифференцированных функций.

Морфологические исследования свидетельствуют о том, что, кроме общемозговых нарушений, вызванных воспалительным процессом, во всех случаях наблюдаются те нарушения развития мозга, которые можно квалифицировать как патоароморфоз.

Так, исследования В. С. Кесарева, В. Д. Левченко-вой, Г. Н. Кривицкой и соавт. (1981) показывают, что при детском церебральном параличе, обусловленном внутриутробным поражением мозга, чаще всего воспалительным по своему генезу, отмечается линейное выпадение или разряжение клеток III—V слоев коры больших полушарий.

Вместо быстро (на протяжении 1—2 лет) развивающейся у здоровых детей дифференцировки «специализации» клеток гностических и моторных зон лобной, теменной, височной коры, обеспечивающей контроль за деятельностью стволовых структур, патоароморфоз приводит к полному нарушению функциональных дифференцировок мозговых структур, что будет препятствовать на соответствующем уровне постнатального онтогенеза овладению качественно новыми свойствами — прямохождением, речью и т. д.

Мы можем рассматривать это явление как патоароморфоз, так как переход к прямохождению и прямохождению — скачок к качественно новому состоянию, не

только резко меняющему целый ряд различных форм деятельности нервной системы, но и определяющему новый путь ее дальнейшего развития. По-видимому, состояние патоароморфоза может в этих условиях распространяться на глиальную и сосудистую систему мозга, что в свою очередь должно привести к нарушению их адаптивных возможностей, особенно четко проявляющихся после рождения ребенка.

Следствием такого патоароморфоза может быть не только гибель при рождении или вскоре после него, но и заболевание мозга в отдаленном постнатальном периоде развития, на том этапе постнатального онтогенеза, на котором сформировавшиеся в условиях патоароморфоза морфофункциональные свойства его не будут обеспечивать потребности организма и его адаптации к условиям внешней среды.

Нередко при «легкой», почти незаметной инфекции у матери плод может заболеть или погибнуть, а дети, оставшиеся в живых, страдать неполноценностью или предрасположенностью к различным заболеваниям. И. А. Штери и соавт. (1963), К. А. Семенова (1968), К. А. Семенова, Н. М. Махмудова (1979), Флам (1962), З. Ф. Васильева, М. А. Башмакова (1983) и другие отмечали, что при легких инфекционных заболеваниях матери наблюдается наиболее высокое, по сравнению с другими экстрагенитальными заболеваниями, количество врожденных уродств и заболеваний плодов, в том числе нервной системы.

Это особенно важно для изучения эндогенных заболеваний центральной нервной системы, так как многие авторы, отрицая роль экзогенных факторов в их возникновении, пренебрегают наличием преморбидных и врожденных патогенных факторов, не считаясь с так называемыми легкими инфекционными, в частности гриппозными и простудными заболеваниями матери в период беременности.

По данным Н. М. Махмудовой (1975), среди 495 беременных с легкими инфекционными заболеваниями (гриппом, острозаразным заболеванием дыхательных путей, циститом и др.) у 16,5% новорожденных наблюдались пороки развития нервной системы и многие формы ее патологии. Brown, Karunas (1972), обследуя потомство 1514 женщин, инфицированных вирусом Коксаки и ЕСНО, выявили у 630 детей различные пороки развития. При гриппозной инфекции матери патологию развития



глода и новорожденного отмечали многие авторы (К. Д. Утегенова, 1958; А. А. Черник, В. К. Зубович, 1961; G. Pochol-Canlers, Pochol, 1960). После пандемии гриппа, вызванной штаммом гриппа «Сингапур», было отмечено повышение частоты рождения детей с уродствами, в том числе микроцефалией, гидроцефалией и др. (Aodhaini, Cerdhod, 1960).

Формированию врожденной патологии у плода и новорожденного способствуют также такие инфекционные заболевания матери, как цитомегалия, листереллез, бруцеллез, токсоплазмоз, краснуха. Цитомегалия, листереллез, краснуха и токсоплазмоз у беременных могут протекать почти бессимптомно (А. В. Новикова, 1962; Н. И. Попова, 1973, 1974; Е. Ч. Новикова, Г. П. Полякова, 1979; А. П. Казанцев, Н. И. Попова, 1980; В. Д. Левченкова, 1983, и др.). Однако эти инфекции вызывают тяжелые воспалительные изменения в развивающемся мозге плода, поражения эпендимы желудочков, их сосудистых сплетений, оболочек мозга, нервных клеток. Возникают деструктивные изменения, преимущественно в веществе больших полушарий, различного типа уродства, кальцификаты в мозге и др.

Если при клинически выраженных инфекциях у матери и при действии других вредностей (интоксикация, травма и др.) можно с той или иной степенью достоверности говорить о сроках эмбрио- и фетогенеза, в течение которых действовал вредный фактор, вызвавший врожденную патологию постнатального онтогенеза, то время воздействия латентно протекающих и «легких» инфекций оценить трудно или практически невозможно.

Морфологические исследования Н. И. Поповой (1973), В. Д. Левченковой (1980, 1982), А. П. Казанцева, Н. И. Поповой (1980) и других показывают, что при «легких» и латентных инфекциях хориональные сплетения, особенно плазматические клетки, вырабатывающие «питание» для мозга эмбриона, гибнут. Иными словами, имеются все предпосылки для развития того патогенеза, на базе которого могут начаться (а на более поздних этапах постнатального онтогенеза и проявиться) различные формы патоморфоза. В свою очередь в зависимости от времени развития, состояния защитных и компенсаторных механизмов в постнатальном онтогенезе патогенез может иметь то или иное клиническое выражение. Те же явления патогенеза

имеют место и при действии клинически выраженных инфекций, интоксикации и других вредностей.

Существенное влияние на потомство оказывают коллагенозы матери. Под коллагенозами в настоящее время понимают аллергические заболевания, которые характеризуются аутоиммунным повреждением соединительной ткани различных систем организма. Они проявляются полиморфизмом клинических симптомов и полициклическим течением (А. И. Нестеров, Я. А. Сигидин, 1966).

Под названием «коллагенозы» объединяют ревматизм, системную красную волчанку, склеродермию, узелковый периартрит, для которых характерно прогрессирующее системное поражение соединительной ткани (В. Н. Сачков, 1962).

Ревматизм в два раза чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (С. М. Беккер, 1975; Н. М. Махмудова, 1976). Ранняя диагностика и лечение кардиальных, суставных и других форм ревматизма могут предупредить рецидивы, которые чаще наблюдаются в первом триместре беременности и оказывают патогенное влияние на течение беременности, родов и на развитие плода и потомства. Чаще возникает поздний токсикоз беременности, который рассматривается как аллергическое состояние, угрожающее асфиксией плода и т. д. Если учесть, что ревматизм поражает также сосуды и ткани мозга (В. В. Михеев, 1957—1968, и др.), то риск его патогенного влияния на потомство еще более усиливается возможностью нейроиммунного конфликта мать — плод.

Влияние хронической инфекции на центральную нервную систему двояко. С одной стороны, латентный инфекционный очаг в каждом органе может изменить функцию нервной системы, а через ее посредство функции других органов и систем. Под влиянием импульсаций со стороны латентных очагов инфекции в организме возникают функциональные сдвиги в ряде систем и органов в форме гиперреактивности, гиперергии, аллергии, гипергии, анергии и др. (А. М. Монаенков, 1970; А. В. Вальдман и др., 1972). С другой стороны, скрытно протекающие латентные очаговые инфекции легко обостряются и генерализуются под влиянием рефлекторных и гуморальных раздражений (охлаждение, перегревание, болевые, эмоциогенные факторы и др.).

Еще более глубокое влияние невоспалительного характера может оказать хроническая вирусная инфекция. В. М. Ждановым и его сотрудниками (1965) показано,

что при хроническом воздействии РНК-содержащие вирусы переключают клетку на воспроизведение себе подобных. Попадая в клетку, вирусная РНК сначала транскрибируется в соответствующую одноцепочечную ДНК, а затем в двухцепочечную. Последняя встраивается в хромосому клетки и становится ее частью — группой генов. Этот процесс называется интеграцией, а внедряющаяся в клеточную хромосому группа генов — провирусом. Провирус предопределяет синтез чужеродного для организма, то есть вирусного, а не клеточного белка, хотя он и «работает» так же, как собственные гены клетки. С помощью ферментов заключенная в его ДНК информация переписывается в молекулу РНК. Она в свою очередь взаимодействует с рибосомами — структурами, образующими белок. Конечный продукт каждого гена — белок, но белок вирусный, а не клеточный.

Таким образом, при хронической медленной инфекции в отличие от острой не происходит автономного размножения вируса. Вирус включается в состав клетки, не повреждая ее, а лишь несколько преобразуя. Однако в организме клетка, производящая чуждые ему вирусные белки, сразу «узнается» системой иммунитета, и организм «старается» оторгнуть ее с помощью антител. Начинается аутоиммунный процесс. Гипотеза В. М. Жданова, разработанная им и его сотрудниками, раскрывает новый тип взаимоотношения вируса и организма, ведущий к аутоиммунным процессам, то есть к эндогенным заболеваниям.

Явления персистенции инфекционных возбудителей болезней и вирусов настолько широко распространены в природе, что за последние 20—25 лет сформировалась самостоятельная проблема вирусной персистенции, которая характеризуется универсальным механизмом взаимодействия инфекционного агента с хозяином. Скрытая персистенция может способствовать развитию прогрессирующих патологических процессов, которые нередко ведут к продолжительным заболеваниям, заканчивающимся тяжелыми расстройствами или смертью. Однако персистенция инфекционного агента в организме может протекать и бессимптомно или сопровождаться одним-двумя симптомами, характерными для данного возбудителя (В. Д. Тимаков, В. А. Зуев, 1977).

Этот новый подход к изучению этиологии, патогенеза эпидемиологии может оказаться весьма продуктивным при изучении патологии центральной нервной системы

невной этиологии, с хроническим течением и неясным, часто неблагоприятным прогнозом.

Так, при подостром склерозирующем панэнцефалите этиологическим фактором некоторые авторы считают такое неожиданное, казалось бы давно описанное заболевание, как корь. Об этом свидетельствует выделенный из мозговых клеток этих больных вирус кори, обнаружение в сыворотке и в спинномозговой жидкости необычайно высоких титров противокоревых антител и некоторые другие признаки. В результате комплексного исследования системной красной волчанки некоторые авторы также пришли к выводу об ее коревой этиологии (М. И. Парфанович и др., 1974; Alekberova, 1975).

Следует учитывать, что при латентной инфекции вирус не удастся обнаружить обычными диагностическими приемами, так как он может находиться в дефектной форме или быть интегрированным с геном клетки (виrogenения). Латентная вирусная инфекция под влиянием активирующих агентов (травма, стресс, иммуносупрессия и т. д.) может индуцироваться. Произойдет демаскирование вируса из состояния «провируса» в активное и развитие симптомов острой инфекции. Разные клетки и органы могут обладать различной чувствительностью к одному и тому же вирусу. Предполагается, что в зависимости от локализации вируса кори возникают корь, подострый склерозирующий панэнцефалит или множественный склероз (В. Д. Тимаков, В. А. Зуев, 1977).

Врожденная краснуха способствует разнообразным порокам развития плода вследствие внутриутробной персистенции ее вируса. Наряду с характерным синдромом — глухота, пороки сердца, катаракта — при врожденной краснухе наблюдаются сонливость или возбудимость, гиперкинезы, судороги, параличи, снижение интеллекта. Нервно-психические расстройства чаще возникают при заражении вирусом краснухи на 3—11-й неделе эмбриогенеза, то есть во время детерминации закладки) головного мозга (О. Г. Анджапаридзе, Г. И. Черновский, 1975). При этом у матери заболевание может протекать бессимптомно. Учитывая высокую контагиозность вируса краснухи и возможность длительного носительства его как у взрослых, так и у детей, детей с врожденными психическими заболеваниями, вызванными краснухой, необходимо изолировать и проводить соответствующие эпидемиологические мероприятия.

Хроническая нейроинтоксикация вызывает также со-

вершенно отличный от острых нейротоксикаций и при ближженный к эндогенным заболеваниям патологический процесс. Хроническая инфекция тесно переплетается с хронической интоксикацией, когда продукты распада нервных клеток становятся чужеродными для организма антигенами. Большие дозы мозговых антигенов как факторы, вызывающие интоксикацию и при кратковременном их воздействии, усиленном адьювантом, вызывают в экспериментах на животных аллергический демиелинизирующий энцефаломиелит (Г. И. Вилков, 1974; Ю. Н. Жаботинский, В. И. Иоффе, 1975; Waksaman, 1962—1974, и др.).

Хроническая и длительная сенсибилизация мозговыми антигенами, как показали В. Е. Цивилько (1972), А. С. Семенов (1974—1982), П. Б. Казакова и соавт. (1980), Г. Ф. Конокотина (1983) и другие приводит к такому повреждению центральной нервной системы у беременных животных и их потомства, в котором воспалительные изменения могут отступать на задний план, уступая место явлениям энцефалопатии с тенденциями к аутохтонному прогрессивному течению в тесной связи с нейроиммунными процессами. В этом случае хроническое воздействие экзогенного фактора моделирует эндогенное заболевание головного мозга с процессуальным течением.

Таким образом, активно и латентно протекающие острые инфекции матери могут оказать существенное воздействие на потомство как непосредственным влиянием патогенного фактора, так и вызванными им аутоиммунными процессами, причем персистировавшие, латентные и хронические инфекции и аутоиммунные процессы выступают как сопряженные звенья патогенеза врожденных нервно-психических заболеваний.

#### ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТЕРИ НА ПОТОМСТВО И ЕГО НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

К числу малоизученных относится вопрос о взаимоотношениях эндокринных заболеваний и беременности. С. М. Беккер (1975) подчеркивал, что патология щитовидной железы отличается разнообразием и каждая клиническая форма по-разному влияет на внутриутробный плод. При диффузном нетоксическом зобе беременной у плода отмечается лишь некоторое напряжение его адап-

тационных механизмов. Относительно благоприятно для плода и заболевание матери эндемическим зобом, хотя при этом поражении из поколения в поколение может развиваться эндемический кретинизм (О. В. Николаев, 1966). Значительную угрозу для внутриутробного плода и родившегося ребенка представляет диффузный токсический зоб нелеченных беременных женщин, больных тиреотоксикозом (Е. Н. Космарская, 1978—1980).

О. Н. Орлова (1967) обнаружила у 42 из 75 детей, родившихся от матерей с этим заболеванием, те или иные нарушения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, эндокринной, половой и костно-мышечной.

При гипотиреозе и крайней степени его—микседеме беременность наблюдается редко. При этом нередко она осложняется выкидышем, повышенной мертворождаемостью, а у родившихся детей наблюдаются различные дефекты физического и умственного развития, вплоть до кретинизма (Н. Г. Цариковская, 1964). Ikezsen (1959) указывает на возможность кретинизма и микседемы у потомства матерей, страдающих гипотиреозом, в связи с гипофункцией щитовидной железы у ребенка после рождения.

Влияние патологии щитовидной железы на развитие плода изучали Б. Н. Клоsovский, Е. Н. Космарская и их сотрудники (1964—1979) и др.

Тяжелые поражения могут развиваться у новорожденных, родившихся от матерей, больных сахарным диабетом, распространенность которого увеличивается. По сводным литературным данным (Е. П. Романова, 1963), при сахарном диабете беременность часто сопровождается поздним токсикозом (11—53%) и пороками развития плода (6—8%). Ю. И. Барашнев (1961—1971) отмечает у детей, родившихся от женщин, страдавших диабетом, отставание в умственном развитии.

С. М. Беккер, подводя итог исследованиям в этой области, отмечает, что дети, рожденные от матерей, страдающих диабетом, будучи крупными и даже гигантскими, в анатомо-функциональном отношении далеко не всегда полноценны. Большинство их рождается в асфиксии с более или менее тяжелыми симптомами родовой черепно-мозговой травмы. В дальнейшем возможно развитие таких заболеваний нервной системы, как детский церебральный паралич, олигофрения, микроцефалия и т. д. У них наблюдаются меньшая масса мозга, большая,



чем обычно масса печени, селезенки, сердца, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, отставание в степени зрелости скелета, нарушение водно-солевого обмена, гипертрофия островков Лангерганса, увеличение щитовидной и околотщитовидной желез, недоразвитие надпочечников. Перинатальная смертность наблюдается в 15—35% случаев.

Среди больных шизофренией и олигофренией, по данным М. Блейлера (1927), диабет наблюдается реже, чем среди остального населения. Среди всех больных, находящихся в психиатрическом стационаре, диабет был обнаружен им у 0,9% больных, среди больных с церебральным атеросклерозом — у 22%, шизофренией — у 0,7%. Напротив, при маниакально-депрессивном психозе диабет наблюдается довольно часто, возможно, в связи с тем, что это заболевание чаще встречается у лиц с пикнической конституцией, циклоидными чертами характера и склонностью к ожирению. Вполне возможно, что в настоящее время эти взаимосвязи могут изменяться, так как шизофрения под влиянием лечения и других малоизученных факторов нередко приобретает циклоидные черты, приближающие ее к маниакально-депрессивному психозу (С. Г. Жислин и др.).

У больных шизофренией аминазинотерапия нередко вызывает нарушения углеводного обмена, напоминающие диабет высоким подъемом содержания сахара в крови, который, однако, нормализуется при отмене препарата (Е. Б. Твердова, 1958).

По-видимому, массовое внедрение психотропных препаратов вносит новые коррективы в общепринятые представления о формах взаимоотношения обменно-эндокринных и психотических проявлений. Поэтому весьма вероятно, что изменившийся тип течения шизофрении в сторону известного сближения ее с маниакально-депрессивным психозом обусловлен не только клиническими, психопатологическими, но и соматобиологическими сдвигами в связи с новыми экологическими, в том числе терапевтическими факторами. Если так, то потомство женщин, больных шизофренией, с большей вероятностью может оказаться под патогенным влиянием эндокринных сдвигов у матери, особенно в связи с нарушением углеводного обмена. Его патобиологической базой, с одной стороны, могут выступать дефекты инсулинового нейроэндокринного аппарата, ранее в большей степени присущие циклоидной конституции и маниакально-депрессив-

ному психозу, с другой — патологии адренергических субстанций. Дефектность последних показана при изучении шизофрении на уровне как функций коры надпочечников, так и нейрофизиологической и психической регуляции при регистрации реакций ретикулярной формации и других отделов центральной нервной системы на фармакологические и психогенные раздражения (Е. В. Маслов, 1949; Г. В. Морозов, 1966; И. Н. Анохина, 1979; Э. К. Костандов, 1979).

Врожденная эндокринная патология может, видимо, отражаться не только на биологических, но и на психических свойствах личности, нередко не достигающих психотического уровня, но проявляющихся в форме тех или других отклонений психического развития.

Б. Н. Косовский и Е. Н. Космарская (1965) обнаружили важную биологическую и патобиологическую закономерность: поражение тех или иных систем или органов матери влечет за собой функциональные или морфофункциональные нарушения одноименных органов и систем плода. Эта проблема освещалась также в работах М. Ф. Яиковой (1965), Ю. И. Барашнева (1966) и др. Было установлено, что при заболевании того или иного органа внутренней секреции у матери дефицит соответствующего гормона вызывает недоразвитие одноименных эндокринных систем плода или гормональный дефицит, или же, наконец, плод покрывает гормональный дефицит за счет ускоренного развития эндокринных желез.

Гуморальная взаимозависимость органов матери и плода экспериментально изучалась с 60-х годов О. Е. Вязовым и его учениками. В их работах показано, что эта зависимость сохраняется и для тех органов, которые не обладают эндокринными свойствами. Так, удаление легкого у беременных крыс приводило к увеличению массы легких у их плодов на 31% в связи с их ускоренным ростом, однако дифференцировка их тканей запаздывала. Подобные закономерности были получены также при повреждении почек (Р. Ф. Аверкина, 1978) и других органов матери. Даже при отсутствии морфологических изменений в материнском организме в этих случаях возникает врожденное предрасположение к заболеванию соответствующих органов у потомства.

Поскольку принцип передачи органической патологии носит цепной характер и дефект того или иного органа в период беременности передается потомству, обнаруживается цепная реакция, лежащая в основе роста заболе-

ваемости в популяции последующих поколений. У потомства самок-крыс с удаленным во время беременности легким была снижена устойчивость к гипоксии (О. Е. Вязов, М. Ш. Вербицкий, 1980), при повреждении почек у беременных мышей рождалось потомство с почечной недостаточностью.

Лейколимфопения, вызванная введением беременным крысам антилимфоцитарной сыворотки, приводила у потомства как бы к «иммунологической резекции» лимфоидной ткани, что проявлялось у них лимфопенией, лейкоцитозом и снижением устойчивости к вирусной и бактериальной инфекциям.

Экспериментальные исследования показали, что в основе связи между заболеваниями одноименных органов матери и плода лежат гуморальные механизмы, к которым относятся продукты деструкции клеток, обладающих органоспецифическим стимулирующим или тормозящим влиянием на развитие соответствующих органов у потомства (О. Е. Вязов, 1967; Р. Ф. Аверкина, 1978, и др.). Можно предполагать, что в основе этого влияния пораженного органа матери на развитие соответствующего органа у потомства лежит аутоиммунный механизм. Однако решение этого вопроса прежде всего требует ответа на вопрос о возможности формирования иммунного ответа у плода.

#### **ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАТЕРИ И ПЛОДА**

Иммунологические механизмы взаимодействия матери и плода в значительной степени обусловлены эволюцией иммунитета, ходом трансплацентарного обмена между антигенами и антителами (М. А. Петров-Маслаков, 1969—1972). Многие особенности развития центральной нервной системы, ее реактивности в постнатальном периоде являются следствием внутриутробных иммуногенных процессов, нередко оставляющих длительный след своего воздействия. Клиника последствий и пролонгации этого воздействия на нервно-психическое развитие ребенка далеко не изучена и представлена лишь в работах отдельных исследователей.

Активное изучение значения нормального развития иммунных отношений мать — плод началось лишь после того, как были установлены возможность перехода материнских антител через плаценту и наличие уже у эм-

бриона и плода всех проявлений деятельности формирующейся иммунокомпетентной системы.

Так, сериями экспериментальных работ было показано, что при нормальной беременности через плаценту могут проходить иммуноглобулины класса IgG. Эти иммуноглобулины являются показателями пассивного иммунитета. Они синтезируются в организме матери в ответ на ту или иную инфекцию, и титр их в крови плода в связи с возможностью их кумуляции может превышать титр в крови матери.

Независимо от наличия острых инфекций уровень IgG у плода к 20-й неделе составляет 10% от его количества у матери, а к 36-й неделе содержание IgG у матери и плода, как правило, одинаково (А. М. Литвинова и др., 1979). О возможности перехода через плацентарный барьер различного типа материнских антител и антигенов свидетельствует ряд исследований (Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев, 1974; А. Б. Орлов, В. Г. Попов, 1975). В настоящее время установлена возможность синтеза IgM в крови плода (Д. В. Стефани, 1972; А. В. Чебуркин, 1972; З. М. Михайлова, Г. П. Михеева, 1974; Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев, 1977; Stern, 1972, и др.).

В ходе филогенеза развития защитных свойств организма способность к фагоцитозу проявляется микро- и макрофагами, а также может стимулироваться специальными антителами — опсонинами. Позже развиваются аутоиммунные реакции. Еще позднее появляются анафилактические аутоиммунные реакции с макромолекулярными антителами 19 S (молекулярный вес 1 млн), затем с микромолекулярными антителами 7 S (молекулярный вес 150 000—160 000). Некоторые антигены вызывают образование только антител 19 S (Gunther, 1966). Эти данные дополняются сведениями о возможности увеличения содержания IgG, то есть иммуноглобулинов 7 S у плода, в то время как белки меньших размеров (альбумин, трансферин) с равной по размеру молекулой ( $\gamma$ -7 S) и с большей молекулой ( $\gamma$ -19 S) не проходят через плаценту. Это свидетельствует об избирательной активности плаценты в отношении проницаемости для маломолекулярных белков (Gupta, Reed, 1968).

Вместе с тем эти данные позволяют провести биохимическую идентификацию антител у новорожденных. Так, в тех случаях, когда антитела в материнской крови являлись преимущественно макроглобулинами, в крови

пуговины они не обнаруживались. Если же антитела в крови матери относились к классу 7 S, уровень антител в крови пуповины плода совпадал с материнским. Это позволяет предполагать, что нередко установленное нами совпадение качества и интенсивности выявляемых нейроиммунных реакций в крови у роженицы и новорожденного можно трактовать как динамику IgG, то есть микроглобулинов, относящихся к классу 7 S, в отношении которых плацентарный барьер легче проходит. Избирательный переход подклассов IgG от матери к плоду показан также в ряде других исследований.

Получено много данных, противоречащих старым представлениям о том, что внутриутробные иммунологические реакции отсутствуют из-за возрастного недоразвития иммунокомпетентной системы. Доказано, что у эмбриона человека 6 нед первым активным лимфоидным органом является тимус (Adinolfi, Lasso, 1972), формирование которого заканчивается к 20-й неделе (Parigiuk, Nosefeld, 1979). Эмбрион человека может продуцировать антитела IgM, IgG, IgA, IgE. Новорожденные могут интенсивно синтезировать специфические циркулирующие антитела, которые, однако, часто подавляются антигенами, присутствующими в крови новорожденных. У эмбриона человека 15—16 нед отмечается способность осуществлять реакции клеточного иммунитета и несколько позже продуцировать антитела. У эмбриона человека в возрасте 18 нед регистрируется наличие всех компонентов комплемента, продукция лизоцима соответствует уровню взрослого человека. Вместе с тем, по данным Gsorba, Kaval, Iezernzky (1969), отсутствие значительной разницы в концентрации IgG в крови матери и новорожденного, а также способность последнего к продукции IgG только после 2-й недели жизни подтверждают материнское происхождение IgG.

Однако иммунный ответ у плода проявляется в основном на клеточном уровне, хотя морфологически еще не сформирована система В-лимфоцитов и нет плазматических клеток. Предполагается, что синтез иммуноглобулинов в этот период обеспечивается макрофагами (Ю. Е. Вельтишев, Е. К. Баладина, 1975). Иммунологическая способность плода и новорожденного развивается в процессе и под влиянием «иммунного ответа» (Lood, 1964), а его активность зависит от зрелости иммунокомпетентной системы плода, дозы антигена, кратности его поступления (Л. М. Фонталин, 1967).

Как показали исследования титров антител к 10 вирусным антигенам, стрептолизину 0 и стафилолизину в крови беременных женщин и их плодов (Toivanen, Mäntylä, Hirvonen, 1968), соотношение титров антител в крови матери и плода неодинаково для разных антигенов, причем для 7 из 12 типов антител их титр у плода был выше, чем у матери.

Silverstein (1964) установил ступенчатое развитие иммунологической реактивности в онтогенезе. Автор выдвигает следующие положения:

— у зародышей некоторых видов животных иммунологическая реактивность возникает в том случае, если животные стимулированы антигеном;

— иммунологическая компетентность зародышей появляется не сразу ко всем антигенам. На одни из антигенов зародыш дает специфическую реакцию в ранние стадии развития, на другие — позже и на некоторые — через несколько дней после рождения. Приобретение иммунологической компетентности обеспечивает зародышу эффективный механизм защиты.

Плод рассматривается как своеобразный гомотрансплантат, который отторгается только через 9 мес. Основной причиной уникальной способности плода длительно выживать в организме матери являются своеобразные свойства трофобласта, который можно рассматривать как защитный иммунологический барьер, хотя еще не вполне ясна роль трофобласта в прохождении через плаценту определенных антигенов и антител (Pirofsky, Bernard, 1966). Плацента человека служит для обмена электролитами и белками между матерью и плодом и вместе с тем для их иммунологической изоляции. Однако эта изоляция не является абсолютной. Вместе с тем в плаценте возможен биосинтез некоторых иммуноглобулинов, а также  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов (Muralty, 1969), что следует учитывать при изучении иммунобиологического конфликта между матерью и плодом.

Противоплацентарные антитела в сыворотке крови здоровых беременных и страдавших токсемиями, а также после свежих абортов некоторыми авторами (Riccioni, Turchett, 1944) не были обнаружены, хотя данные других авторов (Iontanankor, Matagkasomhut, 1972) показывают, что беременные женщины могут быть специфически sensibilizированы антигенами собственной плаценты.

\* Активная роль плаценты в иммунологических реак-



циях матери и плода показана в многочисленных экспериментальных и клинико-лабораторных исследованиях (Gitein et al., 1964; Furukahara, Atsumaso, 1965; All-Abbas, Ichutz, 1966). Очевидно, что при определенных условиях эмбрион и плод подвергаются воздействию иммунологических процессов матери, первичных или вторичных, вызванных беременностью. Этот важный вопрос о роли иммунологического конфликта между матерью и плодом в нарушениях постнатального нервно-психического заболевания рассматривался в наших последних монографиях и других работах (К. А. Семенова, Н. И. Махмудова, 1979; С. Ф. Семенов, К. Н. Назаров, А. П. Чуприков, 1973; В. В. Батманова, 1976, 1983; Г. Ф. Сафина, 1979; В. А. Качан, 1983; Б. Г. Садыков и др., 1983, и др.).

Существенно значимо в этом плане и то, что в определенных условиях плацента оказалась проходимой не только для антител (З. Ф. Васильева, Г. П. Полякова, 1971; В. В. Кузнечикова, 1975; С. И. Аничкова, 1983), что ранее категорически отрицалось. Трансплацентарно проходят Т-лимфоциты, несущие АГ-гистосовместимости HLA для человека. Эти Т-лимфоциты поддерживают взаимную толерантность матери и плода, создавая тем самым возможность вынашивания плода (Л. С. Лозовская и др., 1975).

Л. С. Лозовская (1975) на основании собственных наблюдений и литературных данных пришла к выводу, что иммунизация матери во время беременности или до нее приводит к возникновению соответствующего иммунитета у детей. Этот иммунитет обусловлен не столько антителами, пассивно переданными через плаценту или молоко, сколько врожденной иммунологической памятью плода, новорожденного, ребенка. Происходит миграция материнских клеток с закрепленной иммунологической памятью через плаценту в кровь плода. В дальнейшем такие мигрировавшие клетки памяти либо образуют клоны определенной специфичности, либо передают информацию о синтезе соответствующих антител клеткам лимфоидной системы плода.

Исследования с помощью РТГА титров антител к возбудителю дифтерии, столбняка и коклюша были проведены Levi и соавт. (1969). Оказалось, что у детей в пуповинной крови обнаруживались антитела к ингредиентам вакцины соответственно в 68%, 36% и 49% случаев. При этом иммунный ответ к вакцине был выше

у детей, у которых в крови пуповины выявлялись материнские антитела. Авторы считают, что материнские антитела способны увеличивать иммунный ответ детей к коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцине.

Усиление выработки антител у потомства под влиянием антигенной стимуляции наблюдали также Gill, King (1971) в условиях эксперимента у иммунизированных крыс. Авторы показали значение генетических факторов и окружающих условий в наследовании опыта иммунного ответа.

Восьма существенные данные о влиянии антигенной стимуляции беременных на потомство приводятся в экспериментальных иммуноморфологических исследованиях. Антигенная стимуляция туберкулином беременных мышей вызывает ускоренное морфологическое созревание лимфатических узлов у новорожденных мышат и развитие у них реакции гиперчувствительности замедленного типа. Положительные кожные пробы, клеточная пролиферация и трансформация в паракортикальных зонах лимфатических узлов наблюдались в 3-недельном возрасте у подопытных мышат и в 5-недельном у контрольных, иммунизированных после рождения. Эти данные могут объяснить факты ранней положительной туберкулиновой кожной реакции у детей, родившихся от иммунизированных во время беременности матерей (Krüger et al., 1971). Подобные врожденные реакции замедленного типа, по всей вероятности, возможны и в отношении других антигенов, в том числе нейроантигенов.

Воздействие патогенного фактора оказывает различный эффект в зависимости от времени поражения эмбриона и качества действующего фактора. Так, Silverstein (1972) показал, что созревание иммунологической компетенции происходит в разное время в онтогенезе у различных видов животных, а у одного и того же вида — в разное время относительно различных антигенов. Особенно большое значение имеет то обстоятельство, что целый ряд вирусов вызывает заболевания у эмбрионов только до развития у них иммунологической компетенции. Наоборот, некоторые инфекционные заболевания, в том числе лимфоцитарный хориоменингит у мышей и сифилис у человека, возникают у эмбрионов только в тот период их развития, когда имеются признаки созревания иммунокомпетентной системы. Известно также, что такие врожденные заболевания, как краснуха у человека и

бруцеллез у овец, протекают различно в зависимости от того, когда происходит инфицирование эмбриона — до или после созревания иммунокомпетентной системы. По мнению автора, внутриутробное формирование иммунологической толерантности играет существенную роль в развитии ряда врожденных инфекционных заболеваний.

Все сказанное свидетельствует о возможности повреждения зародыша и плода при различных инфекционных и токсических заболеваниях матери, причем определенную роль играет проницаемость плацентарного барьера для некоторых антигенов и носителей иммунных свойств — гаммаглобулинов, то есть для специфических антител.

Возможность нарушения внутриутробного развития плода и новорожденного в условиях сенсibilизации матери мозговыми антигенами была показана нами и сотрудниками в серии экспериментов на животных, о чем будет подробно описано далее. Произведенное в этих условиях потомство отличается уродствами развития и другими явлениями дизонтогенеза. При специальных исследованиях у них обнаруживаются биохимические сдвиги, функциональные нарушения деятельности центральной нервной системы, повышенная судорожная готовность, нарушения локомоции. Ivaskova, Hronkova, Ivanyi (1967) при исследовании 908 сывороток крови женщин на 2—6-м месяце беременности нашли лейкоагглютинины и фетотоксины в 22% сывороток. Авторы полагают, что антитела могут явиться этиологическим фактором некоторых форм патологии беременности, так как в 55% наблюдались привычный выкидыш, мертворождение, монголоидизм и др. В некоторых случаях эти антитела, очевидно, безвредны, так как, несмотря на высокий титр антилейкоцитарных антител, беременность может протекать нормально.

Примечательны данные, которые приводят Newman и соавт. (1971). Из 262 пациентов, госпитализированных в Центре для больных с задержкой психического развития различной этиологии, у 10% был обнаружен с помощью реакции связывания комплемента (РСК) так называемый австралийский антиген. Положительная РСК наблюдалась у 34.1% из 130 больных с синдромом Дауна. Учитывая, что задержка психического развития обычно рассматривается вне его биологических корреляций, существенно подчеркнуть, что австралийский антиген, присущий, по-видимому, только нормальному внутриутробному раз-

витию плода задерживается после рождения в случаях патологии.

В настоящее время подтверждены экспериментальные данные Р. Medawar (1948, 1958) и других о толерантности новорожденных к антигенам, с которыми у них был контакт в период внутриутробного развития или сразу после рождения. В этих случаях чужеродный антиген признается организмом как «свой» и не вызывает реакции, характерной для внедрения чужеродных агентов.

#### ВЛИЯНИЕ ВНУТРИУТРОБНОГО НЕЙРОИММУННОГО КОНФЛИКТА НА ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Существенное значение в изучении патогенеза нервно-психических заболеваний имеет нейроиммунный конфликт между матерью и плодом, впервые описанный С.Ф. Семеновым (1968), К. А. Семеновой (1968), Н. Т. Зубцовой (1968).

Знание механизмов патологии развития и их роли в постнатальной патологии мозга весьма перспективно в целях профилактики нервно-психических заболеваний. Это очевидно на примере изучения иммунного конфликта по резус-фактору (Л. С. Волкова, 1964—1978; З. Ф. Васильева, 1972—1978, 1983, и др.).

Внутриутробное влияние иммунологических факторов на постнатальное развитие потомства проявляется в трех направлениях. С одной стороны, могут возникнуть различного рода энцефалопатии, а затем резидуальные или хронические органические поражения центральной нервной системы, задержки нервно-психического развития. К этой же группе патологии мы относим некоторые формы психопатии, психопатоподобные синдромы и склонность к патологическому, например, инфантильному развитию личности, изначальная предрасположенность к которым биологически обусловлена.

В результате внутриутробных иммунологических реакций матери и плода может измениться нейрофизиологическая и иммунологическая реактивность, выступающая в части случаев как предрасположенность к определенному заболеванию или как состояние предболезни, например, эпилепсии или шизофрении. Активизация иммунного процесса в одних случаях, видимо, играет защитно-приспособительную роль, в частности, в начале

развития аутоиммунных сдвигов в патогенезе многих церебральных заболеваний, в других — патогенную, в частности, при затяжных и прогрессивных формах нервно-психических заболеваний. И, наконец, в этих условиях, по-видимому, могут возникать ранние постнатальные процессуальные заболевания центральной нервной системы, в частности шизофрения, эпилепсия и нейроиммуноаллергические процессы, выступающие не только в патогенезе эндогенных психозов, но в этиологии некоторых клинических вариантов церебральных параличей и других врожденных процессуальных мозговых заболеваний.

*Моделирование врожденной патологии  
головного мозга на основе нейроиммунного  
конфликта*

Существенным методом изучения патогенеза болезненного процесса является его моделирование. Одним из важных требований к биологическим моделям заболеваний человека считается максимальное приближение их к естественным проявлениям и условиям развития болезни подлежащей изучению. Исходными теоретическими предпосылками моделирования врожденных нейроиммунных заболеваний явился установленный как у человека, так и у животных факт трансплацентарного перехода из крови матери в кровь плода антитоксинов, комплемент-связывающих антител и антигенов (В. А. Юрьевич, С. А. Рабинович, Г. П. Ятель, 1978).

В этих условиях следует прежде всего учитывать возможность проникновения в циркуляцию плода антигенов тканей «забарьерных» органов. Антигены «забарьерных» органов, к которым в норме не имеют доступ иммунокомпетентные клетки, в случае нарушения барьера обладают наибольшей возможностью вызывать аутоиммунные процессы (С. С. Райцина, 1970). К таким потенциальным очагом аутоагрессии относится головной мозг, чужеродность которого для организма связана с его ранним обособлением от иммуногенетических систем организма в процессе эмбриогенеза (за исключением некоторых глубинных структур). Этим обуславливаются его высокие органоспецифические свойства (С. Ф. Семенов, Н. Н. Попова, 1969; Г. М. Бурбаев, 1970, и др.). Это характерно и для других «забарьерных» органов — хрусталика глаза, семенника, щитовидной железы.

Нарушение гематоэнцефалического барьера у плода

и новорожденного, судя по экспериментальным данным, может начинаться с сенсibilизации организма антигенами, что первоначально вызывает поражение сосудистой стенки, а затем способствует проникновению антител к мозгу и нервной ткани (С. Ф. Семенов, М. Н. Летникова, 1972; Н. А. Трекова, 1983). При нарушении проницаемости сосудистой стенки и плацентарного барьера в результате воздействия самых различных причин токсические вещества, образующиеся в организме матери в период беременности, проникают к формирующейся центральной нервной системе плода и нарушают ее развитие. Получены данные о непосредственной связи перинатальных мозговых кровоизлияний с иммунологическими механизмами как в эксперименте (М. Н. Летникова, 1972; А. С. Семенов, 1974, 1983), так и с помощью клинико-иммунологических исследований.

При нарушениях мозгового кровообращения и других повреждениях мозга (у взрослых) его ткань приходит в контакт с иммунным аппаратом (И. В. Ганнушкина, Т. В. Рясина, 1968; И. В. Ганнушкина, 1974—1983; Е. П. Семенова и др., 1970—1983; Е. И. Гусев и др., 1973; Г. А. Акимов и др., 1983), что приводит к возникновению патологических иммунных реакций, без учета которых в настоящее время невозможно обсуждать регуляцию нарушенных функций мозга, возникающих вследствие самых различных причин.

При этом следует учесть и возможность повреждающего действия мозговых антигенов матери на ткань мозга плода, тем более, что хронологически отмечается первичное появление мозговых антигенов и вторичное — индуцированных ими противомозговых антител, как это наблюдалось у женщин с послеродовым психозом (Е. К. Пашутова, 1979), у больных периодической шизофренией (В. С. Глебов, 1972).

Эти наблюдения несколько противоречат общепринятому представлению о первичной аутоагрессии противомозговых антител на основе «запрещенных клонов» согласно гипотезе Бернета. Учитывая все эти обстоятельства, мы (С. Ф. Семенов, М. Г. Летникова, 1968—1976) изучали потомство крыс, иммунизированных гомологичным мозгом, который вводился внутривентриально по 1,0 в виде суспензии, приготовленной на физиологическом растворе.

Известно (Г. А. Шмидт, 1951, 1953), что у крыс внутриутробный, антенатальный период развития продол-



жается 21—22 дня и делится на три периода: зародышевый, или предимплантационный (1—7 день), предплодный, или эмбриональный (6—15 день), и плодный (16—22 дня). Исходя из этого иммунизация проводилась в эмбриональном периоде с 8 по 14-й день беременности, когда осуществляются главные этапы морфогенеза нервной системы, и во второй, плодный период беременности — с 15 по 21—22-й день беременности, когда завершаются основные морфологические процессы и продолжается дифференцировка нервных элементов в спинном и головном мозге.

В каждой группе иммунизации подвергалось по 14 крыс, от которых получено соответственно 106 крысят от самок 1-й группы и 120 крысят от самок 2-й группы. Кроме того, изучались 75 крысят контрольной группы, рожденных от 7 самок, не подвергавшихся иммунизации.

В отличие от контрольной группы, где все потомство было жизнеспособным, в 1-й группе было 9 мертворожденных крысят, во 2-й—10. У этих мертвых плодов была отмечена задержка в росте и развитии (масса их 3,5—3,9 г), у 2 отмечалось ускоренное развитие — каждый весил по 7 г. При патологоанатомическом вскрытии мертворожденных крысят со стороны печени, почек, слизистой кишечника и желудка видимых изменений не обнаруживалось, однако легкие были гиперемированы. В мозговых оболочках и в подлежащей мозговой ткани выявлялись кровоизлияния, гиперемия, а в полостях сердца и в околосердечной сумке — кровяные сгустки. Аналогичные изменения были отмечены В. К. Хорошко (1912) во внутренних органах у животных при введении им эндотоксинов, то есть мозговых антигенов.

Около 30% крысят, родившихся в обеих группах, отличались пониженной жизнеспособностью, слабостью, вялостью. Для сохранения жизни их приходилось согревать, создавать специальный охранительный режим. У новорожденных крысят отмечались различные уродства, параличи конечностей, нарушение оволосения и т. д. Характерно, что некоторые самки поедали своих детенышей сразу же после их рождения, что обычно они делают с больным и неполноценным потомством (М. И. Летникова, 1974).

У потомства сенсibilизированных крыс в обеих группах достоверно чаще, чем в контрольной, повышалась судорожная готовность по отношению к звуковым и фармакологическим (коразол) раздражителям. Так, у 11

из 76 крысят 1-й группы на 50-й день жизни двухминутная экспозиция звукового раздражителя вызвала эпилептиформный припадок с клонико-тоническими судорогами, у 17 — сильное двигательное возбуждение с последующей фазой обездвиженности. У 16 из 33 крысят 2-й группы в этих условиях отмечался судорожный приступ и у 16 — двигательное возбуждение.

Таким образом, при sensibilизации самок во втором периоде беременности почти у всего приплода (у 30 из 33) наблюдалась повышенная судорожная готовность. Судороги отмечались у 28 из 76 крысят самок, sensibilизированных в 1-м периоде беременности и у 6 из 48 в контрольной группе, из них у 3 были судорожные припадки, у 3 — двигательное возбуждение.

Аналогичные данные получены при введении коразола потомкам sensibilизированных самок (10 мг на 100 г массы животного). Эпилептический приступ отмечался у 21 из 45 крысят. У всех 23 крысят, рожденных от самок, sensibilизированных во 2-й половине беременности, наблюдались судорожные припадки. Судороги были менее чем у половины (у 8 из 22) крысят, рожденных от самок, sensibilизированных в 1-й половине беременности и у 4 контрольных крысят.

Более тяжелое течение припадков наблюдалось у крысят опытной группы. Припадок у них возникал в более ранние сроки после введения коразола и вызывал более тяжелые последствия. Так, у 24 из 45 крысят повторно наблюдались припадки, из них более половины погибло. В контрольной группе погибло лишь 9 из 34 крысят.

А. С. Семеновым (1983) было изучено перинатальное развитие потомства в условиях sensibilизации организма матери в период беременности не комплексом мозговых антигенов, а с гомологичными антигенами продолговатого мозга, коры и целого мозга.

Антигены вводились крысам за неделю до спаривания, на 8—12-й, 15—18-й день беременности. Условно эти сроки далее называются I, II, III периоды. Обоснованием служили те же положения, что и в экспериментах С. Ф. Семенова и М. Н. Летниковой. Водно-солевой раствор этих антигенов вводился внутривентрально из расчета 1 мл 20% раствора на 200 г массы животного.

Наблюдение за развитием потомства самок, которым вводились эти антигены, показало, что не только дозы, принадлежность антигена к тем или другим отделам

мозга, но и сроки иммунизации беременного животного оказывали весьма существенное влияние на проявление того или иного тератогенного эффекта и особенности антителогенеза у потомства.

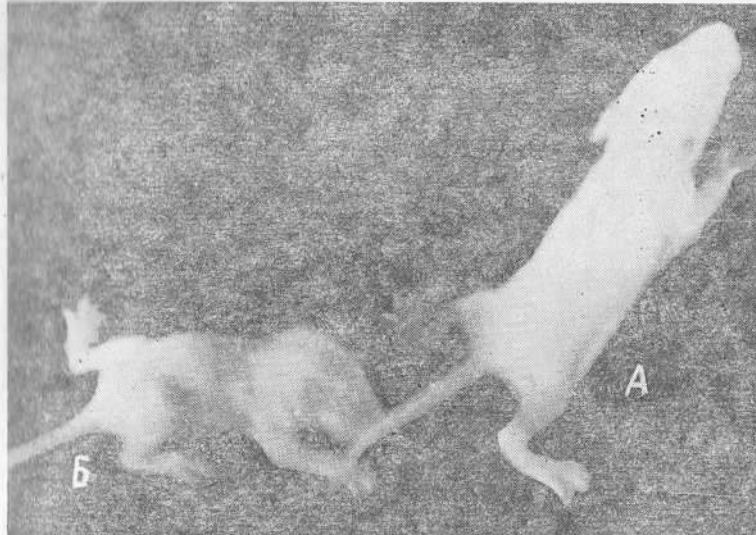
Так, при иммунизации 17 крыс в I периоде независимо от вида используемого для иммунизации антигена тератогенный эффект у потомства практически не наблюдался (у 4%). Отмечалось лишь снижение численности потомства в каждом помете (всего 17 пометов) до 7—8 вместо 9—12 у контрольных. Антитела к мозгу не выявлялись. Иммунизация 30 самок во II периоде приводила к появлению ряда признаков патологии внутриутробного развития потомства (всего получено 170 крысят), заметных уже при визуальном осмотре (табл. 2). Антитела к

Таблица 2  
Двигательное развитие у трехнедельного потомства иммунизированных самок

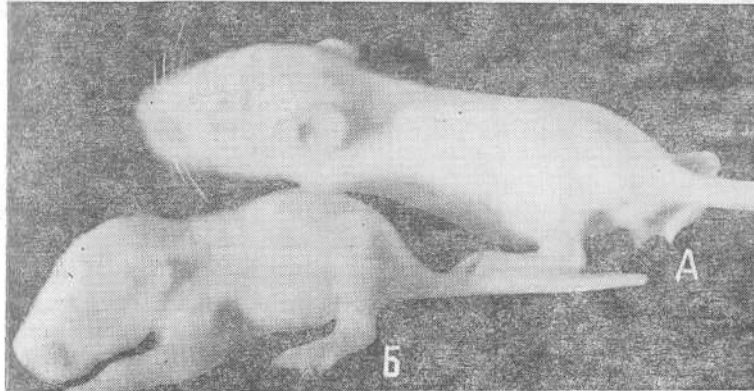
Период беременности	Антигены	Число особей потомства	Нарушение		Асимметрия черепа	Нарушение координации движений	Парезы
			массы	роста			
I	Продолговатого мозга	64	28 (44)	26 (40)	28 (44)	29 (45)	23 (38)
	Целого мозга	50	26 (52)	22 (44)	18 (38)	20 (40)	21 (42)
	Коры	56	12 (19)	—	4 (2)	7 (13)	4 (7)
II	Продолговатого мозга	20	14 (70)	13 (65)	11 (58)	17 (85)	3 (9)
	Целого мозга	24	16 (67)	16 (67)	11 (48)	16 (67)	15 (75)
	Коры	32	13 (65)	12 (38)	3 (9)	8 (25)	13 (54)

мозгу обнаруживались с наибольшей частотой и интенсивностью у потомства самок, иммунизированных антигенами продолговатого мозга. У них же был наиболее выражен тератогенный эффект. Антитела выявлялись в низких титрах — 1:20; 1:40, реже 1:80. Антителообразование у ряда потомства снижалось к 3 мес жизни.

Данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют об

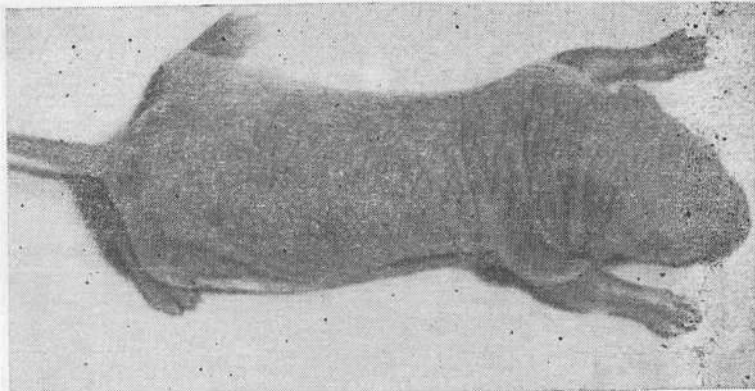


*Рис. 1.* Крысята (6 дней) из помета здоровой интактной самки (А) и самки сенсibilизированной антигеном из тканей продолговатого мозга во II периоде беременности (Б).

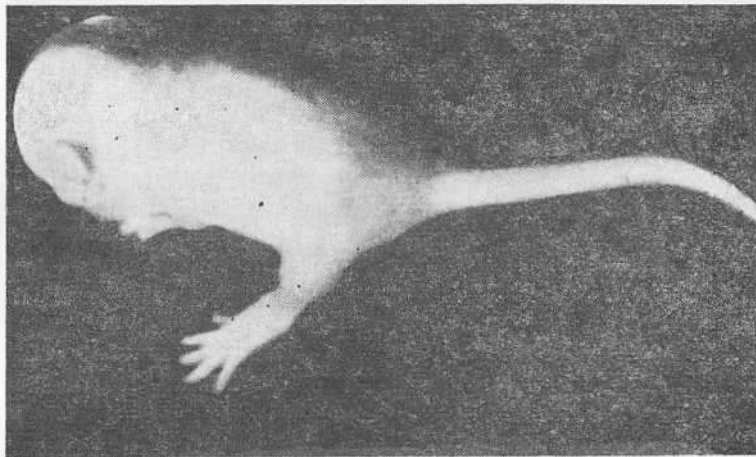


*Рис. 2.* Двигательная активность крысят (6 дней) из помета здоровой самки (А) и самки, сенсibilизированной антигенами из тканей продолговатого мозга (Б) во II периоде беременности.

усилении тератогенного эффекта от вводимых самкам антигенов в конце беременности. У крысят, родившихся от самок, которым мозговые антигены вводились в III



*Рис. 3.* Парезы конечностей и гипотрофия у крысят (4 дня) из помета самки, sensibilizированной антигенами из тканей целого мозга в III периоде беременности.



*Рис. 4.* Парезы задних конечностей у крысят (7 дней) из помета самки, sensibilizированной антигенами из тканей целого мозга в III периоде беременности.

периоде беременности, чаще наблюдались отклонения от нормы и наиболее активен антителопоэз (рис. 1—4).

Следует отметить, что иммунизация самок в III периоде приводила к гибели большинства потомства еще до рождения. Параличи, парезы, нарушения координации движений у этого потомства были наиболее тяжелы. Максимальный тератогенный эффект вызывала иммуни-

зация антигенами из тканей продолговатого мозга, наименьший — из тканей коры мозга.

Выявление у потомства одного—трех дней жизни антител к тест-антигенам мозга взрослого животного свидетельствует о том, что их источником была иммунокомпетентная система матери. Проницаемость плаценты для антител резко повышается, начиная со второй половины беременности (Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев, 1977), что и может обусловить проявление их патобиологической активности. К этому же времени, как об этом упоминалось, начинает достаточно активно функционировать (в условиях присутствия мозговых антигенов в циркуляции) иммунокомпетентная система плода, которая может начать и продолжать в дальнейшем выработку антител с учетом «иммунологической памяти».

Следует подчеркнуть, что эта закономерность распространялась и на тест-антиген коры мозга, к которому у потомства здоровых крыс антитела выявлялись значительно реже, чем к остальным тест-антигенам и со слабой интенсивностью реакции. Чаще и интенсивнее обнаруживались антитела к тест-антигенам из продолговатого мозга.

Наибольшая активность антигенов из тканей продолговатого мозга, возможно, связана с тем, что в этом отделе проходят все пути от головного мозга к спинному и от спинного мозга к головному. Здесь, следовательно, сконцентрировано большое количество миеллина, сосредоточенного в оболочках осевых цилиндров. Многие авторы (А. Н. Вилкова, 1972—1974; Ю. М. Жаботинский, В. И. Иоффе, 1975; Waksman, Adams, 1962, и др.), установили, что миелину присущи энцефалитогенные свойства.

Сопоставление спектра антител у самок крыс и их потомства показало, что в 89% случаев он совпадает или почти совпадает. Однако следует отметить, что в крови потомства могли появляться наряду с теми антителами, которые обнаруживались в циркуляции матери, также антитела к другим применяемым тест-антигенам.

Клинические проявления поражения мозга (парезы, нарушения координации, гипотрофия) к 3 мес жизни у потомства постепенно исчезали, в то время как антитела к мозгу еще продолжали выявляться (позже они не исследовались). Н. И. Пашковский, Г. С. Давидова (1966), Д. А. Марков, Г. В. Абрамчик (1978) и другие обнаруживали антитела в крови животных, клинически выздо-



ровевших после экспериментального аллергического энцефалита (ЭАЭ). Гистологическими исследованиями в этот период обнаружено наличие энцефалопатии, а в некоторых случаях — еще не закончившегося экспериментального аллергического энцефалита.

Значительный тератогенный эффект и наиболее активный органический антителогенез у потомства наблюдался при иммунизации самок (16 самок, 76 крысят), страдавших инфекционным заболеванием (инфекционным ринитом). Гипотрофия, нарушения развития, параличи обнаруживались уже у потомства самок, иммунизированных в I периоде беременности (табл. 3).

Таблица 3

Двигательное развитие у потомства крыс, страдавших инфекционным ринитом

Период беременности	Антигены	Число особей потомства	Нарушение		Асимметрия черепа	Нарушение координации движений	Перезы
			масса	роста			
I	Продолговатого мозга	30	25(83)	19(63)	16(53)	2 (8)	11
	Целого мозга	36	28(78)	21(58)	12(33)	3 (8)	12
	Коры	39	24(62)	17(44)	9(23)	—	12
II	Продолговатого мозга	20	16(80)	16(80)	9(43)	19(95)	95
	Целого мозга	27	19(70)	18(67)	8(74)	20(73)	74
	Коры	29	20(69)	12(41)	3(10)	10(34)	45
III	Продолговатого мозга	16	13(81)	14(88)	5(31)	12(75)	37
	Целого мозга	18	14(78)	14(78)	2(11)	7(38)	11
	Коры	25	13(52)	10(40)	—	4(15)	—

Наличие антител к мозгу и интенсивность реакции связывания комплемента у потомства самок, иммунизированных в I—III периодах со всеми тест-антигенами

значительно выше, чем у пометов здоровых животных.

Обращает внимание то, что к 3 мес жизни количество серопозитивных потомств не только не уменьшалось, как среди потомства здоровых животных, но увеличивалось. Повышалась и интенсивность реакций у потомства животных, иммунизированных антигенами из тканей продолговатого мозга в III периоде беременности. У остальных интенсивность реакции мало изменялась к 3-му месяцу жизни, но ни разу не становилась отрицательной к этому сроку, как у потомства здоровых животных.

Морфологические изменения в мозге потомства инфицированных самок подробно разбираются далее. Отметим лишь то, что они значительно тяжелее, чем у потомства здоровых животных, и могут рассматриваться по аналогии с данными Ю. М. Жаботинского и В. И. Иоффе (1975) как результат неспецифического воспалительного процесса. Работы Н. А. Левковой (1967), Н. И. Кузнецовой и В. Н. Ванга (1960) дали возможность рассматривать антитела как потенциаторы различного рода воздействия на мозг, в том числе и инфекции. Так, Н. А. Левкова, вводя собакам 4 мл церебральной сыворотки пятикратно с промежутками в 3 дня, наблюдала токсические изменения нервной ткани. Проводя такую же иммунизацию при введении разрешающей дозы сыворотки, но в сочетании с внутривенным введением микробных тел зеленоющего стрептококка, автор вызывала тяжелый менингоэнцефалит.

Н. И. Кузнецова (1970) считает, что противомозговые антитела способны изменять проницаемость тканей мозга для вирусной инфекции, проницаемость всех гистогематических барьеров, а также, являясь биологически активными факторами, поверхность клеточных мембран для вирусных инфекций и микробных метаболитов. Эта гипотеза согласуется с многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов (Ю. М. Жаботинский, В. И. Иоффе, 1975; Г. Н. Вилков, 1976; Д. А. Марков, Г. В. Абрамчик, 1978, и др.), свидетельствующих о том, что введение животным мозговых антигенов в сочетании с адьювантом Фрейнда, содержащим среди прочих компонентов ослабленную коклюшную вакцину, вызывает экспериментальный аллергический энцефалит.

Одним из наиболее важных результатов исследований, проведенных А. С. Семеновым, является то, что воспалительный процесс в мозге, протекающий клинически и иммунологически (а также морфологически, как

будет далее показано), может начаться внутриутробно в результате не только непосредственного, но и опосредованного действия на плод через самку и продолжаться постнатально.

О том, что воспалительный процесс обусловлен комплексом инфекции и аутоиммунного процесса, свидетельствует то, что среди потомства 20 контрольных животных, также больных инфекционным ринитом, но не сенсibilизированных мозговыми антигенами во время беременности, не было больных с аналогичными проявлениями поражения мозга.

Существенное значение для нейросенсibilизации матери в период беременности на развитие нервной системы потомства имеет экспериментальное изучение влияния специфических гомологичных антигенов мозга на метаболические сдвиги в центральной нервной системе у беременных животных. Особенно большой интерес в этом плане представляют ферменты лизосом, то есть клеточные органеллы, которые играют важную роль в развитии аутоиммунных реакций. Лизосомы содержат целый ряд протеолитических ферментов (кислые фосфатаза, рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза, А-галактозидаза, катепсин и др.), способных гидролизовать все основные биологические соединения, проявляющие активность при кислых значениях рН. Участвуя в катаболических процессах клетки, лизосомы играют определенную роль в синтезе белка, в процессах деструкции и детоксикации, а также в расщеплении экзогенного материала, поступающего в клетку (De Duv, 1969; Tannen-Tappel, 1969, и др.). Различные повреждающие воздействия могут усилить проницаемость мембран лизосом и способствовать выходу лизосомальных ферментов в клеточную цитоплазму, что может привести к снижению защитных функций клетки и ее аутолизу (И. Я. Учитель, 1970; Weismann, 1965).

Известно, что под влиянием антигенной сенсibilизации усиливается активность кислых гидролаз не только в клетках ретикулоэндотелиальной системы, но и в других органах и тканях, в частности, в клетках центральной нервной системы (И. Я. Учитель, 1970; Т. А. Чурадзе, З. А. Зурабашвили, 1974, и др.). В период беременности в органах и тканях усиливаются синтетические процессы (Л. С. Волкова, 1970), в частности, в клетках нервной системы, состояние которой во многом определяет течение беременности, и в этот же период

происходит также иммунологическая перестройка организма (О. Е. Вязов, 1962; Л. С. Волкова, 1964). Исходя из этих данных, можно предположить, что дополнительное воздействие специфического изоантигена на нервную ткань может привести к активации лизосомальных ферментов в нервной клетке. Реакция этих энзимов может являться одной из определяющих причин в формировании нейроаутоиммунных процессов, влияющих на развитие нервной системы потомства.

Г. Ф. Конокотина (1979, 1980, 1983) изучала в клетках коры головного мозга беременных крыс реакции лизосомальных ферментов — кислой фосфатазы, кислой рибонуклеазы, кислой дезоксирибонуклеазы, возникающих под влиянием изоантигенов мозга. Автор определяла динамику активности лизосомальных ферментов при введении гомологичного мозгового антигена в I—III триместры беременности. В контрольной группе (у небеременных крыс) в течение первых 7 дней отмечалось усиление активности всех трех изучавшихся лизосомальных ферментов, подобно тому как другие авторы наблюдали это в ретикулоэндотелиальной и в центральной нервной системе под влиянием сенсibilизации другими антигенами. У беременных крыс при воздействии изоантигена с 1-го по 7-й день беременности отчетливых сдвигов в активности ферментов не выявлялось, что, по мнению автора, можно объяснить повышенной выработкой и поступлением в кровь кортикостероидных гормонов, которые являются стабилизаторами лизосомальной мембраны (Weisman, 1965), играющей важную роль в активации заключенных в ней кислых гидролаз.

Однако во второй трети беременности с 8-го по 14-й день изосенсibilизация вызывает снижение активности всех лизосомальных ферментов. Этот период беременности совпадает по времени с развитием формообразовательных процессов зародышевой ткани, в частности, с развитием центральной нервной системы плода (П. Г. Светлов, 1959; А. А. Манина, 1964), когда происходит естественная сенсibilизация организма и появляется чувствительность к антигенам зародышевой ткани (О. Е. Вязов, 1962; К. Братанов, М. Банчев, Д. Долотов, 1965). В этих условиях дополнительная антигенная сенсibilизация может вызывать, по мнению Л. С. Волковой (1970), срыв компенсаторных механизмов в регуляции системы мать — плод и привести к различным иммунологи-

ческим конфликтам. Имеются данные, что именно во второй половине беременности резко увеличивается образование антител (Т. В. Митина, Г. Ф. Правенькая, 1971), а по мере нарастания титра антител при антигенной сенсibilизации параллельно снижается активность лизосом в клетках ретикулоэндотелиальной системы (И. Я. Учитель, 1970, и др.).

Г. Ф. Конокотина получила данные, свидетельствующие о том, что с 7-го по 14-й день беременности у сенсibilизированных мозговыми антигенами крыс происходят повышение проницаемости лизосомальных мембран и выход энзимов в плазму, что может привести к аутолизу клетки и развитию нейроаутоиммунных реакций в организме матери и тем самым повлиять на развитие нервной системы плода. Реакция ферментов с 15-го по 21-й день беременности под влиянием сенсibilизации приближается к реакции интактных животных.

В другой модификации экспериментов Г. Ф. Конокотина установила, что изучавшиеся ею гистохимические сдвиги в корковых структурах мозга плода могут быть обнаружены при сенсibilизации самки мозговыми антигенами за 15 дней до наступления беременности. Приведенные клинические и экспериментальные наблюдения подчеркивают важность предупреждения женщин о необходимости избегать беременности вскоре после перенесенных токсических, инфекционных и стрессовых состояний.

Понимание тех изменений обменных процессов в мозге плода, его деятельности в целом, которые возможны под влиянием нейроиммунного конфликта, может дать лишь сопоставление результатов исследований с данными гистологических исследований мозга потомства самок, сенсibilизированных до беременности и в различные ее сроки разными мозговыми антигенами.

Описание морфологических изменений мозга крыс, сенсibilизированных мозговыми антигенами, были представлены в работах В. Е. Цивилько (1972), А. С. Семенова (1981—1983).

При 6-разовом введении крысам гомологичного антигена в дозе 0,5 мл (содержащей 0,166 мг белка) В. Е. Цивилько обнаружила изменения мозгового кровотока в виде ишемии, частичного венозного полнокровия, сужения сосудистого просвета мелких мозговых сосудов. При 24-разовом введении гомологичного антигена в дозе 0,5 мл усиливались интенсивность и распространенность

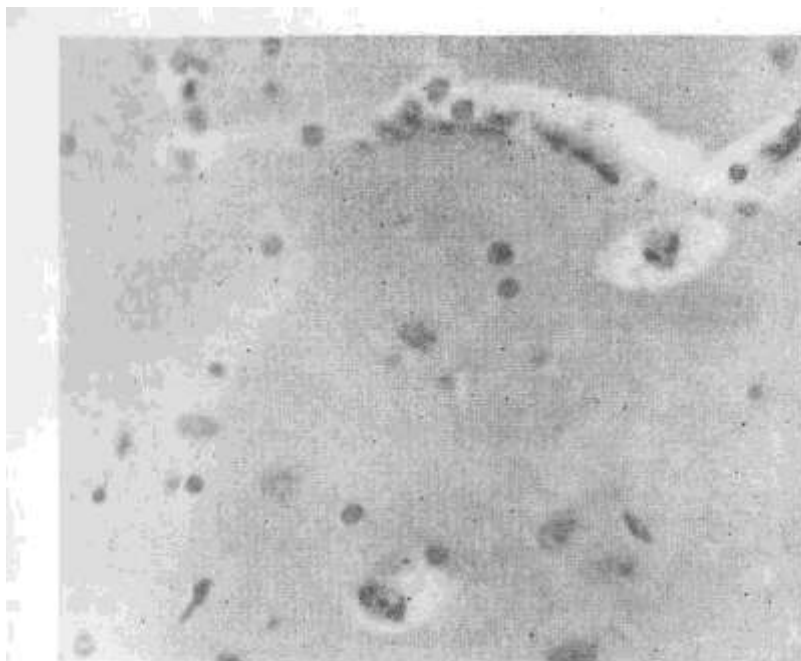


Рис. 5. Периваскулярный и перичеллюлярный отек. Помет самки, sensibilizированной антигенами целого мозга в I периоде беременности. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 250.

хроматолиза и набухание ядер нервных клеток, нарастала дефектность их цитоплазмы и атрофические процессы в ней до степени оголения клеточных ядер. Возникал распространенный цитоллиз, иногда кардиоцитоллиз, что приводило к появлению мелких, диффузно-рассеянных очагов выпадения нервных клеток, сливающихся в более крупные в III, V и реже во II слоях мозговой коры, в зрительном бугре и гипоталамической области. В результате пролиферации микроглии и дистрофических реакций в стенке мозговых сосудов просвет их сужался.

Автор рассматривает все описанные нарушения как результат не только реакции антигена со специфически чувствительными клетками мозга мезенхимного ряда, но и непосредственного контакта антител и антигена в эктодермальных элементах мозга и квалифицирует это состояние как биоаллергическую энцефалопатию.

Сходные изменения были обнаружены А. С. Семеновым и Н. И. Поповой (1974—1983) у потомства здоровых самок крыс, sensibilizированных в различные



сроки беременности гомологичными мозговыми антигенами по вышеописанной методике. Окраска срезов гематоксилин-дефозином по методу Ниссля проводилась обычным способом.

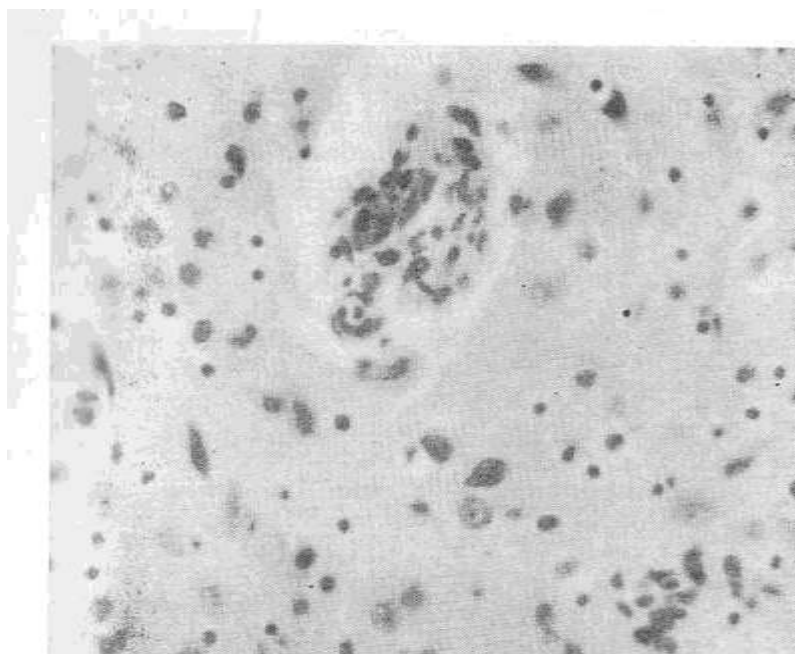
У потомства 3 нед жизни при сенсибилизации самок мозговыми антигенами в первый период беременности можно было отметить в основном изменения со стороны сосудов: периваскулярный отек, некоторое разрыхление сосудистой стенки (рис. 5). Разницы между гистологической картиной у потомства самок, сенсибилизированных антигенами продолговатого мозга, целого мозга и коры не наблюдалось, хотя в первом случае расстройства трофики тканей и координации движений были значительными.

У потомства 3 мес наряду с изменениями сосудов наблюдались и изменения нервных клеток. Периваскулярный отек был более отчетлив в области больших полушарий, на отдельных участках можно было выявить гиалиноз сосудистой стенки. Кое-где, в основном в области больших полушарий, отмечались участки пролиферации клеточных элементов вокруг сосудов. Однако выраженность этой пролиферации была незначительна. Чаще можно было видеть участки сосудистой сети с неизменными стенками сосудов. Частота и тяжесть описываемых изменений была большей у потомства самок, сенсибилизированных антигенами продолговатого и целого мозга.

Изменения тканей мозга у потомства крыс, сенсибилизированных во II периоде беременности, были несколько более выраженными. Наблюдалась более четкое разрыхление мягкой мозговой оболочки, пролиферация в ней клеточных элементов (лимфоциты и частично плазматические клетки), более массивными были явления периваскулярного и перичеллюлярного отека (рис. 6).

Стенки сосудов на значительном протяжении были гомогенизированы, отмечалась отчетливая пролиферация клеточных элементов сосудистых стенок, просвет некоторых сосудов полностью или почти полностью был закрыт (рис. 7).

Периваскулярная инфильтрация лимфоидными клетками, пролиферация клеток эндотелия, расширение мелких и мельчайших церебральных сосудов наряду с явлениями сращения мягкой мозговой оболочки с подлежащими отделами мозга (что обнаружилось в ряде случаев) свидетельствовали о воспалительном характере

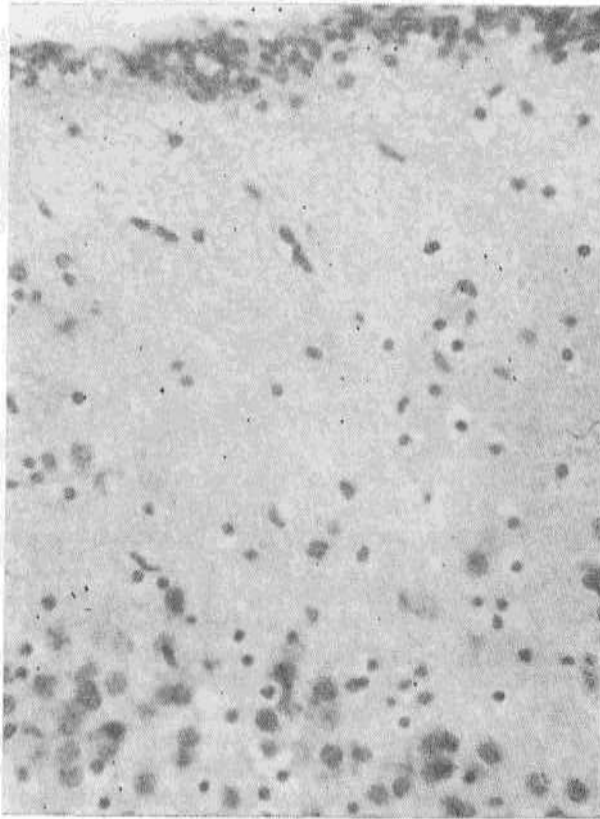


*Рис. 6.* Пролиферация клеточных элементов в мягкой мозговой оболочке стенки сосуда (большие полушария). Периваскулярный отек. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 250.

изменений в тканях мозга. Большая их выраженность была у потомства самок, sensibilizированных антигенами продолговатого и целого мозга во II—III периодах беременности.

Общий характер изменений, обнаруживаемых при гистологическом исследовании мозга потомства здоровых животных, sensibilizированных антигенами мозга, можно определить как токсико-иммуногенную энцефалопатию с выраженным ишемическим компонентом, приводящую к различным по степени тяжести гипоксическим реакциям с элементами неспецифического воспаления. Это согласуется с данными В. Е. Цивилько.

При гистологическом исследовании мозга трехдневного потомства крыс, больных инфекционным ринитом, наблюдались все изменения, которые обнаруживались у потомства здоровых крыс, sensibilizированных во II—III периодах беременности, но по своему характеру они были значительно тяжелее, более частыми и интенсивными были проявления воспалительного процесса. Так, у всех особей потомства крыс, sensibilizированных



*Рис. 7.* Пролиферация клеточных элементов в мягкой мозговой оболочке. Сращение мягкой мозговой оболочки с корой. Помет самки, sensibilizированной во II периоде беременности. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 250.

во II периоде беременности во время инфекционного ринита, обнаружались характерные для воспалительного процесса изменения мягкой мозговой оболочки — ее полнокровие, утолщение, мелкоочаговые скопления лимфоидно-клеточных, реже плазматических клеток и гистиоцитов, оформившиеся арахноидальные бляшки и т. д. (рис. 8).

Наблюдались фиброзное перерождение сосудистых стенок, периваскулярная инфильтрация, преимущественно лимфоидно-клеточная, отек. Изменения сосудов отмечались во всех отделах мозга. Выявлены дистрофи-



Рис. 8. Арахноидальная бляшка. Утолщение мягкой мозговой оболочки, инфильтрация ее клеточными элементами. Помет самки, больной инфекционным ринитом, sensibilizированной антигенами из тканей продолговатого мозга во II периоде беременности. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 255.

ческие изменения нервных клеток, чаще вблизи измененных сосудов, что давало основание предполагать в этих случаях ишемическую природу описываемых изменений. Наблюдалось разрежение ганглиозных клеток в области ствола мозга, в меньшей степени в различных отделах коры больших полушарий (рис. 9).

Тяжесть сосудистой патологии и ее распространенность, наличие массивной периваскулярной инфильтрации и другие признаки свидетельствовали о давности их возникновения.

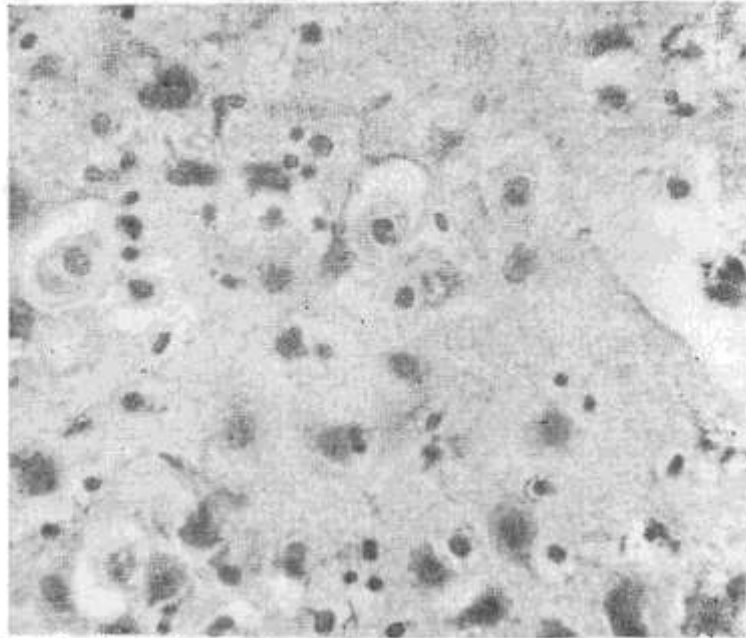
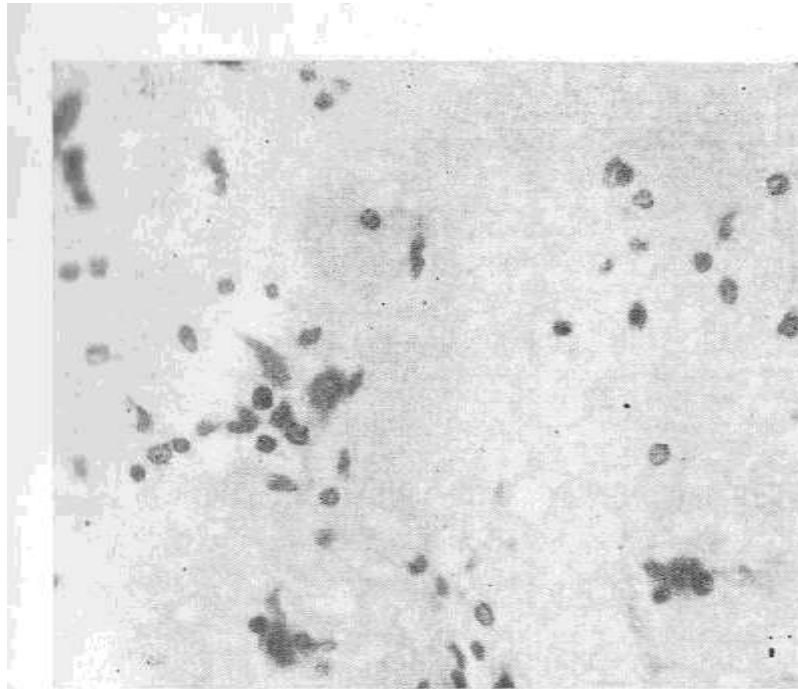


Рис. 9. Дистрофические изменения нервных клеток. Перикаллярный отек. Помет самки, больной инфекционным ринитом, sensibilizированной антигенами из тканей целого мозга во II периоде беременности. Окраска по Нисслю. Ув. 250.

К 3 мес (в основном у потомства крыс, sensibilizированных антигенами продолговатого мозга) в мягкой мозговой оболочке крыс обнаруживалась еще более выраженная интенсивная пролиферация клеточных элементов, типичная для воспалительного процесса. Мягкая мозговая оболочка диффузно утолщена, богата сосудами, стенки которых в свою очередь были утолщены, а сами сосуды частично облитерированы. Сращение мягкой мозговой оболочки с подлежащими отделами мозга наблюдалось нечасто.

Во всех исследованных участках мозга (в коре, зрительных буграх, мозжечке) отмечались в основном мелкоочаговые лимфоидно-клеточные инфильтраты. В мозжечке можно было наблюдать дистрофические изменения в нервных клетках — пикноз ядра, обеднение клеток цитоплазмой, вакуолизацию последней, деформацию клеток, потерю ими типичной угловатости, распад отростков и т. д.



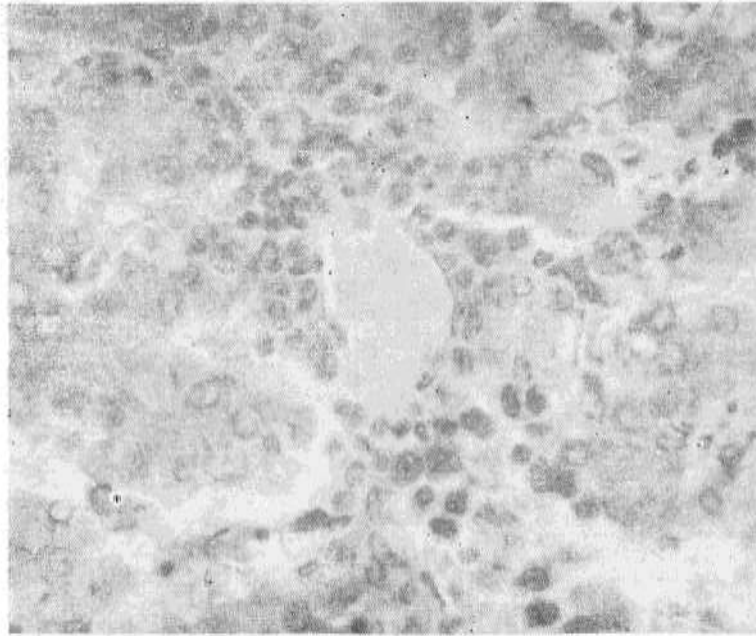
*Рис. 10.* Дистрофические изменения нервных клеток с увеличением числа сателлитов, гиперхроматоз ядер, истончение цитоплазмы. Разрежение числа нервных клеток во всех полях зрения. Ствол мозга. Тот же помет. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 250.

В ряде областей коры наряду с сохранными клетками и клетками, пораженными дистрофическими процессами, можно было видеть и обломки клеток — части их, потерявшие какую бы то ни было структуру (рис. 10).

Наиболее грубые, массивные изменения воспалительного характера обнаружены были у потомства самок, больных инфекционным ринитом и sensibilizированных мозговыми антигенами в III периоде беременности.

Прежде всего у животных трехдневного возраста обращало внимание диффузное, массивное утолщение мягкой мозговой оболочки, инфильтрация ее лимфоидными и плазматическими клетками (рис. 11). В ряде участков обнаруживались вполне сформированные арахноидальные бляшки. Наблюдалось расширение сосудов мягкой мозговой оболочки, в определенной части они были стазированы. Стенки сосудов изменены по тому





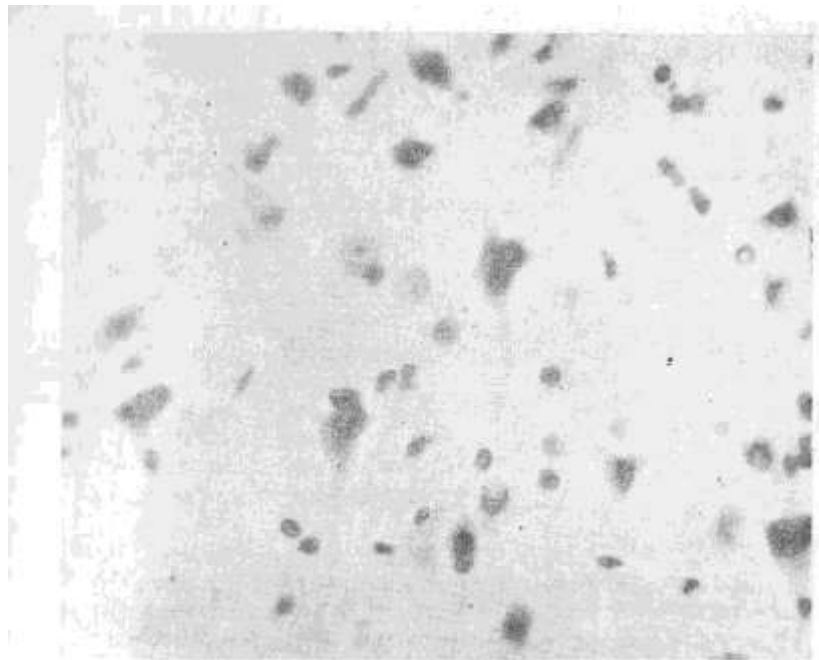
*Рис. 11.* Лимфоидно-клеточная инфильтрация вокруг центральной вены. Помет самки, больной инфекционным ринитом, sensibilizированной антигенами из тканей целого мозга в III периоде беременности. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 250.

же типу, что и у потомства самок, sensibilizированных во II периоде беременности, но были более выражены массивная периваскулярная инфильтрация и периваскулярный отек. Выявлялась диффузная дистрофия нервных клеток (рис. 12).

У потомства самок, sensibilizированных антигенами продолговатого мозга, обнаруживалась нейрофагия. Поражение нервных клеток было преимущественно тяжелым. Оно наблюдалось в области как больших полушарий, так и ствола мозга и в мозжечке (рис. 13).

Пролиферация клеточных элементов как в стенках сосудов, так и вокруг них, в веществе мозга, носила отчетливо воспалительный характер.

У трехмесячного потомства самок, sensibilizированных в III периоде беременности антигенами продолговатого мозга, наблюдались, помимо вышеописанных явле-



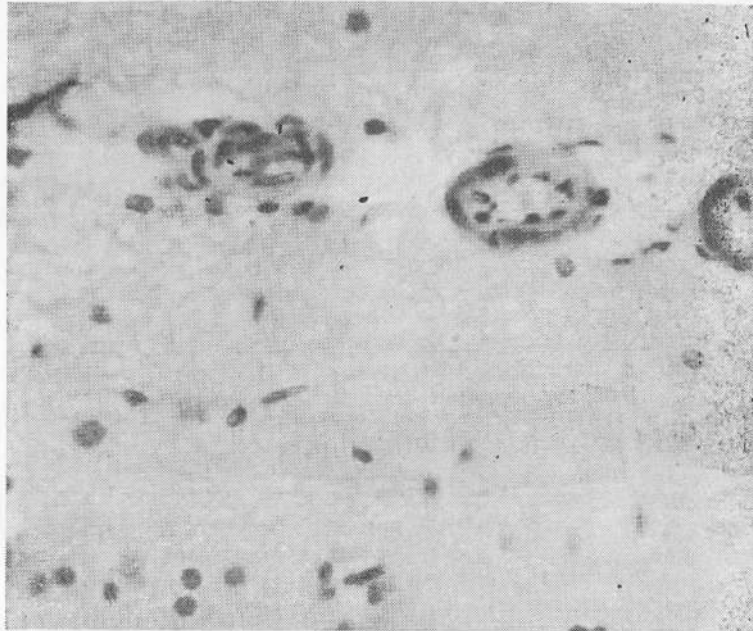
*Рис. 12.* Дистрофические изменения нервных клеток с увеличением числа клеток-сателлитов. Помет самки, больной инфекционным ринитом, sensibilizированной антигенами целого мозга во II периоде беременности. Окраска по Нисслю. Ув. 250.

ний неспецифического воспалительного процесса, обширные очаги запустения, в основном в коре больших полушарий, а не только разрежение нервных клеток.

Таким образом, при инфекционных заболеваниях самки sensibilизация ее мозговыми антигенами вызывает наиболее тяжелые изменения в мозге, которые можно охарактеризовать как неспецифический воспалительный процесс типа экспериментального аллергического энцефалита.

Детальное исследование влияния нейросensibilизации на постнатальное развитие уже не всего мозга в целом, а лишь на развитие структур коры больших полушарий проведено П. Б. Казаковой, Г. Ф. Конокотиной и В. Н. Проводиной (1980).

Внутрибрюшинное введение 20% водно-солевого экстракта коры больших полушарий гомологичного мозга



*Рис. 13.* Глиоз сосудов мягкой мозговой оболочки. Порозность маргинальной глии. Тот же помет. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 250.

проводилось в дозах 0,3 мл на 200 г массы животного. На 21-й день после первого введения антигена крысы спаривались со здоровыми самцами. Эксперимент был проведен на 200 животных. У нейросенсибилизированных крыс антитела к мозгу выявлялись методом РСК на 10—14-й день после первого введения антигена. На 14, 30, 60 и 90-й день после рождения крысята декапитировались. Морфологически исследован мозг 33 подопытных и 47 контрольных животных. До этого животные обучались в Т-образном лабиринте по методике чередования левых и правых побегов с пищевым подкреплением.

К 14 дням жизни как у подопытных, так и у контрольных крысят слой коры сформирован четко, хорошо видны их коллонадная структура, нервные клетки с выраженными апикальными отростками. Хотя резких различий в структуре клеток коры подопытных и контрольных животных в этот срок жизни не наблюдается, у крысят сенсibilизированных самок нейроны имеют более свет-

лые ядра и относительно малую цитоплазму, в то время как у контрольных крысят базофильное вещество Ниссля имеет тенденцию к формированию глыбок, особенно в крупных нейронах, у подопытных животных цитоплазма нейронов окрашивается тионином почти диффузно. В опыте чаще, чем в контроле, встречались клетки с 2—3 ядрышковыми ядрами.

К 30-дневному возрасту у контрольных животных в корковых нейронах базофильное вещество Ниссля заполняет всю цитоплазму, а в крупных нейронах оно имеет четкую глыбчатую структуру. У подопытных животных вещество Ниссля в большинстве клеток коры локализуется преимущественно в апикальной и перинуклеарной зонах цитоплазмы, в то время как периферия ее бедна тигроидом. Эти клетки чаще имеют грушевидную форму со слабовыраженными базальными отростками. Встречались также единичные нервные клетки с патологическими изменениями; нечеткостью клеточных контуров, гиперхроматоз, сморщивание ядер и периферическая вакуолизация цитоплазмы.

Морфологическое исследование показало, что размеры крупных нейронов V слоя сенсомоторной области коры 30-дневных подопытных крысят, а также коры этой области не достигают показателей контрольных животных того же возраста. В то же время размеры пирамидных нейронов гиппокампа превышают размеры клеток контрольных животных.

К 60-дневному возрасту у подопытных животных цитоплазма большинства нервных клеток коры головного мозга вакуолизирована: мелкие и крупные вакуоли расположены либо по периферии клетки, либо занимают всю цитоплазму, в которой видны остатки слабоокрашиваемого нисслевского вещества. Ядра клеток чаще светлые, иногда сморщенные, гиперхромные: ядрышки в отдельных клетках представлены в виде темных точек.

Во всех слоях коры, особенно во II, видны клетки в состоянии карноцитоза, превращающиеся в клетки-тени, что приводит к образованию мелких очагов клеточного опустошения в коре. Наряду с этим часть нейронов сохраняет четкую нормальную структуру цитоплазмы и ядра, что особенно заметно в слое V сенсомоторной коры. Резко выраженная вакуолизация цитоплазмы клеток с переходом некоторых из них в состояние лизиса обнаружена в ядрах зрительного бугра, подбугорья, а также стволовых отделов мозга.

В 3-месячном возрасте нейроны коры головного мозга подопытных животных по своему виду значительно отличались от таковых у контрольных животных. Подавляющая масса корковых нейронов имела цитоплазму, бедную тигрондом, который чаще локализовался перинуклеарно, в то время как периферическая часть цитоплазмы содержала незначительное его количество.

Встречались клетки сморщенные, гиперхромные. Бросалась в глаза разреженность клеточных слоев, особенно III и V, и наличие мелких очагов опустошения. Клетки ядер зрительного бугра, подбугорья и ствола мозга без заметных изменений. Нейроны гиппокампа и зубчатой фасции сохраняли нормальный вид и не отличались от контроля. Грубых изменений нейрофибрилярного аппарата не обнаружено, лишь у 2-месячных подопытных животных в нейронах коры нейрофибриллы импрегнировались слабее, чем у контрольных.

Гистологическое исследование нейроглии не выявило каких-либо заметных патологических различий между подопытными и контрольными животными. Однако плотность расположения ядер глии на единицу объема и количество сателлитов, подсчитанных крупных и мелких нейронов слоя V сенсомоторной области коры, у подопытных животных значительно меньше, чем у контрольных, во все исследованные сроки постнатального периода.

Определение в крови противомозговых антител, в частности к коре головного мозга с помощью РСК на холоде, дало положительные реакции у подопытных крысят в возрасте 60 дней в титрах 1:10; 1:20; 1:40. Полагают, что этим следует объяснить тот факт, что даже к 3-месячному возрасту многие нейроны коры мозга потомства сенсibilизированных самок имеют цитоплазму, резко обедненную тигрондом.

Отставание в росте количества перинейрональных сателлитов, участвующих в обеспечении метаболических процессов в нервных клетках, также может служить косвенным показателем нарушений структурно-метаболической системы нейрон—глия.

Таким образом, введение гомологичных мозговых антигенов вызывает у крыс так же, как и у их потомков сложные изменения в мозге. В зависимости от сроков введения количества, частоты введения, принадлежности гомологичных мозговых антигенов к тому или иному отделу мозга (кора, белое вещество, продолговатый мозг и т. д.), состояния самки во время сенсibilизации воз-

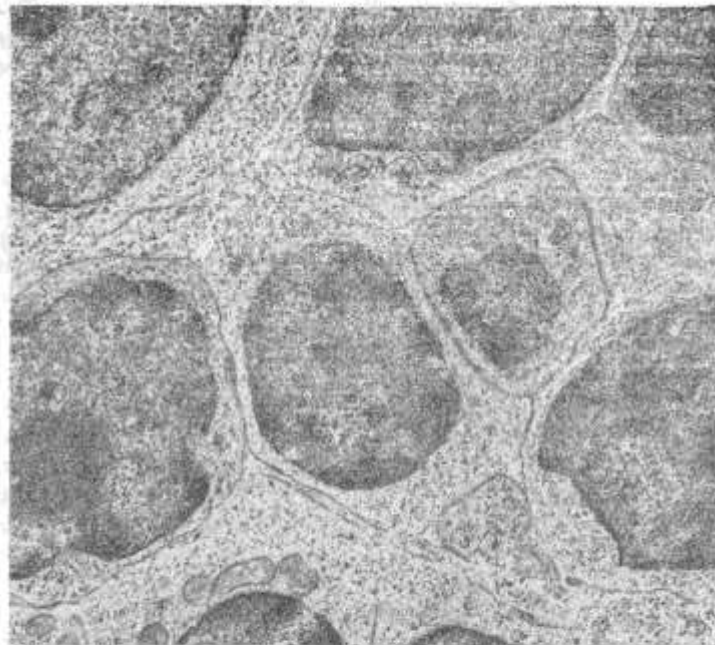
никают различной интенсивности и длительности нарушения развития потомства, морфофункционального развития различных структур его мозга. Однако в целом гибель некоторого числа клеток на фоне обратного развития вакуолизации приводит к заметному разрежению корковых слоев и мелкоочаговому выпадению клеток, что отчетливо видно в 3-месячном возрасте.

Так же, как С. Ф. Семенов, К. А. Семенова, Н. Т. Зубцова и другие, П. Б. Казакова и соавт. (1980) полагают, что все эти изменения обусловлены тем, что антитела, выработанные в ответ на введение мозгового антигена, проникая через плацентарный барьер, могут нарушить нормальный ход органогенеза у плода. Авторы допускают, что при этом возникает глубокое нарушение биосинтеза развивающихся клеточных структур. Это предположение подтверждается электронномикроскопическими исследованиями (Г. Р. Дубинская, Г. Ф. Конокотина, 1979), обнаружившими изменение скорости включения радиоизотопной метки в белки клеточных структур коры головного мозга у потомства, значительно меньшее количество полисом в цитоплазме корковых нейронов по сравнению с контролем, а также динамику нарастания вакуолизации ядер и появление мембранозных ядерных включений. Все эти ультраструктурные изменения могут быть показателями снижения синтетических процессов, что ведет к обеднению нервных клеток пластическим веществом.

Анализ динамики морфологической картины в структурах коры мозга потомства, родившегося от нейросенсибилизированных самок, в аспекте закономерности этапов дифференцировки и созревания клеточных структур головного мозга крыс позволил говорить о признаках отставания в развитии нейронов и глии. К этим признакам относятся: замедленное накопление вещества Ниссля и формирования его глыбок в корковых нейронах, заметное уже в 2-недельном возрасте; недостаточное развитие нейронов и ширины слоев коры, особенно в возрасте 30 дней; более медленное по сравнению с контролем уменьшение числа многоядрышковых нейронов; уменьшение общего количества глиальных клеток в коре и числа перинейрональных сателлитов, выявляемое во все сроки постнатальной жизни; прогрессирующее с возрастом резкое обеднение цитоплазмы корковых нейронов базофильным веществом, особенно в возрасте 3 мес.

Кроме этого, через 2 мес после рождения обнаружи-





*Рис. 14.* Тимус новорожденного крысенка из помета здоровой, питактной крысы. Контроль. Электронная микроскопия.

ваются патологические изменения нервных клеток в виде резкой вакуолизации цитоплазмы большинства нейронов коры, подкорковых отделов и ствола мозга с переходом в кардиоцитоз части из них.

К представляемым данным о состоянии иммунитета у потомства сенсibilизированных крыс следует добавить результаты электронной микроскопии Т-лимфоцитов, проведенные В. Э. Торбек и А. С. Семеновым (1983). Сопоставление структур Т-лимфоцитов здоровых крыс и потомства сенсibilизированных крыс показало, что структура всех Т-лимфоцитов у последних грубо нарушена. Наблюдались узурированная, часто дефектная мембрана, вакуолизирующая, измененная в своей консистенции цитоплазма, сморщенное, пикнотичное ядро. До 30% Т-лимфоцитов были настолько разрушены, что от них остались лишь части ядра и цитоплазмы (рис. 14—16). Эти данные имеют особое значение в свете общности ряда антигенных структур лимфоцитов и нервных клеток.

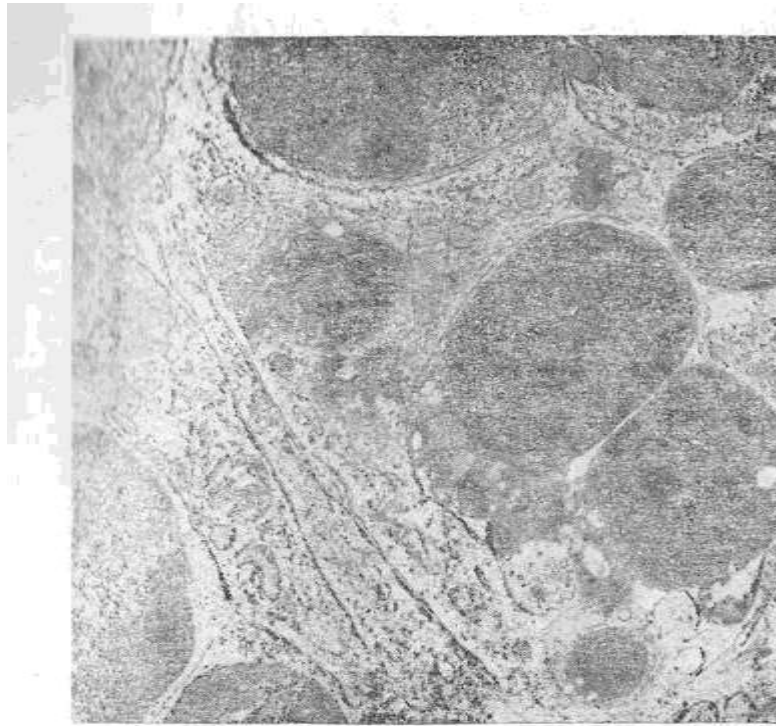
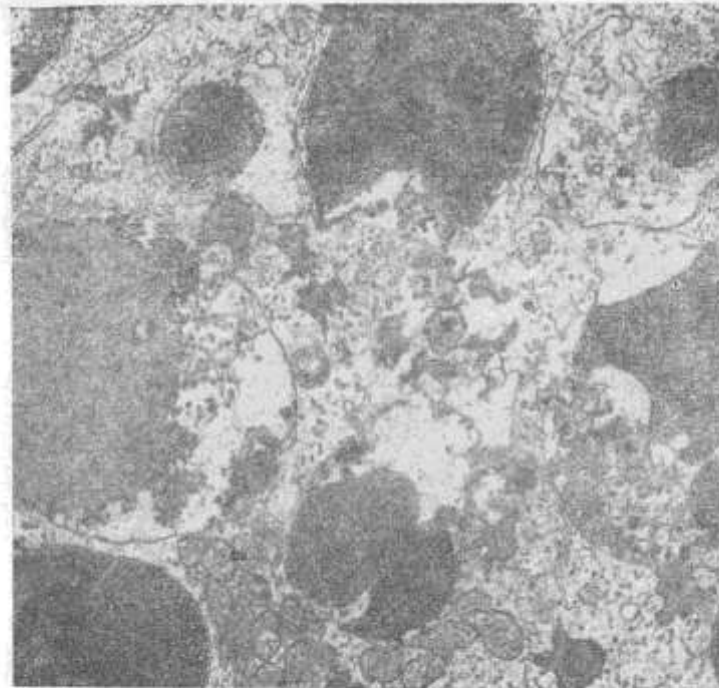


Рис. 15. Тимус новорожденного крысенка из помета самки, sensibilizированной антигенами из целого мозга. Деструктивные изменения ядра и цитоплазмы лимфоидной клетки, липоидные включения в цитоплазме. Электронная микроскопия.

Таким образом, sensibilизация матери во время беременности вызывает существенные сдвиги в иммунокомпетентной системе плода, вплоть до глубоких, частично необратимых изменений ее отдельных элементов. При этом в части случаев эти изменения нарастают в постнатальном развитии потомства, то есть приобретают процессуальный характер, что чрезвычайно важно для понимания причин прогрессивности некоторых форм врожденной патологии центральной нервной системы.

Суммируя все приведенные данные об изменениях, наступающих в мозге у потомства здоровых самок, sensibilizированных гомологичным мозговым антигеном во время беременности и до нее, можно охарактеризовать их как биоиммуногенную энцефалопатию, которая может



*Рис. 16.* Тимус новорожденного крысенка из помета самки, sensibilizированной антигенами из тканей продолговатого мозга. Грубые деструктивные изменения ядра и цитоплазмы лимфоидных клеток, полный распад частей клеток. Липидные включения в ядре и цитоплазме. Электронная микроскопия.

быть процессуальной, а у потомства самок, sensibilizированных в период инфекционного заболевания,— как экспериментальный аллергический энцефалит.

Все приводимые экспериментальные исследования нейроиммунного конфликта обосновывают нашу гипотезу о том, что многие клинические формы нервно-психических заболеваний и предрасположенности к ним у детей и взрослых прямо или косвенно, через формирование дефицитарности определенных морфофизиологических систем, обусловлены патологией развития центральной нервной системы, в которой важную роль играет нейроиммунный конфликт между матерью и потомством в период его внутриутробного онтогенеза.

#### НЕПРОИММУННЫЙ КОНФЛИКТ МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Для психиатров и невропатологов особенно большой интерес представляет изучение иммунологического механизма внутриутробного повреждения мозга плода и новорожденного в связи с тем, что при различных заболеваниях центральной нервной системы в организме циркулируют противомозговые антитела, мозговые антигены, гистамин и другие, связанные с ними биологически активные вещества. В патологических условиях они, возможно, могут проникать через плаценту и оказывать патогенное действие на плод и его развитие.

Н. Т. Зубцова (1976) обследовала 618 женщин с осложненной беременностью и обнаружила антитела к тканям мозга у 10,31% в I периоде беременности, у 12,32% — во II, у 14,01% — в III и у 24% — в период родов. В качестве тест-антигенов использовались водно-солевые экстракты из тканей мозга, печени, сердца эмбриона, плода и взрослого человека, а также мозга крысы и плаценты человека (амниона и хориона).

Наиболее высок был процент положительных результатов с тест-антигенами из мозга крысы (7,3%), с тест-антигенами из зрительного бугра (2,19%), белого вещества (0,92%), продолговатого мозга (1,8%), серого вещества коры (2,1%). Ни к одному из тест-антигенов из мозга эмбриона и плода получить антитела не удалось (табл. 4). Положительные реакции связывания комплемента наблюдались с 6-й недели беременности.

В I триместре (152 исследования) антитела к зрительному бугру выявлялись в 1,63% случаев, к белому веществу — в 0,7%, к мозгу крысы — в 6,32%.

Возможно, что антитела к гетерологичному мозгу возникают за счет антигенных особенностей отдельных структур мозга человека, связанных с наличием межвидовых антигенов, выявляемых в РСК (Г. Ш. Бурбаева, 1971), или же они могут быть так называемыми антигенами рекапитуляции, которые отражают филогенез антителопоэза (Л. И. Кричевский, 1914; Б. В. Конюхов, Р. Ф. Аверкина, 1956; О. Е. Вязов, Б. В. Конюхов, И. И. Титова, 1958, и др.). Возможно, что под влиянием вредных факторов, действующих на плод, выявляются антигены, отражающие примитивность структур мозга эмбриона и плода, их общность со структурами более низкоорганизованных млекопитающих.

Таблица 4

Частота выявления противотканевых антител к спектру водно-солевых антигенов мозга у рожениц и новорожденных в период родов

Исследуемый объект	Роженица		Новорожденный	
	количество исследованных	положительных результатов	количество исследованных	положительных результатов
Мозг взрослого				
зрительный бугор	456	46 (9,1)	424	31 (6,9)
белое вещество	464	21 (4,5)	437	23 (5,3)
серое вещество	56	3 (5,3)	62	1 (1,6)
мозжечок	83	3 (3,5)	93	1 (1,0)
кора мозжечка	106	1 (0,9)	93	1 (1,0)
белое вещество мозжечка	—	—	—	—
хвостатое ядро	59	1	54	—
средний мозг	10	—	10	—
продолговатый мозг	31	—	28	—
Печень	451	3	429	2
Сердце	35	3	31	—
Мозг новорожденного				
зрительный бугор	111	1 (0,9)	101	6 (5,9)
мозжечок	138	5 (3,6)	123	5 (3,8)
белое вещество	92	1 (1,0)	87	—
червячок	17	1 (2,1)	51	1 (1,9)
хвостатое ядро	64	1 (1,5)	58	1 (1,7)
Мозг эмбриона				
10-недельный	8	—	8	—
16-недельный	48	—	44	—
Мозг плода				
26-недельный	31	—	31	—
Амнион	52	—	46	—
Хорион	52	—	46	—
Мозг крысы	461	73 (13,6)	474	36 (7,0)
Печень крысы	278	—	297	—

Во II триместре при исследовании 120 женщин обнаружены антитела к тест-антигенам мозга крысы у 6,7%, к тест-антигенам из тканей зрительного бугра — у 1,45%, к антигенам из тканей белого вещества — у 1,98%, серого — у 3,44%.

В III триместре беременности (120 женщин) также наблюдалась высокая частота выявляемости антител к тест-антигенам из мозга крысы (7,9%), меньше — к тест-антигенам из зрительного бугра (2,7%), из серого

(1,68%) и белого вещества мозга (0,56%). Чаще выявлялись антитела к антигенам мозга у рожениц (24%).

И. Т. Зубцова обследовала также 128 этих же женщин в родах, а также их новорожденных, изучая антитела, появляющиеся в циркуляции у беременных.

Серопозитивная реакция наблюдалась у 20 пар (мать-ребенок), причем у 8 женщин из этих пар противомозговые антитела выявлялись еще во время беременности, у 12 пар — обнаруживались только в период родов. Было установлено, что противомозговые антитела к тест-антигенам к мозгу крысы во время беременности обнаруживаются и в родах у матери и у новорожденного.

Кроме этого, 512 пар были обследованы только в родах, из них у 145 пар были выявлены противомозговые антитела. Применялись сыворотки с широким спектром противомозговых тест-антигенов. Антитела у рожениц и новорожденных нередко выявлялись к одному и тому же антигену.

Антитела к антигенам мозга обнаруживались как у рожениц, так и у новорожденных — к гомологичному мозгу взрослого и к мозгу новорожденного, причем антитела к мозгу крысы встречались у рожениц значительно чаще, чем у новорожденных. К контрольным тканям антител не было.

Расхождение в частоте встречаемости антител у матери и новорожденного, возможно, было обусловлено различной кинетикой распада и синтеза антител, способностью их диффундировать через плаценту от матери к плоду и обратно, а также их возможностью связываться с соответствующими антигенами. Интенсивность реакции и у матери, и у новорожденного чаще всего была положительной и лишь 2—3 раза наблюдались резко положительные результаты, причем, как правило, к гетерологичному мозгу.

В тех случаях, когда наблюдалось полное совпадение специфической антигенной направленности в сыворотке крови матери и новорожденного и при частичном совпадении достоверно чаще ( $P < 0,05$ ) выявлялись антитела к гетерологичному мозгу, частота обнаружения остальных антител при статистической обработке между собой не различалась. Резко положительны были реакции по отношению к тест-антигену из мозга крысы, значительно слабее — из мозга человека, которые изолированно, без сочетания с антителами к тест-антигену из мозга крысы не встречались. У 56% детей этой группы наблюдалось



тяжелое состояние после рождения, 53,1% из них родились в асфиксии.

Проанализировав течение беременности и родов у рожениц серопозитивной и серонегативной групп Н. Т. Зубцова отмечает, что у первых в 2—3 раза и более выявлялись инфекции, угроза прерывания беременности, нефропатии и другие заболевания, в 2 раза больше было женщин, страдавших гинекологическими и экстрагени-

Таблица 5

Особенности психомоторного развития детей при наличии или отсутствии противомозговых антител в крови рожениц и новорожденных (по данным РСК)

Психомоторное состояние	Группа	
	серопозитивная РС+	серонегативная РС—
Олигофрения	3 (4,0)	—
Детский церебральный паралич:		
стойкие проявления заболевания на всем протяжении наблюдения	19 (25,7)	5 (4,4)
легкие явления, компенсированные к 1,5 — 3 годам	8 (10,8)	1 (0,87)
практическое выздоровление к 1,5 — 3 годам	4 (5,4)	1 (0,87)
Задержка темпа психического развития:		
грубая вторичная задержка психического развития и неврологическая микросимптоматика	18 (24,3)	6 (5,26)
легкая степень задержки психического развития и неврологическая микросимптоматика	2 (2,8)	3 (2,63)
задержка психического развития с приближением ее к норме к 1,5 — 3 годам	11 (14,8)	8 (7,01)
Здоровые к 2—3 годам	9 (12,2)	90 (79,9)
Всего	74 (100)	114 (100)

тальными заболеваниями, в 6 раз больше — с изменениями в неврологическом статусе. У 70% женщин этой группы наблюдалось сочетание ряда неблагоприятных факторов в период беременности.

Достоверно чаще у женщин серопозитивной группы отмечались патологические роды — длительный безводный период, слабость родовой деятельности и т. д. Достоверно чаще ( $P < 0,01$ ) у их новорожденных была асфиксия. Автор рассматривает асфиксию в этих случаях как конечное звено патологического состояния, возникшего у плода в период внутриутробного развития. Катамнестическое наблюдение над 188 детьми в течение 3 лет показало, что имеется отчетливая разница между состоянием детей серопозитивной и серонегативной группы (табл. 5).

Из табл. 5 следует, что в серопозитивной группе оказалось в 10 раз меньше детей с нормальным физическим и психическим развитием, чем в серонегативной. У 27 детей был церебральный паралич. Количество детей с грубой задержкой психического и физического развития также оказалось достоверно больше в серопозитивной, чем в серонегативной группе ( $P < 0,01$ ).

Даже при патологическом течении беременности и родов, асфиксии в родах, но при отсутствии противомозговых антител нервно-психическое развитие большинства детей было значительно более благоприятно, чем у тех, у которых они имелись. С той или иной патологией нервной системы в серонегативной группе было 21,1% детей, в серопозитивной — 87,8%.

Сопоставление полученных данных с экспериментальными и клиническими данными ряда авторов (Р. Ф. Аверкина, 1961, 1977, 1979; О. Е. Вязов, 1962; С. Ф. Семенов, К. Н. Назаров, А. П. Чуприков, 1972; С. Ф. Семенов, М. Н. Летникова, 1972; А. С. Семенов, 1974—1980; В. В. Батманова, 1976—1980; Г. А. Сафина, 1979; К. А. Семенова, Н. М. Махмудова, 1979; В. А. Качан, 1983, и др.) позволяет рассматривать противомозговые антитела как участники патологического процесса, развивающегося внутриутробно, а их наличие в крови беременной, роженицы или новорожденного расценивать как показатель церебральной патологии ребенка.

Наиболее часто патология постнатального развития нервной системы наблюдалась в группе, где серопозитивными были мать и ее новорожденный. Из 28 детей этой группы, которых наблюдали в течение 3 лет, у 2 была

выявлена олигофрения, у 7 — различные формы церебрального паралича, у 17 — задержка темпов психического развития. Два ребенка были здоровы. У детей со стойким нарушением психического и двигательного развития выявлены антитела к мозгу крысы и человека.

В тех случаях, когда противомозговые антитела обнаруживались только у матери (27 пар, наблюдение до 3 лет), у 8 детей развился церебральный паралич, у 6 была грубая задержка психического развития.

Из группы детей (18), у которых противомозговые антитела обнаруживались только у новорожденных, а матери были серонегативны, также выявлялась мозговая патология, наиболее тяжелые нарушения деятельности мозга. Они обнаруживались в тех случаях, когда в сыворотке крови новорожденных присутствовали противомозговые антитела к мозгу крысы и человека. У одного ребенка этой группы была олигофрения, у 4 — тяжелый детский церебральный паралич. У 5 детей была выражена задержка темпа психического развития, 4 были здоровы. Катанез показал, что из 121 ребенка серонегативной группы лишь у 7 был церебральный паралич.

С. Ф. Семенов, А. П. Чуприкова, В. П. Каханов (1968) установили, что более чем у трети матерей с теми или иными заболеваниями центральной нервной системы и почти у половины их потомства обнаруживаются антитела к антигенам мозга. З. Н. Голубовская (1968—1972), В. И. Ильяшевич (1974—1975) проанализировали течение беременности при наличии антител к тканям мозга у женщин и их новорожденных и показали, что она, как правило, бывает отягощена тяжелыми токсикозами, роды оказываются значительно более тяжелыми, патологическими (у 80%). При прочих равных условиях наличие антител к тканям мозга в крови беременных может быть показателем возможных осложнений в родах. В 76% случаев новорожденные рождаются в асфиксии, с признаками нарушения внутриутробного развития и различными степенями нарушения мозгового кровообращения, что значительно превышает процент этих осложнений в популяции.

Анализ всех полученных экспериментальных и клинических данных дал основание для развития гипотезы о нейрониммунном конфликте между матерью и плодом (С. Ф. Семенов, 1968; К. А. Семенова, 1968—1981; Н. Т.

Зубцова, 1968—1973; Ю. В. Соколов, 1972; А. С. Семенов, 1974—1982; Г. А. Сафина, 1979; Б. Г. Садыков, Ю. А. Бородин, 1980; А. И. Осна, В. В. Батманова, 1981, и др.). Следствием такого конфликта может быть тяжелое, внутриутробно начавшееся поражение мозга плода.

Развитие нейроиммунного конфликта, его повреждающее действие на мозг, его сосудистую систему влечет за собой как вторичное явление хроническую внутриутробную гипоксию. Гипоксия, согласно данным многих авторов, возникает и при самых различных инфекционных, сосудистых и других заболеваниях матери, в частности, заболеваниях плаценты. Гипоксия нарушает развитие сосудистой сети и ткани мозга плода и новорожденного (Б. Н. Клосовский, 1958, 1962, 1968; Ю. И. Барашнев, 1967; К. Н. Назаров, 1968; П. А. Степанова, 1970; А. В. Судакова и др., 1971, и др.).

Не менее тяжелые осложнения вызывает и асфиксия в родах. Часто она приводит к общему расстройству гемодинамики мозга плода и новорожденного. При этом сосудистая патология мозга любого происхождения и различного характера способствует патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера плода и новорожденного (Stern, 1959; A. E. Sherwin et al., 1965). В этих случаях, если даже мозг новорожденного не пострадал внутриутробно или пострадал вполне обратимо, возможно его заболевание в связи с проникновением инфекции, токсинов или путем развития аутоиммунного механизма уже постнатально. Возможно, кровоизлияния в мозг у плода и новорожденного происходят в связи с сенсбилизацией через организм матери антигенами ткани мозга (С. Ф. Семенов, М. Н. Летникова, 1972; Л. И. Сухорукова, 1979; К. А. Семенова, 1980—1981).

Четкое подтверждение значения нейроиммунного конфликта в патогенезе поражения мозга плода было получено В. В. Батмановой (1975), сопоставившей результаты иммунологического исследования новорожденных не только с клиническими проявлениями заболевания, но и с результатами контрастной пневмо- и синусографии. Иммунологические исследования проводились с помощью реакции Уанье (1965). Реакция ставилась в модификации с эритроцитами, с антигенами из ткани пяти отделов мозга и с мозговыми оболочками взрослого человека, случайно погибшего, а также с тканью мозга крысы и контрольными тканями сердца и печени. Достоинством

данной реакции является достаточная точность, чувствительность при применении малого количества сыворотки, техническая простота и быстрота получения окончательного результата (20—30 мин).

Иммунологическому исследованию с помощью реакции Уанье было подвергнуто 200 новорожденных, из них до 7-го дня жизни у 165 была церебральная патология, 35 — здоровые. Большинство было обследовано повторно после первой недели жизни. У всех здоровых новорожденных наблюдалась отрицательная реакция, свидетельствующая об отсутствии аутоиммунных процессов в организме. Исследования В. В. Батмановой подтвердили, что реакция Уанье с антигенами мозга является специфичной для отображения аутоиммунного процесса в тканях головного мозга, что доказывается сравнением ее с реакциями, поставленными с антигенами контрольных тканей.

Сопоставляя реакции Уанье у новорожденных с черепно-мозговой травмой, с врожденной церебральной патологией, осложненной черепно-мозговой травмой, и у здоровых детей до 7-го дня жизни, В. В. Батманова обнаружила четкую разницу. Выделение группы детей первых 7 дней жизни с положительной реакцией Уанье обосновывается тем, что в этих случаях аутоиммунный процесс начался до рождения, так как антитела начинают продуцироваться на 5—7-й день после появления антигена в крови. Обследуя 43 новорожденных в возрасте 3—10 дней с клиническими явлениями интракраниальной гематомы, В. В. Батманова обнаружила у 32 из них положительную реакцию Уанье.

При нейрорентгенологическом обследовании выявлены диспластичность черепа с недоразвитием его отделов, водянка головного мозга, различные аномалии формирования черепа, врожденная атрофия вещества мозга, кистозные изменения на полушарной поверхности мозга. Среди детей серонегативной группы (также родившихся в условиях осложненной беременности и родов) лишь у одного была выявлена диспластичность черепа.

Резко положительная или положительная реакция Уанье наблюдалась у 35 из 54 детей с субарахноидальным кровоизлиянием. Пневмоэнцефалография была произведена 16 детям, обзорная краниография — 17 в первые дни жизни. У 6 детей была выявлена врожденная водянка головного мозга, у 11 — атрофия вещества головного мозга, у 3 — кистозные изменения на полу-

шарной поверхности, у 4— различные аномалии и асимметрии желудочковой системы, у 3— врожденная диспластичность черепа с недоразвитием его отделов. Патологические изменения сочетались между собой. Признаки врожденной церебральной патологии были выявлены у 32 из 35 новорожденных.

Среди 19 детей серонегативной группы, развивавшихся в условиях осложненной беременности и родившихся в тяжелых родах, у одного была выявлена врожденная микроцефалия, у одного — явления врожденной водянки.

У 25 из 45 новорожденных с динамическим нарушением мозгового кровообращения наблюдалась положительная или резко положительная реакция Уанье. Этим детям произведено всего 9 нейрорентгенологических исследований. У всех выявлены водянка головного мозга и врожденная атрофия вещества головного мозга, у 3— кистозные изменения на поверхности полушарий мозга, у одного — аномалия формирования мозгового черепа, у 2 — аномалии и асимметрии желудочковой системы.

Признаки врожденной церебральной патологии клинически были обнаружены у 24 из 35 детей, казалось бы с наиболее легкими проявлениями черепно-мозговой травмы. Детям серонегативной группы в связи с ясностью клинической картины и благоприятным течением заболевания нейрорентгенологические исследования не производились.

У 32 новорожденных без явлений нарушения мозгового кровообращения, выделяемых автором в группу врожденных энцефалопатий, тяжесть состояния не соответствовала характеру родового акта, который не был травматичным. Из 18 этих новорожденных, обследованных в первую неделю жизни, 17 оказались сероположительными. При нейрорентгенологическом обследовании у 15 обнаружена атрофия вещества головного мозга, у 4— врожденная его водянка, у 5— диспластичность мозгового черепа с недоразвитием определенных отделов, у 7— врожденная аномалия формирования черепа, у 4— аномалии и асимметрии желудочковой системы.

Антитела у всех групп новорожденных с врожденной церебральной патологией имели антигенную направленность, в основном к белому веществу, зрительному бугру, гетерологичному мозгу крысы и реже к коре головного мозга, то есть к тем структурам, которые достигают наибольшей зрелости в период внутриутробного развития.



Сопоставление клинико-иммунологических данных с учетом общих закономерностей течения иммунологических процессов позволили автору утверждать, что выявленные до 5—7-го дня жизни антитела к мозгу имеют антенатальное происхождение и являются возможной причиной врожденной церебральной патологии.

Для понимания происхождения возможных причин внутриутробной патологии следует учесть проведенные В. В. Батмановой исследования, в которых тест-антигеном являлись ткани мягкой мозговой оболочки. Мягкая мозговая оболочка из-за своих физиологических особенностей при проникновении инфекции в организм инфицируется так же, как и хориоидальные сплетения, ранее других тканей мозга. Вследствие этого в организм поступают соответствующие антигены.

Реакция Уанье с тест-антигенами из тканей мягкой мозговой оболочки была поставлена с сыворотками крови 26 детей с врожденной церебральной патологией, подтвержденной клиническими и нейрорентгенологическими исследованиями и 9 детей с черепно-мозговой родовой травмой. Контролем служили исследования сывороток крови 6 здоровых детей.

Резко положительные и положительные реакции с тест-антигенами из мозговой ткани и ткани мягкой мозговой оболочки оказались характерными для детей с врожденной церебральной патологией с наслывшейся на нее черепно-мозговой родовой травмой (с достоверностью  $P < 0,001$ ).

Достоверно ( $P < 0,001$ ) сомнительны и отрицательны реакции с обеими тканями для здоровых детей. О том, что мягкая мозговая оболочка является активным участником процесса, протекающего в мозге, свидетельствуют положительные реакции с тканями мягкой мозговой оболочки у 74% детей с врожденной патологией мозга, в то время как такие реакции наблюдались лишь у 44% детей с родовой черепно-мозговой травмой и у 10% здоровых. Это может быть воспалительный процесс, который чаще отмечается у детей с тяжелыми проявлениями врожденной церебральной патологии, а также результат травм вещества мозга и его оболочек.

У детей серопозитивных групп, несмотря на то, что тяжесть их общего состояния мало чем отличалась от тяжести состояния детей серонегативных групп, частота и острота церебральной патологии была выражена значительно больше.

При изучении сравнительных данных реакции Уанье, поставленной с плазмой и ликвором у детей с родовой черепно-мозговой травмой, установлено, что более чем у половины новорожденных до 5—7-го дня жизни совпадали реакции ( $p \pm m$   $53 \pm 13$ ). После 7-го дня жизни частота совпадений не изменилась ( $75 \pm 25$ ). Значительно чаще реакция Уанье оказывалась одинаковой в плазме и ликворе у детей с родовой черепно-мозговой травмой, наслонившейся на врожденную патологию головного мозга. Это наблюдалось при обследовании как до, так и после 5—7-го дня жизни новорожденных (соответственно  $p \pm m$   $80 \pm 9$  и  $82 \pm 10$ ).

Таким образом, наличие антител к мозгу в крови и ликворе у новорожденных свидетельствует о тяжелых патоморфологических изменениях в мозге. То обстоятельство, что у детей серопозитивной группы независимо от особенностей нарушения мозгового кровообращения обнаруживалась патология формообразования черепа, аномалии развития и атрофии вещества мозга, кистозное перерождение вещества полушария и другие, а у детей серонегативной группы с той же тяжестью клинической картины эти изменения практически отсутствовали, является достаточно веским доводом в пользу патогенетического значения аутоиммунных процессов, начавшихся внутриутробно в пре- и постнатальной церебральной патологии человека.

Для новорожденных только с родовой черепно-мозговой травмой без врожденного заболевания мозга до 7-го дня жизни, как и для здоровых новорожденных, не характерны положительные нейроиммунные реакции с эритроцитами, тканями мозга, тканью мягкой мозговой оболочки и контрольными тканями сердца и печени.

Итак, появление положительной реакции Уанье у новорожденных с родовой черепно-мозговой травмой после 7-го дня жизни свидетельствует о тех или иных осложнениях аутоиммунными процессами.

Постнатальное развитие у детей с церебральной патологией различного характера, сопровождающейся в период новорожденности положительными нейроиммунными реакциями, протекает менее благоприятно и с большим процентом инвалидизации, чем у детей, у которых эти реакции были отрицательными и период новорожденности протекал без нейроиммунных патологических реакций.

Одновременное исследование клеточного и гумораль-

ного иммунитета проводилось А. С. Семеновым у 85 детей в возрасте от 5 дней до 2 лет, из них 15 были практически здоровы (контрольная группа), у 75 диагностирована при поступлении в стационар перинатальная энцефалопатия или церебральный паралич.

Дети с церебральной патологией были разделены на три группы. К I группе были отнесены 18 детей, у которых независимо от тяжести заболевания в первые недели или месяцы жизни (когда проводилось исследование) исход его к 1,5—2 годам после систематического лечения был вполне благоприятный. Дети к этому времени оказывались практически здоровыми и своевременно направлялись в ясли или детские сады.

Независимо от того, было ли их состояние в момент исследования крайне тяжелым или же проявления церебральной патологии были более легкими, Е-розеткообразующая функция Т-лимфоцитов была у них лишь несколько снижена по сравнению с таковой у здоровых детей. Так, если у здоровых детей при соматическом их благополучии показатели АРОК (активные розеткообразующие клетки) в среднем составили  $59,7 \pm 1,8\%$ , а ОРОК (общие розеткообразующие клетки)— $65,9 \pm 4,3\%$  при ОФ (основные формы) АРОК —  $69 \pm 6\%$ , ОФ ОРОК —  $84 \pm 2\%$ , то у детей с церебральной патологией соответственно  $44,4 \pm 1,8\%$ ;  $55,6 \pm 1,9\%$ ;  $49,4 \pm 4,3\%$ ;  $69,0 \pm 4,1\%$ .

Во время инфекции у детей обеих групп показатели спонтанного розеткообразования значительно снижались. Так, показатели АРОК у неврологически здоровых детей снижались до  $34,2 \pm 2,7\%$ , ОРОК—до  $57,5 \pm 5,7\%$ , ОФ изменялись в меньшей степени.

Антитела к мозгу обнаруживались у  $40,3\%$  детей, причем наибольшая выявляемость и интенсивность реакций была с тест-антигеном из тканей мозга крысы. Следует подчеркнуть, что почти отсутствовали группы из антител к трем применяемым тест-антигенам, чаще наблюдались сероположительные реакции (СПР) с одним, реже — двумя тест-антигенами. Ко второму-третьему исследованию антитела к применяемым тест-антигенам отмечались уже в единичных случаях.

Во II группу были объединены дети, у которых к 3—4 годам сформировались вполне курабельные формы детского церебрального паралича. По мере ухудшения прогноза заболевания, его исхода, то есть в зависимости от тяжести и распространенности пре- и постнатального

поражения мозга и компенсаторных его возможностей, снижалось спонтанное розеткообразование Т-лимфоцитов, увеличивалась встречаемость антител к мозгу и интенсивность серопозитивных реакций в сыворотке их крови.

Так, средние показатели АРОК у 27 детей II группы с исходом внутриутробного поражения мозга в детский церебральный паралич, но вполне курабельные его формы составляли  $34,8 \pm 1,77\%$ , ОРОК —  $44,2 \pm 2,21\%$ , ОФ АРОК —  $52 \pm 8,5\%$ , ОФ ОРОК —  $71 \pm 3,3\%$ . Снижаются вполне достоверно ( $P < 0,001$ ) в основном показатели АРОК и ОФ АРОК. Во время инфекции происходит резкое падение всех показателей спонтанного розеткообразования Т-лимфоцитов: АРОК до  $24,3 \pm 2,7\%$ , ОРОК незначительно, как и ОФ РОК.

Антитела к тест-антигенам из различных структур мозга выявляются уже в 68,5% случаев, причем чаще к тест-антигенам из мозга крысы, затем из серого вещества мозга человека. Обращает внимание и большая встречаемость антител и интенсивность серопозитивных реакций. Чаще обнаруживаются группы из антител к 2—3 тест-антигенам, особенно антитела к гетерологичному мозгу (крысы). Средняя выявляемость и интенсивность серопозитивных реакций остается достаточно высокой на протяжении 3—4 исследований (от нескольких месяцев до 3 лет).

Наиболее низкие показатели спонтанного Е-роzetкообразования Т-лимфоцитов обнаруживаются у детей III группы, течение заболевания у которых к 7—12 мес становится крайне тяжелым с исходом в некурабельные формы, даже если в первые месяцы жизни оно было не тяжелым. Средние показатели АРОК у этих детей составляли  $24,3 \pm 5,87\%$ , а у детей, тяжесть заболевания которых была максимальной и основной патологический процесс в мозгу закончен, —  $19,3 \pm 1,8\%$ . Сниженными, по сравнению с предыдущими группами детей, были показатели ОРОК —  $37,5 \pm 2\%$ , ОФ АРОК —  $0,51 \pm 0,08\%$  и ОФ ОРОК —  $65,0 \pm 0,8\%$ .

У 75% этих детей выявлены антитела к антигенам мозга в сыворотке крови. Интенсивность и частота встречаемости серопозитивных реакций у этой группы детей были наибольшими. Чаще обнаруживались антитела к мозгу крысы. При первых исследованиях выявлялась группа антител к 2—3 антигенам, затем они наблюдались реже.

Сопоставление полученных результатов исследований показывает, что наиболее достоверна разница между показателями АРОК у детей всех трех групп как здоровых, так и страдающих инфекционными заболеваниями. Уменьшение количества активных Т-клеток в циркуляции А. С. Семенов, как Р. Г. Арустамова, Н. Б. Гордовская (1972), Н. И. Кузнецова и соавт. (1979), Tolentio, Astaldi (1975), Husby (1975) и другие; связывает с возможным скоплением этих клеток в тканях пораженного органа, где они осуществляют свою защитную функцию Т-лимфоцитов-киллеров.

Резкое уменьшение показателей Т-лимфоцитов во время инфекции у детей с церебральной патологией, по-видимому, обусловлено активацией основного патологического процесса в мозге под ее влиянием и миграцией в его ткани соответственно большего числа Т-лимфоцитов.

Сосредоточение в пораженном органе — мозге Т-лимфоцитов, связанное, возможно, с деятельностью их как киллеров, направленной на отторжение тканей, ставших в результате заболевания чужеродными, происходит, по-видимому, тем активнее, чем активнее происходят деструктивно-атрофические процессы в мозге. Для цитотоксического эффекта Т-лимфоцитов необходимы два условия: прямой контакт мембраны киллера с поврежденной клеткой-мишенью и наличие в клетке-мишени тех антигенов, против которых иммунизирован лимфоцит (Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлах, 1976). При детском церебральном параличе, как видно из приводимых данных, имеются оба эти условия.

Следует принять во внимание и еще одну возможную причину снижения показателей Т-лимфоцитов у детей с церебральными параличами по мере утяжеления заболевания. По данным Г. А. Белокрылова (1976), Bron и соавт. (1976), Stratton, Byfield (1977), Stratton Schanenstein (1978), Т-клетки несут антигены, перекрестно реагирующие с мозгом. Это дает основание предполагать, что противомозговые антитела могут оказывать цитотоксическое действие не только на клетки мозга, но и на лимфоциты. Обратная зависимость между показателями Т-лимфоцитов и уровнем антител в крови больных подкрепляет эту возможность. Об этом же свидетельствуют и описанные результаты электронно-микроскопических исследований Т-лимфоцитов, проведенных В. Э. Торбек и А. С. Семеновым. Однако общее коли-

чество лимфоцитов в крови этих детей лишь незначительно ниже нормы. Возможно, имеют место оба этих механизма.

Вопрос о характере деструктивно-атрофических процессов в мозге детей с церебральными параличами, в связи с которыми разворачиваются аутоиммунные реакции, крайне сложен. В некоторых случаях — это воспалительные процессы, которые могут быть верифицированы и связаны с определенным возбудителем, но в большинстве случаев этого сделать невозможно и природа их остается неясной (Н. И. Попова, 1973; Е. И. Новикова, Г. П. Полякова, 1979, и др.).

Известно, что вслед за инфекционным может развиться аутоиммунный процесс, обусловленный появлением антигенов из тканей пораженных клеток, попадающих в кровь в результате деструкции их в том органе, где развилось воспаление (А. Д. Адо, Т. М. Царьгородцева, 1969; Д. А. Марков, 1974; Д. А. Марков, Г. В. Абрамчик, 1978). Важны в этом плане исследования А. Д. Адо и его сотрудников, показавшие, что инфицирование нервной ткани различными вирусами сопровождается образованием высокоактивных промежуточных аутоаллергенов, играющих значительную роль в патогенезе постинфекционных энцефаломиелитов. Появление промежуточных аутоаллергенов вызывает активную пролиферацию иммунокомпетентных клеток и продукцию антител. Реакции промежуточных аутоаллергенов с соответствующими антителами, протекая в нервной ткани, приводят к ее деструкции, что вызывает дополнительную стимуляцию иммунного аппарата, образующего антитела, способные реагировать не только с поврежденной, но и с неизменной тканью вследствие тождественности специфических детерминантных групп.

На возможность формирования воспалительного процесса аутоиммунной природы в мозге детей, страдающих церебральным параличом, указывают Н. И. Попова (1974, 1978), К. А. Семенов и В. Е. Хохлова (1974), Г. А. Сафина (1978), В. Д. Левченкова (1983) и др. Эта возможность подтверждается и исследованиями А. Х. Канчурина, Н. Т. Яковлевой, Л. И. Брусиной (1981), выявивших изменения реактивности нейроглии животных под действием сывороток крови больных детским церебральным параличом, характерные для воспалительных аутоиммунных процессов.

В работе К. А. Семеновой и соавт. (1980) тест мигра-



ция глины сопоставлялся с содержанием противомозговых антител в крови детей с церебральным параличом и результатом проведенных исследований спонтанного розеткообразования Т-лимфоцитов. Наряду с вышеописанной закономерностью — уменьшением активности спонтанного розеткообразования и одновременно повышением уровня противомозговых антител по мере нарастания тяжести течения болезни — было выявлено и нарастание частоты встречаемости теста миграции глины — до 99%, некурабельных детей. Эти данные подтверждают аутоиммунную природу процессов, имеющих место в мозге детей с наиболее тяжелым течением заболевания, скорее всего вторичную, не исключая того, что начало его может быть связано с инфекцией или другим видом вредностей.

Аутоиммунная природа заболевания подтверждается в части случаев и исследованиями В. Д. Левченковой (1978—1983). Она обнаружила у ряда погибших детей, страдавших энцефалопатией или церебральным параличом, имевших при жизни антитела к мозговым антигенам в крови и положительный тест миграции глины, при применении специальных окрасок наряду с лимфоцитарно-клеточными инфильтратами в оболочках и мозговой ткани, в эпендиме и субэпендимальных отделах, обширные сосудистые реакции, характерные для аллергических процессов, а также явления демиелинизации нервных волокон. Последнее — наиболее характерный признак аутоиммунных процессов в мозге (Ю. М. Жаботинский, В. И. Иоффе, 1975; Waksman, Adams, 1962).

До последнего времени недостаточная миелинизация нервных волокон пирамидной и экстрапирамидной систем у детей с церебральными параличами рассматривалась как проявление ее задержки, связанной прежде всего с незрелостью нейронов. Однако В. Д. Левченковой (1983) удалось доказать с помощью гистологических исследований, что при этом заболевании наблюдается не только задержка миелинизации, но и демиелинизация нервных волокон, присущая воспалительным процессам, в том числе и экспериментальному аллергическому энцефалиту.

Факт разрушения миелина (а не только нарушение синтеза миелина) доказывается и биохимически. Соответствующие исследования были проведены В. А. Качаном (1978—1981) у 97 детей с перинатальной энце-

Таблица 6

Показатели общих фосфолипидов и их фракций в плазме крови у детей с перинатальной энцефалопатией ( $M \pm m$ ,  $n$ ,  $p$ )

Показатели	Группа (2 нед жизни)			Группа (2 мес жизни)		
	серопозитивная п 56 P <sub>1</sub>	серонегативная п 41 P <sub>2</sub>	здоровые п 15 P <sub>3</sub>	серопозитивная п 53 P <sub>4</sub>	серонегативная п 44 P <sub>5</sub>	здоровые п 11 P <sub>6</sub>
Общие фосфолипиды	1672,88 ± 191,09 P <sub>1-2</sub> < 0,02	1157,63 ± 95,87	1123,39 ± 148,32 P <sub>1-3</sub> < 0,05	1721,46 ± 158,78 P <sub>1-5</sub> < 0,01	1177,53 ± 104,91 P <sub>5-6</sub> < 0,001	1883,09 ± 175,32 P <sub>3-6</sub> < 0,01
Фосфатидные кислоты	40,70 ± 4,39 P <sub>1-2</sub> < 0,02	27,65 ± 2,97	43,15 ± 7,62	50,52 ± 5,68 P <sub>1-5</sub> < 0,05	35,27 ± 4,39	27,78 ± 4,78 P <sub>4-6</sub> < 0,01
Лизохолинфосфатид	86,05 ± 10,08	64,34 ± 5,81	68,86 ± 10,98	102,97 ± 10,59 P <sub>1-5</sub> < 0,01	62,53 ± 7,23	46,90 ± 4,52 P <sub>4-6</sub> < 0,01
Сфингомиелин	146,90 ± 16,54 P <sub>1-2</sub> < 0,05	107,36 ± 8,91	103,75 ± 11,24 P <sub>1-3</sub> < 0,05	173,26 ± 18,73 P <sub>1-5</sub> < 0,02	120,80 ± 10,34	106,72 ± 19,77 P <sub>1-6</sub> < 0,02
Холинфосфатид	890,45 ± 105,43 P <sub>1-2</sub> < 0,05	654,40 ± 54,39	608,01 ± 77,85 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>3-6</sub> < 0,001	876,23 ± 77,26 P <sub>1-5</sub> < 0,02	632,56 ± 62,40 P <sub>5-6</sub> < 0,001	1249,49 ± 117,18 P <sub>4-6</sub> < 0,01
Инозитолфосфатид	37,60 ± 5,30	30,75 ± 3,36	36,43 ± 7,36	39,92 ± 3,75 P <sub>1-5</sub> < 0,01	27,65 ± 2,32	30,10 ± 5,94
Серинфосфатид	36,95 ± 5,04	28,42 ± 3,49	43,67 ± 9,69 P <sub>3-6</sub> < 0,05	40,83 ± 3,36 P <sub>1-5</sub> < 0,01	28,94 ± 2,58 P <sub>5-6</sub> < 0,001	67,18 ± 6,72 P <sub>4-6</sub> < 0,001
Этаноламинфосфатид	141,99 ± 18,47 P <sub>1-2</sub> < 0,01	85,79 ± 9,43	69,38 ± 14,34 P <sub>1-3</sub> < 0,01	168,86 ± 20,03 P <sub>1-6</sub> < 0,01	123,64 ± 16,28 P <sub>2-5</sub> < 0,05	93,15 ± 17,83
Глицолипиды	168,61 ± 18,09	128,81 ± 13,95	130,88 ± 29,7	200,52 ± 21,83 P <sub>1-5</sub> < 0,05	142,51 ± 16,28 P <sub>5-6</sub> < 0,05	193,93 ± 19,38

фалопатией и у 26 здоровых детей. Суммарно эти данные представлены в табл. 6.

Из представленных данных видно, что у здоровых детей с возрастом увеличивается общее количество фосфолипидов ( $P < 0,01$ ), холинфосфатида ( $P < 0,001$ ) и серинфосфатида ( $P < 0,05$ ). Уровень остальных фракций практически не изменялся, за исключением выявленной тенденции к накоплению гликолипидов и к снижению с возрастом фосфатидных кислот и лизохолинфосфатида.

В отличие от здоровых у больных обеих групп содержание общего количества фосфолипидов и их фракций с возрастом оставалось относительно стабильным, кроме этаноламинфосфатида у детей серонегативной группы, количество которого к 2 мес увеличилось ( $P < 0,05$ ).

При сравнении полученных результатов у детей серопозитивной группы в возрасте первых недель жизни с показателями здоровых того же возраста установлено увеличение общего количества фосфолипидов у больных детей ( $P < 0,05$ ), а также значительное накопление фракций холинфосфатида, сфингомиелина и этаноламинфосфатида ( $P < 0,05$ ). У новорожденных детей серонегативной группы такой закономерности не выявлено (показатели фосфолипидного обмена соответствовали таковым здоровых детей), что свидетельствовало о функциональном характере выявленных неврологических изменений.

В 2-месячном возрасте у детей серопозитивной группы в отличие от здоровых того же возраста обнаружено увеличение в крови фосфатидных кислот ( $P < 0,01$ ), лизохолинфосфатида ( $P < 0,001$ ), сфингомиелина ( $P < 0,02$ ) и этаноламинфосфатида ( $P < 0,01$ ) с одновременным достоверным снижением холинфосфатида и серинфосфатида. У детей серонегативной группы аналогично изменялось содержание холинфосфатида ( $P < 0,001$ ) и серинфосфатида ( $P < 0,001$ ), в то время как содержание общих фосфолипидов ( $P < 0,001$ ) и гликолипидов ( $P < 0,05$ ) было ниже уровня контрольной группы.

У детей серонегативной группы концентрация фосфатидных кислот, сфингомиелина, инозитолфосфатида и этаноламинфосфатида статистически не отличалась от таковой в группе здоровых, только фракция лизохолинфосфатида имела тенденцию к нарастанию. Подобный ход обменных процессов у детей серонегативной группы свидетельствовал, по мнению В. А. Качана, о прочности адаптационных механизмов и сохранности компенсаторных возможностей в подостром периоде энцефалопатии.

Неврологические изменения у этих детей были обратимыми.

При сопоставлении показателей фосфолипидного спектра в группах больных детей в возрасте первых недель жизни в зависимости от серопринадлежности обнаружено достоверное увеличение у детей с иммуноцеребральной патологией суммарных фосфолипидов и фракций сфингомиелина, этаноламинфосфатида, холинфосфатида и фосфатидных кислот, а также тенденция к накоплению лизохолинфосфатида и гликолипидов. Следовательно, при иммуноцеребральной патологии в первые недели жизни содержание общего количества фосфолипидов и фракций было намного выше, чем у здоровых и детей серонегативной группы. Вместе с тем в острой фазе энцефалопатии у обеих групп больных было одинаковым содержание инозитолфосфатида и серинфосфатида.

Полученные данные свидетельствуют о существенных нарушениях обмена фосфолипидов в остром периоде энцефалопатии при наличии нейроиммунного процесса в головном мозге. Как правило, это проявлялось в виде выраженной гиперфосфолипидемии за счет резкого увеличения в плазме крови липидов миелина, что могло отражать деструктивно-демиелинизирующие изменения в центральной нервной системе.

Таким образом, количественные изменения в спектре фосфолипидов у детей в ходе энцефалодистрофического процесса при иммуноцеребральной патологии в основном сводились к избыточному накоплению так называемых миелиновых фракций и снижению холинфосфатида. Очевидно, эти изменения фосфолипидов в плазме крови при энцефалопатии имеют разную направленность в зависимости от нейроиммунного процесса, а также от фазы болезни и возраста.

О роли аутонейроиммунного процесса, вносящего определенные изменения в количественное содержание фосфолипидов в крови, свидетельствует отчетливая разница в содержании этих показателей у детей серопозитивной группы по сравнению с детьми серонегативной группы. Установленный В. А. Качаном факт избыточного накопления в крови сфингомиелина, этаноламинфосфатида, инозитолфосфатида, лизохолинфосфатида, а также (в острой фазе болезни) суммарных фосфолипидов у детей с иммуноцеребральной патологией с одновременным снижением холинфосфатида указывает на органическое,

деструктивное поражение мозга и развитие процесса демиелинизации. Изменения других фосфолипидных фракций, вероятно, следует расценивать как проявление нарушений метаболизма.

Значение патологии иммунокомпетентной системы в патогенезе некоторых форм перинатальной энцефалопатии, а затем детского церебрального паралича подтверждается, наконец, тем, что введением в терапевтический комплекс иммунорегуляторов (кортин, дексаметазон, тималип и др.) удалось изменить состояние клеточного иммунитета — повысить функциональную активность Т-лимфоцитов у детей первой и второй группы, значительно снизить уровень противомозговых антител в сыворотке крови при наступившем клиническом улучшении.

По данным К. А. Семенов и соавт. (1979), уровень под влиянием лечения может свидетельствовать об уменьшении «загрузки» мембран лимфоцитов соответствующими антигенами. С учетом вышеприведенных литературных данных можно предполагать, что это связано с уменьшением активности воспалительно-деструктивных процессов в мозге под влиянием иммунорегуляторов. С другой стороны, тормозя антителогенез (И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972; Eylar, 1972; Drakott, Smith, 1979, и др.), иммунорегуляторы предотвращают возможное нарушение тимоцитов и лимфоцитов под влиянием антител, происходящее из-за того, что лимфоциты имеют антигены, общие с антигенами нервных клеток.

По данным К. А. Семенов и соавт. (1979), уровень суммарных кортикостероидов у детей с легкими проявлениями церебрального паралича понижается до 1766 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч (в контроле 2500 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч); у детей с выраженной клинической картиной до 725 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч, у некурабельных детей до 46,7 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч. Содержание кортизона соответственно снижается до 75 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч (в контроле 250 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч, 38 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч, 23 мкг/м<sup>2</sup>/24 ч).

В связи с падением уровня кортизона, который в наибольшей степени контролирует антителогенез, легко формируется патологический антителогенез. Введение синтетических кортикостероидов (дексаметазон, кортин) может оказать регулирующее действие на состояние гуморального иммунитета. По-видимому, уменьшается и литическая активность Т-лимфоцитов-киллеров в отношении нервных клеток. Кортизон стабилизирует микросомальные мембраны клеток (Б. Д. Брондз, Г. И. Дриз-

дах (1976), что предотвращает их лизис при соприкосновении с рецепторами мембраны Т-лимфоцитов-киллеров.

Какая связь между изменениями иммунокомпетентной системы и церебральной патологией плода? На этот вопрос в определенной степени отвечают те экспериментальные данные, которые приводились в предыдущей главе.

Учитывая эти данные, можно считать, что инфекции и, вероятно, интоксикации, переносимые беременной при определенных условиях могут привести к развитию вторичных аутоиммунных реакций у нее и у плода со всеми вытекающими из этого последствиями. Даже такое «легкое» заболевание беременной, как грипп, несет большую угрозу состоянию здоровья плода. Антитела к тканям мозга и, в частности, к мозговым оболочкам, серому веществу мозга выявляются у 90% больных гриппом, протекающим с менингеальными явлениями (В. Г. Бердонос и др., 1978). Вероятно, таково же влияние других инфекций, травм мозга, заболеваний нервной системы и т. д. Возможно, не меньшее значение имеют не только заболевания во время беременности, но и анамнестические реакции будущей матери. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Возможность развития неспецифического воспалительного процесса в мозге на основе аутоиммунных реакций в некоторых случаях очевидна и на определенном этапе заболевания может играть существенную роль в патогенезе детского церебрального паралича, а также ряда других врожденных заболеваний мозга.

Воспаление, возникающее на иммунной основе — сложная специфическая реакция, детерминированная антигеном, включающая гуморальные и клеточные механизмы иммунитета (А. И. Струков, 1973; Ю. Е. Вельтишев, Е. К. Баландина, 1975; К. Н. Прозоровская и др., 1975, и др.). В основе этого типа воспаления лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа. Главным эффектором этой реакции являются Т-лимфоциты, так как именно они несут информацию о детерминирующем антигене и способны лизировать не только чужеродные, но и собственные структуры (Е. К. Баландина и др., 1975). Активность реакции зависит от дозы антигена, кратности его поступления, зрелости иммунокомпетентной системы. Ее морфологическим выражением является повреждение сосудистой стенки, периваскуляр-



ная лимфоидно-клеточная инфильтрация и повреждение нервных волокон. Повреждение последних связано с отложением комплекса антиген-антитело и активностью sensibilizированных лимфоцитов (А. И. Струков, 1973; Ю. Е. Вельтищев, Е. К. Баландина, 1975).

У детей, страдающих церебральным параличом, по данным А. С. Семенова, Н. Т. Яковлевой (1981), выявляются все компоненты воспаления, протекающего на основе реакции гиперчувствительности замедленного типа:

— сложная патология клеточного иммунитета, в которой активность Т-лимфоцитов как киллеров обосновывается достаточно четко, особенно у наиболее тяжелобольных;

— наличие органоспецифических антител, которые также способны, судя по данным клинических и экспериментальных исследований, проявлять цито- и миелиническое действие;

— сосудистый компонент этой реакции, обнаруживаемый при патоморфологических исследованиях детей;

— демиелинизация нервных волокон, выявляемая при тех же исследованиях.

Экспериментальные исследования А. С. Семенова, описанные выше, физического состояния потомства самок, sensibilizированных мозговыми антигенами, гуморального иммунитета этого потомства, гистологические исследования мозга потомства, подтверждают возможность развития аутоиммунных реакций у плода при наличии аутоиммунных реакций у матери; развитие деструктивно-воспалительных процессов в мозге, характерных для экспериментального аллергического энцефалита, которые многие авторы рассматривают как выражение реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Возможность развития этих реакций, как и экспериментального аллергического энцефалита у плода, до настоящего времени казалась сомнительной, так как предполагалось, что у здорового плода отсутствуют цитолитические свойства Т-лимфоцитов и другие компоненты реакций (Hanikava, Miller, 1977).

Однако, по данным М. Я. Студеникина и З. М. Михайловой (1975), плоды и новорожденные, в организме которых циркулировали те или иные антигены, способны синтезировать соответствующие антитела. Созревание иммунокомпетентной системы плодов и новорожденных

завершается в процессе и под влиянием «иммунологического опыта». Решающим в этом плане является контакт с антигеном и интенсивность стимуляции (Coop, Papermaster, 1964; Eichenwald et al., 1964). При многих конгенитальных инфекциях обнаруживаются раннее развитие лимфоидных реакций, синтез глобулинов и продукция специфических антител у плодов и новорожденных (Eichenwald et al., 1960; Silwerstein, 1962, и др.).

Таким образом, в определенных условиях внутриутробно начавшаяся церебральная патология может быть связана с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа еще во внутриутробном периоде жизни и продолжаться постнатально в течение месяцев и лет, так как она обладает свойством саморазвития. Предположение о неспецифическом воспалительном генезе процесса, развивающегося на основе аутоиммунных реакций при ряде врожденных заболеваний мозга, подтверждается в определенной степени особенностями глиальных реакций у больных с различными формами церебральной патологии.

#### ОБ УЧАСТИИ НЕЙРОГЛИИ В НЕЙРОИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Все приведенные данные нейрониммунологических исследований основаны на применении антигенов из мозговой ткани, не дифференцированных на нейроны и нейроглию. Поэтому нельзя исключить, что в осуществлении иммунологической реакции гомогенатов мозговых антигенов с антителами принимает участие не только нервный, но также и глиальный аппарат головного мозга. Последнее предположение вытекает в основном из клинико-морфологических наблюдений и из современных представлений о глиальном аппарате как составной части единой системы нейрон — сосуды — глия (П. Е. Снесарев, 1934).

Клинико-анатомические наблюдения позволили установить наряду с изменениями в нейронах и синапсах неполноценность, недоразвитие глиальной системы у больных шизофренией (П. Е. Снесарев, В. А. Гиляровский, 1950; М. И. Александровская, 1950; В. С. Цивилько, В. А. Ромасенко, 1962, и др.). В то же время для больных эпилепсией типичным является склероз в области аммонова рога, в чем существенную роль играет пролиферация глии. Патологическое разрастание глии наблюдается при туберозном склерозе, травматической энцефалопатии. Глиоз коры и подкорковых узлов явля-

ется постоянной находкой при патологоанатомическом исследовании мозга детей, больных церебральным параличом (Н. И. Попова, 1973; К. А. Семенова, В. Е. Хохлова, 1974; В. Д. Левченкова, 1980—1982, и др.).

Высокая реактивность глиальных клеток отмечена при инфекциях, интоксикациях, воспалении, опухолевых процессах в мозге и др. (П. Е. Снесарев, 1959; Penfield, 1932, и др.).

Более глубокое представление о роли нейроглии в нейродинамике дают специальные исследования функциональной биохимии. Эти исследования являются неотъемлемой частью учения о функциональной биохимии мозга (Г. Е. Владимиров, 1953; А. В. Палладин, 1960, и др.). Вкратце остановимся на этих данных.

Известно, что глия подразделяется на макроглию и микроглию. Микроглия имеет мезенхимальное происхождение и участвует главным образом в фагоцитарных реакциях. Макроглия, так же как нейроны, происходит из нервной трубки и составляет собственно нейроглию. Она состоит из астроцитов и олигодендроцитов. Функционально-биохимическое исследование системы нейроглии осуществляется путем сопоставления структурно-метаболических сдвигов в нервных и глиальных клетках при разных функциональных состояниях центральной нервной системы.

Глиальные клетки являются менее дифференцированными, чем нейроны, клеточными структурами нервной ткани. Они продолжают делиться у животных после рождения, а в условиях тканевой культуры значительно более активны, обладают направленным перемещением, энергичными пульсаторными движениями (Pomeratt et al., 1967). Клетки олигодендроглии обеспечивают миелогенез: из их наружных мембран и цитоплазмы образуются миелиновые оболочки аксонов (Gegen, 1954; Luse, 1956; Korey, 1960, и др.).

Нейроглия связывает тела нервных клеток с капиллярной сетью мозга; отек и набухание мозга возникают в результате избирательного отека и набухания клеток нейроглии, по некоторым данным, астроцитов. Почти вся поверхность капилляров мозга тесно соприкасается с сосудистыми ножками астроцитов. Это дает основание предполагать, что клетки нейроглии образуют барьер, который отделяет нейроны от сосудов и активно регулируют межклеточный транспорт метаболитов нейрон—капилляр и обратно (De Robertis et al., 1960; Glass,

1963, и др.). Нейроглия во многих отношениях является гематоэнцефалическим барьером (М. И. Александровский, 1965; De Robertson, Coop, 1964, и др.).

Уже из этого далеко не полного перечисления глиальных функций очевидно, что дальнейшее изучение деятельности мозга в норме и патологии не может не учитывать столь важной и многогранной роли глии в жизнедеятельности мозга в целом. В ряде экспериментов на животных установлено, что глия и нейрон различно реагируют на инфекцию, рентгенооблучение и другие раздражители.

Особый интерес представляет изучение индивидуальных, мозгоспецифических белков. Один из них — белок 14-3-2 — локализуется главным образом в нейронах, а белок S-100 и белок 10 В — преимущественно в клетках глии. Белок S-100 синтезируется в телах глиальных клеток, обладает кислыми свойствами и обновляется с большой быстротой. Предполагается, что быстро мигрирующая при электрофорезе фракция белка S-100 локализуется главным образом в олигодендроглиоцитах, а медленно мигрирующая — в астроцитах. Venda и соавт. (1970), применяя иммунологические методы, показали, что специфический для нервной системы белок 10 В присутствует только в реактивных астроцитах, при различных глиозах, в участках, примыкающих к опухолям мозга. В нормальных же астроцитах, в клетках глиальных опухолей и в нормальных нейронах белок 10 В не выявляется.

Обмен кислых белков, по-видимому, играет роль при выработке новых поведенческих навыков, при обучении (Hyden, Lange, 1969, и др.). Hyden, Lange (1970, 1971) показали, что при выработке новых навыков (например, у крыс привычки пользоваться левой лапкой вместо правой, и наоборот) появлялся пик кислого белка S-100 на фореграмме кислых белков определенной области гиппокампа. Введение в боковые желудочки мозга крыс антисыворотки против S-100 отчетливо снижало способность животных к переучиванию, не влияя на общую двигательную активность.

Известно, что трофическая роль симпатической нервной системы (Л. А. Орбели, 1938) выступает, в частности, в повышении работоспособности мышцы при прямой стимуляции симпатического нерва (феномен Орбели—Гинецинского). Аналогичное действие оказывает введение адреналина. Исходя из этих данных и гипотезы

Хидена о возможности перехода РНК из глии в нейрон, Л. С. Певзнер (1972) изучал содержание РНК и белков в нейронах и глии в условиях повторного введения адреналина (как имитации действия симпатической нервной системы). В этих условиях было обнаружено избирательное накопление РНК и белков в глиальных клетках.

Автор делает вывод, что метаболизм нейроглии является местом приложения нейротрофического влияния симпатической нервной системы. Изучая также метаболизм нейронов и глии под влиянием гормонов коры надпочечников и других гормонов, автор установил большую чувствительность глиальных клеток по сравнению с первыми к влиянию гормонов и рассматривал метаболизм нейроглии как клеточный барьер между другими структурами нервной ткани и капиллярами и как основное место приложения гормональных, а быть может гуморальных влияний на метаболизм нервной системы. Так, накопление РНК в глиальных клетках под влиянием адреналина и гидрокортизона не сопровождается аналогичным накоплением в нейронах. В этом отличие реакции нейрон—глия на экстремальные состояния (электрокожная стимуляция, гипокинезия и др.), при которых нейроглия оказывается более резистентной, чем нейрон. Это важное положение обосновано целым рядом исследований, рассматривающих морфофизиологическую сущность онтогенеза нервной системы.

Роль нейронов состоит в адекватных реакциях на быстро меняющуюся ситуацию. Нейроны быстрее реагируют и более специфичны в функциональном и метаболическом отношении, чем глия. Нервные клетки в ходе онтогенеза быстро достигают зрелости и больше не делятся. Раздражения нейронов вызывает следовые реакции в глии, которые исчезают в случае прекращения раздражений, поступающих из внешней среды, или вызывают перестройку метаболизма в нейронах, представляя собой механизм адаптации на клеточном уровне.

Хотя эти данные в основном получены на анализе РНК и ее накопления в глии и перехода в нейрон, весьма вероятны аналогичные часто реципрокные отношения других метаболитов в системе нейрон—глия (белки, углеводы, липиды и др.). Следует подчеркнуть, что нейроглия играет особенно важную роль в условиях напряженной функциональной активности нервных клеток и в период репарации. Глиальные клетки-сателлиты явля-

ются, по-видимому, и местом приложения различных трофических влияний на нервную систему.

Можно утверждать, что морфологическим субстратом сложных гомеостатических процессов в нервной системе являются клетки нейроглии, постоянно взаимодействующие с нейронами (Н. Н. Яковлев, 1955). Глиальная система представляет собой энергетический базис нейронов и выявление ее роли особенно важно при тех формах патологии центральной нервной системы, в которых роль нейроглии выступает в качестве существенного звена их патогенеза.

В этом отношении представляет интерес попытка Л. И. Брусинной (1976) изучить реактивность нейроглии при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. Автор установила, что при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите, вызванном сенсibilизацией коклюшными и туберкулезными микробами, возникают закономерные изменения реактивности клеточных элементов центральной нервной системы морских свинок к воздействию антигенов из мозговой ткани.

Л. И. Брусина культивировала *in vitro* по методу David (1964) клеточный гомогенат, взятый из области Варолиевого моста и продолговатого мозга морских свинок на разных стадиях заболевания, содержащий до 60% олигодендроглиальных клеток. Под влиянием мозгового антигена сенсibilизированные нейроглиальные клетки усиливали или тормозили свою миграционную активность, присущую в основном олигодендроцитам и гистиомезенхимальным элементам центральной нервной системы. При этом изменение реактивности глиальных клеток предшествует развитию клинических симптомов и находится в прямой зависимости от выраженности патологического процесса. Автор показала, что после введения коклюшных и туберкулезных микробов самые ранние изменения состояния клеток нервной ткани связаны с нарушением реактивности глиальных и гистиомезенхимальных клеток мозгового происхождения к продуктам деструкции нервной ткани.

Н. Т. Яковлевой и А. С. Семеновым (1978—1981) исследовано действие на интактную глию (тест миграции глии — ТМГ) сывороток крови 75 детей в возрасте от 1 мес до 2 лет (здоровых и с церебральным параличом различной тяжести). Выделены три группы больных. К нулевой группе отнесены неврологически здоровые дети (21 чел. — контроль). Показатели теста миграции глии



в первой группе (легкая форма детского церебрального паралича) отличаются от контрольных только при добавлении к сыворотке мозгового антигена (42% серопозитивных результатов по сравнению с 23% в контрольной группе). В то же время РСК остается отрицательной. Отклонения миграционной активности глии под действием сывороток практически здоровых детей и детей с легкой формой заболевания, усиливающиеся при добавлении мозгового антигена, свидетельствует, возможно, о наличии небольших титров противомозговых антител, которые трудно выявить другими методами.

Во вторую группу включены 26 детей с церебральным параличом средней тяжести. У 30% детей методом РСК были обнаружены в крови противомозговые антитела на фоне торможения миграции глии (от 90 до 60,2%). У остальных детей этой же группы РСК оказалась отрицательной, а показатели теста миграции глии отражали стимуляцию глии в интервале от 117 до 186,9%. Отсюда общий показатель миграции глии (при добавлении мозгового антигена) составил  $113,8\% \pm 50$  ( $P > 0,05$ ). Показатели достоверно отличались от контроля. Необходимо отметить, что у большинства детей были обнаружены противомозговые антитела методом ТМГ за счет стимуляции роста культуры ткани, а не торможения. У некоторых детей этой группы на фоне улучшения клинического состояния изменялись показатели ТМГ (от торможения к стимуляции) к концу пребывания в стационаре.

У 99% детей третьей группы с тяжелым детским церебральным параличом (без положительной динамики за период лечения) добавление мозгового антигена в сыворотку вызывало резкое угнетение миграции глии ( $69,6\% \pm 3,8$ ), что было связано с наличием противомозговых антител в крови в высоких титрах. РСК выявила противомозговые антитела у 75% детей этой группы. Большинство детей обследовали по 2—3 раза.

В нашей клинике было установлено, что тест миграции глии у больных параноидной шизофренией с неблагоприятным течением обнаруживает как торможение миграции глиальных элементов, так в некоторых случаях и ее стимуляцию. Участие нейроглиального аппарата как системной реакции на аутоиммунные процессы подтверждали также клинико-лабораторные исследования, проведенные нами совместно с Институтом неврологии АМН СССР (Г. П. Васильева, 1979; Н. П. Могилкина, П. Г. Жирнова, 1981, и др.).

Для анализа тропизма противомозговых антител к различным структурам нервной ткани при шизофрении был использован метод нейронной иммуофлюоресценции Кунса. Одновременно у тех же больных для выявления противомозговых антител в сыворотке крови была использована реакция потребления комплемента. Суммарный анализ данных, полученных с помощью метода нейронной иммуофлюоресценции Кунса, показал, что почти у всех больных (у 18 из 20) выявлялись сывороточные антитела, обладающие тропизмом к различным структурам нервной ткани. Если ранее другими авторами были обнаружены лишь антитела к нейронам, то в этих исследованиях выявлена фиксация иммуноглобулинов как на нервных клетках, миелиновых оболочках и сосудах, так и на глиальных клетках, в частности, астро- и микроглии. Эти наблюдения коррелируют с ранее обнаруженной И. В. Ганнушкиной (1976) фиксацией противомозговых антител на микроглии у неврологических больных. Одновременное исследование сыворотки крови больных в реакции потребления комплемента показало почти полное совпадение положительных реакций.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что патология глиальных элементов нервной системы должна также учитываться в патогенезе церебральных нарушений различной этиологии, как и патологическое состояние собственно нервных клеток. Нейроиммунный конфликт, протекая, возможно, по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, может оказывать свое длительное отрицательное воздействие на оба этих основных компонента нервной ткани.

Таким образом, клинические проявления нарушений деятельности мозга в пре- и постнатальном периоде, складывающиеся под влиянием нейроиммунного конфликта, зависят от многих известных и еще совершенно неизвестных факторов. Однако несомненно значение генетического фона, играющего столь важную, а нередко определяющую роль в различных проявлениях деятельности иммунокомпетентной системы (Р. В. Петров, 1977, 1980). В определенной мере удалось выяснить его значимость для течения и особенностей аутоиммунных реакций и клинических проявлений церебральной патологии у детей, перенесших нейроиммунный конфликт.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ФОНА ДЛЯ РАЗВИТИЯ  
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ  
В УСЛОВИЯХ НЕЙРОИММУННОГО КОНФЛИКТА

В нашей клинике (С. Ф. Семенов) в течение ряда лет Н. М. Доценко (1979) исследовала психическое состояние у детей 5—7 лет, родившихся с антителами к мозгу взрослого человека в крови, и детей того же возраста, в крови которых антитела к мозгу не были обнаружены, но которые родились с явлениями асфиксии и черепно-мозговой травмы. Неврологические признаки поражения центральной нервной системы у этих детей не отмечались. Среди 156 детей у 84 выявлялись антитела к тканям мозга при рождении или же они обнаруживались у их матерей, или у обоих членов этой пары. В 72 случаях ни у новорожденных, ни у их матерей антител к тканям мозга не было. Иммунологические исследования проводились Н. Т. Яковлевой.

К 5—7 годам отклонения в психическом развитии были выявлены у всех 84 детей серопозитивной группы, у 66,7% серонегативной. Выраженная патология психического развития наблюдалась у 61% детей серопозитивной группы и более легкая — у 31%. У детей серонегативной группы тяжелые нарушения психического развития отмечались у 13,9%, у остальных они были незначительными (52,8%) или не выявлялись.

Наиболее выраженные отклонения в психическом развитии наблюдались у группы детей (42%), которая характеризовалась наличием антител к тканям мозга в крови в сочетании с максимальным числом вредностей перинатального периода развития (токсикоз беременности, инфекция, патология родов, асфиксия в родах и т. д.).

Среди детей, психическое развитие которых было нормальным, ни у одного антитела к тканям мозга при рождении не обнаруживались. Исходя из этого, можно предполагать, что под влиянием нейроиммунного конфликта повышается проницаемость клеточных гистогематических барьеров, клеточных мембран и внутриклеточных образований для токсических продуктов тканевого метаболизма. Возможно и то, что определенную роль играет биологическая активность мозговых антигенов, обладающих ингибирующим или стимулирующим действием на многие органы и ткани.

По-видимому, на частоту появления, интенсивность, а

быть может и на характер иммунологических реакций оказывают влияние наследственные факторы. Так, по данным анамнеза психопатологическая наследственная отягощенность в равной мере шизофренией и эпилепсией отмечалась у 16,7% больных.

В серопозитивной группе наследственность отягощена статистически достоверно чаще (при  $P < 0,05$ ), чем в серонегативной, — в 2,3 раза. Наследственная отягощенность шизофренией было достоверно чаще ( $P < 0,05$ ). Сочетание наследственной отягощенности шизофренией с циркулирующей аутоантител к мозгу при рождении было характерно для детей с наиболее тяжелыми отклонениями в психическом развитии. Такая же корреляция выступает при наследственной отягощенности эпилепсией.

Все это свидетельствует о том, что раннее постнатальное нарушение психического развития ребенка в рамках пограничных состояний может быть следствием не только экзогенных вредностей, но и в еще большей степени комплекса наследственных и врожденных патогенных факторов, включающих и нейроиммунные механизмы. При этом особенности иммунобиологической реактивности, видимо, находятся под двойным контролем экзогенных и генетических факторов. Условия для формирования эндогенных психических заболеваний, по-видимому, создаются тогда, когда происходит организация системных нарушений реактивности (как на биологическом, так и на психическом уровнях), направленных на ослабление единых систем отношений, связанных с патологией сбалансированных экзогенных и эндогенных механизмов реактивности в сторону доминирования эндогенных форм реакций.

Принцип выведения пограничных форм психических нарушений из одного только отдельного фактора — генетического или из экзогенного как на психическом, так и на биологическом уровнях, видимо, менее перспективен, чем представленная здесь гипотеза о системной организации взаимодействующих наследственных и экзогенных факторов, в их различных соотношениях, придающих нозологическую и синдромологическую специфичность психопатическим, психопатоподобным и другим пограничным состояниям.

Прогнозируя то или иное отклонение психического развития ребенка, необходимо опираться на его клини-

ческое обследование с учетом возможного влияния всех перечисленных эндо- и экзогенных факторов.

Материалы Н. И. Доценко показывают, что как в серопозитивной, так и в серонегативной группе детей наиболее частой формой отклонения психического развития является органический (психоорганический) синдром на фоне резидуальной микроорганической симптоматики. Преобладал синдром двигательной расторможенности, аффективной неустойчивости внимания, неустойчивости или отсутствия целеустремленности, повышенной отвлекаемости, истощаемости, в связи с чем дети отставали при обучении, хотя интеллектуальная деятельность в целом была удовлетворительной. Повторные клинические обследования на протяжении 2—5 лет показали, что нормализация психической деятельности отмечалась в обеих группах детей.

Таким образом, наследственная отягощенность той или иной нозологической формой эндогенного заболевания оказывает влияние не только на развитие идентичных психических нарушений в форме шизофрении, эпилепсии или психопатии шизоидного или эпилептоидного круга, но способствует развитию в определенных условиях неспецифических психоорганических синдромов.

Механизмы наследственных факторов, действующих как в плане специфического наследования аномалий психического развития, так и неспецифического влияния с последующими нарушениями деятельности мозга по органическому типу, возможно, разнообразны. Одним из таких механизмов является наследственно-закрепленный тип иммунобиологической реактивности с тенденцией к нейроаутоиммунным сдвигам, которые в сочетании с тенденцией к аутохтонному развитию нейрофизиологических процессов образуют специфическую нозологическую форму заболевания. По-видимому, при отсутствии этих наследственных признаков на фоне иммунобиологических сдвигов возникают психоорганические синдромы, среди которых наблюдаются и процессуальные формы. В этом проявляется гетерогенность наследования различных по уровням включения болезненных признаков с одним общим существенным радикалом. Таким радикалом, объединяющим определенные формы органических поражений центральной нервной системы, шизофрении и эпилепсии, являются нейроаутоиммунные процессы.

Подводя итог клинико-иммунологическим исследова-

ниям врожденной патологии центральной нервной системы, можно выделить следующие формы нарушения нервно-психической деятельности, возникающие, кроме других причин и под влиянием воздействия иммунопатологических механизмов на центральную нервную систему потомства в период ее внутриутробного или раннего постнатального развития:

- некоторые формы олигофрении, резидуальные психоорганические психопатоподобные синдромы, некоторые клинические варианты детских церебральных параличей. Эти синдромы являются стойкими или склонны к регрессии;

- затяжные реакции, задержки психического развития типа психофизического инфантилизма, астении, с повышенной истощаемостью, эмоциональной лабильностью, возбудимостью. На этой основе, вероятно, происходит в последующие годы формирование психопатии астенического и возбудимого круга. Их клиническое или скорее патопсихическое своеобразие зависит от времени, характера и локализации поражения центральной нервной системы в период внутриутробного или раннего постнатального развития;

- патологическое развитие личности с формированием аутистических паранойяльных, ипохондрических, астенодепрессивных структур личности;

- прогредиентные процессуальные заболевания центральной нервной системы: ранние дебюты эпилепсии и шизофрении, некоторые психопатоподобные состояния на основе прогрессирующих врожденных органических поражений головного мозга, некоторые формы детских церебральных параличей и другие нарушения нервно-психической деятельности.

Болезненный процесс в последних группах связан с нарастанием деструктивных изменений в центральной нервной системе и с возникновением нейроаллергических цепных реакций: мозг — иммунокомпетентная система — мозг, причем характерно нарастание тяжести течения деструктивного процесса и клинических проявлений заболевания с включением в перинатальном периоде других патогенных факторов (травма, гипоксия, инфекция), из которых каждый может служить добавочным или основным пусковым («триггерным») механизмом нейроаутоиммунных процессов. Наследственность может играть роль и в «выборе» нозологических рамок



заболевания и течения врожденных заболеваний центральной нервной системы.

Незрелость мозговых структур и функций обуславливают практически полную невозможность диагностировать в первые недели, а иногда и месяцы жизни то заболевание, симптомы которого начинают выступать все более четко с возрастным созреванием мозга. В этот ранний период постнатального развития внутриутробные и родовые поражения мозга диагностируются как перинатальная энцефалопатия.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ПО ТИПУ ТЕЧЕНИЯ)

Понятие «энцефалопатия» подразумевает стойкое резидуальное органическое поражение головного мозга. Понятие процесса, как указывалось выше, в противоположность резидуальным изменениям предполагает нарастающее развитие деструктивных морфофизиологических изменений в центральной нервной системе с постепенным проявлением дефекта на клиническом уровне явлений. Однако своевременно поставить вопрос о том, насколько правомерна абсолютизация такого противопоставления и в какой мере понятие «энцефалопатии» и ее патогенетического коррелята как резидуального поражения центральной нервной системы отражает понятие устойчивого, завершенного патологического состояния. Быть может этот вопрос наиболее важен в понимании соотношений резидуального и процессуального при перинатальных энцефалопатиях, которые являются базой для формирования различных заболеваний мозга у ребенка и взрослого человека. Диагноз перинатальной энцефалопатии изменяется к 6—12 мес на диагнозы: детский церебральный паралич, микроцефалия, а позже эпилепсия, шизофрения и т. д. В части случаев наступает практическое выздоровление.

Энцефалопатия — понятие сборное, в этом отношении было бы правильнее говорить об энцефалопатиях различного генеза и разного прогноза (С. Ф. Семенов и др., 1974; К. А. Семенова, Н. М. Махмудова, 1979; Ю. А. Якунин и др., 1979; Müller, 1979).

Учитывая тот факт, что перинатальная энцефалопатия может быть следствием инфекции, нейроиммунного конфликта и других причин, влияние которых не заканчивается с рождением, следует, по-видимому, отказаться от

понимания перинатальной энцефалопатии только как резидуального состояния. Подходя к ним с этих позиций, можно выделить следующие типовые формы взаимоотношения органического резидуального и процессуального в клинике энцефалопатии:

1. Резидуальная энцефалопатия как остаточные явления после перенесенного инфекционного, токсического, травматического, то есть органического поражения головного мозга. Характерные психопатологические и неврологические клинические проявления выступают как психопатоподобные состояния, патологическое развитие личности на органически измененной почве, резидуальная эпилепсия или эпилептиформный синдром на органически измененной почве, психоорганические синдромы с общим снижением уровня личности, некоторые формы детского церебрального паралича, осложненного дефектами речи и психики (двойная гемиплегия, гемипаретическая форма).

2. Энцефалопатия процессуальная как основа для нарастающего органического процесса при ряде нозологических форм с явлениями слабоумия и без него: при переходе резидуальной эпилепсии в прогрессивный процесс со смешанными органическими и эпилептическими изменениями личности; как предстания, особенно в детском возрасте, развития эндогенных процессов, в частности эпилепсии, шизофрении, некоторых форм детского церебрального паралича (спастическая диплегия, двойная гемиплегия). Эта форма энцефалопатии может быть связана с нарастанием латентно текущих процессов, нарушением ликвородинамики, развитием порэнцефалии, склероза, заместительного глиоза и т. д. Вместе с этим они могут протекать и в виде изолированного деструктивного процесса и процесса, сопровождающегося нейроаутоиммунными сдвигами, которые приобретают характер кольцевых патогенетических.

Толчком для перехода резидуальной энцефалопатии в процессуальную могут служить любые как психогенные, так и биологические экзогенные или эндогенные факторы, снижающие роль компенсаторных процессов и активизирующие аутонейроиммунные процессы, а также антигенные свойства центральной нервной системы, измененной органическим поражением (инфекции, интоксикации, травмы и т. д.).

В связи с этим прогрессирующая энцефалопатия может явиться предстанией прогрессивных форм

некоторых нервно-психических заболеваний, что показано нами при травматической и сифилитической энцефалопатии, при раннем формировании детских церебральных параличей, при шизофрении, возникающей в детском возрасте.

3. Эндогенные процессы неизвестной этиологии, такие, как шизофрения и эпилепсия, осложненные перенесенными в раннем перинатальном периоде явлениями органического поражения головного мозга. Они протекают особенно тяжело и сопровождаются более ранним формированием дефектных состояний.

4. Реверзидельные энцефалодистрофии, вызванные преходящими изменениями метаболизма в тканях головного мозга, которые обусловлены не адекватной нейрофизиологической деятельностью, преобладанием процессов диссимилиации над процессами ассимиляции в тканях центральной нервной системы. Своевременное изменение этой ситуации, или ее компенсация, устраняет тенденции к развитию стойкой энцефалопатии. Примером могут служить психогенные реакции, состояние аффективного напряжения, вызванные экстремальными ситуациями, и синдромы психосоматической астении в детском возрасте, которые обычно квалифицируются клиницистами в рамках задержки психического развития. Возникающие в этих случаях нейроиммунные сдвиги носят характер реакции, угасающей со спадом психофизического напряжения.

Таким образом, соотношение резидуальных и процессуальных психобиологических признаков заболевания неоднозначно и в каждом отдельном случае требует индивидуального анализа с учетом различных типов их соотношения в этиологии и патогенезе нервно-психического заболевания.

Об определенной возможности пролонгации патологического процесса в мозге при так называемых резидуальных состояниях можно судить и на основании экспериментальных исследований. Разнообразие клинических форм энцефалопатии на биологическом уровне успешно моделируется на животных. Резидуальные поражения центральной нервной системы и их влияние на ее функции, поведение животных и их взаимоотношения детально изучались для выяснения многих проблем клиники и патогенеза энцефалитов, эпилепсии, очаговой психопатологии, в частности, с апракнозическими синдромами.

Повреждение мозгового вещества у животных, вызванное травмой, экстирпацией или местным раздражением, чаще всего электрическим током, как правило, использовалось для изучения локализации мозговых функций. В настоящее время возрастает интерес к таким моделям церебральной патологии, которые позволяют изучать процессуальные эндогенные мозговые заболевания. Вызвано это, видимо, тем, что локальные поражения мозга, лежащие в основе очаговой психопатологии, преимущественно рассматривались в плане влияния на первично-психическую деятельность резидуальных органических поражений головного мозга. Эти исследования сыграли большую роль в изучении локализации и структуры симптомов и синдромов. Вместе с тем выяснилась возможность изучения динамики очаговых поражений головного мозга, обусловленной как нарастанием деструктивных процессов в тканях головного мозга, так и влиянием ликвородинамических нарушений, и, наконец, связанных с динамикой психических нарушений и механизмами их компенсации (С. Ф. Семенов, 1958—1974; Г. Е. Сухарева, 1968—1972, и др.).

Изучение течения таких заболеваний, как шизофрения, эпилепсия, церебральные параличи в еще большей степени требует экспериментального моделирования смены и прогрессирования симптомов и синдромов, то есть изучения болезненного процесса с его патогенными и защитно-приспособительными механизмами. Возможность такого перехода локального поражения в диффузный процесс была высказана В. П. Муратовым (1902) на основе клинко-анатомических исследований Джексонской формы очаговой эпилепсии, переходящей в генерализованный эпилептический процесс с общими судорожными припадками. П. Е. Снесарев (1934) показал на экспериментальной модели генерализацию местного химического раздражения головного мозга синильной кислотой в его распространенное процессуальное заболевание. Он подчеркнул принципиальное значение своих исследований для понимания трансформации реакций мозга на экзогенное раздражение в эндогенный процесс, имея в виду в первую очередь шизофрению.

Модели экспериментального демиелинизирующего энцефаломиелимита, вызванного введением в организм мозговой ткани, обладающей в ряде случаев тенденцией к затяжному процессу, вместе с тем характеризуются преимущественно воспалительными явлениями и по

существо относятся к экзогенным реакциям. Принципиально новой является модель нейросенсибилизации, разработанная нами и получившая дальнейшее развитие в сотрудничестве с нейроморфологами, гистохимиками.

Следует остановиться также на одной модели прогрессивного невоспалительного процесса головного мозга, которая в клинике нервно-психических заболеваний могла бы дополнить модель нейросенсибилизации, в какой-то мере воспроизводящей эндогенные прогрессивные нервные и психические заболевания. Это — нейро-эндокринная модель. Установлено адреносенсибилизирующее влияние эндотоксинов, в частности, грамотрицательных бактерий, на ткани и органы в целостном организме (А. Н. Гордиенко, 1968; В. М. Коваленко, 1976; Thomas, 1954, 1955, 1961). Доказано, что эндотоксин увеличивает чувствительность сосудов к адреналину. Л. Н. Гордиенко предполагает, что циркулирующий в крови эндотоксин способен выявить «потенциально некротизирующие» свойства адреналина.

Вместе с тем следует учитывать, что гипертоксинемия влечет за собой множество метаболических сдвигов, которые связаны с активизацией механизмов, направленных на их устранение. К ним относятся фагоцитарная активность лейкоцитов, активация клеточных мембран поврежденных клеток белой крови и синтез протеинов, повышение уровня лизоцима, активности протеолитических ферментов. В то же время установлено, что эндотоксины грамотрицательных бактерий непосредственно влияют на мембранные структуры сосудистой системы, в связи с чем увеличивается проницаемость эндотелия и повышается возможность контакта токсических факторов с клетками и тканями органов (В. М. Коваленко, 1977).

Показано, что малые дозы адреналина возбуждают, а большие угнетают ретикулоэндотелиальную систему (Э. М. Марков, 1963), проникают через гематоэнцефалический барьер в область больших полушарий и непосредственно влияют на мозговые структуры (В. В. Закусов и др., 1972). Многие авторы (Р. Ф. Шкляревская, 1968; А. А. Колпаков, 1969, и др.) полагают, что на фоне сенсibilизации эндотоксином грамотрицательных бактерий адреналин вызывает глубокие дистрофические изменения и некрозы в сердце, почках, головном мозге, обладающие, однако, регрессивным течением. Однако В. М. Коваленко (1976) получил в результате иной постановки

опыта (адреналин вводился через 30 мин после введения эндотоксина в подкожную вену конечности собаки, в общую сонную артерию) более длительную динамику патологического процесса в мозге. Возникшие патологические сдвиги, установленные на морфологическом, биохимическом, отчасти нейрофизиологическом уровнях и прослеженные автором на протяжении 2 мес, дали основание для заключения о моделировании в этих условиях перехода экзогенной реакции в болезненный процесс. Отсутствие параллелизма с нарушениями нейрофизиологических реакций, которые обладали противоположным, регрессивным характером, автор объясняет действием компенсаторных механизмов центральной нервной системы.

Очевидно, что модель автора воспроизводит скорее затяжное течение демиелинизирующего энцефаломиелиита, так как включает такие явления, как нарастающие дистрофические изменения миелиновых волокон, вплоть до признаков демиелинизации. Ценность ее для изучения эндогенных психозов заключается в возможности сближения по ряду биологических параметров экзогенных реакций и эндогенных болезненных процессов. Мы полагаем, что наиболее перспективным для фундаментального решения проблемы патогенеза эндогенных прогрессирующих нервно-психических заболеваний и их классификации является интеграция катехоламиновой и нейроиммуноаллергической гипотезы эндогенных процессов, которые теснейшим образом связаны на уровне биохимии, морфологии, нейрофизиологии в их патогенных и защитно-приспособительных механизмах.



### ГЛАВА III

#### **ПОНЯТИЕ О РЕАКЦИИ, РАЗВИТИИ И ПРОЦЕССЕ В КЛИНИКЕ НЕРВНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Для того чтобы более отчетливо представить себе, в каких случаях можно рассматривать энцефалопатию как клиническое проявление текущего процесса в нервной системе, попытаемся проанализировать понятие о реакции, развитии и процессе. Это необходимо для понимания не только перинатальной патологии, но и патогенеза различных заболеваний нервной системы.

Обращаясь к исследованиям старых авторов, следует выделить некоторые положения К. Яспера, который определяет три понятия: развитие личности, физико-психотический процесс и психический процесс. В качестве психического процесса автор называет лишь те психические нарушения, которые являются чуждыми структуре личности и приводят к постоянной, неизлечимой ее перемене. Личности как бы прививается нечто гетерогенное, от чего она не может уже освободиться и что создает основу некоей новой личности, которая получает свое самостоятельное развитие. Этот процесс может вторгаться в личность однократно и изолированно либо повторно и генерализованно, то есть по современной терминологии в виде шубов, приступов, реакций или непрерывно-прогредиентного течения у больных шизофренией.

Болезненные процессы оцениваются в их отношении к изменениям в мозговом субстрате. Наиболее показательным примером этого является прогрессивный паралич, при котором психические болезненные процессы связаны с изменениями морфологической структуры головного мозга. Такая связь далеко не всегда очевидна, так как строгого параллелизма между тяжестью, стороной и локализацией морфологических изменений в головном мозге и тяжестью психических изменений может не быть. Однако психические нарушения и при этих условиях могут быть необратимы: они выявляются в признаках деменции или дефекта.

При физико-психотических процессах обнаруживается материальный субстрат болезни, психическая жизнь затрагивается вторично. При эндогенных психических процессах, как отмечает К. Ясперс, все обстоит много сложнее. Возможно, начавшиеся в определенное время параллельные процессы могут привести либо к легким изменениям, либо к слабоумию. Однако, наметив довольно четкие границы между понятиями развития и процесса, он не нашел, как впрочем и многие последующие исследователи, той биологической основы, которая позволяет обобщить главную черту как для «физико-психотического», так и для психического процесса.

Существенной трудностью является противоречие, заключающееся в отсутствии параллелизма между тяжестью психического дефекта и выраженностью органических изменений в головном мозге, что особенно отчетливо выступает при шизофрении. Мы полагаем, что это противоречие в значительной мере получает свое разъяснение на основе гипотезы о нейроиммунных звеньях патогенеза как эндогенных, так и экзогенных психозов.

Согласно этой гипотезе, глубина и особенности психических нарушений коррелируют не только или даже не столько с выраженностью органического церебрального морфологического дефекта, сколько с изменением реактивности на уровне нейрофизиологических и психических процессов. Различие психопатологического дефекта обусловлено различием природы патогенных факторов, возраста, психофизиологических систем, включенных в патогенный процесс и в защитно-приспособительные, компенсаторные механизмы, в значительной мере обусловленные структурой личности, сохранностью ее социальных связей и мотиваций ее деятельности. Особенности реагирующих систем образуются в конкретных условиях взаимодействия генетических факторов и влияния окружающей социальной и биологической среды. Этому положению мы придаем фундаментальное значение для решения проблемы эндогенного процесса как психобиологической проблемы, связанной с патологией психобиологической реактивности в ее единстве как на психическом, так и на биологическом уровнях.

## ПСИХИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ И ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ЛИЧНОСТИ

Понятие «реакция» вытекает из общей проблемы реактивности. Однако следует уточнить клиническое понятие реакции, которое отличается от общебиологического и философского понимания. В клинике под психической реакцией понимают не всякое изменение психического состояния, характеризующее реактивность или отражательную деятельность психики, но более длительное и качественно более глубокое изменение психической деятельности, в центре которого лежит психическая травма. Длительность этого болезненного состояния относительно невелика и измеряется днями, неделями или месяцами. Включение биологических звеньев болезни обычно проявляется на уровнях наиболее мобильных, начиная от срочных физиологических механизмов высшей нервной деятельности с ее основными процессами — возбуждение — торможение и вегетативными, эндокринными, гуморальными и иммунобиологическими, обладающими большей инерционностью. Эти последние присущи соматическим звеньям более тяжелых реакций, называемых реактивными состояниями или психозами.

Весьма существенно, что однажды возникшая реакция при неблагоприятных условиях и измененной до того реактивности может закрепляться и приобретать затяжной характер (П. Б. Ганнушкин, 1964; О. В. Кербиков, 1971; Н. И. Фелинская, 1976, и др.). Исходя из этого, мы выделяем затяжные психобиологические реакции, которые сопровождаются мобилизацией еще более глубоких защитно-приспособительных механизмов, включая нейроаутоиммунные реакции. Последние, однако, не приобретают выраженного спонтанного развития, хотя находятся на грани с процессом (С. Ф. Семелов, К. Н. Назаров, А. П. Чуприков, 1974). В этом плане выделяются затяжные психогенные реакции у детей (Н. И. Фелинская, К. Л. Иммерман, 1975) как патологическое или психопатологическое развитие личности (Г. Е. Сухарева, 1934). Близок к решению этой проблемы был П. Б. Ганнушкин, который понимал ситуационное развитие личности как фиксацию клинической картины реакции, возникающей повторно.

В. В. Ковалев (1975—1979) полагает, что применительно к детям более правильно говорить о психогенном патологическом формировании личности, так как термин

«патологическое развитие» делает возможным смешение с патологическим развитием уже зрелой личности и не учитывает возможности нарушения формирования личности при отсутствии психотической основы.

Выделяются также затяжные реактивные состояния и постреактивные развития личности как следствие затяжных реактивных состояний (Н. И. Фелинская, 1976). О. В. Кербиков описывает патохарактерологическое развитие, возникающее вследствие длительных отрицательных социально-психологических воздействий, в частности, в результате неправильного воспитания. В этих случаях допускается возможность перехода развития в приобретенную «краевую психопатию» (О. В. Кербиков, 1971; В. В. Ковалев, 1977). Наконец, из работ П. Б. Ганнушкина, Г. Е. Сухаревой, В. В. Ковалева и других, известно, что психопатии, как относительно стойкие врожденные, конституционно-генетические аномалии личности, обладают динамикой.

Изменчивость психопатических проявлений в детском возрасте, их зависимость от внешних воздействий затрудняют диагностику, в связи с чем предлагалось диагностировать у детей вместо психопатии «латентную психопатию» (П. Б. Ганнушкин, О. В. Кербиков), пре-психопатическое состояние (В. В. Ковалев, 1973), психопатические черты характера (Г. Е. Сухарева, 1979). Очевидно, постоянное взаимодействие биологических и социально-психологических детерминант лежит в основе психопатологического развития личности при огромном значении факторов социальной среды.

К патологическому развитию личности некоторые авторы относят также случаи характерологических изменений на почве органического поражения головного мозга врожденного или приобретенного характера. При этом выделяют астенический, эксплозивный, истерический, эпилептоидный и другие варианты развития (О. Е. Фрейеров, 1972).

Таким образом, понятие патологического развития личности свидетельствует о формировании измененного типа психических реакций в результате сложившегося патопсихологического стереотипа личностных отношений с окружающей микросоциальной средой. В этих случаях первоначальная психическая реакция, возникающая у практически здоровой личности или протекающая в форме заострения истерических, астенических, невротических, ипохондрических или иных свойств характера, при

неблагоприятных условиях приобретает черты постоянных особенностей личности, которые проявляются не только в экстремальных, но и в обычных условиях жизни. Наступает деформация поведения и отношений в микросоциальной среде, причины которых нередко оказываются скрытыми в первоначальных психологических реакциях еще здорового человека. Механизмы перехода реакций личности в патологическое развитие индивидуальны, характер их во многом не ясен.

В классификации и понимании сущности психических заболеваний большое значение имеют факторы течения, развития, степень зависимости от внешней среды и наследственной предрасположенности к определенному заболеванию. В такой важной области, как пограничная психиатрия, на первый план выступают функциональные психические свойства личности с измененными реакциями на психогенные факторы внешней среды. Роль биологической базы в этих случаях в основном сводится к возрастным особенностям здорового ребенка, а также присущим нормальной инволюции пожилого возраста или резидуальным органическим поражениям головного мозга. Значение этих биологических факторов понимается глобально — как церебральная, соматическая и эндокринная почва, утяжеляющая психопатологию и развитие личности (С. И. Жислин, 1956; В. А. Гяляровский, 1960, и др.).

Несомненно, что перенесенные заболевания также играют роль измененной почвы и накладывают свой отпечаток на болезненное развитие личности и способствуют его возникновению. Физические дефекты, врожденные уродства в связи с сознанием собственной неполноценности могут послужить источником патологического формирования личности (Т. П. Симсон, 1956; Г. Е. Сухарева, 1974; В. В. Ковалев, 1978; М. Н. Коркина, 1980; В. Н. Матвеев, 1981; И. Ю. Левченко, 1981, 1983, и др.).

Соотношения между биологическими и социально-психологическими звеньями в этиологии и патогенезе нарушений развития личности весьма разнообразны. Но все же можно выделить одну особенность, которая объединяет все типы болезненного развития личности: значительное преобладание в клинике проявлений патологии психического развития над биологическим. При этом многие проявления психических отклонений носят компенсаторный характер, облегчая социальную адаптацию. Так, например, склонность к уединению и фантазиям

может развиваться у детей с повышенной ранимостью и незащищенностью (см. главу о типах компенсации).

Недостаточно разработаны физиологические предпосылки понятия «развитие». Это объясняется тем, что современные методы исследования не устанавливают соответствующих достоверных биологических сдвигов, а если они выявляются, то скорее характеризуют биологические предпосылки реакции, чем психического развития. Так, Н. И. Феллинская, Г. В. Морозов, Н. А. Иванов (1974) показали, что реактивные состояния связаны с повышением количества катехоламинов.

Однако, как указывалось, реактивное состояние может послужить основой для последующего развития личности по астеническому, ипохондрическому, истерическому, паранойяльному или иному типу. В этих случаях психофизиологические корреляции, присущие реактивным состояниям, изменяются или утрачивают свою четкость.

Чрезвычайно спорны и бедны данные биологических исследований при паранойяльном развитии у психопатических личностей. Обычно отмечают лишь те или иные конституциональные особенности эндокринной, вегетативной системы или негрубые органические дефекты центральной нервной системы врожденного характера. В этих случаях можно предполагать патогенное влияние почвы на формирование паранойяльного или иного психопатологического развития личности.

Учение о патологическом развитии личности отличается некоторой односторонностью: основной причиной психических нарушений считается неблагоприятная внешняя среда, в то время как самой личности отводится лишь пассивная роль реагирующей субстанции. В этом отношении необходимо учитывать активность отражательной деятельности человека и усложнение реактивности на психическом уровне формирования активной волевой деятельности, в высшей мере специфической для человека. Отсюда вытекает принципиально важный вывод о том, что реакция и ее закрепление, развитие на психическом уровне не может быть только пассивным ответом личности, ее надломом под влиянием психотравмирующих факторов. Эта болезненная реакция носит печать иррационального решения психологически трудной ситуации. Такое решение может принимать асоциальный характер. Вероятно, эти случаи имеет в виду Ф. М. Достоевский, когда, не отрицая роли среды в опасных для общества проявлениях воли, ставит вопрос о



том, не есть ли это в большей мере заблуждение мысли, чем принуждение среды («Дневник писателя». М., 1973).

Мы имеем в виду те пограничные случаи, когда при отсутствии ясной биологической неполноценности в детском или в подростковом возрасте формируются черты замкнутости, недовольства, обидчивости, подозрительности, безответственности, склонности к асоциальным поступкам на фоне эгоизма и пренебрежения своими обязанностями.

В некоторых случаях подобное патологическое развитие или формирование личности у подростка может происходить при формально вполне благоприятных условиях жизни.

Мы полагаем, что, подчеркивая основной источник подобных нарушений психики, следует обозначить его как патологическое саморазвитие личности, в котором первоначально ошибочные и неадекватные реакции закрепляются в порядке адаптации психически неуравновешенных лиц.

Это не значит, что саморазвитию следует придавать исключительное значение, как это делают некоторые зарубежные психологи и педагоги, в соответствии со взглядами экзистенциалистов, утверждающих, что человек представляет собой лишь то, что «сам делает из себя». В действительности самовоспитание человека зависит от условий окружающей среды, то есть определяется социальными условиями.

#### **ПОНЯТИЕ О ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ**

Жизнь любого живого организма во всех его проявлениях есть процесс, то есть динамическое изменение и развитие его функциональных и структурных свойств и связей с внешней средой. Процесс имеет начало, развитие — конец. Любой психический акт является также процессом, который протекает как на биологическом, так и на психическом уровне и требует включения множества элементов целостной функциональной системы, определяющей адекватность психических актов как высшего уровня отражательной, познавательной деятельности человека. Так, для правильного зрительного восприятия предмета необходимы механизмы аккомодации хрусталика, изменение диаметра зрачка, химические реакции на свет в сетчатке глаза с мобилизацией родопсина и т. д.

Таким образом, кратковременный акт восприятия, нередко занимающий доли секунды, вместе с тем является сложным процессом.

Патология самых элементарных психических актов также является процессом, то есть течением психической жизни в измененных условиях. Элементы процесса содержатся уже в структуре реактивных состояний, в эпилептиформных реакциях, возникающих под влиянием черепно-мозговой травмы, инфекции, интоксикации, содержатся в не развернутых полностью элементах эпилепсии, как болезненного процесса. Само здоровье — процесс борьбы за него.

Близость реакции и патологического процесса особенно ярко выступает в случаях трансформации реакции в болезненный процесс. Попытаемся обобщить первоначально лишь свой опыт понимания процесса в его клиническом смысле и дать его рабочую классификацию.

Патологическим погрессиентным процессом мы называем любое поражение головного мозга, ведущее к дефекту и его нарастанию на морфофизиологическом, неврологическом и психическом уровнях. Хотя патологические реакции в общебиологическом смысле также являются процессами, но, за исключением особенно тяжелых случаев, они не приводят к тяжелому слабоумию или дефекту, и по затухании психогенной реакции структура личности и нарушение функции центральной нервной системы полностью восстанавливаются.

То же самое относится к различным формам патологического развития личности, которые сами по себе не приводят к грубым дефектам личности. Исключение составляют тяжелые формы астено-невротического развития личности, в особенности с явлениями навязчивости, которые могут приводить к выраженному вторичному ее оскудению, например, к своеобразной аутизации, связанной с фобиями и ритуальными действиями. В этих случаях снижение критики, резкое ограничение контактов с окружающим миром может вызвать существенные изменения личности, нередко трудно отличимые от шизофрении. Однако во всех этих случаях органическая основа заболевания отсутствует или неизвестна, развитие заболевания и характер болезненных переживаний связан с внешней ситуацией и реакцией личности, с присутствием ей характерологическими особенностями.

Иначе обстоит дело при нервно-психических заболеваниях процессуального характера. Первой общей особенностью этих заболеваний является деструктивно-процессуальный характер. В клиническом плане процесс характеризуется появлением психического дефекта с тенденцией к нарастанию, который в области неврологических заболеваний выступает в симптомах нарастания нарушений движения, чувствительности, иннервации внутренних органов. В области психики дефект проявляется в форме различных психопатологических вариантов слабоумия, стойких апато-абулических и аутистических синдромов. На морфологическом уровне процессуально обусловленный дефект обнаруживается в деструктивных и деструктивно-атрофических изменениях, возникающих в тех или иных структурах и системах головного и спинного мозга, не полностью обратимых, необратимых и переходящих в стойкий дефект. Процесс может закончиться на том или ином этапе болезни, в той или иной мере компенсироваться или развиваться с дальнейшим углублением дефекта.

При формировании дефектов одновременно выступают различные компенсаторные механизмы. Поэтому нет полного соответствия, с одной стороны, между тяжестью анатомических изменений и выраженностью психоневрологических симптомов, с другой, — между тяжестью дефектных проявлений и степенью социальной адаптации и реабилитации.

Второй общей особенностью процессуально-деструктивных заболеваний является их эндогенный характер, возникающий на том или ином этапе течения болезни.

Нервные и психические заболевания деструктивно-процессуального характера по этиологии и патогенезу могут быть разделены на две группы: воспалительные и дегенеративные. Однако наряду с этими заболеваниями существуют другие, неизвестной этиологии или этиология этих заболеваний может быть представлена комплексом патогенных факторов, среди которых далеко не всегда убедительно выделяется тот или другой в качестве основного этиологического момента.

В свою очередь среди этих заболеваний большая группа может быть отнесена к группе токсико-нейроиммуноаллергических патологических процессов, связанных

в воздействии на организм мозговых антигенов и антител, продуктов их взаимодействия и сопряженных аутоиммунных сдвигов в других органах и системах, происхождение которых не всегда ясно.

Токсико-нейроаллергические процессы в одних случаях осложняют и утяжеляют основное заболевание, приобретая в дальнейшем своеобразное свойство вторичного этиологического фактора болезни. К таким заболеваниям можно отнести некоторые формы детских церебральных параличей, иммуноаллергические осложнения при других формах врожденной энцефалопатии, развивающихся при тяжелом течении беременности и родов, поздние стадии нейросифилиса, некоторые сосудистые и инфекционные заболевания головного мозга.

В других случаях токсико-нейроаллергические процессы с самого начала выступают на первый план, но их этиология, как правило, остается неясной. К ним относятся некоторые формы эпилепсии, шизофрении, невротические состояния, состояния «психоаллергии» и другие, чем в первой группе, формы детских церебральных параличей. Для острых состояний характерна активность патогенных токсико-аллергических процессов в тканях головного мозга с преобладанием защитно-охранительной роли иммунных гуморальных процессов в инициальных стадиях (эпилепсия, шизофрения, послеродовые психозы и др.).

В продромальных стадиях, а также в стадиях предболезни преобладают явления токсико-иммунологические, с сенсibilизацией организма мозговыми антигенами и начальной фазой появления противомозговых антител. При переходе острых состояний в затяжные и хронические процессы преобладают нейрориммунопатологические реакции, вызывающие под влиянием мозговых антигенов антителообразование с ослаблением их защитно-охранительной роли и возрастанием побочного повреждающего действия на клетки и ткани центральной нервной системы и, возможно, на другие органы и ткани организма.

Следует подчеркнуть, что выделение этой группы заболеваний гипотетично, но основано на большом количестве клинических и экспериментальных данных, частично опубликованных, частично изложенных в настоящей монографии.

Весьма перспективным в изучении взаимосвязи психических и биологических уровней реактивности пред-

ставляется изучение аффекта в сопоставлении с аутоиммунными и другими иммунобиологическими реакциями.

**О НЕКОТОРЫХ ПСИХОБИОЛОГИЧЕСКИХ ОСНОВАХ  
НОРМАЛЬНЫХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЭМОЦИЙ  
И ИХ ЗНАЧЕНИИ ДЛЯ РЕАКТИВНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

Изучая эмоции, мы изучаем реактивность человека, систему его отношений, переживаний, мотиваций, которые возникают в процессе его деятельности и играют большую роль в формировании характера и других индивидуальных свойств личности. Эмоции имеют также большое значение в познавательной деятельности человека, способствуя выработке мотивации поступков, интеллектуальных потребностей и сферы интересов, выбора профессии и объектов исследования и т. д. Это дает основание некоторым авторам выделять гностические, корковые эмоции, нарушение которых приводит к разнообразным гностическим, мнестическим и другим нарушениям активной отражательной деятельности личности и противопоставлять им протопатические, диффузные, таламические (М. Н. Аствацатуров, 1936; А. А. Меграбян, 1962). Элементарные формы эмоций менее дифференцированы и трудно отличимы от сенсорных феноменов сознания.

Эмоции являются формой адаптации к определенной ситуации и могут иметь как организующее, так и дезорганизующее значение (Д. Ю. Валлон, 1949; Ж. Пиаже, 1975). Вопрос о первичности или вторичности субъективных и объективных физиологических проявлений эмоций до некоторой степени нивелируется на основе гипотезы Жане (1926), согласно которой эмоция — это реакция всей личности и организма на те ситуации, к которым личность не может адаптироваться (П. Фресс, Ж. Пиаже, 1975). Сильная отрицательная эмоция является агрессивной против организма, вызывая «биологический травматизм», вследствие чего функции центральной нервной системы и органов, иннервируемых вегетативной нервной системой, теряют адаптивные свойства, подвергаясь болезненным изменениям и в связи с этим возникают гипертензия, инфаркт и другие заболевания. Реакция стресса Селье, видимо, является частным случаем возбуждения симпатической нервной системы (П. Фресс, Ж. Пиаже, 1975). Чрезмерные психотравмирующие раздражители или повышение чувствительности

личности, которая болезненно реагирует на обычные эмоциогенные раздражители, или, наконец, дефицит эмоциональных отношений приводят при определенных условиях к реактивным психозам, болезненным реакциям, неврозам или к патологическому развитию личности.

Проблема эмоций приобретает еще большее значение для медицины, если учесть тесную связь эмоций с биологическими процессами. Будучи субъективным выражением отношения к окружающему, эмоции обладают соматическими компонентами, которые могут быть установлены объективными методами исследования.

Рассматривая эмоции как форму отражения действительности, Г. Х. Шангаров (1971) подчеркивает, что эмоции, с одной стороны, выражают субъективные состояния человеческой психики, которые вызываются переживаниями, с другой, — представляют физиологические реакции, которые документируются изменением обмена веществ, нарушением дыхания, сосудистой системы, вегетативных функций и т. д. Однако психологический спектр эмоций значительно шире и разнообразней сопровождающих их соматических реакций. Это весьма существенное обстоятельство, доказанное многими авторами, позволяет относить многообразие эмоций у человека за счет влияния социально-психологических факторов, хотя ни в какой мере не снижает роли и значения биологических предпосылок в эмоциональной жизни человека (А. Р. Лурия, А. Н. Леонтьев, 1966, и др.).

Общезвестны обширные соматические сдвиги, которые вызываются эмоциями. Подчеркнем лишь важный для целей нашей работы факт влияния эмоций на те гуморальные, эндокринные и вегетативные процессы, которые играют существенную роль в реактивности организма, в частности в иммунобиологических сдвигах. Выброс адреналина в кровь, как известно, является одним из объективных физиологических механизмов подготовки, настройки организма к деятельности, что проявляется в учащении пульса и кровенаполнении органов, повышении тонуса мускулатуры и в других признаках. Вместе с тем усиление симпатических эффектов стимулирует, по данным Е. П. Фролова (1974), иммунные реакции и является пред стадией образования антител.

В эмоциях осуществляется чрезвычайно важное свойство интеграции субъективного и объективного в психической деятельности человека, положительного и отрицательного отношения к объектам и ситуациям внешне-



го мира и в связи с этим формирование интересов и потребностей личности. Несмотря на то, что широкому спектру эмоциональных реакций соответствует менее широкий спектр мимико-соматических сдвигов, изучение последних позволяет в значительной степени объективировать характер эмоциональных переживаний. Так, при адреналемии преобладают эмоции страха с соответствующей мимикой, при норадреналемии — стенические эмоции напряжения, также с характерной мимикой.

Вместе с тем нельзя рассматривать эмоциогенные биологические сдвиги, не учитывая отношения личности к данному объекту. Так, один и тот же комический эпизод фильма у маленьких детей вызывает реакции страха и тревоги, в то время как дети более старшего возраста весело смеются.

Сама реакция на эмоциогенные факторы определяет характер биологических сдвигов. Так, при подавлении гнева висцеральные реакции значительно сильнее, чем при аффективной вспышке. Реакция убегания уменьшает вегетативные проявления страха. Усиленное потоотделение, в особенности у подростков, сильнее выражено на нетренированной руке, чем на тренированной. Эти и многие другие наблюдения свидетельствуют о существовании равновесия, а вернее, реципрокных отношений между вегетативными и мышечными реакциями. Те и другие реакции являются интегративными особенностями, присущими экстравертированным или интравертированным свойствам личности.

Экспериментальное изучение взаимоотношений животных в определенных группах позволяет создавать зоосоциальные модели и изучать на них эмоциональные и поведенческие реакции в зависимости от стимуляции различных отделов мозга, в ситуациях стресса, а также под влиянием фармакологических воздействий. Эти эксперименты для клиники имеют особо важное значение, поскольку они направлены на изучение внутригрупповых отношений отдельных особей, условий, нарушающих эти отношения и методов их лекарственной терапии (А. В. Вальдман, 1978; М. М. Козловская, 1979, и др.). В этих экспериментах раскрываются соотношения разнообразных проявлений высшей нервной деятельности и соматовегетативных реакций в структуре различных эмоциональных состояний, потребностей, в конечном итоге интенсивности и направленности активной деятельности человека (Г. Х. Шангаров, 1971).

Нами с соавторами (С. Ф. Семенов, Р. Д. Коган и др., 1978—1981) впервые удалось показать, что эмоциональное напряжение в условиях длительной групповой изоляции здоровых людей при повышенных физических и психических нагрузках (трехдневная напряженная работа без сна и у 2 из 3 обследованных было внушенное состояние гиповесомости), резко изменяет уровень аутоиммунных процессов, а также содержание биогенных аминов (Л. П. Ландо, 1978), причем изменяются все звенья обмена катехоламинов, серотонина, гистамина, лактатдегидрогеназы, изоферменты, креатин и содержание белковых фракций в сыворотке крови. Многие из этих показателей носят защитно-приспособительный характер, обеспечивая повышение окислительно-восстановительных процессов, и свидетельствуют о повышении активности адреналовой системы, серотонина, креатинина. Эти процессы направлены на повышение работоспособности в условиях резкого повышения требований к активной деятельности.

Закономерно, что возрастание психических и физических нагрузок в форме усиленной работы в течение 3 сут, проведенных без сна, а также включение стрессовых словесных сигналов об угрожающей опасности (аварии) вызывает как углубление биохимических сдвигов, так и включение новых адаптационных механизмов гомеостаза, в том числе нейроиммунных и висцероиммунных процессов (С. Ф. Семенов и др., 1979, 1983).

Состояние чрезвычайного эмоционального и психофизического перенапряжения сопровождается качественно новыми биологическими сдвигами. С известной осторожностью, учитывая малое количество наблюдений, можно сказать, что их особенностью является активизация антигенных свойств тех отделов мозга, которые играют роль в регуляции эмоций. Зрительный бугор, как известно, является важным звеном системы гипоталамус—гиппокамп, составляющей нейрофизиологическую базу эмоциональных реакций. Возможно, что крайнее перевозбуждение эмоциогенных структур зрительного бугра вызывает в них метаболические, возможно, и микроструктурные изменения и появление в сыворотке крови антигенов. Последние индуцируют в иммунокомпетентной системе продукцию таламоспецифических антител.

Поскольку та же таламодизэнцефальная система играет важнейшую роль в регуляции иммунных процессов, возможно, что в обнаруженных иммунобиологических

сдвигах имеет значение и нейрогенное нарушение иммунной системы. На это косвенно указывают появление гетерологичных антител и общая перестройка соотношения белковых фракций, причем содержание IgG и IgM, ответственных за продукцию антител, продолжает возрастать, несмотря на окончание стрессорных раздражителей, до самого конца эксперимента и даже через некоторое время после его окончания.

Характерно, что у свидетеля борьбы своего напарника с возрастающими трудностями обнаруживаются сходные иммунобиологические сдвиги. Эта проблема сопереживания имеет чрезвычайно большое практическое значение и глубокий социальный и философский смысл, обнаруживая единство реакций коллектива в условиях общей деятельности как на психическом, так и на биологическом уровне (С. Ф. Семенов и др., 1979, 1981).

Н. Ю. Власова (1981) установила, что в случаях выраженных маниакальных и депрессивных состояний у больных шизофренией, а также при маниакально-депрессивном психозе в сыворотке крови наблюдаются редко и лишь в небольшом титре антитела к коре больших полушарий. Значительно чаще и в высоком титре обнаруживаются антитела к тканям мозга крысы и в особенности к антигенам зрительного бугра человека. При этом иногда удается проследить определенный параллелизм между тяжестью аффективных нарушений или временем возникновения и появлением, и нарастанием их интенсивности иммунологических реакций.

Выраженные состояния патологического эмоционального напряжения депрессивного или маниакального характера в структуре психоза у больных шизофренией, по предварительным данным Н. Ю. Власовой, сопровождаются иммунобиологическими сдвигами различных типов в зависимости от клинических вариантов депрессий. Тревожные депрессии сопровождаются более тяжелыми, по нашей концепции, нейронными сдвигами.

Клинико-иммунологически были обследованы в динамике 40 больных шизофренией с симптомами тревожной депрессии и 22 больных шизофренией с симптомами тоскливо-апатической депрессии. Антитела к антигенам мозга обнаруживались у больных обеих групп с примерно равной частотой (64%). В группе больных с преобладанием в клинической картине тревожной депрессии выраженность клинических проявлений коррелировала с наличием в сыворотке крови больных антител

к антигенам гомологичного мозга (зрительного бугра и серого вещества коры мозга человека) и не коррелировала с обнаружением антител к тканям мозга гетерологичного вида (крысы). В то же время выраженность клинической картины у больных с преобладанием тоскливо-апатической депрессии не имела значимых корреляций с выявлением в крови больных каких-либо из указанных противомозговых антител. Очевидно, что различной психопатологической структуре депрессий соответствует различная глубина, степень выраженности нейрониммунобиологических и нейрофизиологических реакций, по-видимому, специфических в отношении синдромов. Нозологическая специфичность этих реакций нуждается в дальнейших исследованиях.

Нами уже описаны различия «нормальных» и патологических психогенных иммунных реакций. Сошлемся на уже опубликованные исследования реактивных психозов, которые сопровождались, особенно при наличии редуцированных органических признаков поражения головного мозга, такими же нейрониммунными реакциями, как при нейрониммунных процессах. Мы предполагали ранее в этих случаях психогенное усиление органических деструктивных тенденций. В свете новых полученных нами данных мы склонны полагать также возможность психогенного, аффектогенного нейрониммуногенеза. Следует вспомнить также работу французского автора Sivado (1955), который отмечал у лиц, переживших ужасы фашистского плена, появление аллергии в сроки, когда наступали очередные годовщины психической травмы. М. Я. Серейский (1934, 1962) описывает случаи психогенной аллергии у женщины, которая ела раков с партнером, когда внезапно появился ее супруг. С тех пор один вид раков, по условнорефлекторным механизмам, вызывал у нее состояние аллергии.

Таким образом, следует предполагать, что существует особая форма психоаллергии или психонейрониммунных сдвигов, которые либо выступают в форме самостоятельных (не всегда патологических) состояний, реакций, либо наслаиваются на нейроаллергические, процессуальные и органические заболевания, переплетаясь и взаимодействуя с основными симптомами. Существенным механизмом аффектогенных вторичных симптомов может служить и реакция на болезнь, которая существует практически у каждого больного челове-

ка, у многих больных шизофренией, а также у больных эпилепсией (А. И. Болдырев, 1978).

Анализ всех приведенных исследований дает основание предположить следующие возможные интерпретации психогенных нейроиммунных процессов:

— возможны аффектогенные нейроаутоиммунные реакции, подобные тем, которые наблюдаются при деструктивных процессах в тканях головного мозга;

— существует относительная избирательность аффектогенных нейроиммунных реакций. Аффект активизирует главным образом те антигенные структуры мозга, которые играют роль в регуляции иммунных процессов и вместе с тем эмоциональных реакций;

— аффектогенные нейроиммунные сдвиги носят характер кратковременных реакций, которые нормализуются с окончанием эмоционального перенапряжения. Не исключено, что они могут играть роль пусковых механизмов эндогенных процессов;

— аффективное перенапряжение в структуре психозов создает условия для наложения на биологически обусловленные нейроиммунные процессы аффектогенных нейроиммунных сдвигов, что может осложнять клинические проявления эндогенных психозов и органических церебральных процессов и способствовать рецидивам заболевания. Для поддержания устойчивости социальной реабилитации больных это имеет важное значение.

#### **СООТНОШЕНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПСИХОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ПРИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Экзогенные факторы оказывают влияние на организм только в том случае, если они способны вызывать ту или иную ответную психобиологическую реакцию. Так, известно, что инфекционный возбудитель не вызывает инфекционного заболевания при наличии врожденной толерантности организма к возбудителю или в результате приобретенного иммунитета. Для возникновения реактивных психозов и патологического развития необходима известная реакция личности на психогенные раздражители, чтобы они приобрели для нее свойства психической травмы.

Интенсивность реакции на эмоциональный, психогенный раздражитель определяется не только силой

биологического или психического фактора, но и состоянием реагирующего индивидуума.

Особенности взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов в течении болезни еще мало учитываются при оценке развития эндогенных заболеваний, так как в сущности современная классификация типов течения таких заболеваний, как шизофрени и эпилепсии, построена на основе допущения гипотезы о спонтанном течении, как особом свойстве, присущем самому генетически обусловленному эндогенному процессу. Роль экзогенных факторов недостаточно учитывается в этой гипотезе. Вместе с тем основной принцип деления шизофрени на непрерывнотекущую и приступообразную, очевидно, должен рассматриваться в связи с присущей этим больным психическим и биологическим особенностям реактивности. Наличие некоторых биологических и психических особенностей у родственников больных такими эндогенными психозами, как шизофрени и эпилепсия, может рассматриваться как показатель латентнотекущего аналогичного заболевания.

Так, у практически здоровых родителей больных шизофренией, чаще, чем в популяции, не имеющих родственников, страдающих этим заболеванием, выявляются противомозговые антитела, которые коррелируют с чертами шизоидности; у родственников, больных эпилепсией, чаще, чем в популяции здоровых, обнаруживается дефект обмена меди, присущий больным эпилепсией, а также чаще выявляются антитела к мозговой ткани, особенно у лиц с эпилептоидными чертами характера. У больных шизофренией и эпилепсией эти черты психобиологической индивидуальности приобретают качества признаков болезненного процесса. Однако в некоторых случаях более вероятно, что эти психобиологические особенности, характерные для родственников больных процессуальными заболеваниями, а также и для самих больных до манифестации заболевания, должны рассматриваться как индивидуальные, конституциональные особенности реактивности, возможно, предрасполагающие к возникновению определенного болезненного процесса.

Такой подход особенно убедителен при анализе реактивности у больных шизофренией с разным типом течения. У больных с прогрессивным течением шизофрени и при затяжных приступах острой шизофрени



темп развертывания иммунобиологических процессов и их нормализация в ремиссии значительно более замедленны, чем при острых кратковременных приступах периодической шизофрении. Именно в этих случаях шизофрения нередко осложняется интоксикациями и другими экзогенными факторами, которые нередко предшествуют возникновению приступа. Соответствующие данные приводятся в специальной главе. Отметим лишь, что эти наблюдения позволяют предполагать, что характерная для периодической шизофрении срочность мобилизации противомозговых антител под влиянием нейро-сенсibilизации свидетельствует об известной подвижности и скорости биологических ритмов, обеспечивающих своевременную мобилизацию защитных механизмов.

Возможно, что подвижность (лабильность) биологических ритмов является важной предпосылкой для проявления защитных свойств иммунобиологических процессов, а их быстрое угасание с окончанием приступа препятствует их патогенному действию. С нейтрализацией патогенных мозговых антигенов и, возможно, стимуляцией центральной нервной системы их роль заканчивается. Напротив, острые приступы шизофрении с последующей тенденцией к затяжному течению характеризуются замедленностью возникновения и инертностью развития иммунобиологических реакций, с чем, возможно, и связано их побочное патогенное действие. В первом случае процесс приближается к экзогенным психозам, во втором — вступает в силу затяжное аутохтонное течение болезни с отрывом от провоцирующих болезнь экзогенных факторов.

В развитии аутоиммунных процессов при шизофрении, эпилепсии и врожденных энцефалопатиях экзогенная находка отражена также в том, что в первую очередь в процессе течения болезни приобретают свойства чужеродности — антигенные свойства — те антигенные компоненты мозга, которые являются производными филогенетически древних структур, некогда 'экзогенных по отношению к тканям головного мозга человека, сформированных ранее, на более низком уровне эволюции живых организмов.

В этом плане обращает внимание возможность раннего образования антител к таким антигенным структурам, как водно-солевые экстракты мозга и митохондрии плазмы клеток мозгового вещества крысы, обладающих органоспецифическими и видовыми особенностями. С

известной осторожностью можно предположить, что наличие антител к митохондриям клеток мозга крысы у больных шизофренией свидетельствует об активизации до того подавленных в филогенезе и онтогенезе антигенных свойств и о возможности их влияния в этих условиях на весь широкий спектр биологических процессов, связанных с функциями митохондрий (Н. И. Кузнецова, 1970).

В последнее время доказано, что в митохондриях содержится ДНК. Эта генетическая система обеспечивает синтез белка и является интегральной частью клеточного генома. По всей вероятности, именно митохондрии обеспечивают связь и координацию между двумя такими фундаментальными процессами, как превращение энергии в клетке и воспроизведение клеточных структур. Благодаря такой координации клетки, например, реагируют на усиленные затраты энергии увеличением не только скорости окислительного фосфорилирования, но и числа и размеров митохондрий и разрастанием элементов эргастоплазмы. Таким образом, митохондрии — это «силовые станции» и в то же время некий интегрирующий аппарат, поддерживающий целостность клетки.

Заслуживает внимание гипотеза об эволюционном происхождении митохондрий в результате инфицирования около 3—5 млрд лет назад примитивных прокариотических клеток аэробными бактериоподобными организмами, которые затем приспособились к внутриклеточному существованию (Д. Рудин, Д. Уйлки, 1970).

Следует учесть также, что аналогичное внедрение в клетки уже в процессе онтогенеза вирусных, инфекционных, токсических факторов и лекарственных препаратов может существенно изменять эндогенно обусловленные антигенные свойства клеток (промежуточные антигены по А. Д. Адо) и способствовать включению в патогенез заболевания определенных морфофизиологических структур.

Для клинки чрезвычайно важна концепция о возможности трансформации экзогенной вирусной инфекции в эндогенный аутоиммунный процесс. Согласно этой концепции, хроническая вирусная инфекция может интегрироваться клеточной хромосомой, которая в результате начинает продуцировать белки, свойственные вирусу. Тем самым клетки приобретают свойства чужеродного антигена и индуцируют продукцию антител. Эта концепция свидетельствует о диалектическом характере

взаимодействия экзогенных и эндогенных механизмов болезни, в рамках которых, очевидно, и следует искать сущность патогенеза как экзогенных, так и эндогенных заболеваний головного мозга с преобладанием то внешних, то внутренних, но всегда взаимосвязанных процессов.

Антитела к мозговым тканям обнаруживают определенную локальную или системную избирательность, адресуясь к серому, белому веществу или к иным структурным и биохимическим компонентам головного мозга, и играют роль дифференцированно действующих экстрацеребральных раздражителей — экзогенных по отношению к нервной ткани, хотя они и являются носителями эндогенных свойств организма. Далее мозговые антитела могут выступать в качестве транспортеров, переносчиков токсикоинфекционных агентов в ткани головного мозга, проникая через гематоэнцефалический барьер (Н. А. Левкова, 1962; Н. И. Кузнецова, 1962; М. Я. Майзелс, 1976, и др.).

Клинико-лабораторные и экспериментальные исследования показали возможность возникновения эндогенных нейроаутоиммунных процессов при экзогенных поражениях головного мозга различной этиологии. Особенно важно знание этих закономерностей для понимания клиники, патогенеза и терапии травмы головного мозга, нейроинфекций, интоксикаций и психогений (С. Ф. Семенов, Н. Н. Попова, 1969; И. В. Ганнушкина, 1972, 1974; К. А. Семенова, 1974—1979, 1981, и др.).

Возможно, что утяжеление таких эндогенных процессов, как шизофрения, эпилепсия, под влиянием добавочных экзогенных вредностей обусловлено в известной мере усилением в этих условиях нейроаутоиммунных процессов. Так, установлена статистически достоверная большая частота выявления противомозговых антител у больных шизофренией, злоупотребляющих алкоголем (Г. Д. Забродин, 1971), своеобразии иммуноаллергических реакций у больных шизофренией при черепно-мозговой травме, с учащением иммуноаллергических реакций с антигенами подкорковых структур головного мозга (Н. М. Доценко, 1977). Отмечено большее количество обострений психических заболеваний в хронологической зависимости не только от преморбидных особенностей личности больных, но и от перенесенных черепно-мозговых травм, инфекционных заболеваний, алкоголизма (Г. В. Морозов, Г. Д. Забродин, Н. И. Кузнецова, 1976).

Установлена определенная зависимость частоты выявления противомозговых антител от сезонных факторов, с которыми в свою очередь коррелируют состояния обострения клинической картины шизофрении и частота поступления больных в психиатрические стационары (С. Ф. Семенов и др., 1962). Аналогичные закономерности были обнаружены при эпилепсии (А. П. Чуприков, 1975). Эта же сезонная зависимость частоты выявления аутоиммунных реакций была подтверждена также показателями естественного неспецифического иммунитета (бактерицидной активности сыворотки крови, содержание в крови комплемента, лизоцима, бета-лизинов), изученного методом иммунограмм (А. Б. Чемный, 1974).

Исходя из этих наблюдений, можно сделать вывод, что чередование времен года оказывает существенное влияние на течение эндогенных психозов. Оно носит вполне закономерный характер и, видимо, опосредуется сезонной изменчивостью реактивности, в частности иммунобиологических механизмов с их активизацией и спадами в зависимости от времен года.

Важно подчеркнуть, что сходная зависимость от сезонных факторов существует и для соматических заболеваний, в развитии которых предполагается роль изменений иммунобиологической реактивности. К таким заболеваниям, в частности, относятся ревматизм, полнартрит, сердечно-сосудистые, некоторые кожные заболевания и т. д.

Чрезвычайно важна оценка роли сопутствующих биохимических сдвигов, характерных как для эндогенных, так и для экзогенных форм иммуноаллергических процессов. Существует определенная последовательность развития клеточных и гуморальных факторов иммунитета и сопровождающей их динамики биогенных аминов (гистамин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин), связанная с различными изменениями внешней среды. Наконец, нейроаутоиммунные процессы развиваются в непосредственной связи с нарушением регуляторной функции нейрогормональной системы: гипоталамус — гипофиз — надпочечники. Установлено, что истощение функций надпочечников, обеспечивающих поступление в кровь дезоксикортикостерона и гипофизарного АКТГ, снижает их иммунодепрессорное влияние и тем способствует развитию аутоиммунных процессов.

Таким образом, динамика эндогенных аутоиммунных

процессов связана с действием тех же механизмов, которые выступают при экзогенных типах реакции, включая механизмы, непосредственно обусловленные экзогенными этиологическими факторами, такими, как инфекции, интоксикации, травмы и другими, сущность которых проявляется в воспалительных, органических и других характерных изменениях в центральной нервной системе. Соотношение перечисленных и других звеньев патогенеза заболевания, последовательность, интенсивность и темп их развития не только играют большую роль в характере течения заболевания в совокупности с нарушением нейрофизиологических процессов, но составляют важное звено их биологической сущности. Итак, на разных уровнях — личностном, нейрофизиологическом, соматовегетативном — формируются патологические реакции и развитие экзогенных или эндоэкзогенных психозов или прогрессивный процесс.

При длительном течении шизофрении чаще наблюдаются иммунологические сдвиги в нервной системе к острым воспалительно-аллергическим процессам, при быстром развитии заболевания отмечаются экзогенные синдромы, в том числе расстройства сознания.

Чаще преобладают чувственно яркие галлюцинации, эмоциональные и бредовые реакции, отражающие нарушения чувственной основы познания внешнего мира. Чем длительнее патологический процесс, тем страдают более высокие психические уровни личности. Происходит перестройка общественных отношений личности, приобретаая характер патологического развития, а при наличии деструктивных процессов в центральной нервной системе — характер психопатологического с участием аутоиммунного процесса.

Есть основания предполагать, что любое обострение эндогенного процесса связано с усилением не столько иммунологических сдвигов, сколько иммуноаллергических, которым, возможно, и обязана своим появлением экзогенная окраска, присущая многим состояниям обострения эндогенных психозов или их начальных острых проявлений. С другой стороны, течение затяжных психогенных реакций на фоне активизации симпатoadrenalовой системы с включением аутоиммунных процессов приобретает сходство с течением эндогенных процессов. Есть основания характеризовать эти экзогенные реакции, переходящие в эндогенные процессы, как экзоэндогенные. Так, возможно, происходит трансформация

симптоматической эпилепсии в процессуальную эпилептическую болезнь, на этой основе возникают смешанные шизофреноподобные психозы с алкогольным, травматическим, психогенным дебютом, а также затяжные реактивные психозы, в которых содержание болезненных переживаний изменяется, приобретая новую направленность, не связанную непосредственно с психотравмирующей ситуацией.

#### **О СОСУДИСТОМ ЗВЕНЕ ПАТОГЕНЕЗА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕЙРОАЛЛЕРГИЯ И ВАЗОАЛЛЕРГИЯ**

Почти при всех заболеваниях головного мозга в большей или меньшей степени играют роль нарушения со стороны сосудистой системы. Однако роль этой патологии при экзогенных, а в особенности при эндогенных заболеваниях центральной нервной системы до сих пор остается невыясненной.

Новые подходы к решению этой проблемы, в частности, на основе иммунобиологических исследований позволяют допустить, что сосудистая патология как звено патогенеза имеет более широкое распространение среди всех заболеваний центральной нервной системы, связанных с нейроримунными процессами, чем это предполагается.

С одной стороны, установлено, что патология сосудистой системы сопровождается иммуноаллергическими процессами в центральной нервной системе, с другой, — нейроаллергия в эксперименте и в клинике связана с сосудистыми реакциями. Были показаны тесные соотношения и взаимосвязь сосудистых и аллергических процессов в центральной нервной системе.

Клинико-иммунологические исследования (С. Ф. Семенов, К. А. Семенова, 1966, Е. П. Семенова и др., 1975—1983; И. В. Ганнушкина, 1976; Г. А. Акимов и др., 1983; Е. И. Гусев и др., 1983, и др.) позволили сделать вывод о том, что сосудистая катастрофа в форме мозгового инсульта и явления нейроаллергии являются различными сторонами единого патологического процесса. Из этих исследований вытекает, что для целей активизации и пролонгирования лечения совершенно необходимо иметь в виду, что казалось бы стойкая сосудистая церебропатия вследствие ранее перенесенной сосудистой катастрофы нередко сопровождается положительной кожно-аллергической реакцией, то есть пред-



ставляется активным нейроаллергическим процессом (И. И. Лиходей, 1963). В этих случаях отмечается повышенная готовность к вазоаллергическим реакциям под влиянием добавочных экологических и психологических факторов. Таким образом, зачисление этих больных в разряд инвалидов в некоторых случаях оказывается преждевременным.

Н. И. Кузнецова (1973) отметила при более тяжелом течении нарушений мозгового кровообращения с повторными инсультами большую выраженность аутоиммунных и аутоаллергических процессов. Так, противомозговые антитела были выявлены при однократных инфарктах мозга в 37% случаев, при однократных геморагиях — в 43%, а при повторных — соответственно в 52% и 67%.

Е. П. Семенова и соавт. (1971, 1975), подводя итоги цикла иммунобиологических исследований больных с сосудистыми поражениями головного мозга, обнаружили определенные корреляции между характером нарушения мозгового кровообращения и иммунобиологических сдвигов. На основе комплексного клинко-иммунологического исследования 660 больных с различными формами нарушений мозгового кровообращения, среди которых у 400 были инсульты, авторы обосновывают роль иммунологических сдвигов в клинике и патогенезе сосудистых поражений головного мозга. В отличие от здоровых у 660 больных отмечались существенные отклонения от нормы всех показателей иммунобиологической реактивности. Были выявлены изменения содержания в сыворотке крови комплемента и лизоцима. Комплементсвязывающие антитела к тканям мозга при сосудистых поражениях мозга определялись в 35% случаев, неполные противомозговые антитела в реакции Штеффена—в 31% и неполные противососудистые антитела—в 24%. В 37% наблюдений выявлялись аутоаллергические реакции по методике внутрикожной аллергической пробы с мозговым антигеном, реакции специфического лейкоцитолитического торможения фагоцитоза.

Такая большая частота и разносторонность иммунологических сдвигов при нарушениях мозгового кровообращения, связана, по мнению авторов, с одной стороны, с высокой чувствительностью мозговой ткани к гипоксии, с быстрым развитием дегенеративно-деструктивных процессов даже при кратковременных нарушениях кровообращения мозга, а с другой,— с высокой активностью

и большим разнообразием антигенных свойств мозговой ткани. Кроме того, следует учитывать, что при расстройствах мозгового кровообращения нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что создает условия для контакта мозговых антигенов с иммунокомпетентной системой и обеспечивает реализацию этих двух предрасполагающих факторов в форме иммунного ответа.

В иммунных сдвигах играют роль и нарушения центральных механизмов иммуногенеза вследствие сосудистого поражения головного мозга. Авторы показали, что как в остром, так и в отдаленном периоде инсульта активизируются аутоаллергические реакции. Об этом свидетельствуют и нервно-психические нарушения, ремиттирующее течение заболевания с тенденцией к нарастанию локальной неврологической симптоматики, возникающей в остром периоде инсульта.

Вместе с тем, по данным этих исследователей, далеко не всегда аутоиммунные процессы являются отягчающим моментом в клинике острых расстройств мозгового кровообращения, так как отмечена значительно большая частота выявления противомозговых антител при благоприятном течении заболевания. Как указывалось выше, аналогичная закономерность в нашей клинике наблюдалась при первых приступах шизофрении. По-видимому, в этих случаях определенные виды противомозговых антител, нейтрализуя токсическое действие продуктов распада мозговой ткани, играют роль в ликвидации последствий сосудистой катастрофы так же, как при первичной деструкции нервной ткани на самых начальных этапах шизофренического процесса. Е. П. Семенова и соавт. приходят к важному выводу о том, что аутоиммунные и аутоаллергические реакции входят в общий комплекс сано- и патогенетических механизмов нарушений мозгового кровообращения и принимают активное участие в формировании течения заболевания.

Исходя из современных представлений о том, что механизмы аутоиммунитета принимают участие в большинстве патологических процессов, И. В. Ганнушкина (1962, 1976) проанализировала особенности патогенеза экспериментальных травматических и сосудистых поражений головного мозга в иммунологическом аспекте. Используя метод прямой иммуофлюоресценции Кунса и электронно-микроскопические методы исследования,

она показала, что экспериментальная сенсibilизация организма животных антигенами мозговой ткани сопровождается увеличением интенсивности возникающих при черепно-мозговой травме патологических процессов в мозге. Гибель нервных клеток при нарушениях мозгового кровообращения, по данным И. В. Ганнушкиной, является следствием как гипоксии, так и тех аутоиммунных реакций, которые развиваются одновременно с гипоксией.

Эти наблюдения соответствуют другим опубликованным данным. Показано *in vitro*, что сыворотка, содержащая противомозговые антитела, изменяет активность окислительно-восстановительных ферментов митохондрий, выделенных из тканей мозга (И. Н. Сорокина, Н. И. Кузнецова, З. Д. Пигарева, 1966).

Выраженным действием на сосуды обладают также фармакологически активные вещества, высвобождающиеся при реакции антиген—антитело в виде гистамина, серотонина, брадикинина и др. Наконец, реакция антиген—антитело вызывает повреждающее действие на иннервацию того органа, где она осуществляется (А. Д. Адо, 1952; А. Н. Гордиенко, 1961).

В то же время И. В. Ганнушкина отмечает, что в определенных условиях эти иммунологические механизмы, видимо, могут облегчать течение травмы мозга. В частности, наблюдалась резко уменьшенная реакция в зоне травмы в стадии некроза через 24—48 ч у животных, предварительно иммунизированных антителами гомологичной ткани мозга. Однако у всех этих животных к 4—5-му дню отмечалось такое же резкое обострение раневого процесса, то есть адекватность в течении раневого процесса сменялась бурной гиперергической реакцией, с выраженными сосудистыми компонентами. По-видимому, травма сама по себе является источником сенсibilизации организма мозговыми антигенами.

В психиатрической клинике эту смену гипореактивности бурной гиперергической реакцией нам приходилось наблюдать при вялотекущей шизофрении. У больных внезапно возникает острое психотическое состояние с картиной аменции или делирия, с бурной сосудисто-вегетативной реакцией, иногда с нестойкими менингеальными явлениями и неврологическими симптомами, с повышением температуры. В этих случаях подозревается менингит или менингоэнцефалит. Однако в спинномозговой жидкости патологических изменений не обнаружи-

нается, очаговые и общемозговые симптомы оказываются преходящими.

Несмотря на противоречивость результатов исследования сосудистой системы у больных шизофренией, всеми авторами подтверждается ее функциональная неполноценность. В качестве характерного для больных шизофренией признака описывается ортоклиностагический акроцианоз, что объясняется спазмом мелких сосудов, особенно при кататонической форме шизофрении (П. Е. Снегирев, 1961; В. А. Гиляровский, 1973). У этих больных отмечались капильное висячее сердце, узкая аорта (В. А. Гиляровский, 1973). Предполагалось, что больные шизофренией страдают конституциональной неполноценностью, гипоплазией сосудов головного мозга (С. Г. Жислин, 1934; М. Д. Пятов, 1966).

Изменения функций сосудистой системы у больных шизофренией характеризовались нарушениями ее адаптационных свойств (Я. М. Бритван, Э. С. Кожинская, 1936), изменениями тонуса, реактивности, повышением проницаемости капилляров, их резистентности и неадекватности, направленностью симпатических и парасимпатических сдвигов. С. В. Маслов (1938), З. Д. Кизельман (1961), К. П. Московченко (1966), А. Ф. Кольцова (1972) и другие показали, что значительные нарушения артериального давления у больных шизофренией наблюдаются в центральной артерии сетчатки. Это дает основание предполагать соответствующие нарушения мозгового кровообращения, имея в виду единство систем кровоснабжения мозга и глаз.

Сопоставление клинических наблюдений и результатов лабораторных исследований по методике Нестерова (С. Ф. Семенов, 1961) показывает ломкость капилляров кожи, повышенную проницаемость, а вместе с тем неадекватность сосудистых реакций по данным плетизмографии, особенно на фоне эмоционального напряжения. На основании клинических наблюдений и патофизиологических исследований мы пришли к выводу, что причинами сосудистых реакций у больных шизофренией является не изолированная патология вегетативной иннервации сосудистой стенки, а нарушения высших корковых регуляторов сосудистых функций и реактивности сосудистой системы под влиянием иммунологических факторов.

Очевидно, что нарушения мозгового кровообращения аутоаллергической природы необходимо учитывать при

изучении патогенеза сосудистых заболеваний головного мозга. Это подтверждают исследования головного мозга психических больных, погибших во время приступа гипертоксической шизофрении (В. А. Ромасенко, 1970), у которых обнаружались признаки аллергии с активным сосудистым звеном.

Поскольку антитела и антигены непосредственно вступают в контакт с эндотелием сосудистых стенок, представляет большой интерес изучение вазоаллергии и нейроаллергии при шизофрении, при которой сосудистым нарушениям обычно не придается серьезного значения, поскольку гипертоксические и шизофренические психозы отличаются как клиническими проявлениями, так и особенностями патогенеза. Эти наблюдения позволяют предполагать более тесную связь шизофренического процесса с сосудистой патологией на основе вовлечения сердечно-сосудистой системы в аутоиммунные реакции. Возможно, в этом проявляется современный патоморфоз шизофрении и других психических заболеваний (С. Ф. Семенов, 1971, 1979).

А. В. Глазов в нашей клинике (С. Ф. Семенов) представил данные сравнительного изучения с помощью реакции потребления комплемента противососудистых (к аорте) и нейроаутоиммунных органоспецифических реакций у больных с непрерывнопрогредиентным и относительно благоприятным вялым течением шизофрении.

Было обследовано 90 мужчин, больных шизофренией, в возрасте 30—50 лет. В качестве контроля была обследована группа из 54 здоровых доноров.

Положительные нейроаутоиммунные реакции были обнаружены в 73,1% случаев, что достоверно больше, чем у здоровых ( $P < 0,001$ ). Противососудистые аутоантитела (к тканям стенки аорты) в сыворотке крови были выявлены у 31,7% больных шизофренией и только у 2 (3,7%) здоровых. Различие достоверно ( $P < 0,001$ ).

Сравнительный анализ больных с первичными и повторными приступами заболевания с удовлетворительными ремиссиями и больных шизофренией с грубым дефектом и исходными состояниями не выявил каких-либо существенных изменений в аутоаллергической противососудистой реактивности. Противососудистые антитела в отличие от противомозговых обнаруживались примерно одинаково часто. При повторных динамических исследованиях в процессе лечения противососудистые аутоантитела в обеих группах выявлялись значи-

тельно реже, чем противомозговые, что, возможно, связано с меньшей периодичностью проявления аутоиммунных противососудистых реакций при шизофрении по сравнению с волнообразным течением нейроаллергии, о которой пишут многие авторы.

Таким образом, в отличие от нейроаутоиммунных реакций антитела к антигенам из тканей сосудистого эндотелия встречаются сравнительно реже, чем антитела к мозговой ткани, но достоверно чаще, чем у практически здоровых людей. Появление в крови противососудистых антител служит косвенным признаком функциональных нарушений (возможно, и деструктивного характера) со стороны сердечно-сосудистой системы при шизофрении. Более дифференцированное изучение различных синдромов и состояний все же позволяет установить корреляции определенных клинических проявлений и аутоиммунных сердечно-сосудистых реакций.

Прежнее представление о шизофрении, особенно об острой, как о состоянии нейроаллергии (И. Г. Равкин, П. Е. Снесарев, С. Ф. Семенов, В. А. Ромасенко и др.), получает дальнейшее развитие. Описанные ранее вазопатии и капиллярпатии (С. Ф. Семенов, 1961; И. А. Полищук, 1974), по всей вероятности, связаны с аутовазоаллергической реакцией на сосудистые или мозговые антигены и их комплексы с антителами.

Об этом свидетельствует и клиника острой послеродовой шизофрении, а также так называемой смертельной кататонии или гипертоксической шизофрении. Наряду с характерными психотическими симптомами, весьма близкими к психозам при энцефалитах или токсикозах, при этих формах шизофрении существенное место занимает сосудистая патология. Отмечаются тахикардия, сосудистая дистония, колебания артериального давления, точечные кровоизлияния в слизистых, склерах и в кожных покровах.

Применив вакуумную методику Нестерова, мы обнаружили у этих больных чрезвычайную ломкость и повышенную проницаемость кожных капилляров, что проявлялось в отеке, кровоизлияниях, в появлении волдырей в месте вакуумного раздражения кожи. Следует отметить, что аналогичные, хотя и менее остро выраженные явления наблюдались и у больных с затяжным течением шизофрении. Это позволяет сблизить патогенез сосудистых нарушений в острых и хронических стадиях



течения шизофренического процесса (С. Ф. Семенов, 1961).

В. К. Смирнов (1976) обнаружил нарушения капиллярного кровоснабжения тканей и проницаемости капилляров в направлении ткань—кровь и кровь—ткань, то есть транскапиллярного обмена с помощью искусственных радиоактивных изотопов (фосфора-32 и технеция-99-м). Практически у всех обследованных им 207 больных шизофренией с разными формами и типом течения, с различной степенью прогрессивности (вялотекущая, прогрессирующая, параноидная, злокачественная) были выявлены нарушения микроциркуляции, несмотря на отсутствие каких-либо клинических проявлений со стороны соматической сферы. Очевидно, защитно-барьерные и трофические функции, которые связываются с кровообращением в капиллярах, то есть с процессами микроциркуляции, существенно изменяются при различных формах и типах течения шизофрении.

Нарушения транскапиллярного обмена, согласно В. К. Смирнову, обусловлены его несоответствием с нейроэндокринным профилем, который обеспечивает механизм адаптации транскапиллярного обмена соответственно полу обследуемого. Автор выдвигает гипотезу о наличии у больных шизофренией извращенной гормональной чувствительности к андрогенам и эстрогенам. Эта инверсия половой дифференцировки гормоночувствительных рецепторов носит функциональный характер. Гормоночувствительные рецепторы возникают во внутриутробном периоде на 13—16-й неделе эмбриогенеза. При нарушении их формирования и влияния гормонов на клеточный синтез белков возможно образование белков, не свойственных полу.

Гормональная коррекция половой инверсии транскапиллярного обмена приводила не только к нормализации транскапиллярного обмена, но и к обратному развитию психопатологической картины у некоторых больных с вялым непрерывным течением шизофренического процесса. Единство капиллярной системы в организме позволяет экстраполировать данные исследований капилляров ногтевого ложа у больных на капилляры головного мозга, что обосновывает предположение автора о том, что нарушения капиллярного кровообращения может вызвать гипоксию мозга, значение которой в патогенезе шизофрении предполагалась многими авторами (В. А. Гиляровский, П. Е. Снесарев и др.).

В свете нашей токсико-нейроиммуноаллергической гипотезы патогенеза шизофрении можно предположить, что следствием гипоксии, которая в дальнейшем становится причиной многих патогенетических сдвигов, являются изменения антигенных свойств тканей головного мозга, приводящие к возникновению или активизации нейроаутоиммунных процессов, как при гипоксии центральной нервной системы разной этиологии.

Гормонально-белковые субстанции, приобретающие чужеродные структурно-функциональные свойства противоположного пола, согласно В. К. Смирнову, могут выступать в роли сенсibilизаторов, изменяющих функции многих органов и тканей, связанных с гормональной системой, и в роли индукторов, стимулирующих иммунокомпетентную систему к продукции специфических антител к тканям капиллярной системы и к нейрогормонам с чужеродными антигенными свойствами. Отсюда, возможно, комплексный характер нейроаутоиммунных процессов, в которых активную роль играют не только антигены нервных тканей и противомозговых антител, но и гормональные антигены и соответствующие антитела, включая нейрогормоны. Прямые исследования в нашей клинике показали, что, как правило, у больных шизофренией наряду с кожно-аллергическими реакциями на мозговые антигены обнаруживается аллергическая реакция замедленного типа на адреналин, инсулин, питуитрин, у женщин — на половые гормоны.

Патологии сердечно-сосудистой системы отводилось большое место и при эпилепсии. Но патогенетическую связь сосудистой патологии с эпилепсией нельзя считать доказанной, хотя накоплено множество соответствующих наблюдений. Они носят, однако, частный характер, и не решают проблему в целом. Так, делается попытка выделить сосудистую форму эпилепсии, в частности эпилепсию позднего возраста, в которой основное значение отводится атеросклерозу. Описывается диэнцефальная эпилепсия, в структуре которой большое место занимают сосудисто-вегетативные сдвиги. Наконец, установлено изменение артериального давления как в плечевых, так и в височных артериях, перед наступлением эпилептических припадков и в послеприпадочном периоде, что, естественно, вновь подтверждало патогенетическую роль сосудистой патологии в генезе эпилептических припадков (К. В. Москети, 1962; К. Н. Назаров, 1964).

Вместе с тем, очевидно, существуют и более общие

закономерности, связывающие эпилептиформные пароксизмы и сосудистые нарушения. Эти общие закономерности обусловлены наличием механизмов регуляции центральной нервной системой сердечно-сосудистых реакций. Первичная патология центральной нервной системы, по-видимому, изменяет функции сердечно-сосудистой системы двумя путями: с помощью нейрогенных и нейроиммунных механизмов. Эти два пути в процессе эпилептогенеза взаимосвязаны как в повреждающих, так и в компенсаторных звеньях патогенеза, хотя далеко еще не все эти связи и не в полном объеме могут считаться изученными.

Повышение судорожной готовности при нейросенсбилизации у животных проявляется в том, что нейтральные для контрольных животных корковые или подкорковые химические и звуковые раздражители вызывает типичные для эпилепсии судорожные пароксизмы (В. А. Гусаров, 1974; М. Н. Летникова, 1974, и др.). Другими словами, припадки со всеми их моторными, вегетативными, сосудистыми компонентами возникают на фоне нейроиммунных реакций с присущими им сдвигами различных обменных процессов.

Учитывая предыдущие исследования (О. В. Кербиков, С. Ф. Семенов, К. Н. Назаров, К. В. Москети и др.), В. С. Поздняков показал, что взаимоотношения между мозговыми явлениями при эпилептических припадках и реакцией сердечно-сосудистой системы нужно рассматривать не как механическое сочетание отдельных компонентов, а как интеграцию их системных взаимодействий, как комбинацию стабилизирующих и отклоняющих влияний нервной системы на сердечно-сосудистую и ее обратную связь при эпилептических одиночных припадках.

Автор допускает также качественные изменения этой связи под влиянием количественного нарастания судорожных припадков. Он установил, что после эпилептического припадка артериальное, пульсовое давление, систолический и минутный объемы кровообращения повышаются, что можно считать нормально компенсаторной реакцией гемодинамики, ведущей к снижению судорожной готовности центральной нервной системы. Интактность или снижение этих показателей гемодинамики сопутствует серии припадков или эпилептическому статусу и, видимо, способствует повышению судорожной активности нервных клеток, в частности, путем гипоксии.

Вместе с тем автор установил у больных эпилепсией электрическую амплитудную неравномерность («диспарантность») начального желудочкового комплекса QRS, свидетельствующую о патологических сдвигах в миокарде, которые сочетаются с другими признаками патологии сердечно-сосудистой системы лишь при тяжелом течении эпилепсии и при эпилептическом статусе. «Диспарантность» ЭКГ может быть выявлена несколько раньше, чем клиническая картина самого эпилептического пароксизма.

Описанные факты автор объясняет исходя из теории П. К. Анохина об опережающих процессах в живом организме. Опережающая реакция сердца при эпилептическом припадке зависит первично от повышенной биоэлектрической активности центральной нервной системы, возможно, на уровне подкорковых образований, которые подготавливают гемодинамические процессы к судорожному припадку. С наших позиций эти данные позволяют в новом плане представить церебро-кардиальные и церебро-васкулярные синдромы как взаимодействующие системы, в которых одновременно выступают пусковые механизмы припадка и патогенетические и компенсаторные механизмы как в пароксизмальных, так и в межпароксизмальных состояниях текущего болезненного процесса.

Вряд ли можно сомневаться, что в связи с учащением сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением средней продолжительности жизни человека роль сосудистого фактора в патогенезе нервно-психических заболеваний будет возрастать.

## ГЛАВА IV

### КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ШИЗОФРЕНИИ

#### ВЯЛОТЕКУЩАЯ ШИЗОФРЕНИЯ

Клинико-биологическое изучение вялотекущей шизофрении чрезвычайно важно для своевременной диагностики и дифференциации этого заболевания с соматогенными психозами, с психопатиями и психопатоподобными состояниями, возникающими на основе различной патологии внутриутробного развития, дизонтогенеза либо раннего постнатального органического поражения центральной нервной системы. Вся эта группа заболеваний, весьма различных в нозологическом плане, нередко обладает значительным сходством не только в психопатологических проявлениях, но и в тенденции к ранним проявлениям нервно-психических расстройств в детском возрасте. Отсюда возможен подход к пониманию вялотекущей шизофрении в связи с патологией внутриутробного развития плода. Продуктивность такого подхода становится еще более убедительной, если учесть, что изменения иммунобиологической реактивности, типичные для шизофрении, нередко наступают и вследствие неблагоприятных условий эмбрио- и фетогенеза.

Возможность пренатального дебюта шизофрении допускается как отечественными, так и иностранными авторами (Б. Фиш, 1963—1975; Л. Бендер, 1970; Г. Е. Сухарева, 1974; М. С. Вроно, 1971—1972, и др.). Заключение о внутриутробном дебюте шизофрении делается на основании рано выявленной патологии рефлекторных и поведенческих реакций у новорожденных, особенно родившихся от матерей, страдающих шизофренией.

По данным Б. Фиш (1975), Л. Бендер (1970) и других, уже с первых дней жизни у этих детей можно отметить целый ряд нарушений рефлекторных, мышечных и эмоциональных реакций. В дальнейшем, в первые месяцы и годы жизни, у них формируется в различных проявлениях столь характерная для шизофрении отгороженность от общества, обусловленная недоразвитием и снижением эмоциональных и интеллектуальных контак-

тов с микросоциальной средой и в первую очередь с ближайшими членами своей семьи. Однако шизофреническая природа этих проявлений окончательно не доказана. Описаны аномалии психического развития первых лет жизни ребенка, которые обладают сходными с шизофренией чертами (Г. Е. Сухарева, 1970; М. С. Вроно, 1970, и др.), но не приобретают характера шизофренического процесса, а развиваются как психопатические или органические формы патологии центральной нервной системы.

Если рассматривать психоз как болезнь личности (В. М. Бехтерев, 1926; В. А. Гиляровский, 1973, и др.), то, очевидно, возможность столь ранней диагностики шизофрении определяется очень ранним началом формирования своего «Я», которое можно рассматривать, как предстadium формирования личности с ее зрелыми формами сознания и самосознания.

Согласно Г. К. Ушакову (1973), с периода новорожденности уже определяется психическая индивидуальность, которая усложняется с каждым этапом развития.

Поступируя постепенное возрастное созревание и усложнение структуры личности следует вместе с тем подчеркнуть, что формирование личности начинается, по нашему мнению, очень рано, в возрасте 2—3 лет, что очень важно для правильной организации воспитания и обучения в этом возрасте. Первые проблески сознания и самосознания знаменуют собой становление личности с весьма определенным и дифференцированным отношением к своему маленькому миру со своей позицией, которая с течением времени все более расширяется, развивается и усложняется под влиянием семейной, затем более широкой микросоциальной среды.

Сложность взаимоотношения индивидуума с обществом возникает с раннего детства и обусловлена не только темпераментом, но характером и личностью ребенка, а также его отношением к окружающей среде. Отклонения в реакциях ребенка на ласку, обиду, дискомфорт, на положительные и отрицательные эмоциональные раздражители со временем могут становиться постоянными, фундаментальными свойствами личности. Нарушения раннего этапа становления личности и ее биологических предпосылок способствуют последующим нарушениям нервно-психической деятельности и создают возможность раннего проявления шизофрении и других нервно-психических заболеваний.



Важность обсуждения проблемы вялого течения шизофрении обусловлена также тем, что этот тип течения в известной мере является противоположным по своим клиническим проявлениям остро протекающим приступообразным или периодическим шизофреническим психозам. В связи с этим ждет своего разрешения вопрос о правомерности объединения в рамках единой нозологической формы столь различно протекающих психозов. В медико-социальном плане вялый тип течения шизофрении заслуживает особенного внимания в связи с тем, что частота его в последние годы нарастает в результате патоморфоза, психических и соматических заболеваний. Поэтому необходимо дальнейшее совершенствование организации внебольничной врачебной работы, дифференциальной диагностики между шизофренией и психопатиями, неврозами, соматическими заболеваниями, призванное сыграть большую роль в решении проблем адекватной терапии, реабилитации и профилактики.

При вялом течении шизофрении в первую очередь возникает необходимость дифференциальной диагностики с психопатиями и психопатоподобными состояниями на почве органического поражения головного мозга. Поскольку психопатоподобные состояния формируются уже в детском возрасте, целесообразно изучать вялое течение шизофрении с детского и подросткового возраста, так как можно получать более достоверные сведения от родителей и педагогов о личности больных до манифестации заболевания. Изучение этого варианта детской шизофрении подводит также к очень важной проблеме соотношения врожденной аномалии нервно-психического развития и болезненного процесса.

Дифференциальной диагностике психопатий и психопатоподобных состояний при дебютах шизофрении, особенно при вялом типе течения заболевания, посвящено большое количество работ (Н. И. Фелинская, 1963; О. В. Кербиков, 1965; Н. Д. Лакосина, 1966, 1969; М. С. Вроно, 1966, и др.).

Установление динамики и нарастания полиморфизма психопатоподобного синдрома с присоединением бредовых идей является важным диагностическим критерием. Еще большее значение имеют изменения личности по шизофреническому типу, хотя при вялом течении процесса, особенно вначале, они могут быть слабо выражены. Трудность дифференциальной диагностики усугубляется тем, что психопатия, как известно, также име-

ет свою динамику (П. Б. Ганнушкин, 1933; О. Е. Фрейеров, 1970; Н. И. Фединская, 1976; О. В. Кербиков, 1965; В. В. Ковалев, 1981, и др.).

Два основных типа психопатий — ядерная и краевая, несмотря на их различную динамику, на конечных этапах развития могут не отличаться своими клиническими проявлениями. Ядерная, биологически обусловленная, конституциональная психопатия возникает в первые годы жизни и в меньшей степени зависит от психогенных факторов (О. В. Кербиков, 1965; Г. Е. Сухарева, 1974; В. В. Ковалев, 1981, и др.). Ее динамика представлена в обострении, декомпенсации либо, наоборот, сглаживании психопатических свойств личности.

Краевая психопатия, или патохарактерологическое развитие личности (О. В. Кербиков, В. В. Ковалев и др.), обусловлена в основном психогенными факторами («социопатия» по американским авторам), начинается в более позднем возрасте, отличается частичной сохранностью критики и возможностью обратной динамики. Однако проявления этих психопатических свойств могут нарастать и на конечных этапах не отличаются от клиники ядерной психопатии. В этих случаях обращает внимание выраженность патологических свойств личности — тотальность психопатических особенностей, определяющих весь психический облик личности и, наконец, относительная стабильность, малая обратимость симптомов.

Соматическая и церебральная патология утяжеляет динамику психопатий, но не принимает в ней существенного участия. Исключением является пубертатный возраст с его эндокринно-вегетативными сдвигами, критический для наступления той или иной динамики проявлений психопатии.

Между тем соотношение экзогенных и эндогенных факторов в динамике вялотекущей шизофрении прослеживается в двух основных вариантах. В одних случаях шизофрения, как описано многими авторами, после действия экзогенных (психогенных или соматогенных) вредностей дебютирует психопатологической картиной, в большей или меньшей степени адекватной экзогенной реакции.

Так возникают депрессивные состояния после психической травмы, органический психосиндром на почве резидуального органического поражения головного мозга, галлюцинаторно-параноидные и онейроидные синд-

ромы в связи с экзогенными токсико-инфекционными заболеваниями. В неблагоприятных, психологически трудных ситуациях обостряются преморбидные черты замкнутости, подозрительности, усиливаются и формируются явления астенизации личности, навязчивости и страхов, вначале как будто мотивированных ситуацией. Однако с течением времени выступают типичные черты клинической картины шизофрении.

В другой группе у больных с самого начала формируется клиническая картина шизофрении с явлениями дефекта, иногда осложненными бредовой и галлюцинационной симптоматикой.

Общая клинко-биологическая характеристика заключается прежде всего в постепенном падении у детей, заболевших шизофренией, реакции организма на экзогенные вредности. Так, у детей, больных шизофренией, нередко отмечается в прошлом «цепочка инфекции» (Я. И. Чехович, Н. П. Могилina, 1979), которая затем обрывается с началом шизофренического процесса. Частые аллергические реакции на различные экзогенные вредности угасают с манифестацией шизофрении и формированием аутоиммунного процесса. В сыворотке крови появляются антитела к мозговой ткани, частота которых возрастает и достигает к пубертатному возрасту примерно той частоты, которая наблюдается при шизофрении у взрослых (Н. П. Могилina, 1973; С. Ф. Семенов, Н. П. Могилina, 1979).

С течением болезненного процесса роль экзогенных пусковых раздражителей снижается от приступа к приступу, по мере нарастания дефекта и формирования патологической доминанты с ее эндогенным спонтанным течением процесса (В. А. Гиляровский, 1933; О. В. Кербиков, 1934; А. Г. Амбрумова, 1956; Х. А. Алимов, 1961; Д. Е. Мелехов, 1966; Нгуен Данг Зунг, 1974, и др.). Исключение составляют случаи приступообразного течения шизофрении, начало которых может быть связано с действием каждый раз однотипных или разных экзогенных вредностей, в том числе с сезонными факторами (С. Ф. Семенов и др., 1962; Р. А. Липанов, 1964). Но в этих случаях более тесной связи болезни с экзогенной течением заболевания оказывалось более благоприятным, а клиническая картина ближе к психопатологии экзогенных психозов.

С целью изучения психобиологических особенностей

у страдающих шизофренией детей и подростков, Н. П. Могилкина обследовала в нашей клинике иммунобиологическими методами 120 больных, из них 45 в возрасте 8—12 и 75 в возрасте 12—15 лет. У 48 больных отмечалась выраженная прогрессивность заболевания, у 72 — вялотекущий процесс. У 86 больных в клинической картине психоза часто наблюдались невротоподобные, психопатоподобные и дефицитарные расстройства. Параноидный синдром отмечался у 18, кататонический — у 16 больных.

Токсикоз беременности обнаружен в 59 наблюдениях, преждевременные или запоздалые роды — в 23, слабость родовой деятельности, требующая наложения щипцов или кесарева сечения, — в 5, асфиксия или родовая травма — в 49. В 75% случаев с этими явными признаками неблагоприятных условий перинатального развития могла быть связана последующая патология нервно-психической деятельности у новорожденных до манифестации шизофрении. Только в 37% нельзя было отметить выраженных характерологических отклонений или нарушений поведения в преморбидном периоде. Однако и у этих больных манифестации психоза обычно предшествовали или сопутствовали какие-либо психические или физические травмы, соматические или инфекционные заболевания, возрастные кризы.

Из этих наблюдений, коррелирующих с целым рядом литературных данных (Я. И. Чехович, 1973; С. С. Мнухин, 1974; Б. Фиш, 1975, и др.), можно сделать вывод о том, что до манифестации шизофренического процесса у детей экзогенная играет большую роль в формировании патологического развития центральной нервной системы. Так, до манифестации шизофрении у 31 больного из 120 отмечались явления дизонтогенеза в период новорожденности, снижение психической активности, нарушения эмоциональных реакций, диссоциация и неадекватность вегетативных функций и моторного поведения.

В более старшем возрасте отклонения в психическом развитии сказывались преимущественно в форме появления шизоидных черт характера с чертами аутизма (в 30 наблюдениях), психомоторной расторможенности (в 29) и астенических проявлений (в 16). У шизоидных личностей в детском возрасте отмечались такие черты, как безразличие к окружающему, недостаточность активности в познавательной деятельности при хороших интеллектуальных задатках, а также черты высоко-

мерия, грубости в сочетании с ранимостью и обидчивостью. При этом у многих из них, а также и в других группах детей в той или иной форме наблюдалась задержка развития моторной координации, в особенности тонких движений.

Шизофрения, начавшаяся в раннем детском возрасте, нередко отличается тяжелым течением. У 72% детей, заболевших до 2 лет, отмечалось тяжелое хроническое течение болезни (Fischer, 1975).

Только у 25% взрослых, больных шизофренией, которым оказывали врачебную помощь в детстве, заболевание было своевременно диагностировано. Остальным ставили диагноз: дети с тяжелыми нарушениями поведения. Более раннее начало шизофрении вызывает ряд вторичных симптомов, связанных с нарушением развития речи и познавательных функций, что нередко затрудняет в детском возрасте дифференциальную диагностику между шизофренией детского возраста и олигофренией (Г. Е. Сухарева, 1974; Б. Фиш, 1975; М. С. Вроно, 1976).

Трудность дифференциальной диагностики усугубляет то обстоятельство, что при шизофрении, начавшейся рано, до двухлетнего возраста, отмечается также наибольшее количество неврологических симптомов и вместе с тем нарушение развития таких важнейших физиологических систем, как тонической иннервации, распределение тонуса в различных группах мышц, нарушение реакций на болевые и другие ноцицептивные раздражения, ориентировочных рефлексов и т. д. Однако аналогичные нейрофизиологические нарушения обнаруживаются также у детей первых недель и месяцев жизни, страдающих церебральными параличами (К. А. Семенова, Н. М. Махмудова, 1979; В. Д. Левченкова, 1982, 1983, и др.). Это сходство ранних проявлений дизонтогенеза у детей с органическим поражением головного мозга и эндогенным процессом свидетельствует о связи шизофрении с перинатальными патогенными факторами, особенно в случаях психопатоподобных состояний и задержек психического развития. Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни.

**Больной В-в И.**, 12 лет, ученик 6 класса. В стационар поступил повторно, диагноз: шизофрения, непрерывнопрогредиентное течение, параноидный синдром.

Из анамнеза известно, что отец больного, а также бабушка и тетя по отцу страдают тиреотоксикозом. Родной брат отца болен

парапоидной шизофренией. Двоюродный дед отца считался «дурачком».

Матери в период беременности больным было 29 лет. Беременность первая, протекала тяжело. Родился в синей асфиксии с вмятиной в затылочной области. Был беспокойным, плохо спал, без видимой причины много кричал. Локомоторные функции развивались своевременно, однако до 3 лет отмечалась слабость правой руки и при ходьбе подволакивал правую ногу. Фразовая речь сформировалась только к 3 годам.

Воспитывался до 3,5 года дома. Не проявлял привязанности к близким, не тянулся к игрушкам, а впоследствии к детям. С самого раннего возраста любил быть один, подолгу в тишине занимался разглядыванием бытовых предметов, вертел их в руках.

В возрасте 5 лет появились расстройства сна, неопределенные страхи, неадекватность в поведении, выявлялась диссоциация между интеллектом и возможностью продуктивной деятельности, снижение побуждений. С диагнозом «задержка умственного развития с ранним органическим поражением центральной нервной системы» мальчик был помещен во вспомогательную школу и только во втором классе в связи с хорошей успеваемостью был переведен в массовую. В дальнейшем, однако, продолжали нарастать явления аутизма, безынициативность, неадекватность поведения и односторонность интересов. Выявились расстройства восприятия, вначале в форме «окликов», а затем «голосов», рудиментарные бредовые идеи «чужих родителей», а также рудиментарные идеаторные автоматизмы в форме «звучания мыслей».

В этом наблюдении явления гемипареза выступают как проявления раннего органического поражения мозга и последующее как будто бы психопатоподобное поведение ребенка затрудняет постановку диагноза. Очевидная манифестация шизофрении выявляется позже.

У ряда больных заболевание проявляется уже в очень раннем возрасте, наоборот, двигательной расторможенностью, грубостью, патологией поведения и т. д.

У детей с астеническим синдромом обнаруживали главным образом медлительность, вялость, склонность к пониженному настроению, обидчивость, нерешительность, неуверенность в себе. У части из них наблюдалась более или менее выраженная интеллектуальная недостаточность.

Роль экзогенных вредностей в формировании психобиологической конституции до манифестации шизофрении подтверждают данные неврологического и параклинических исследований. Так, у 40% из наблюдавшихся Н. П. Могилыной 120 больных отмечалась экзогенная аллергия типа бронхиальной астмы, экссудативного диатеза, нефрита, уртикарной сыпи, хронического тонзиллита. У 76 больных до манифестации шизофрении были выявлены рассеянные неврологические симптомы или



признаки компенсированной гидроцефалии. Манифестации шизофрении нередко предшествовал этап нарастания психоорганических симптомов, которые вначале рассматривались как резидуальные. Как правило, в дальнейшем первоначальная диагностика признавалась ошибочной и динамика психических сдвигов, предшествующих заболеванию, целиком относилась за счет нераспознанного дебюта шизофрении.

Однако в ряде случаев приходится предполагать более сложные взаимоотношения между шизофренией и предшествующими психическими сдвигами. Последние могут рассматриваться, судя по нашим наблюдениям, как проявление динамики врожденного дизонтогенеза, в частности, на основе присоединившихся к резидуальным явлениям нейроиммунных процессов. Поскольку нейроиммунные механизмы играют патогенетическую роль также и при шизофрении, включение этих механизмов, сопутствующих органическим поражениям головного мозга и способствующих их прогрессивному течению, может явиться фактором, предрасполагающим к развитию шизофренического процесса. Следует иметь в виду, что практически органические поражения головного мозга любой этиологии могут приобрести процессуальный характер при включении иммунобиологических механизмов и сопряженных биохимических сдвигов.

Изучение этой патологии может дать возможность более глубокого понимания связи эндогенного процесса с резидуальной органической почвой, которая также в определенных случаях получает характер процесса и вместе с тем способствует развитию эндогенных психозов в связи с включением одного из важнейших механизмов — процесса: мозг — иммунокомпетентная система — мозг.

Приводим выписку из истории болезни.

Больной Л-в С., 34 лет, поступил в больницу им. П. Б. Ганнушкина 1.IV 1976 г. с диагнозом: шизофрения, инвалид II группы.

В роду психических заболеваний не отмечалось. Раннее развитие правильное, в школе учился хорошо, по характеру был уравновешенным, добрым. В 1970 г. успешно окончил школу, сдал экзамены в университет. Через 2 нед после начала занятий появились резкие головные боли, с трудом окончил 1-й курс.

В июне 1971 г. после перенесенной ангины с высокой температурой появились боли в животе, в связи с которыми был помещен

в инфекционную больницу. Однако был признан здоровым. После выписки длительное время отмечались субфебрильная температура, чувство жара, кожный зуд, слабость, сердцебиение, повышение основного обмена (+40), потерял в массе. Вновь был госпитализирован и лечился по поводу гипертиреоза. Затем находился на стационарном лечении в неврологической клинике, где был поставлен диагноз: функциональное расстройство нервной системы. Были отмечены гипертензия (артериальное давление 160/100 мм рт. ст.), рвота, анорексия, чувство страха за свою жизнь.

С 1972 г. находился под наблюдением психиатров, которые отмечали, что больной ипохондричен, вял, жалуется на слабость, недомогание, испытывает постоянную головную боль в лобной области. При поступлении в больницу им. П. Б. Ганнушкина в 1972 г. обнаружилась эмоциональная монотонность, безынициативность, вялость, на рентгенограмме черепа отмечалось усиление пальцевых вдавлений. На электроэнцефалограмме определялись диффузные нарушения биоэлектрической активности, более выраженные в глубинных отделах головного мозга. После лечения психотропными препаратами состояние больного улучшилось.

При повторном поступлении в 1976 г. в ту же психиатрическую больницу больной сообщает, что после выписки имел желание работать, но не мог из-за общей слабости и продолжающихся головных болей, частого сердцебиения.

В течение последних двух лет наблюдались явления навязчивости, к которым относится в настоящее время с достаточной критикой — «старюсь не обращать внимания». Так, например, сказав «спасибо» или «извините» он должен был четное число раз (2—4 и более) повторить эти слова; если этого не делал, испытывал чувство волнения, сердцебиение. В настоящее время испытывает желание повторять одно и то же действие, например, мыть руки. Вспоминает, что боязливость, неуверенность в себе отмечал еще в школе. Когда вызывали к доске, начиналось сердцебиение, от страха не мог сосредоточиться, все мысли исчезали из головы.

В клинике поведение монотонное; больной вял, апатичен, ипохондричен, никаких интересов к своей семье и к текущим событиям не проявляет, сосредоточен на своих ощущениях, подавлен, предъявляет жалобы на сердцебиение, головную боль, слабость. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Повышение артериального давления сопровождается усилением головной боли. Обнаруживаются тонкие нарушения оптического гнозиса, пространственные нарушения при бимануальных действиях, указывающие на преимущественную недостаточность правого полушария головного мозга. При неврологическом исследовании выявлены тремор пальцев вытянутых рук, гипергидроз, красный дермографизм.

Диагноз: вялотекущая шизофрения, астено-ипохондрический синдром на органически неполноценной почве.

Формально такой диагноз, видимо, правильный, но он не полностью раскрывает сложные отношения «почвы» и процесса. Возможно, что ранние признаки заболевания следует расценивать как проявления шизофрении. Однако следует также иметь в виду возможность иного понимания симптоматики, которая предшествовала формированию шизофрении.

Психостенические черты личности в преморбидном состоянии сопровождались в критические моменты, связанные с ситуацией экзаменов, выраженными эмоциональными и сосудистыми вегетативными реакциями, которые в дальнейшем осложнялись сильными головными болями, общим недомоганием. В это время терапевты, учитывая явления транзиторной гипертензии, дисфункцию щитовидной железы, диагностируют то гипертиреоз, то вегетососудистый невроз. Вся эта картина ретроспективно может оцениваться как дебют вялотекущей шизофрении, которая в силу патоморфоза, присущего современным психическим заболеваниям, соматизируется, то есть проявляется преимущественно в симптомах, имитирующих соматические заболевания.

Проблема эта многогранна и связана как с медицинскими, так и с социально-правовыми и психологическими проблемами. В связи с этим следует подчеркнуть возможность иного понимания динамики болезни, которое более оптимистично, так как в принципе допускает возможность профилактики шизофренического процесса. Не трудно заметить, что в первые годы заболевание проявлялось на психическом уровне — в чертах астении, на соматическом — в сосудисто-вегетативной дисфункции.

Данные электроэнцефалографии и изучения очаговой психопатологии указывают на преимущественное поражение глубоких структур мозга правой гемисферы. Наиболее вероятно, что интеграция всех этих нарушений происходит на уровне ретикулярной формации в гипоталамической области. Возможно, что нарастание в течение ряда лет органической недостаточности в этой области и единая направленность сдвигов в сторону ипохондрической аутизации на психическом уровне и вегетососудистой дезадаптации на соматическом явились предпосылкой к трансформации органического процесса в шизофренический, который сохраняет, однако, основные черты, присущие органическому процессу: вялость течения, выраженные вегетососудистые компоненты заболевания, общее чувство дискомфорта и навязчивые явления с одновременным формированием стойкого астено-ипохондрического синдрома. Формированию синдрома способствует структура личности с присущими ей психостеническими чертами характера.

Достоверность значения этой конвергенции патобиологических и психопатологических сдвигов в развитии шизофренического процесса основывается также на до-

казательствах «от обратного», когда весьма сходная картина нарушений на соматическом уровне и на уровнях элементарных, сенсорных и эмоциональных реакций не сопровождается шизофреническими изменениями личности. В литературе уже неоднократно подчеркивалась роль патологии дисцефальных структур в патогенезе шизофрении (А. Н. Молохов, 1960; С. Ф. Семенов, 1969, и др.).

**Больной Д-я В.**, 21 года, поступил в клинику 27.XII 1976 г. с жалобами на головные боли, боязнь умереть, страхи, нередко приступообразного характера. В анамнезе нервных и психических заболеваний в роду не отмечается. По характеру был подвижен, резок и прямодушен, но дисциплинирован, учился средне. После окончания школы служил в рядах Советской Армии, имел благодарность, поощрения. Однажды в 1974 г. попал с автомашиной под воду, ушиб голову, захлебнулся, 10 мин была асфиксия. В течение нескольких месяцев чувствовал себя плохо. После демобилизации состояние ухудшилось, стал более медлителен, рассеян, нарушился сон, испытывал слабость, недомогание, головные боли, появился страх смерти, иногда сопровождавшийся чувством жара, сердцебиением. Лечился у терапевтов, существенного улучшения не отмечалось.

В 1976 г. был госпитализирован в психиатрическую больницу, где был поставлен диагноз: дисцефальные кризы, симпатоадреналовый синдром. 8.VI 1976 г. с теми же жалобами вторично госпитализирован и выписан с диагнозом: выраженный астено-ипохондрический синдром после травмы.

При поступлении в психиатрическую больницу им. П. Б. Ганнушкина жалуется на головные боли, периодически становится трудно дышать, сжимается сердце, появляется страх смерти, потом как бы чувство опьянения. При этом испытывает дрожь во всем теле, как будто по телу «что-то подходит и поднимает черепную коробку», в мозге «ползают какие-то струйки».

При неврологическом обследовании обнаруживается инстагм при взгляде вправо, симптом Россолимо, интенционный тремор пальцев вытянутых рук. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. На электрокардиограмме отмечаются нарушение желудочковой проводимости и тахикардия неврогенного типа. Пульсация артерий нижних конечностей слабая. Анализы мочи и крови без патологии. Диагноз терапевта: облитерирующий эндартериит нижних конечностей.

Рентгенограмма черепа без изменений. Глазное дно нормально. На электроэнцефалограмме отмечается диффузное нарушение биоэлектрического ритма в подкорковых отделах, увеличение количества медленных волн в теменно-затылочной области и в лобной области справа.

Больной принимал седуксен, аминазин, амтриптилин, алоэ, панангин, корвалол. Состояние заметно улучшилось, стал значительно веселее, общительнее. Охотно и подробно рассказывает о своих болезненных переживаниях. Критически их оценивает. Рассказывает, что иногда вдруг ощущает резкий, неприятный запах, временно перестает ощущать тяжесть своего тела, возникает чувство не-

весомости. Диагноз: астено-ипохондрический, дизэнцефалопатический синдром сложного генеза (травма, гипоксия).

Описанная клиническая картина напоминает симптоматику у предыдущего больного — чувство страха смерти, головные боли, слабость, недомогание, ипохондрическая фиксация на болезненных ощущениях. Почти идентична преимущественная локализация поражения — в глубоких структурах правого полушария головного мозга. В обоих случаях отмечается патология щитовидной железы (гиперплазия у первого больного и гипоплазия у второго). У обоих больных отчетливо выступает вегетососудистая недостаточность.

Манифестации болезни у первого больного предшествовало инфекционное заболевание неясной этиологии, у второго — асфиксия и травма. В обоих случаях не отмечалось наследственной отягощенности и шизоидных свойств личности.

Переход экзогенного заболевания в эндогенный шизофренический процесс у первого больного, очевидно, связан с недостаточностью компенсаторных механизмов на психическом уровне. При этом, как видно из истории болезни, прогрессивность заболевания начинается на уровне органического поражения головного мозга, вероятно, инфекционно-аллергического характера. Психическая деятельность в дальнейшем фиксируется на мире внутренних, болезненных ощущений и переживаний с резким ослаблением эмоциональных и интеллектуальных связей с внешним миром и аутизацией больного.

У второго больного аутизации не наблюдается, компенсаторные механизмы на личностном уровне сохраняют возможность адекватных контактов с внешним миром. Процесс останавливается преимущественно на уровне дизэнцефалопатии. Возможно, с этим связана стабилизация нарушения психической деятельности.

Ранней шизофрении у детей нередко предшествует период нарастающего органического процесса. Описание этой патологии как дефекта внутриутробного развития мозга, дизонтогенеза (А. И. Юрьева, М. Фишер, К. Бендер, М. С. Вроно, В. М. Башина), еще не разрешает вопроса о том, когда начинается у этих детей шизофрения и не дебютирует ли в этих случаях шизофрения в период внутриутробного развития. Однако нарастание органических симптомов после рождения еще не свидетельствует о шизофрении и может наблюдаться

при детских церебральных параличах, микроцефалии, гидроцефалии, а также при различных органических энцефалопатиях и задержках психического развития. Последние особенно трудно отличить от шизофрении при медленном, вялом течении заболевания с психопатоподобными проявлениями.

Наши наблюдения, основанные на изучении течения шизофрении как у детей, так и у взрослых, указывают на возможность развития ее на основе прогрессивного органического заболевания центральной нервной системы, не относящегося непосредственно к шизофреническому процессу. Ранние психотические явления не всегда могут рассматриваться как проявления шизофрении. Они могут быть признаками дизонтогенеза другого происхождения. Наиболее часто в этих случаях нарушается развитие и дифференциация аффективной сферы с последующей деформацией развития личности. Актуальность изучения биологических факторов патогенеза вялотекущих форм шизофрении повышается в связи с возрастаниями удельного веса этих форм в результате патоморфоза шизофрении под влиянием малоизученных, вероятно, как социальных, так и биологических факторов. Больных с этими формами заболевания не всегда можно госпитализировать, что ведет к накоплению в населении повышенного «груза» наследственной отягощенности с риском психической заболеваемости у их потомства.

Аутоиммунные и биохимические сдвиги у детей и подростков, страдающих шизофренией с психопатоподобными проявлениями и обострениями заболевания, были изучены в нашей клинике Н. П. Могилиной с Л. В. Сигидиенко (1975).

Было обследовано 48 детей и подростков в возрасте 8—15 лет с непрерывнотекущим шизофреническим процессом. Критерием для отбора этой группы являлось преобладание в клинической картине заболевания психопатоподобного синдрома. Психопатоподобная симптоматика развилась у 32 больных в дошкольном возрасте (2—6 лет), у 16 — в младшем школьном возрасте (7—11 лет).

Таким образом, несмотря на то, что обследовались больные дети и подростки, давность заболевания у них была значительной и в среднем равнялась 5—10 годам, а у некоторых более 10 лет. Это давало возможность с большей уверенностью ставить диагноз шизофрении



и ретроспективно оценивать развитие психопатоподобного синдрома на разных этапах течения шизофренического процесса.

Основной клинический метод исследования дополнялся данными изучения аутоиммунных процессов и сопутствующих им сдвигов обмена биогенных аминов.

Более чем у половины обследованных, несмотря на медленное и постепенное развитие заболевания, течение процесса нельзя было оценить как благоприятное. Оно характеризовалось эпизодическими обострениями клинических проявлений и более или менее выраженными дефицитарными расстройствами. Больные многократно госпитализировались в больницу, с трудом приспособлялись к внебольничным условиям, не могли находиться в детском коллективе. Многие, несмотря на достаточно сохраненные интеллектуальные способности, нуждались в индивидуальном обучении, а в ряде случаев и в переводе во вспомогательную школу.

В соответствии с такими особенностями течения обследованные были разделены на две группы: 21 чел. с вялым, относительно благоприятным течением заболевания (первая группа) и 27 чел. с неблагоприятным течением и выраженными клиническими проявлениями шизофренического дефекта (вторая группа). В обеих группах психопатоподобные расстройства были представлены различными вариантами так называемых трудностей поведения.

У больных первой группы инициальный период отличался большой длительностью, крайне рудиментарной симптоматикой, слабой прогрессивностью. Заболевание дебютировало чаще неврозоподобной или психопатоподобной симптоматикой либо в форме постепенного снижения общей психической активности.

В манифестном периоде в структуре психопатоподобного синдрома также нередко отмечалось сочетание выступавших на первый план аффективной неустойчивости, конфликтности и неадекватности поведения с неврозоподобными проявлениями, чаще в форме разнообразных страхов. Последние отличались беспредметностью, аморфностью, причудливостью, нелепостью содержания, то есть теми особенностями, которые являются наиболее характерными для шизофрении в детском возрасте. У ряда больных в сложную структуру психопатоподобного синдрома с расстройствами влечений входили внешне сходные реакции протеста: уходы из дома и школы,

посившие характер необъяснимых поступков с бродяжничеством и асоциальными установками. Отмечались и нередко выраженные аффективные колебания. Хотя выраженных обострений состояния не наблюдалось, отмечалось очень медленное нарастание специфических шизофренических изменений личности, в связи с чем родители больных длительное время не обращались к психиатрам.

У больных второй группы психопатоподобные проявления возникали, как правило, на фоне выраженных изменений личности, которыми в ряде случаев дебютировало заболевание. У них наблюдались те или иные формы психопатии, резидуальные явления органического поражения центральной нервной системы, измененная психофизиологическая реактивность. Этим многие авторы (А. Н. Берштейн, Т. П. Симпсон, Г. Е. Сухарева, С. Ф. Семенов, С. С. Мнухин, Л. Бендер, Б. Фиш и др.) объясняют раннее начало заболевания и его дальнейшее неблагоприятное течение.

Обращало внимание раннее начало заболевания (в среднем в возрасте от 2 до 6 лет). У этих больных значительно чаще в анамнезе отмечались те или иные аномалии внутриутробного развития и патология родов, наследственная отягощенность различными психическими заболеваниями, разнообразные вредности периода раннего развития. У многих наблюдались разной степени рассеянные неврологические симптомы и явления компенсированной гидроцефалии. Манифестации заболевания нередко предшествовал этап нарастания психоорганических симптомов, которые вначале рассматривались как резидуальные.

Сама структура психопатоподобного синдрома в ряде случаев также давала основание предполагать органический генез расстройств поведения. Так, у этих больных наряду с аффективной возбудимостью отмечался особый темперамент с мрачностью, хмуростью, общей психической инертностью. Колебания настроения носили дисфорический оттенок и только нарастание изменений личности по шизофреническому типу, отсутствие истинной вязкости, выраженные проявления диссоциации в эмоционально-волевой и интеллектуальной сферах давали возможность при повторных госпитализациях диагностировать шизофрению. По сравнению с предыдущей группой у больных с непрерывнопрогредиентным течением заболевания психопатоподобный синдром

отличался большим полиморфизмом, мозаичностью проявлений, выступавшей на первый план разлаженностью влечений. Крайне быстро нарастали, а нередко и предшествовали манифестному периоду негативные проявления шизофренического процесса.

Обострение психопатоподобных проявлений у этой группы больных носило резко очерченный характер и нередко совпадало по времени с периодами возрастных кризов или влиянием дополнительных экзогенных вредностей. В этот период у многих больных присоединялась другая продуктивная психопатологическая симптоматика в виде волнообразных колебаний настроения, аморфных страхов, причудливых, но однообразных увлечений и монотонной деятельности, бредоподобного фантазирования, обычно агрессивного содержания, усиливалась расторможенность влечений и разлаженность поведения.

Терапевтические ремиссии, как правило, были неглубокими, кратковременными и носили характер послабления психопатоподобных и других продуктивных проявлений на фоне выраженных изменений личности по шизофреническому типу. Как показывают катамнестические наблюдения, большинство больных этой группы вскоре вновь возвращались в стационар.

Лабораторные исследования проводились у больных в период как обострения, так и послабления психопатоподобных проявлений. Это давало возможность сопоставления аутоиммунных и биохимических сдвигов с клинической картиной в разные периоды течения заболевания не только у различных, но и у одних и тех же больных.

Показатели аутоиммунных сдвигов исследовались в сыворотке крови по общепринятой методике (Н. И. Кузнецова, С. Ф. Семенов, 1961). Для изучения обмена биогенных аминов в крови были использованы наиболее адекватные в настоящее время флюорометрические методы определения гистамин-диаминоксидазы-гистаминопексии (по Шору и соавт. в модификации С. А. Мещеряковой, 1972), колориметрический метод В. А. Свешникова и Г. Я. Пеккер для исследования сывороточной и эритроцитарной холинэстераз; биологический метод для определения суммарного, свободного и связанного ацетилхолина. Результаты исследований сопоставлялись с типом течения, давностью заболевания, а также выраженностью психопатоподобных проявлений.

Существенной разницы в изучаемых компонентах крови между группами больных с вялотекущим непрерывнопрогредиентным шизофреническим процессом не установлено. Вместе с тем отмечаются достоверная ( $P < 0,05$ ) тенденция увеличения как свободного, так и связанного ацетилхолина и уменьшение эритроцитарной холинэстеразы при относительном увеличении количества сероположительных реакций у больных с непрерывнопрогредиентным типом течения. Указанные изменения могут свидетельствовать о некотором преобладании холинергической системы у больных с этим типом течения. Возможно, что у больных аутоаллерген действует на ткани, иннервируемые преимущественно холинергическими нервными волокнами (А. Д. Адо, 1958), а также имеет место конституциональная или приобретенная дисфункция симпатической нервной системы, стимулирующая иммуногенез (Е. П. Фролов, 1975).

У больных обеих групп в период обострения психопатологической симптоматики наблюдалась различная степень увеличения содержания гистамина, свободного ацетилхолина. Повышалась активность сывороточной и эритроцитарной холинэстераз, уменьшался уровень связанных форм ацетилхолина и выявлялась некоторая тенденция к уменьшению диаминооксидазы. Изменялся также характер гистаминосвязывающей способности сыворотки крови: у больных с вялым течением она уменьшалась, а с непрерывнопрогредиентным — увеличивалась. Сопоставление результатов биохимических исследований в состоянии обострения у больных с благоприятным вялым течением и непрерывнопрогредиентным показало достоверное повышение свободного и уменьшение связанного ацетилхолина, снижение активности эритроцитарной холинэстеразы у первых.

Эти данные позволяют предположить, что одним из факторов, обуславливающих нарушение в обмене гистамина, ацетилхолина при обострении у больных с вялым течением является нарушение процесса их связывания. Возможно, угнетение указанного процесса послужило причиной нарастания свободного гистамина и ацетилхолина. По-видимому, обнаруженные биохимические сдвиги участвуют в какой-то степени в формировании клинических состояний обострения процесса, отмечаемых у больных как с вялым течением, так и с непрерывнопрогредиентным. Вместе с тем у этих больных было отмечено более частое появление отрицательных серологи-

ческих реакций, сочетающихся с высоким содержанием в крови гистамина, свободного ацетилхолина. У некоторых больных первой группы в сыворотке крови были найдены в период обострения только антитела к мозговым антигенам, а у ряда больных второй — как антитела, так и антигены. Возможно, указанные иммунохимические сдвиги свидетельствуют о преобладании в этот период клеточных иммунологических реакций в тканях центральной нервной системы и сенсibilизации мозговыми антигенами при относительно меньшей продукции гуморальных антител, связанных с антигенами.

В известной мере подтверждением этого может служить и то, что при ослаблении психопатоподобной симптоматики количество серопозитивных реакций, особенно наличие мозговых антигенов во второй группе, значительно возросло и сопровождалось снижением уровня гистамина и свободного ацетилхолина. Этот период характеризовался также некоторым повышением активности диаминооксидазы, уровня связанного ацетилхолина, уменьшением активности сывороточной и заметным понижением активности эритроцитарной холинэстеразы.

Таким образом, показатели обмена гистамина и ацетилхолина в крови у больных шизофренией находятся в зависимости от остроты психических нарушений. При обострении симптоматики, независимо от характера течения патологического процесса, у больных, как правило, отмечалось высокое содержание гистамина и ацетилхолина, а при послаблении психотической симптоматики у тех же больных наблюдалось снижение содержания изучаемых биологически активных веществ в крови.

По мере увеличения давности заболевания у больных с вялотекущей шизофренией содержание гистамина, свободного ацетилхолина достоверно уменьшается, активность диаминооксидазы и сывороточной холинэстеразы несколько снижается. Достоверно повышается уровень связанного ацетилхолина и менее значительно активность эритроцитарной холинэстеразы. Выявляется тенденция к некоторому увеличению гистаминсвязывающей способности крови. Одновременно с этим увеличивается число положительных реакций на наличие мозговых антигенов и противомозговых антител к гетерологичным антигенам мозга.

У больных с непрерывнопрогредиентным течением

по мере увеличения сроков давности заболевания увеличивается уровень гистамина, свободного и связанного ацетилхолина. Активность диаминооксидазы также повышается, уменьшается активность эритроцитарной холинэстеразы с одновременным увеличением числа серопозитивных реакций к гетеро- и гомологичному мозгу. Такое повышение уровня биогенных аминов и возрастание показателей текущих аутоиммунных сдвигов (в частности, появление антител только к гомологичным тканям мозга—5%) коррелирует с клинически выраженной тяжестью патологического процесса (С. Ф. Семенов, 1962, 1964).

Изучаемые показатели в крови при обострении и ослаблении психопатоподобных проявлений изменяются в зависимости от длительности течения болезни. У больных с вялым течением при снижении содержания гистамина, свободного ацетилхолина и гистаминсвязывающей способности сыворотки постепенно повышается активность диаминооксидазы, эритроцитарной и сывороточной холинэстеразы, а также уровень связанного ацетилхолина. При этом чаще наблюдаются серонегативные иммунные реакции.

У больных с непрерывнопрогредиентным течением отмечается повышение содержания гистамина, свободного ацетилхолина, гистаминсвязывающей способности сыворотки крови, а также увеличение активности диаминооксидазы, сывороточной холинэстеразы при уменьшении уровня связанного ацетилхолина и эритроцитарной холинэстеразы. В то же время увеличивается число сероположительных реакций на наличие мозговых антигенов и противомозговых антител.

Возрастание количества серопозитивных реакций к гомологичному мозгу, сочетающихся с более глубокими изменениями обмена биогенных аминов, у больных с большей давностью заболевания, возможно, является показателем усиления деструктивного процесса в мозговой ткани.

Отмечаются также корреляции между остротой клинической картины и иммунобиологическими сдвигами. Так, при обострении психотического состояния в сыворотке крови больных наблюдается снижение активности диаминооксидазы, фермента, инактивирующего гистамин эритроцитарной холинэстеразы и большой процент отрицательных серологических реакций, возможно, в связи с накоплением гистамина в крови, который подавляет



выработку и секрецию антител (В. П. Безуглов, 1967; Melmonet et al., 1974), и нарушением регуляторных функций со стороны центральной нервной системы, особенно гипофиза и гипоталамуса.

При некотором ослаблении психопатоподобных проявлений, наоборот, отмечено увеличение количества сероположительных реакций, что сопровождалось уменьшением содержания гистамина и свободного ацетилхолина. Активность диаминооксидазы, как правило, увеличивается параллельно с нарастанием уровня гистамина, что является физиологической мерой, направленной на разрушение излишков этого биологически активного вещества. Можно допустить, что уменьшение активности диаминооксидазы зависит от целого ряда факторов и, возможно, связано с особенностью реактивности детского организма.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о том, что на высоте обострения психотической симптоматики по сравнению с периодом становления ремиссии у больных как при вялом, так и при непрерывнопрогредиентном течении заболевания увеличивается содержание в крови биогенных аминов. Этот разгар клинических явлений в свете экспериментальных (Е. Л. Фролов, 1971, и др.) и клинико-лабораторных данных (Д. В. Колесов и др., 1967; В. А. Попененкова, Е. В. Гусева, 1968) может рассматриваться как состояние гиперсенсibilизации со значительным повышением количества сывороточных антител, которое развивается на фоне гиперкатехоламинемии (повышение содержания адреналина и норадреналина). Все это свидетельствует об участии симпатической нервной системы в формировании нейроиммунологических реакций на антигенный раздражитель. По-видимому, повышение тонуса симпатической нервной системы интенсифицирует синтез белка (И. А. Берчану, 1971).

В начальном периоде становления терапевтической ремиссии увеличивается количество положительных серологических реакций (в большей степени при непрерывнопрогредиентном течении болезни), сочетающееся с уменьшением биогенных аминов в крови, увеличением активности диаминооксидазы, гистаминопектической способности сыворотки крови, количества связанного ацетилхолина. Однако следует отметить, что уровень изучаемых биогенных аминов при непрерывнопрогредиентном течении отличается большей степенью инертно-

сти в отношении уменьшения их при становлении ремиссии. Последнее может отражать в какой-то степени инертность биологических систем у больных второй группы, что, возможно, обусловлено как особенностями болезненного процесса; так и генетическими факторами.

Отсюда, возможно, и замедленный тип реагирования ретикулоэндотелиальной системы на стимулирующее действие антигенов, что усугубляется ее недостаточной зрелостью в детском возрасте. С этими особенностями реактивности может быть связана большая степень деструктивных процессов в мозговой ткани в условиях легкой ее ранимости. В связи с этим отмечается особая неблагоприятность непрерывнопрогредиентного типа течения шизофрении, начавшейся в раннем детском возрасте.

Наличие корреляций изменений обмена гистамина, ацетилхолина и иммунологических процессов в связи с типом течения заболевания и особенностями психотических явлений у больных детей можно понять, исходя из предпосылок Нелл (1949) и В. И. Медуница (1963) о реакциях замедленного типа как проявлений «неполной сенсibilизации» в соответствующей фазе индукции, то есть клеточной сенсibilизации ретикулоэндотелиальной системы к специфическому аллергену (В. И. Медуница эту клеточную гиперчувствительность называет ранней стадией иммунного ответа организма).

В связи с продолжением специфической аутоантигенной стимуляции, приводящей к постепенному созреванию плазмочитов, наступает вторая стадия, то есть образование циркулирующих антител, что клинически соответствует в наших исследованиях периоду становления ремиссии. Можно предположить, что при обострении процесса происходит деструкция мозговой ткани (С. Ф. Семенов и др., 1962), обуславливающая появление мозговых антигенов, которые оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему как непосредственно, так и опосредованно через гистамин (А. Д. Адо, 1957). Гистамин реализует действие антигенов на ткани и клетки гистиоцитарного ряда ретикулоэндотелиальной системы. По-видимому, накопление биогенных аминов, в первую очередь гистамина, приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (Г. Н. Кассиль, 1966; И. Л. Вайсфельд и др., 1972, и др.) и способствует выходу мозговых антигенов в ликвор и кровеносное русло. При этом происходит

прямое влияние гуморальных антигенов на базофильные лейкоциты, ретикулоциты и т. д. с последующей выработкой противомозговых антител. Этот период мобилизации защитно-приспособительных иммунных механизмов, как указывалось, совпадает с началом становления терапевтической ремиссии, что не исключает патогенного влияния аутоиммунных сдвигов на центральную нервную систему.

Накопление биогенных аминов (гистамина и ацетилхолина) является, по всей вероятности, выражением действия антигенов на ткани при том или ином аутоиммунном процессе. Уменьшить остроту психотического состояния, ускорить наступление ремиссии, по всей вероятности, можно путем введения в терапию инактиваторов гистамина — десенсибилизаторов, так как уменьшение его содержания в организме снижает патогенное действие аутоиммунных процессов на ткань организма, в частности на мозговую ткань. Кроме того, нейтрализация гистамина, обладающего большими токсическими свойствами и патогенным влиянием на многие ткани и органы, может благоприятно отразиться на течении болезни. Благоприятное для течения болезни ингибирующее действие на образование антител может уступать его отрицательному влиянию на другие биологические процессы, обладающие патогенными свойствами. Вместе с тем ингибция иммунных процессов в начальном приступе шизофрении, видимо, является неблагоприятным признаком, свидетельствуя о слабости адаптационных механизмов.

Проведенные наблюдения свидетельствуют о важной роли биологических исследований в разграничении истинного обострения шизофренического процесса — от его декомпенсации, обусловленной снижением компенсаторных свойств личности, и способствуют дифференциации психопатоподобных вариантов шизофрении от психопатии. Вместе с тем эти наблюдения указывают на то, что наряду с общими свойствами реактивности, присущей разным этапам течения шизофрении, отмечаются их различия, отражающие степень тяжести и остроты процесса и различную патофизиологическую основу каждого из этих этапов.

В крови больных обнаружены антитела к ДНК (Ф. Я. Шапиро, Т. Исмаилов, 1978) и антигенам тимуса (Г. И. Коляскина, 1976). При этом отмечены основные общие типы иммунологических корреляций с клиникой

и в первую очередь с тяжестью течения заболевания. С другой стороны, родственники больных, страдающие шизофренией и эпилепсией, чаще, чем лица, неотягощенные наследственностью, оказываются носителями противомозговых антител (Г. И. Коляскина, 1976; Н. П. Могиллина, 1978), антител к ДНК (Ф. Я. Шапиро, Т. Исмаилов), к тканям тимуса (Г. И. Коляскина). При этом характерно, что чем ближе свойства личности родственников к психопатическому кругу, наследственно связанному с психопатологией данного заболевания, тем чаще выявляются антитела к тканям мозга, тимусу и ДНК.

Отдельные признаки конституции больных и их ближайших родственников, очевидно, генетически закодированы как на психическом, так и на биологическом уровнях в интегрированном свойстве слабости систем, обеспечивающих единство биологических процессов организма и гармонию психического склада личности в ее взаимодействии с внешней средой.

В этих случаях генетически детерминированные конституциональные стигмы, очевидно, нужно рассматривать не как случайный набор признаков, а как проявление системы определенных адаптационных механизмов, играющих роль и в развитии болезненного процесса. Медико-генетическое прогнозирование, очевидно, должно опираться на комплексные клинико-биологические исследования, учитывающие структуру генотипа, определяющего предрасположенность к болезни (М. Е. Вартанян, В. М. Гиндилис, 1973).

Исследования биологических предпосылок шизофрении, особенно в раннем детском возрасте, представляют новые данные для положительного решения вопроса о роли в ее этиологии экзогенных факторов, действующих в перинатальном периоде. Это положение аргументируется также при исследовании семейной шизофрении. Ш. Рид, К. Харли (1973) и другие исключают из числа фундаментально значимых для этиологии шизофрении все средовые факторы, кроме тех, которые действуют в перинатальном периоде (до или вскоре после рождения). Однако эта позиция не используется авторами для выяснения причины установленного ими весьма важного факта — большей отягощенности психозами матерей пробандов, чем отцов (соответственно 23,3% и 14,5%). Более того, авторы показали, что если мать страдала психозом, то психоз установлен у 39,2% сиб-

сов пробандов, а при больном отце — лишь у 17% sib-сов. Большую отягощенность психозами матерей пробандов они предположительно объясняют тем, что больные женщины передают потомству свой генетический «груз» чаще, чем мужчины. Вместе с тем мы полагаем, что преобладание мальчиков среди детей, больных шизофренией, о чем пишут многие авторы, может объясняться большей чужеродностью для беременных мужского плода и, следовательно, большего риска иммуногенного дизэмбриогенеза.

Все вышесказанное, а также клинические и экспериментальные исследования позволяют обосновать другую биологическую гипотезу для объяснения этих данных. Больные женщины в отличие от мужчин имеют возможность влиять на развитие потомства многими токсико-инфекционными нейрогенными факторами и среди них существенное место занимает нейроиммунный конфликт между матерью и плодом, который, как показано в наших исследованиях, может нарушать внутриутробное морфофункциональное развитие головного мозга плода и постнатальное развитие потомства.

Обобщение изложенных данных позволяет сделать важный вывод о том, что гетерогенность шизофрении, которую постулируют многие современные исследователи, в определенной степени связана с гетерогенностью почвы или механизмов предуготовленности манифестации к шизофреническому процессу в связи с действием наследственных и приобретенных в онтогенезе факторов.

Существенно важные данные для понимания этого положения, раскрывающие еще раз возможность развития текущего процесса у больных шизофренией на основе аутоиммунных реакций, дают результаты исследования глиальных реакций по методу А. Х. Канчурина и Л. И. Брусиной. О сущности этого метода и результатах исследований, проведенных у детей с перинатальной энцефалопатией, а также у детей первых двух лет жизни, страдающих церебральным параличом, упоминалось ранее.

Г. П. Васильева (1978) показала, что в сыворотке крови больных шизофренией содержатся токсические продукты метаболизма, оказывающие стимулирующее или тормозящее влияние на глиальные клетки, особенно, на олигодендроглию и астроциты. Это влияние наиболее выражено в период максимального обострения за-

болевания. Получены также данные об иммунологической природе токсикоза, подтверждающие выводы Л. И. Брусниной, основанные на экспериментальном исследовании ЭАЭ. На это указывает влияние сыворотки крови на глиальные клетки в культуре мозговых тканей животных, предварительно сенсibilизированных мозговыми антигенами, и известный параллелизм с динамикой противомозговых антител в сыворотке крови обследуемых больных.

Все сказанное позволяет углубить и расширить токсико-иммунологическую гипотезу шизофрении. Мы уже приводили соображения в пользу системного характера нейроиммунных процессов, лежащих в основе наиболее характерного синдрома шизофрении — аутизма. С одной стороны, речь идет о «расщеплении» внешних и внутренних стимулов жизни с формированием патологической доминанты, направленной на психическом и нейрофизиологическом уровне на ограничение связей своего «Я» с окружающим миром, а на биологическом — на ослабление иммунологических механизмов обеспечения целостности организма.

Очевидно, нейроиммунные процессы затрагивают не только нейроны головного мозга, как предполагалось при построении нейроиммунной гипотезы патогенеза шизофрении. В нейроиммунный процесс вовлекается также нейроглия, что позволяет предполагать новые возможные механизмы патогенеза, связанные с нарушением основных ее функций.

Прежде всего, очевидно, нужно предполагать снижение ее барьерной функции в отношении нейронов и нарушение энергетического обеспечения деятельности последних, в результате чего изменяется адаптация центральной нервной системы к действию всякого рода внешних и внутренних раздражений. Здесь в системе глия—нейрон вновь прослеживается то нарушение целостности в биологических процессах, которое изменяет целостность всего организма, в чем играют роль и аутоиммунные процессы. Снижение энергетического потенциала, которое считается характерным для шизофрении, видимо, имеет значительно более широкое значение и может быть в известной степени связано с неполноценностью глиального аппарата, который с достаточным основанием рассматривается как точка приложения гормональных и других нейротрофических влияний симпатической нервной системы.



Клинико-иммунологическое изучение вялотекущих психопатоподобных картин шизофрении, нередко предшествующих более острой манифестации шизофрении у детей, и клиника вялого течения шизофрении у взрослых позволяют выделить следующие варианты, различные по структуре, течению и соотношению патологических процессов на психическом и биологическом уровнях, на разных стадиях течения заболевания:

— дебют шизофрении, выявляемый в первые годы жизни ребенка в форме шизофренического дефекта, в структуре которого выступают явления олигофрении; психопатоподобной картины с чертами шизофрении; неврозоподобного дебюта; явлений дизонтогенеза с различными морфологическими, физиологическими и психическими врожденными дефектами развития;

— резидуальное органическое поражение головного мозга; с психопатизацией личности; «психоорганический синдром»; патологическое развитие личности;

— врожденные и приобретенные в постнатальной жизни прогрессивные деструктивно-органические поражения головного мозга, предшествующие манифестации шизофренического процесса;

— параноидный дебют с последующим вялым течением по типу простой формы шизофрении.

#### **КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИИ И ДРУГИХ ПСИХОЗОВ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ**

Для понимания сущности затяжных реакций и острых психотических состояний процессуального и непроцессуального характера необходимо проанализировать некоторые особенности клиники и патогенеза послеродовых психозов. Не менее существенно изучение иммунобиологических сдвигов при острых приступах шизофрении для сопоставления с особенностями реактивности у больных с вялым течением шизофренического процесса. Условия внешней среды организма, его иммунологическая реактивность на антигенные раздражители является тем направлением в изучении шизофрении, которое позволяет более глубоко уяснить сходство и различие патогенеза разных типов течения шизофрении.

В нозологическом отношении группа послеродовых психозов, как известно, неоднородна. Некоторые авторы высказали предположение о том, что послеродовые пси-

хозы имеют тесную связь с аллергией (А. Н. Молохов, 1954; И. Г. Равкин, 1962, и др.), хотя специальных иммунологических исследований у этих больных ими не проводилось. В этом аспекте представляют интерес клинико-иммунологические исследования этой проблемы, проведенные в нашей клинике (Е. К. Пашутова, 1974—1975; С. Ф. Семенов, Е. К. Пашутова, 1976, 1977).

Было обследовано 128 больных психозами послеродового периода. В 76% из 128 случаев психических заболеваний, впервые развившихся в пuerперальном периоде, были диагностированы шизофрения, в 9% — токенико-инфекционный психоз, в 9% — «собственно послеродовой психоз» и в 6% — маниакально-депрессивный психоз. У 28 больных шизофренией психоз рецидивировал в послеродовом периоде, у остальных 48 больных шизофрения выявлялась первично, в виде острых приступов, у 9 — протекала по типу гипертоксической. У большинства больных психозы возникли в первые две недели после родов, течение шизофрении диагностировалось как рекуррентное или приступообразно-прогредиентное.

Противомозговые антитела обнаруживались в 46,4% случаев. С такой же частотой выявлялись мозговые антигены, что достоверно превышает частоту обнаружения антител и антигенов в контрольной группе у 71 (5,6%) здоровой родильницы, кровь которой исследовалась однократно в первые две недели после родов.

Еще с большей частотой у этих больных выявлялись положительные клеточные аллергические реакции повреждения нейтрофилов в присутствии мозговых антигенов, что свидетельствовало о предварительной сенсибилизации их *in vivo* продуктами деструкции мозговой ткани. Сенсибилизация нейтрофилов мозговыми антигенами в определенные периоды достигала 76%, что достоверно отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе (8,07%).

Эти данные прежде всего свидетельствуют о большой частоте и роли аллергических процессов в определенной группе послеродовой шизофрении, причем преобладают нейроаллергические реакции над реакциями иммунитета. Еще более убедительно позволяют связать течение шизофренического процесса с динамикой нейроиммунных сдвигов последовательность возникновения и затухания отдельных нейроиммунных реакций и содержания комплемента в сыворотке крови.

Наибольшую важность для оценки роли иммунобио-

логических сдвигов в патогенезе психозов представляют динамические клинико-биологические исследования.

Динамика частоты выявления антигенов мозга во всех группах больных шизофренией примерно одинакова. Мозговые антигены наиболее часто регистрируются в начале психоза (в первую неделю) и почти не наблюдаются в ремиссии. Противомозговые антитела, напротив, значительно реже отмечаются в начале психоза и наиболее часто выявляются в середине и во второй половине. Реакция нейросенсибилизации нейтрофилов преобладает в первую, особенно в последние недели психоза и постепенно снижается, достигая наименьших величин в ремиссии.

Таким образом, начало шизофренического процесса как при первичном его приступе, так и при рецидиве связано с появлением в сыворотке крови мозговых антигенов и sensibilizированных ими нейтрофилов, что можно рассматривать как стадию нейросенсибилизации организма в связи с развившимися деструктивными процессами в тканях головного мозга. В этих условиях срочная ответная реакция — появление противомозговых антител — знаменует собой наступление стадии или фазы защитно-приспособительных реакций иммунокомпетентной системы, направленной на восстановление нарушенного гомеостаза. Тип течения шизофрении с этих позиций определяется не разной частотой нейроаллергических реакций, а темпом их развития, быстротой их мобилизации в начале приступа и затухания с его окончанием.

При рекуррентной шизофрении иммунный ответ протекает более синхронно с явлениями нейросенсибилизации, противомозговые антитела выявляются быстрее, на более ранних этапах развития психоза. После исчезновения острых симптомов заболевания у этих больных появляется критика к болезни.

При приступообразно-прогредиентном течении шизофрении нарастание иммунного ответа с начала психоза и затухание его с окончанием острых психотических проявлений происходят в более медленном темпе. Антитела нередко выявляются в ремиссии, то есть иммунные реакции носят более инертный характер, так же как психические нарушения. По окончании острых психических проявлений у больных этой группы критика к болезненным переживаниям полностью не восстанавливается, нет достаточной аффективности живости и адек-

патности в мышлении, нередко выступает склонность к резонерству, рассуждательству. Прогноз в этих случаях менее благоприятен, чем при рекуррентной шизофрении, что доказывают катамнезы длительностью 5—6 лет. Нейроиммунный процесс в этих случаях, очевидно, приобретает новое качество — патогенное, усугубляющее течение болезни.

Таким образом, на ранних этапах первого приступа рекуррентной шизофрении биологическая защитно-приспособительная роль иммунного ответа, видимо, достигает своей цели, способствуя своевременной ликвидации явлений аутоинтоксикации. При приступообразно-прогредиентном течении имеет место диссоциация во времени между нейросенсибилизацией и мобилизацией иммунного ответа в начале приступа и неполного его угасания даже в ремиссии из-за большей инертности иммунобиологической реактивности иммунокомпетентной системы или нарушения ее нейрогенной регуляции.

Учитывая, что хороший прогноз рекуррентной шизофрении сочетается с ранним возникновением противомозговых антител, быстрым нарастанием их и критическим спадом параллельно с окончанием психотических явлений, можно предполагать, что одним из существенных факторов благоприятного течения является своевременность мобилизации иммунных механизмов и адекватность их темпа и интенсивности сенсibilизации мозга и всего организма мозговыми антигенами. В этих случаях приступ остается в рамках болезненной реакции и не переходит в процесс, о чем свидетельствует хорошая ремиссия и полное или почти полное восстановление гомеостаза. На это указывает и повышение до нормы содержания комплемента в крови, который понижается в острых психотических состояниях. При этом в случаях рекуррентной шизофрении, характеризующейся более благоприятным течением, показатели комплемента снижены меньше, чем при приступообразно-прогредиентном течении. Эти особенности также свидетельствуют о более высоком уровне компенсаторно-приспособительных возможностей организма.

Следует отметить, что в этих случаях психоз проявляется преимущественно в эффективных расстройствах, переходящих в аффективно-бредовые, кататонические и фебрильно-кататонические синдромы. В преморбидном состоянии отмечались такие особенности личности, как аффективная неустойчивость, аутохтон-

ные колебания настроения, иногда короткие психотические эпизоды. Это делает сходными описываемые приступы с приступами маниакально-депрессивного психоза.

Однако, как показал катамнез, собранный Е. К. Пашутовой, через 5—6 лет у некоторых больных наступил рецидив—у одних в связи с повторными родами, у других без очевидных провоцирующих факторов к этому времени, а реже сразу после первого приступа могли быть обнаружены и некоторые изменения личности, столь незначительно выраженные, что не были замечены членами семьи и не мешали трудовой деятельности. Несомненно, что в некоторых случаях наблюдалась затяжная психофизиологическая реакция, являющаяся переходной к шизофреническому процессу.

Представление о том, какую роль при различных типах шизофрении играют соматические сдвиги или наследственность, в известной степени дают сопоставления с другими формами послеродовых психозов и оценка соматической патологии. При шизофрении соматические сдвиги были минимальными или по тяжести не соответствовали выраженности психотических проявлений. Они редуцировались через 2—3 нед после родов, совпадая лишь с началом психоза, который продолжал развиваться или предшествовал психотическому приступу. Выраженные температурные и вегетососудистые сдвиги наблюдались лишь при гипертоксической шизофрении, при которой дифференциальная диагностика опиралась на характерную клиническую картину и отсутствие диагностируемых соматических заболеваний, несмотря на ускорение СОЭ, изменение формулы крови, вегетососудистую лабильность.

При приступообразно-прогредиентной шизофрении картина заболевания по остроте клинических проявлений и характеру синдромов напоминала приступы рекуррентной шизофрении. Однако в структуре психоза отмечался больший удельный вес явлений психического автоматизма, слуховых галлюцинаций. Бредовые идеи отличались склонностью к систематизации. У большинства женщин наблюдались рецидивы психоза. Преморбидный склад личности в случаях первичного приступа шизофрении после родов отличался теми или иными чертами шизоидной психопатии, со склонностью к резонерству. У некоторых больных отмечалось беспричинно возникающее подавленное настроение, иногда нестойкие

эпизодические бредовые идеи на фоне аутистического склада личности.

В условиях стресса, каковым являются беременность и роды, по-видимому, реализуется генетически запрограммированная предуготовленность или предрасположенность к шизофреническому процессу. Это происходит с характерным для шизофрении расстройством целостности своего «Я» как на психическом уровне (с явлениями аутизма, выступающими в форме отчуждения собственных переживаний и психических автоматизмов), так и на биологическом (с явлениями аутоагрессии в форме противомозговых антител). В связи с этим, очевидно, психиатру нужно очень осторожно рекомендовать беременность этим больным.

В целях профилактики послеродовых приступов шизофрении необходимо осуществлять серологический контроль крови до беременности у женщин с шизоидной психопатией или у болевших ранее шизофренией. Следует иметь в виду, что рецидив или первичный шуб начинается с приступов, в структуре которых содержатся элементы будущего процесса, а также генетическая предрасположенность на психическом и биологическом уровнях к нарушению гомеостаза и структурной целостности личности.

Иные соотношения психосоматической патологии складываются при токсико-инфекционных психозах. Психоз развивается на фоне тяжелых послеродовых осложнений (эндометриты, маститы, другие инфекционные общие и местные заболевания). Повышенная температура, изменения формулы крови, вегетососудистая недостаточность тесно связаны с этой соматической патологией. В клинической картине наблюдаются синдромы делирия, острого параноида и вербального галлюциноза, характерные для экзогенноорганических типов реакций. Длительность психоза невелика, не более 2—3 нед, и по мере улучшения соматического состояния признаки его сглаживаются. В преморбидном статусе отклонений в психическом развитии не было установлено.

Еще более благоприятным оказалось течение психоза, в психобиологической картине которого преобладала экзогенная окраска. Для этого типа психоза характерна срочная мобилизация иммунных реакций в ответ на токсико-инфекционные и антигенные стимулы, при отсутствии эндогенной предрасположенности на психи-



ческом и биологическом уровнях. Видимо, это способствует быстрой ликвидации психосоматической патологии, которая поддерживалась всем комплексом эндокринно-токсических, инфекционных и аутоиммунных факторов, составляющих соматическую основу психозов. Лишь в отдельных случаях формируется затяжная психобиологическая реакция. По данным катамнеза все женщины оказались в дальнейшем психически здоровыми.

Большой интерес представляет группа так называемых собственно-послеродовых психозов. Клиническая картина характеризовалась астено-депрессивными синдромами с явлениями растерянности, неосмысленного окружающего. Психоз возникал в первые дни после родов на фоне умеренно выраженных послеродовых осложнений (замедленная инволюция матки, разрывы промежности, небольшие кровопотери). Катамнестическое обследование не обнаружило у этих больных каких-либо изменений личности, не было также рецидивов психоза. Отмечались своеобразные преморбидные особенности личности в форме повышенной ранимости, впечатлительности, тревожной мнительности. Практически никаких нейрональных реакций у этой группы больных установить не удалось.

Учитывая сказанное, можно предположить, что у одних больных наблюдалась неглубокая реакция на беременность и роды, протекавшая на соматически ослабленном фоне, у других — преобладало соматическое звено в этиологии и патогенезе этой реакции, в которой психогенные факторы играли патопластическую роль. Отсутствие аутоиммунных сдвигов, благоприятный тип течения заболевания позволяют исключить деструктивные процессы в центральной нервной системе и предполагать функциональный характер психотического приступа, в генезе которого играют роль токсические и психогенные факторы.

Суммарное изучение реакции повреждения нейтрофилов (РПН) в присутствии мозговых антигенов показало следующее. Противомозговые антитела были выявлены у 29,4% больных, мозговые антигены — у 39,2%, положительная РПН — у 86,2%. При обнаружении антигенов положительная РПН наблюдалась в 92% случаев.

РПН оказалась резко положительной в 69,7% случаев, когда в крови выявлялись некоторые мозговые

антигены, и лишь в 4,6% при их отсутствии. Различия статистически достоверны при  $P < 0,01$ .

Положительные значения РПН ко всем антигенам мозга (мозг крысы, серое, белое вещество мозга человека, таламус, мозжечок) отмечались в 80,4% случаев.

При сопоставлении результатов выявления РПН и антител к тканям мозга было отмечено, что, когда антитела отсутствовали, РПН оказалась положительной в 65,7%, а там, где встречались, — лишь в 25%. Когда противомозговые антитела отсутствовали, число резко положительных нейроаллергических реакций составило 36,3%, тогда как в исследованиях, где антитела были обнаружены, они не встречались совсем.

Таким образом, при динамическом изучении иммунологических показателей наиболее ранней является клеточная реакция повреждения нейтрофилов, как правило, связанная с появлением мозговых антигенов. Антитела к мозговым антигенам обнаруживаются обычно позже. При ремиссии отмечаются обратные отношения, то есть раньше исчезают РПН и позже — антитела.

Эти наблюдения важны с нескольких точек зрения. Сопоставление приведенных клинко-иммунологических исследований позволяет считать, что иммуноаллергическое звено патогенеза имеет место почти при всех формах послеродовых психозов. Однако среди соматогенных форм психозов, энцефалитов, шизофрении, видимо, важнейшую и быть может этиологическую роль играют иммуноаллергические сдвиги в группе больных, у которых резких признаков связи психоза с соматогенными нарушениями или шизофренией не удается обнаружить. Острота процесса, его быстротечность, близость психопатологических проявлений к экзогенным формам реакции позволяют считать нейроаллергию причиной заболевания. Психоз не становится процессом, он остается в рамках реакции, поскольку нет соответствующей предрасположенности и, возможно, сопутствующих сопряженных психобиологических сдвигов. То же можно сказать о соматогенных послеродовых психозах, где нейроаллергия, однако, сочетается с токсико-инфекционным заболеванием.

Другие отношения складываются при послеродовых психозах в форме шизофрении. Преморбидные особенности у этих больных подтверждают важность генетических факторов в развитии шизофрении. Однако аутоаллергия также относится к наследственным заболеваниям

или признакам. М. В. Черноруцкий (1953) говорит об аллергической конституции, которая характеризуется чрезвычайным развитием элементов активной мезенхимы и лимфоидного аппарата — тканей, которые содержат и вырабатывают иммунокомпетентные клетки. Очевидно, можно говорить об аутоиммунно-аллергическом диатезе как о предрасположенности к аутоиммунным процессам, что отмечено многими авторами. Вместе с тем в период беременности организм матери становится естественно сенсibilизированным к антигенам зародышевых тканей, а на этом фоне выработка специфических антител происходит легче и быстрее (Т. В. Митина, 1964).

Таким образом, резкий сдвиг биологического гомеостаза в период беременности, очевидно, является условием, при котором влияние генетических факторов, аутонейроиммунного процесса — всего комплекса психобиологических предпосылок шизофрении повышается, фокусируется, и в этих условиях взаимного потенцирования болезненная реакция переходит в болезненный процесс. Если же эта реакция, как это часто наблюдается, протекает в форме приступа, ремиссия все же остается неполной. Предрасположенность к шизофрении в сущности понятие психобиологическое, в котором мы различаем единый принцип неустойчивости психобиологических границ «Я» со склонностью к отчуждению как на психотических, так и биологических существенных компонентах психобиологической структуры личности, что нарушает ее целостность и адекватность взаимодействия с окружающей средой.

Подводя итоги этого раздела исследований, мы приходим к выводу, что в острых приступах шизофрении под влиянием как эндогенных, так и экзогенных факторов возникает и концентрируется комплекс клеточных и гуморальных иммунобиологических процессов и сопряженных биохимических сдвигов в форме накопления биологически активных и нейрогормональных веществ, обладающих свойствами неспецифических раздражителей.

Переход в неполную ремиссию острых психотических состояний по биологическим показателям идентичен вялому течению шизофрении. В этот период иммунные процессы освобождаются от сопутствующих биохимических сдвигов, их напряженность снижается, неспецифические иммунные показатели нормализуются.

**ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В СВЕТЕ ПЕРЕКРЕСТНЫХ  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ**

Патология кинестетического анализатора у больных шизофренией, особенно протекающей с кататоническим синдромом, была неоднократно описана с привлечением клинических наблюдений и нейрофизиологических исследований. Были установлены корреляции клинических и нейрофизиологических данных (С. Ф. Семенов и др., 1961—1969).

Вместе с тем наши исследования последних лет показали возможность включения в патологический процесс как центральных, так и периферических звеньев двигательного-кинестетического анализатора, его центрального и мышечного аппарата не только на нейрофизиологическом, но и на иммунобиологическом уровне. Высказанное выше предположение о перекрестных иммунологических реакциях в связи с общностью некоторых антигенных свойств тканей мозга и мышечного аппарата может в известной степени опираться на исследование патогенеза такого аутоиммунного заболевания, как миастения (Б. М. Гехт, В. А. Евсеев, Д. И. Шагал, 1983).

Миастения обусловлена уменьшением количества ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечных синапсах, что приводит к недостаточности нервно-мышечной передачи. Как показала биопсия, мышцы больных миастенией содержат менее 30% ацетилхолиновых рецепторов, обнаруживаемых в нормальных нервно-мышечных синапсах (Navard, Thoras, 1978).

Дефицит рецепторов обусловлен аутоиммунной атакой против ацетилхолиновых рецепторов, что играет роль в патогенезе заболевания. В плане понимания патогенеза наших исследований особенно важно, что, помимо лимфоцитов, тимус содержит так называемые миоидные клетки, перекрестно реагирующие с антимиокулярными антителами. Миоидные клетки тимуса в культуре ткани способны превращаться в типичные клетки скелетной мускулатуры с ацетилхолиновыми рецепторами. Изменения миоидных клеток или лимфоцитов тимуса могут способствовать нарушению толерантности и тем самым развязывать аутоиммунный процесс, направленный против как ацетилхолиновых рецепторов, так и других компонентов скелетных мышц.

Клинико-иммунологические реакции характеризуют определенные патофизиологические системы в структуре психических нарушений, синдромов, нозологических форм. Вряд ли можно сомневаться в том, что пристальное внимание к проблеме перекрестных реакций будет способствовать выделению новых разнообразных психосоматических синдромов и уточнению механизмов патогенеза психических заболеваний.

Продолжая обсуждение темы тимусперекрестных иммунологических реакций, отметим лишь современные исследования, указывающие на перекрестные реакции сывороточной антилимфоцитарной и противомозговой активности. Этими исследованиями замыкается круг иммунологических перекрестных реакций мозг—тимус—мышцы, на основании которых могут быть раскрыты многие механизмы патогенеза нейроиммунных процессов, характеризующих нозологические формы, синдромы, состояния.

Повышение уровня сывороточной активности можно рассматривать как патогенетический маркер наследственного предрасположения к шизофреническим психозам, поскольку детерминирующие данный признак генетические факторы одновременно входят в генетическую компоненту подверженности заболеванию (И. В. Домашнева, Ю. А. Шапиро, В. М. Гиндилис, 1981; И. В. Домашнева и др., 1981).

Изучение роли эндокринных расстройств в этиологии и патогенезе психических заболеваний обсуждается в течение многих десятилетий. Изучение этой проблемы позволяет прийти к выводу, что нет психозов без эндокринных расстройств (И. А. Полищук, 1967).

Понимание единства нейроэндокринных сдвигов в генезе шизофрении может получить новые возможности на основе изучения перекрестных иммунологических нейроэндокринных реакций, фундированных экспериментальной и теоретической иммунологией. Остановимся лишь на возможности перекрестных связей, которые можно предполагать на основе наших клинико-иммунологических исследований.

Клинические наблюдения указывают на нередкое обострение шизофренического процесса в связи с теми или другими этапами менструального цикла или наступления менопаузы. В этом аспекте в нашей клинике были проведены клинико-иммунологические обследования 100

женщин, больных шизофренией с различным типом течения (Т. Исмаилов, 1965). У большинства больных были обнаружены нарушения со стороны диэнцефально-эндокринной системы. В половине случаев перед наступлением менструаций больные испытывали недомогание, нервозность, головные боли, нередко расстройство сна, усиление либидо. С появлением менструаций эти изменения обычно исчезали. Однако у трети больных эти явления за 7—10 дней до наступления менструаций обычно усиливались и проявлялись в виде синдрома предменструального напряжения. У них отмечалась суеязливость, чрезмерная раздражительность, головные боли, бессонница, пастозность лица, болезненность грудных желез, колебания настроения, чаще в сторону подавленности со слезливостью, или гипоманиакальностью с усилением полового влечения. Именно в это время нередко наблюдалось начало или обострение шизофрении, особенно ее периодической формы. У 36 больных отмечалась дисменорея, у 21—возрастная физиологическая менопауза. У больных шизофренией обнаруживалась также корреляция нейроиммунных и иммуноэндокринных реакций.

В соответствии с литературными данными, у многих больных установлено влияние менструального цикла на течение заболевания и на психопатологическое своеобразие клинической картины. Так, если заболевание дебютировало в предменструальном периоде цикла, то в клинической картине отмечались состояния возбуждения с фантастическими любовно-эротическими переживаниями. Эротические переживания в структуре синдрома Кандинского—Клерамбо доходили до степени чувственно-реальных образов. В других случаях наблюдались депрессивные и сенестопатические переживания. В этот период у 51 больной были выявлены кожно-аллергические реакции с такими гормонами, непосредственно участвующими в регуляции менструального цикла, как гонадотропин, фолликулин, прогестерон. Почти с такой же частотой обнаруживались положительные кожно-аллергические реакции с антигенами, приготовленными из гипоталамической области мозга и гипофиза.

Таким образом, мы отметили системный характер нейроромональных иммуноаллергических реакций, включающих как нейрофизиологические структуры, так и эстрогенные составляющие генеративного аппарата. Течение болезненного процесса обостряется, и вместе



с тем психопатологическая картина приобретает эротическую окраску.

Корреляции психопатологических и нейрогенеративных аутоиммунных процессов мы находим также у мужчин, больных шизофренией. В нашей клинике и в отделении сексопатологии изучается (А. А. Петцак, 1978) определенный контингент больных шизофренией, а именно с вялым течением процесса, в социальном отношении, как правило, адаптированных, никогда ранее не лечившихся по поводу психических заболеваний и обращавшихся за медицинской помощью лишь в связи с нарушениями со стороны сексуальной сферы. У этих больных нередко обнаруживаются противомозговые антитела и антитела к сперматозоидам. По-видимому, сексуальная сфера у этих больных составляет патологическую доминанту. Активность этой доминанты создает реакцию стресса в системе сексуальной сферы с ее психическими и биологическими уровнями, в связи с чем происходит включение системы в аутоиммунные патобиологические процессы адаптации. Можно предположить, что включение в аутоиммунные процессы центральных и периферических звеньев функциональных систем создает предпосылки к таким сдвигам психосоматических отношений, которые способствуют разнообразным нарушениям церебровисцеральных связей и формированию нейросоматических симптомов, синдромов и состояний. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Больные, как правило, приходили на прием к сексопатологу в отделение сексопатологии Института психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР с жалобами на снижение полового влечения, половое бессилие и т. д. У них обычно устанавливали полное отсутствие нарушений со стороны сексуальной сферы либо преувеличенное значение этих расстройств и не адекватность их в сознании больных. У некоторых диагностировалась вялотекущая шизофрения с ведущими невротоподобными и психопатоподобными синдромами, ипохондрией, навязчивыми и сверхценными или бредовыми состояниями.

На фоне более или менее выраженной эмоциональной уплощенности, иногда с эпизодически возникающими продуктивными симптомами в форме окликов, идеями отношений «особого значения», не получавшими, однако, развития, создается ситуация психобиологического стресса в генеративной системе мозг — сексуальная сфера. Иммунологические исследования у этих

больных обнаруживают антитела к различным антигенам мозга и другим органам. Особый интерес представляет выявление у больных с жалобами на сексуальные нарушения антител к антигенам сперматозоидов, выделенных из гомогенатов их спермы.

Следует отметить, что антитела к сперматозоидам могли быть обнаружены также и у лиц, в психическом отношении относящихся к группе пограничных состояний. Разработка этой проблемы продолжается и может быть приведет еще к одному новому аспекту — изучению наследственной и врожденной патологии у больных шизофренией. В плане поставленной здесь проблемы следует отметить, что в структуре вялого течения шизофрении, очевидно, выделяется вариант с нейросексуальными взаимосвязанными и взаимодействующими звеньями патогенеза, при которых психические нарушения маскируются жалобами на сексуальные расстройства, а своеобразие сексуальных расстройств заставляет сексопатологов отрицать наличие расстройств со стороны половой сферы.

Эти наблюдения позволяют по-новому подойти к старой и нерешенной проблеме о механизмах связи шизофрении с эндокринными расстройствами, хотя клиницисты неоднократно в разных аспектах отмечали определенные корреляции между патологией тех или других эндокринных желез и клиникой и течением шизофрении.

С. Г. Жислин (1958, 1965) отмечал, что эндокринные нарушения находят отражение в форме эндокринного психосиндрома в симптоматике текущего психоза. При этом нет изолированного эндокринного психосиндрома в сфере импульсов влечений, инстинктов, а на короткое время в связи с менструальными циклами изменяется основная психопатологическая симптоматика. В частности, рассматривая периодическую шизофрению, протекающую с «менструальным типом» течения, автор предполагает, что речь идет о течении шизофрении на патологически измененной почве.

Много работ посвящено специальному изучению связи патологии половых желез с шизофренией. Так, патологоанатомические и гистологические исследования обнаружили первичную регрессивную атрофию сперматогенных клеток и премордиальных фолликулов, что дало основание для выводов о генетической связи шизофрении с нарушением половых желез. Хемфилл и Рейсс, изучая патологоанатомические изменения в яичках у бо-

левших шизофренией, нашли изменения, подобные изменениям в старческом возрасте, а также тем, которые наблюдаются в яичках у экспериментальных животных, претерпевших гипофизэктомию. Авторы сделали вывод о ненормальной функции передней доли (железистой) гипофиза в этих случаях и вызываемым этим нарушением гормонального контроля и развития яичек и сперматогенеза.

Приведенные исследования позволяют предположить наличие перекрестных аутонейроиммунных, овариоиммунных реакций у женщин и спермоиммунных реакций у мужчин.

Постоянное или временное включение этих реакций, видимо, обуславливает и патопластическое влияние их на течение и психопатологию шизофрении. Однако и в том, и в другом случае речь идет не о стационарно измененной «почве», на которой развивается шизофрения, а о включении в патологический процесс системы обеспечения инстинктивной и эмоциональной жизни. Нарушение этой системы на психическом уровне проявляется в углублении аспонтанности течения психопатологических сдвигов и их сексуальной окраски, а на биологическом — в активизации системных аутоиммунных реакций. При этом как центральная нервная система, регулирующая деятельность эндокринных желез, так и взаимодействующие с ней половые железы находятся в режиме повышенного напряжения.

Учитывая, что многие из этих больных годами лечились у сексопатологов, неврологов и других специалистов соматического профиля, распознавание у них психических нарушений и интеграция с ними сексуальных жалоб, имеет огромное социальное значение. Иначе решаются вопросы терапии, социальной реабилитации, врачебной тактики.

Для понимания патогенеза нервно-психических заболеваний важно отметить, что состояние толерантности к аутоантигенам можно нарушить введением антигенов, перекрестно реагирующих с антигенами из ткани хозяина (Weigle, 1961). Неспособность аутоантигенов к самостоятельной индукции интенсивного иммунного ответа и появление ее в результате перекрестно реагирующих антигенов подтверждена Cox, Keast (1973). В частности, образование антител против собственных эритроцитов может быть стимулировано контактом лимфоидных клеток с антигенами, попадающими в кишечник (Weig-

le, 1961). Связь аутоиммунных процессов с появлением антител к эритроцитам отмечали Lord, Duffou (1975). Ссылаясь на эти и другие данные, а также подтверждая их собственными экспериментальными исследованиями, В. Ф. Чеботарев (1979) приходит к заключению, что перекрестно реагирующие антигены увеличивают частоту появления аутоантител.

В клинике шизофрении нередко отмечаются те или другие нарушения со стороны внутренних органов, которые не всегда укладываются в рамки обычных диагнозов и либо рассматриваются как чистый продукт ипохондрических или других психопатологических явлений, либо трактуются как нарушения физиологических отношений между корой и подкоркой, в результате которых наступает прорыв темных телесных чувств, по И. М. Семенову, в сферу сознания.

У больных шизофренией мы обнаружили корреляции между ведущим психопатологическим синдромом и характером иммунологических сдвигов. Так, при сенесто-ипохондрических синдромах в сыворотке крови достоверно чаще наряду с антителами к мозговой ткани выявлялись антитела к сердечно-сосудистой системе, при кататонно-параноидных — преобладали антитела к гомологичной мышечной ткани. При других психопатологических синдромах у больных шизофренией, а также у здоровых аналогичных корреляций не было установлено. Клеточные реакции иммунитета, выявленные с помощью реакции агломерации лейкоцитов, также обнаружили статистически достаточно выраженную ( $P < 0,001$ ) корреляцию степени агломерации сенесто-ипохондрической симптоматики при постановке реакции с антигенами аорты и сердца. У тех же больных выявлялись антитела к антигенам гетерологичного мозга, зрительного бугра и серого вещества мозга.

Таким образом, при сенесто-ипохондрическом синдроме у больных шизофренией наблюдалась церебро-иммуноваскулярная системная аутоиммунная реакция, возможно, возникающая за счет некоторых антигенных структур мозга, сердца и сосудов. Иная системная реакция была обнаружена у больных шизофренией с кататонической симптоматикой и явлениями двигательного автоматизма. У 33 и 34 обследованных больных, то есть почти у 100%, была выявлена сенсibilизация лейкоцитов к мышечным антигенам (В. А. Чернышев). У больных шизофренией с другими психопатологическими син-

дромами сенсibilизация к мышечным антигенам обнаруживалась у меньшего числа (у 12 больных из 26 различия, по Фишеру, статистически достоверны при  $P < 0,99$ ).

Вместе с тем мышечные реакции иммунитета положительно коррелируют с явлениями нейроиммунитета. Так, обнаружение антител к серому веществу мозга человека и антител к мышечной ткани коррелируют с коэффициентом 0,68; сенсibilизация по клеточной реакции к серому веществу мозга находится в корреляции с явлениями сенсibilизации к мышечным антигенам с коэффициентом 0,94 ( $P < 0,99$ ; С. Ф. Семенов, 1981). В формировании этих системных реакций, очевидно, принимает участие тимус не только как регулятор иммунных процессов, но и как железа, содержащая митохондриальные клетки, перекрестно реагирующие с мышечными антигенами.

В последнее время исследование антитимического фактора у больных шизофренией, выполненное по проекту ВОЗ в рамках программы международного сотрудничества по биологической психиатрии (Г. И. Коляскина и др., 1980), показало увеличение среди больных шизофренией лиц с высоким уровнем антитимических антител. Вместе с тем установлено накопление антитимических антител среди родственников больных шизофренией, что дает основание отнести их к группе лиц с повышенным риском заболевания шизофренией.

Нейроиммунные системные реакции формируются на основе функциональной общности центральных и периферических звеньев двигательного анализатора, который в состоянии перенапряжения или токсического воздействия реагирует как единое целое со сдвигами иммунобиологической реактивности на новый уровень адаптации с включением широкого диапазона аутоиммунных реакций. На генерализацию аутоиммунных процессов, видимо, могут оказать влияние иммунные реакции к ДНК, которые часто сопровождают нейроиммунные процессы. Отсутствие органной специфичности ДНК делает серьезным при соответствующих условиях стимулирующее влияние антиядерного иммуногенеза, возникшего в связи с патологией мозга или других органов на ядерные субстанции клеточных элементов других органов и систем, способствуя деструктивным процессам и образованию ДНК-антигенов.

Все сказанное определяет не только теоретическое,

но и практическое значение исследований, указывающих на обоснованность профилактических поисков комплексного воздействия как на центральные, так и на периферические звенья нейросоматического синдромогенеза у больных шизофренией. При определенных условиях в шизофренический процесс включаются системы мозг—печень, мозг—сердечно-сосудистая система, мозг—мышечный аппарат, гормональная система и т. д.

Включения в структуру патогенеза психосоматических симптомокомплексов при шизофрении, по-видимому, обуславливаются не только перекрестными аутоиммунными реакциями между органами и системами, но и состояниями стресса, которые могут эти реакции индуцировать, а также влиянием токсикоза, нарушением обменных процессов как в центральной нервной системе, так и в экстрацеребральных органах и системах.

Наконец, очевидно, что в формировании патологической доминанты в психосоматической сфере большую роль играет структура личности с присущим ей характером аффективного реагирования и сопутствующими соматовегетативными реакциями. Об этом свидетельствуют анализ преморбидных личностных особенностей больных, обнаруживающих те или другие психические нарушения с включением в сферу болезненных переживаний патологии со стороны внутренних органов. В определенных случаях эта патология является результатом нарушения нейрорегуляции деятельности внутренних органов и систем.

Анализ клинко-иммунологических исследований больных эпилепсией, шизофренией, реактивными психозами позволяет прийти к выводу, что самотоцеребральные отношения изменчивы и находятся в зависимости как от внутренних процессов организма, так и от разнообразных влияний внешней среды — психогенных, физиогенных, сезонных. Иммунобиологическая реактивность является одним из важных механизмов обеспечения взаимодействия факторов внешней и внутренней среды организма. Значение этих механизмов в той или иной степени проявляется как в развитии и течении нервно-психических заболеваний, так и в процессах компенсации и выздоровления (С. Ф. Семенов, 1963, 1981; С. Ф. Семенов и др., 1979).

Для практической медицины выделение аллергенных соматозов при эндогенных психозах представляет особую важность, так как выступающие на первый план



соматические жалобы больного могут приводить к двойной врачебной ошибке. С одной стороны, просматривается психическое заболевание и больной не получает необходимой психиатрической помощи, с другой, — если психические нарушения констатируются и диагностируются, соматическая патология полностью исключается и относится к разряду чисто психопатологических феноменов, что ограничивает диапазон методов терапии.

#### **АУТИЗМ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ЕГО ПАТОГЕНЕЗА**

Понятие аутизма (греч. *autos* — сам) не связывается более или менее убедительно с биологическими предпосылками шизофрении, что может быть согласуется с гипотезой о ее психогенезе, которую защищают многие зарубежные психиатры с позиций фрейдизма, экзистенциализма, психосоматики, но не соответствует представлению о ней как о патобиологическом процессе, отстаиваемому отечественными и зарубежными авторами.

Попытаемся сопоставить психические и биологические расстройства, характеризующие шизофренический аутизм. Вкратце суммируем основные свойства аутизма, описанные Е. Блейлером (1927). Аутизм характеризуется двумя взаимосвязанными свойствами. С одной стороны, происходит отрыв сознания больного от реальных событий, с другой, — преобладают фантастические идеи, переживания, обусловленные эмоциональным состоянием, дающие больному ложное впечатление об осуществлении своих желаний и опасений. Аутистическое мышление противоположно логическому, действительность существует для него лишь в той мере, в какой она доставляет материал для представлений, которыми оперируют аутистические механизмы. Границы между объективным и субъективным миром стираются, и доминирующее значение приобретает мир внутренних переживаний, бредовых идей и галлюцинаций. Е. Блейлер рассматривает аутизм как сознательное или бессознательное защитное приспособление против душевной боли, которое позволяет пациенту избегать слишком тяжелых для него требований окружающей среды. Это бегство в болезнь, обладающая защитными свойствами, может вместе с тем нанести больному тяжелый ущерб.

Элементы аутистического мышления как противоположного логическому, управляемого аффективными потребностями, имеют также место в суевериях, в частно-

сти, у детей и т. п. Однако только при шизофрении происходит столь полная подмена реальной жизни фантазиями. Е. Блейлер полагает, что в норме существуют тормозящие приспособления, которые препятствуют тому, чтобы аутизм получил перевес. Поэтому аутистическое фантазирование у здоровых детей становится опасным в том случае, если ребенок теряет границы между действительностью и фантазией, хотя в обычных условиях фантазирование полезно для развития психики ребенка. Существуют различные переходы от мечтательности к аутизму, от нормального погружения в область воспоминаний и желаний до полного отрешения от реальности и ухода в субъективный мир грез и фантазий.

Дальнейшее изучение аутизма было направлено на уточнение и разграничение этого понятия. Делались попытки вывести аутизм из интеллектуальных свойств, мировоззрения, чисто психопатологических и эмоциональных особенностей личности. Однако в этих концепциях утрачивается та диалектика отношений внешнего и внутреннего мира переживаний, которая была отмечена Е. Блейлером, и в сущности подчеркиваются как самостоятельные формы аутизма склонность к фантазиям и отгороженность от внешнего мира без фантазий, в то время как, по-видимому, эти варианты представляют разные стадии единого шизофренического процесса.

В частности, «пустой» аутизм, как правило, отмечается в глубоко зашедших стадиях заболевания с угасанием психической деятельности. Karzinovski (1967) предложил различать первичный и вторичный аутизм. Под вторичным аутизмом автор понимает защитный компенсаторный процесс, с помощью которого больной стремится объяснить реальный мир, измененный в его сознании под влиянием бредовых идей.

Отмечая, что синдром аутизма приобретает особую весомость в учении Кречмера о шизоидной конституции и характере, С. М. Корсунский (1934) вместе с тем подчеркивал, что характер является признаком социального порядка и то, что понимается под аутизмом, превращается в один из видов защитно-оборонительных реакций или развития личности, которое мы пока не можем связать с каким-либо изменением химии крови или гормональной деятельности. Автор критически излагает концепцию Груле, сводившего патогенез аутизма к расстройству «Я», а также Биндера, который ввел понятие первичного аутизма как «торжество принципа самоут-

верждения». Анализируя эту проблему, С. М. Корсунский предлагает различать два вида аутизма: органический, субстратный, и психологический, функциональный. Патогенез органического аутизма тесно соприкасается с деперсонализацией и с теми изменениями, которые связаны с нарушением восприятия чувства реального.

Клинические наблюдения показали, что аутизм или сходные состояния могут наблюдаться не только при шизофрении, но и при различных психических заболеваниях. Так, сходными с аутизмом проявлениями может сопровождаться энцефалит (Н. К. Боголепов, А. М. Зиновьев, 1958), алиментарная дистрофия (Г. Б. Абрамович, 1949), психопатология которой нередко трудно отличима от процессуальной и др.

К особому виду «органического псевдоаутизма» мы могли бы отнести описанный нами ранее синдром ауто-агнозии при огнестрельном ранении преимущественно теменно-затылочных долей головного мозга (С. Ф. Семенов, 1958). Механизмы отгороженности от внешнего мира связаны с массивным поражением анализаторов и значительным нарушением вследствие этого чувственного восприятия и представлений объектов окружающего мира и собственной личности. Для субъекта утрачивается возможность идентификации своего «Я». Психопатологическая структура этого синдрома заключалась в полной утрате памяти. Это полное исключение своего прошлого жизненного опыта находилось в тесной связи с выраженными оптико-агностическими явлениями в форме предметной агнозии, агнозии лиц, цвета, амнестической афазии и других очаговых психопатологических симптомов. Таким больным ошибочно ставили диагноз: шизофрения, осложненная травмой.

Следует подчеркнуть, что у больных шизофренией при аутизме не происходит такого значительного исключения прошлого и настоящего из сознания. Оно продолжает существовать, хотя нередко в аффективно-приглушенной форме или искаженное бредовыми и другими психопатологическими феноменами. Наконец, оторванность от внешнего мира при посттравматической ауто-агнозии, как правило, регрессирует, в то время как при шизофрении имеет тенденцию к процессуальному развитию.

Следовательно, к шизофреническому аутизму как проявлению личностных свойств отгороженности, отчуждения от микросоциальной среды и сопутствующей

склонности к фантазированию примыкает, но не отождествляется с ним более элементарная форма отчужденности, обусловленная поражением анатомо-физиологических структур мозга, обеспечивающих элементарные эмоциональные контакты с внешней средой, преимущественно в сфере чувственного восприятия предметов. Различные типы феномена «отгороженности от внешнего мира» находятся в зависимости от этиологии и патогенеза заболевания и, в частности, от преимущественного поражения тех или других структур мозга.

К важным факторам, способствующим развитию своеобразного аутизма, О. Н. Кузнецов и В. Н. Лебедев (1972) относят ситуации микросоциальной и сенсорной депривации, возникающей, в частности, при длительных одиночных сурдокамерных испытаниях. Возникающие в этих условиях изменения настроения, иллюзии, галлюцинации, нарушения ориентировки во времени и в пространстве и другие психические нарушения представляют важный материал для суждения о природе аутизма и его равновидностей. Вместе с тем авторы справедливо говорят о неправомерности включения этих нарушений в понятие шизофренического аутизма и указывают на важность дифференциации причин отгороженности личности от окружающей среды.

В основе психопатологии синдрома изоляции лежит не болезненный процесс, а психическая реакция, вызванная искусственной преградой между субъектом и внешним миром.

Структура психопатологии аутизма нуждается в дальнейшем изучении. Возможен психопатологический анализ аутизма в его соотношениях с нарушением эмпатии (сопереживания).

Старые представления о невозможности «вчувствования» во внутренние переживания больного, как характерный диагностический признак шизофрении, дополняются современными представлениями о недостаточности у этих больных эмпатии, то есть способности «понимать переживания других людей и, приобщаясь к их эмоциональной жизни, сопереживать» (А. А. Бодалев, Т. Р. Капитонова, 1975). Мы полагаем, что нарушение эмпатии, сопереживания является характерным признаком шизофрении и одним из проявлений аутизма.

Социально-психологическое значение эмпатии чрезвычайно велико, так как нарушение способности сопе-

реживания существенно затрудняет установление адекватных отношений и взаимоотношения в личных делах и трудовой деятельности. Впрочем нарушения эмпатии могут наблюдаться также при других заболеваниях. Еще в 1958 г., описывая при травматических поражениях теменно-затылочной области головного мозга агнозию лица, мы выявили целый ряд условий, при которых у больных обнаруживается «неузнавание» эмоционального состояния другого человека.

Эта форма эмпатии обусловлена травматическим поражением головного мозга и выступает в структуре агностических синдромов. Но все эти признаки наблюдаются также у больных шизофренией, причем бредовые формы, как правило, осложняются бредовым толкованием воспринимаемых мимико-эмоциональных реакций, что усугубляет трудность «вчувствования» в переживания субъекта как объекта наблюдения и ведет нередко к тяжелым правонарушениям в результате неспровоцированной агрессии со стороны больного, уловившего ошибочно в мимике окружающих эмоции гнева, презрения, угрозы. Эту патологию мимико-эмоциональных реакций у больных шизофренией подробно описал В. Я. Иванюк (1963). Несомненно, что чрезмерное увеличение или снижение эмпатии в детском возрасте может послужить основанием для различного рода нарушений развития личности, особенно при ранних органических поражениях головного мозга, снижающих адекватные компенсаторные возможности центральной нервной системы.

Выраженные состояния сопереживания психофизического напряжения у здорового человека вызывает нейроимунобиологические сдвиги. Они оказались достаточно четкими, как и при реальных состояниях психофизического стресса, и формально идентичны тем, которые мы наблюдаем при таких деструктивно-прогредиентных процессах, как шизофрения и эпилепсия. Однако эти сдвиги кратковременны и нормализуются при исчезновении причины сопереживания. При этом иммунобиологические сдвиги могут обнаруживать четкую морфофункциональную направленность к различным антигенным структурам головного мозга, а также к антигенам других органов и тканей. Вся эта проблема сопереживания как аффективного напряжения в определенных условиях имеет чрезвычайно большое значение и глубокий социальный и философский смысл.

Нарушения эмпатии могут явиться определенным звеном патогенеза той или иной разновидности детского аутизма либо при его повышенной выраженности сказаться в психологическом плане неуверенностью в себе, неспособностью к лидерству (Brontonbrenner, Hardieng, 1976).

#### ДЕТСКИЙ АУТИЗМ

Аутизм у детей не всегда является признаком шизофрении и может явиться результатом влияния ситуационных факторов на формирование психики ребенка и подростка. Каппег (1943) считает, что ранний детский аутизм развивается в связи с инфантилизмом. Этот вид аутизма в последующих работах разных авторов рассматривался как в рамках детской шизофрении, так и в связи с ранним органическим поражением мозга или дефектами перинатального онтогенеза, обусловленного биологическими или микросоциальными факторами воспитания и внутрисемейных отношений (В. М. Башнина, Г. Н. Пивоварова, М. С. Вроно и др.).

Суммируя итоги этих исследований аутизма, Д. Н. Исаев, В. Е. Каган (1973) отмечают, что в анамнезе у лиц с психическими нарушениями, относящимися к аутистическим психопатиям, имеются указания на поздний возраст родителей, токсикозы легкой формы, психотравмы матери в период беременности, слабость родовой деятельности и асфиксию новорожденного в родах, заболевания на первом году жизни. Речь у этих детей развивается рано и отличается богатством смысловых и эмоциональных оттенков. В то же время в отношениях с окружающими у них отмечается инфантилизм, сензитивность, а также моторная неловкость, склонность к фантазированию.

У многих детей обнаруживается нарушение пространственно-временной ориентации. При этом дети обладают высоким уровнем развития интеллекта и болезненно переживают свои дефекты в отношениях с микросоциальной средой, что способствует развитию невротических симптомов — от астенических до обсессивных (С. С. Мнухин, В. П. Гарбузов, 1960).

Д. Н. Исаев, В. Е. Каган (1973) детально описывают органические аутистические психопатии. В анамнезе обычно отмечаются ante- и интранатальные вредности,



тяжелые соматические заболевания на первом году жизни. Обнаруживаются не резко выраженные неврологические и соматовегетативные сдвиги. У этих детей интеллект может быть на уровне средней нормы или даже ниже. Более отчетливо выражена недостаточность пространственно-временных представлений. Авторы подчеркивают также склонность к бесплодному мудрствованию, странным и неуместным рассуждениям, тенденции к фантазированию, к витиеватым формулировкам, отсутствие эмоционального контакта с окружающими.

Таким образом, в клинической картине отмечаются наиболее типичные черты шизофрении. Одновременно наблюдаются многие биологические факторы болезни, что позволяет выделить органический аутизм из группы аутизма шизофренического. Авторы выделяют также аутистический синдром при олигофрении, который характеризуется не столько отставанием развития, сколько рассеянностью внимания, поведением, которое приобретает черты «полевого», присущего, кстати сказать, больным с локализацией опухолей и других процессов в лобных долях головного мозга.

Клинические наблюдения и изучение психологии детей дошкольного и школьного возраста дают нам основание для выделения еще одной особенности патологического развития личности у ребенка, которую можно охарактеризовать как парциальный негативизм или аутизм. Он направлен на близких лиц — чаще на отца или мать, которые своим поведением воспитывают у детей холодность, а подчас и отрицательное эмоциональное отношение к себе. Однако дети проявляют горячую любовь и привязанность к дедушкам, бабушкам, другим родственникам и знакомым. Ситуационно обусловленный парциальный, избирательный аутизм характерен для шизофрении.

С. С. Мнухин описал аутизм у детей и подростков, страдающих эпилептическими припадками, причем отметил параллелизм в выраженности аутистических и эпилептических проявлений, которые составляют единый целостный психопатологический комплекс.

Суммируя различные варианты аутизма, Д. Н. Исачев, В. Е. Каган выделяют еще аутистические реакции в форме психогенного и соматогенного аутизма и патологическое развитие личности по аутистическому типу.

Гипотеза о социогенезе шизофрении получила наибольшее распространение за рубежом в связи с совре-

менной философской теорией экзистенциализма, согласно которой шизофрения — особый способ существования личности. Существуют различные варианты этой гипотезы.

Все гипотезы социогенеза шизофрении полностью исключают биологическую основу болезненного процесса. Порочным политическим и антинаучным развитием этих концепций является современная антипсихиатрия ряда зарубежных стран, которая под лозунгом охраны прав личности требует приравнивания больных с бредовыми идеями к «инакомыслящим» гражданам и протестует против врачебного вмешательства в этих случаях, а также помещения этих больных в стационары. В этом усматривается некое нарушение прав личности, как будто оказание медицинской помощи больному есть нарушение права болеть свободно. С этих позиций антипсихиатрия в Советском Союзе справедливо трактуется как антигуманная пособница реакционных сил капиталистического общества.

Сказанного достаточно, чтобы подчеркнуть принципиальную важность дальнейшей разработки проблемы шизофрении, особенно аутизма как болезни, и определения психопатологической и биологической сущности процессуального аутизма в их единстве.

#### АУТИЗМ КАК ПСИХОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Нейрофизиологические механизмы возникновения аутизма различны. Начиная с попыток физиологической интерпретации шизофрении И. П. Павловым, описываются разнообразные признаки «расщепления» и несогласованности в течении нейрофизиологических процессов. Так, В. Маслов (1938) детально описывает «расщепление» и неадекватность реакций симпатической и парасимпатической нервной системы. Эти идеи развиваются Е. А. Поповым (1941) и др. Э. А. Костандов (1975) отмечает несогласованность и «расщепление» отдельных гормональных и рефлекторных звеньев ориентировочных рефлексов. Г. В. Морозов, П. К. Анохина (1967—1974) выдвигают гипотезу блокады ретикулярной формации и соответствующих «центров» адренергической системы у больных шизофренией, что коррелирует с ослаблением и неадекватностью аффективных реакций и, возможно, является их биологической базой.

В последние годы привлекает внимание нейрохимическая модель шизофрении Стейна и Вайза. Эта концепция основана на представлении о различном химизме систем «поощрения» и «наказания» в головном мозге. Система поощрения связывается с норадренергическими структурами мозга, а система наказания — с холинергической и серотонинергической медиацией. Предполагается, что обе эти системы находятся в реципрокных отношениях и локализируются в различных структурах головного мозга. Согласно этой гипотезе, центральные норадренергические структуры связаны с механизмами вознаграждения и удовольствия, локализируются главным образом в диэнцефальной области и в передне-мозговой лимбической системе. Так как эти механизмы представляют собой мотивационные системы, обеспечивающие целенаправленное поведение и мышление, посредством которых реализуются потребности, то характерное для шизофрении нарушение целенаправленного поведения, эмоциональной жизни и мышления, возможно, обусловлено изменением функций этих систем. Одним из биохимических агентов, ведущих к шизофрении, возможно, является один из продуктов, метаболизма дофамина, а именно 6-ОДА (С. Л. Левин, 1977).

При всех типах аутизма Л. Н. Исаев, В. Е. Каган (1973) отмечали изменения ЭЭГ, главным образом, на гипоталамо-диэнцефальном уровне. При пневмоэнцефалографических исследованиях у детей с органическим аутизмом обнаружены патология в области III желудочка, подкорковые и лобнотеменные атрофии и другие изменения. Все это дает основание авторам рассматривать эмоциональные нарушения при аутизме как одно из важнейших его проявлений, в свете сформулированной П. К. Анохиным теории «функциональной системы», работающей по принципу обратной связи, санкционирующей афферентацию.

Санкционирующая афферентация представляет собой психофизиологическое звено, объединяющее в единую структуру сигнал-раздражитель — ответное действие. Этому действию предшествует формирование готовности к действию — предупредительная иннервация, уставовка, формирование доминантного состояния (И. П. Павлов, А. А. Ухтомский и др.). В сущности все эти термины обозначают в различных аспектах одно и то же — для успешного совершения действия необходима готовность к нему, обусловленная координацией,

сонастройкой систем и органов, предшествующая их целенаправленной деятельности.

Вторым по времени компонентом, который обеспечивает успешность действия, является сигнализация об адекватности совершаемого действия. Эта сигнализация поступает в соответствующие центры и системы головного мозга от афферентных систем — сенсорных сигналов: кожных, кинестетических, зрительных, вестибулярных, слуховых, которые корректируют неправильные действия и санкционируют дальнейшую деятельность. Дефицит этих сигналов нарушает их корректирующие и санкционирующие действия. По-видимому, эта теория функциональных систем П. К. Анохина может раскрыть физиологическую сущность и таких проявлений аутизма раннего детского возраста, как нарушение интеграций своего тела у ребенка, отсутствие или задержка развития игры с собственной рукой в пространстве (начинается у здорового ребенка в возрасте 3 мес) и т. д.

Нарушение адекватности эмоциональных реакций препятствует вместе с тем и мобилизации психофизиологических механизмов подготовки, настройки организма к деятельности — изменяет биологическую реактивность. В связи с этим своеобразная эмоциональная глухота в отношении реальной жизни, типичная для раннего аутизма, становится фактором не только психопатологическим, но и патобиологическим, а в иных случаях и важным звеном патологического процесса. Отсюда качественное своеобразие шизофренического аутизма, возможно, следует искать в том, что в результате неизвестных пока генетических и приобретенных факторов возникает конвергирующее и прогрессивное психобиологическое развитие как на психическом, так и на биологическом уровнях. Сущность этого развития заключается в относительном преобладании эндогенных процессов при относительной слабости и неадекватности реакций на экзогенные психические и биологические раздражители.

Некоторые авторы пытались моделировать аутизм в условиях эксперимента, создавая условия, искажающие восприятие. Изучалось влияние сенсорной депривации в условиях скудной, бедной, неинтересной стимуляции. В этих случаях отмечалось преобладание внутренних детерминант восприятия над внешними, что порождало явления аутизма (Е. Т. Ротенберг, 1971).

## КИБЕРНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОНИМАНИЮ АУТИЗМА

Целостный подход к пониманию аутизма как психо-биологической проблемы предлагает А. А. Малиновский (1977). Остановимся на этой гипотезе, так как она представляет интерес также для понимания проблемы психических заболеваний с генетико-кибернетических позиций.

Разнообразие клинических форм шизофрении имеет определенное единство не в нозологическом отношении, что еще спорно, а в механизмах развития. Вместе с тем все эти формы обладают общими признаками, которые характеризуются как аутизм, и автор анализирует эти общие проявления заболевания, исходя из системного принципа и принципа обратных связей. Патология, согласно автору, основана на обратной отрицательной кибернетической связи. Благодаря нарушению каких-то параметров по сравнению с нормой, такая связь дает устойчивое отклонение от нее, то есть вызывает заболевание, которое заключается в устойчивом отклонении от нормы.

В свое время Н. Виннер (1968), подчеркивая большое число звеньев и последовательных контактов между ними в центральной нервной системе, делал вывод о недостаточной подвижности этой системы, так как чем больше этих звеньев, тем больше шансов к нарушению нормальных связей между различными частями этой системы. В этом нарушении связей он видит причину развития шизофрении. Поэтому он полагает, что дальнейшее увеличение мозга в эволюции человека было невозможно, так как включение еще большего числа звеньев привело бы к еще большей ненадежности системы и более широкому распространению шизофрении.

А. А. Малиновский (1977) справедливо возражает против этой точки зрения, указывая, что объем мозга у некоторых животных значительно больше, чем у человека, но это не вызывает у них систематических нарушений поведения.

Автор исходит из концепций И. П. Павлова о роли повышенной истощаемости нервной системы и фазовых состояний запредельного торможения в происхождении шизофрении. В подтверждение автор приводит ряд литературных данных, в частности, большую частоту возникновения шизофрении у того из однояйцевых близнецов, масса которого при рождении была меньшей, а так-

же в период полового созревания, когда нагрузка на нервную систему повышается и др.

Чем более слабой нервной системой обладает человек, тем больше контактов с внешней средой воспринимается им как перенапрягающие и ранящие его. Такой человек постепенно ограничивает контакты с окружающими лицами, поскольку многое его травмирует.

Психологическая изоляция создает, по мнению Блейлера, условия для оригинальных умозаключений и творческого мышления. Однако постепенно коррекция внешних влияний утрачивается, конфликты с внешней средой приобретают характер травмы, которая вызывает новое напряжение нервной системы, что еще больше обостряет патофизиологические процессы, приводящие к дальнейшим нарушениям поведения и мышления.

Таким образом, «физиология» нарушает поведение и психические процессы. Это нарушение ведет к явным или скрытым конфликтам, последние — снова к ухудшению физиологического состояния и т. д. по схеме нарушения физиологии — психологические нарушения. Имеется в виду, что физиологические и психические нарушения стимулируют друг друга, создавая благодаря обратной положительной связи характерную для шизофрении нарастающую кривую заболевания.

А. А. Малиновский полагает, что предложенная концепция подтверждает гипотезу наследования шизофрении в результате мутаций не одного гена (локуса), а целого ряда различных генов. Мутация их вызывает сходный эффект (генотип). При шизофрении может существовать много разных генокопий, которые вызывают сходные симптомы этого заболевания.

#### АУТИЗМ И РЕАКТИВНОСТЬ

Патобиология аутизма у больных шизофренией нуждается в дальнейшем изучении. В частности необходим поиск таких биологических сдвигов, для которых была бы характерна способность к спонтанному развитию. К таким биологическим сдвигам относятся аутоиммунные, в частности нейроиммунные реакции.

Для шизофрении характерно наличие аутоиммунных реакций, так же как и для других тяжелых психических и нервных заболеваний с прогрессивным течением, к числу которых относится эпилепсия, нейросифилис, рассеянный склероз и др. Однако при шизофрении эти реакции коррелируют не только с выраженностью и тя-



жестью психических нарушений, но и типом течения, а также с эндогенной обусловленностью характерных аутистических преморбидных и процессуальных психических свойств личности.

Действительно, у больных шизофренией можно найти много общего в характере изменения психического и биологического уровней реактивности. Один из ведущих современных иммунологов Ф. Бернет в соответствии с идеями И. И. Мечникова выдвигает тезис, согласно которому «проблема иммунитета не сводится лишь к защите от инфекционных болезней; проблема эта имеет более глубокие и интересные аспекты. Величайший смысл иммунитета, по-видимому, заключен в той роли, которую он играет в процессах, направленных на поддержание структурной и функциональной целостности любого сложного организма».

Вместе с тем нельзя не признать, что, хотя этим далеко не исчерпывается предназначение психики человека, ее роль в обеспечении целостности и единства организма в его биологическом, психологическом и философском значении огромна. Принцип реактивности, различным образом проявляется на разных уровнях психобиологических процессов, но вместе с тем интегрируется деятельность этих различных уровней в структурах центральной нервной системы.

Одним из важнейших признаков аутоиммунных реакций следует считать появление в крови и спинномозговой жидкости антител к тканям и клеткам собственного организма. В этом феномене обнаруживается далеко идущий по своим последствиям акт отрицания организмом целостности своей структуры, непризнания за его элементами свойств «своего» и приравнивания этих клеточных структур к чужеродным элементам. Таким образом, этот принцип изменения биологических процессов является достаточно общим с психопатологией аутизма, чтобы рассматривать психические и биологические процессы аутизма при шизофрении как единую систему. Именно для шизофренического аутизма принцип отчуждения своего «Я» из микросоциальной среды играет ведущую роль. Этот феномен отчуждения на психическом уровне достигает наибольшей степени в синдроме Кандинского—Клерамбо, для которого характерны диссоциация, распад целостных психологических процессов.

Шизофрения представляет собой в свете этой гипотезы психобиологический процесс отчуждения той систе-

мы психобиологических реакций, которая обеспечивает единство личности в ее отношениях с внешней средой.

Как указывалось ранее, есть основания полагать, что аутизм по крайней мере в начальных стадиях является защитно-приспособительной реакцией личности. Но вместе с тем аутизму, очевидно, присуще патогенное влияние, поскольку в этих условиях снижается социальная полноценность личности, так как вне общества, вне эмоциональных и интеллектуальных связей с обществом, вне общественных отношений личность теряет свою индивидуальную и общественную ценность. На биологическом уровне это нарушение единства соматических элементов также, по нашим данным, играет защитно-приспособительную роль, особенно на начальных этапах заболевания, когда антитела, образующиеся против антигенов мозга, нейтрализуют и элиминируют клеточные элементы нервной ткани, приобретающие токсические свойства для организма. Однако проявляется и другая сторона этой реакции, которая при некоторых условиях оказывает повреждающее действие на структуру и функции центральной нервной системы.

Таким образом, и в этом плане для больных шизофренией характерна единая направленность патологии психических и биологических процессов. Отчуждение элементов своего «Я» выступает в противоречивом единстве защитных механизмов и патогенных свойств, характеризующих как на психическом, так и на биологическом уровнях феномен аутоагрессии. Наконец, эта склонность к аутоагрессии, приводя к распаду целостной структуры личности, осуществляется как на психическом, так и на биологическом уровнях в тесной связи с нарушением отношений между эндо- и экзогенными реакциями в сторону преобладания эндогенных процессов.

Прежние представления об иммунологической реактивности больных шизофренией по отношению к инфекционным и другим заболеваниям оказались в определенной мере ошибочными (О. В. Кербиков, Н. М. Жариков). Реакция на различные белковые и инфекционные экзогенные агенты алергизирующего действия в одних случаях оказывается пониженной, в других — обычной для здоровых людей или даже повышенной. Опираясь на опыт многих отечественных и зарубежных психиатров, следует подчеркнуть, что для больных шизофренией характерны пониженная реактивность по отношению к гриппозным заболеваниям, пневмонии и к целому ряду

других агентов инфекционной и белковой природы, а также нередко к лекарственным препаратам. В то же время для 70—90% этих больных характерны повышенная активность иммунных реакций на антигены собственных тканей, особенно головного мозга.

Таким образом, онтогенез больных шизофренией отличается взаимодействием и однонаправленностью биологических и психических сдвигов в их важнейших механизмах обеспечения адаптации к внешней среде. Речь идет о нарушении психобиологических свойств личности, о недостаточности или срыве ее адаптационных механизмов по отношению к сложным социальным и биологическим условиям внешней среды в результате снижения роли экзогенных сигналов и преобладания роли эндогенных, психических и биологических факторов. Мы попытались определить шизофрению как болезненный процесс, формирование которого основано на принципе интеграции поливалентных нарушений системы психобиологических процессов, сохранения целостности индивидуума и его адаптации к внешней среде. В этом проявляется системный принцип формирования аутизма как характерного синдрома болезненного процесса. По-видимому, эти звенья патогенеза и взаимное потенцирование их на психическом и биологическом уровнях обуславливают процессуальное течение заболевания в течение длительного времени и формирование дефекта личности.

Отдельные психические и биологические процессуальные тенденции еще не специфичны для шизофрении как нозологической единицы. Каждый из этих уровней поражения в отдельности может наблюдаться при других нарушениях нервно-психической деятельности.

В этом плане мы хотим подчеркнуть одну важнейшую, с нашей точки зрения, особенность, отличающую шизофрению от шизоидной психопатии. При последней так же, как и при других формах психопатии нередко обнаруживаются динамика и нарастание психопатических свойств личности. Однако при этом не отмечается увеличения признаков своеобразного слабоумия, то есть дефекта в аффективно-волевой и интеллектуальной сферах. В то же время в биологических процессах не обнаруживается участия нейроаутоиммунных процессов, хотя отдельные признаки их, в частности, противомозговые гетерогенные, реже гомологичные антитела, могут быть выявлены в сыворотках крови этих больных.

Как на психическом, так и на биологических уровнях адекватность реакций на раздражители внешней среды уступает эндогенным, внутренним стимулам. Однако и этого совпадения недостаточно для процессуального развития болезни. Взаимосвязь и взаимодействие психического и биологического уровней достигается только в условиях активной деятельности личности.

Биологические уровни влияют на адекватность, интенсивность, ритм, подвижность, инертность нервных процессов и сопутствуют склонности к аналогичному ритму, силе, подвижности, адекватности психических процессов, что, возможно, и является важным фактором к переходу предрасположенности заболевания в шизофренический процесс. С другой стороны, структура личности, обуславливающая слабость и неадекватность аффективных реакций, недостаточная подвижность находят отражение в недостаточности вегетативно-обменных сопутствующих реакций, в отсутствии поддерживающих эмоции адекватных соматических, сосудисто-вегетативных сдвигов. Психическая неполноценность адаптации во внешней среде поддерживается и усиливается биологическими нарушениями внутренней среды организма, склонность к которым также может быть генетически обусловлена.

А. А. Ухтомский (1951) неоднократно возвращался к этой проблеме, развивая свое учение о доминанте. В частности, он подчеркивал, что в формировании доминанты в психической жизни человека как важнейшего органа познания действительности огромную роль играют эмоции, которые «связаны с работой инкретов, с их влиянием на лабильность нервных приборов. А в периоды повышенной лабильности нервные элементы не только реагируют более быстро и способны воспроизводить приходящие к ним раздражения более точно, но они и отражают при этом содержание текущей среды более адекватно и воспроизводят запечатленные среды отраженных в прошлом деталей более прочно».

Аутистические свойства личности в сочетании с аутоиммунными реакциями создают условия, при которых происходит эндогенизация психических и биологических процессов при взаимном их потенцировании. Все сказанное позволяет предположить, что проблема аутизма должна решаться не только на психическом, но и на биологическом уровнях шизофренических процессов. Задача профилактики и терапии шизофрении в свете

высказанной гипотезы заключается в предупреждении и преодолении психических и биологических основ аутизма.

Неоднородность понимания клиники и психопатологии круга явлений, означаемых аутизмом, неясность и недооценка ее биологических коррелятов у больных шизофренией чрезвычайно затрудняют понимание этой проблемы. Нам представляется существенным, что проявления аутизма могут иметь фрагментарный характер. Это обстоятельство следует иметь в виду при индивидуализации методов социальной реабилитации.

Дело в том, что нередко аутизм не является абсолютной и неизменной преградой для установления реальных связей больных с внешним миром. Беруштитс (1938) отмечал у больных шизофренией возможность внешне упорядоченного поведения и «социального включения в окружающую действительность», объясняя это свойственной им «двуплановостью» поведения.

Возможность больных шизофренией достаточно хорошо приспосабливаться к окружающей среде, способность их к разумным суждениям и к совершению психологически понятных поступков отмечали К. Ясперс (1923), М. Блейлер (1927), А. П. Молочек (1944), Mielki (1976). Заслуживают внимания указания на способность больных приспосабливаться на ином, сниженном уровне, которую Wells (1935) обозначил как «регрессивную адаптацию».

А. П. Молочек (1938) подчеркивает способность этих больных сохранять внешние связи с окружающей средой. Varahan, Fernandes (1950), обследуя больных после лейкотомии, обнаружил во многих случаях своеобразные регрессивные изменения поведения с достаточной адаптацией на более низком уровне, что было обозначено им как «регрессивная синтонность». В последующем явления регрессивной синтонности у больных шизофренией описывали Л. М. Шмаонова (1966), Д. Р. Луц (1972).

Своеобразная фрагментарность эмоциональных дефектов и сохранность парциальных эмоциональных связей в дефектных состояниях были отмечены на основании клинко-лабораторных исследований (С. Ф. Семенов, 1961; Н. Д. Лакосина, 1968). В этом же плане подчеркивается различие влияния микросоциальных факторов на больных шизофренией в зависимости от типа течения заболевания (Л. А. Подrezова, 1975).

На возможность коррекции аутизма, в частности при ранней детской шизофрении, указывают В. В. Лебединский, А. С. Спиваковская, О. Л. Раменская (1972) на основании изучения индивидуальной игры детей в возрасте 6—7 лет, страдающих шизофренией ранней формы. В клинической картине основное место занимали негативные расстройства и в особенности аутизм с потерей эмоционального контакта с окружающими и разлаженностью деятельности, с характерными расстройствами мышления.

В результате экспериментально-психологического исследования игровой деятельности авторы пришли к выводу, что у этих детей не вызывают положительного эмоционального резонанса те ее виды и игрушки, которые направлены на расширение контактов с внешним миром. В связи с этим дети отдают предпочтение неспециализированным игрушкам и неигровым предметам, вообще не имеющим связи с игрой. Авторы говорят о дизонтогенезе игры детей, страдающих шизофренией, и намечают возможность ее реабилитации путем расширения аффективно-окрашенной и социализированной игровой деятельности.

Мы писали о фрагментарности эмоциональной тупости больных шизофренией и о возможности использования сохранных эмоциональных связей с реальной действительностью для включения их в реальную жизнь. Об этом свидетельствовали как живой интерес, проявленный больными в беседе, касающейся определенных сторон жизни (как правило, из сферы их семейных или служебных отношений), так и выявляемые при этом отчетливые сосудистые реакции (С. Ф. Семенов, 1961).

Не разделяя концепции о психогенезе шизофрении, мы подчеркиваем, что проблема трудо- и психотерапии и более широко социотерапии шизофрении становится все более актуальной. Отчасти это связано с современными методами активной терапии шизофрении, которые подавляют острые психотические проявления и облегчают возможность пребывания больных в обществе в состоянии ремиссии разной степени, глубины, выраженности. С другой стороны, изменилось отношение общества к больным, которые в настоящее время в большей мере располагают возможностями трудоустройства в условиях обычного производства.

Наконец, полностью подтвердились наблюдения авторов, сделанные еще в допсихотропную эру, свидетель-



ствующие о том, что наилучший терапевтический эффект оказывает комплексное применение биологических и психосоциальных методов лечения (В. Н. Мясищев, В. А. Гиляровский, С. П. Консторум, Е. С. Авербух, Л. Л. Рохлин, В. М. Воловик и др.). В последние годы применение этих комплексных методов все более расширяется и дифференцируется в зависимости не только от нозологии, но и от формы, типа течения, тяжести заболевания, возможности его компенсации. Психическая деятельность является продуктом общественной деятельности человека. Поэтому восстановление свойств личности и ее общественных отношений необходимо для разработки методов лечения в связи с изменением психического состояния. В то же время при всем огромном значении социально-психологических факторов в компенсации нарушенных нервно-психических функций необходимо учитывать их связь с биологической адаптацией больного.

## ГЛАВА V

### НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

Несомненный интерес и большое социальное значение представляют иммунологические исследования психозов позднего возраста. У больных нервными и психическими заболеваниями в крови и в спинномозговой жидкости были выявлены противомозговые антитела. О. Скаличкова и соавт. (1962) высказали предположение о повреждающей роли противомозговых антител у больных, страдающих старческой деменцией. Аналогичные взгляды высказывали Б. Г. Хайкина и соавт. (1966), Ю. Е. Рахальский, Б. Г. Хайкина (1970).

Другие авторы рассматривали противомозговые антитела как «свидетели» аутоиммунного процесса, которые лишь указывают на поступление в кровь продуктов деструкции мозговой ткани (С. Уиттингам и др., 1970). Однако А. У. Тибилова (1968, 1974) на основании обследования 118 больных показала, что при старческой деменции достоверно чаще отмечаются такие феномены, как нейроаллергия, определяемая по данным кожной пробы с мозговыми антигенами.

Психозы позднего возраста протекают с относительно менее выраженными аутоиммунными сдвигами. Однако последние более значительны по сравнению с контрольной группой лиц пожилого возраста. Высокие показатели аутосенсibilизации мозговыми антигенами при низкой общей иммунологической реактивности свидетельствуют, согласно А. У. Тибиловой, о значительной активности нейрогенной стимуляции, присущей тяжелому течению заболевания. Нейроиммунные процессы выступают как динамическое единство функциональных и деструктивно-органических процессов в центральной нервной системе.

Для уяснения этих психобиологических корреляций необходимо учесть, что нейроаутоиммунные процессы являются звеном целого комплекса биологических сдвигов, с которыми нейроиммунные реакции связаны слож-

ными причинно следственными отношениями. Очевидна необходимость изучения психобиологических корреляций на уровне не только стойких и нарастающих психических дефектов, но и преходящих состояний обострения, во время приступов острого психотического состояния, сближающего реакции центральной нервной системы с действием экзогенных токсинов. В этом плане чрезвычайно важно изучение преемственности корреляционных связей на всем протяжении течения процесса с его острыми и хроническими проявлениями.

Динамика психической болезни обусловлена динамикой отношения больного к себе и окружающим, к своим обязанностям, потребностям и интересам, своему социальному положению и требованиям к семье и обществу. В этой динамике играют роль как микросоциальные, так и биологические факторы.

Обстоятельные клинико-иммунологические исследования О. В. Шапошниковым (1981) 388 женщин, страдающих преимущественно органическими психозами позднего возраста, обнаружили достоверную прямую зависимость тяжести, прогрессивности и исхода заболеваний от степени выраженности, характера и особенностей динамики нейроаутоиммунных сдвигов. При этом обнаружилось закономерности корреляции как ценные дополнительные признаки, существенные для дифференциальной диагностики психических нарушений в позднем возрасте. Так, для грубо выраженных деменций, сосудистых галлюцинаторно-параноидных психозов, протекающих на фоне глубокого слабоумия и неблагоприятного исхода, характерна высокая частота обнаружения в биологических средах организма антигенов мозга и резкое снижение иммунологической реактивности. Последнее проявляется в низком уровне неспецифического антителообразования, редком выявлении противомозговых антител.

В то же время при умеренно выраженном слабоумии в начальной стадии и благоприятном исходе сосудистых психозов, а также на всем протяжении дементных сосудисто-галлюцинаторно-параноидных психозов специфическая иммунологическая реактивность к антигенам мозга была достоверно выше.

Как и в предыдущих исследованиях ряда авторов, О. В. Шапошников (1981—1983) показал, что обнаружение противомозговых антител к структурам мозга человека при психозах позднего возраста является более тяжелым прогностическим признаком, чем выявление

антител к гетерологичному мозгу. С помощью иммунологических методик установлено, что при сосудистом слабоумии в первую очередь поражается белое вещество полушарий и что липидные структуры вовлекаются в патологический процесс чаще, чем белковые. При старческой деменции и болезни Альцгеймера, наоборот, в значительно большей степени поражается серое вещество лобной коры головного мозга и липидные структуры вовлекаются в процесс в меньшей мере. Автор подчеркивает важную роль иммуногеронтопсихиатрии в диагностике, прогнозе, терапии и профилактике психических заболеваний в позднем возрасте.

Дополнительные данные о роли аутоиммунных процессов в генезе психозов позднего возраста представляют клинико-иммунологические исследования, направленные на обнаружение в сыворотке крови у больных одновременно антигенов головного мозга и сосудов. При этом было установлено, что в острый период экзогенной «спутанности» комплекс различных антигенов сосудов и мозга имел высокую концентрацию в сыворотке. Уровень этой концентрации коррелировал с вариантом течения и ближайшим прогнозом экзогенной «спутанности», осложняющей слабо или умеренно выраженную сосудистую деменцию. Антигены сосудов и мозга при амнестической «спутанности» выявлялись в низкой концентрации и неполном наборе используемых методик либо не обнаруживались вовсе (В. И. Иванов, 1981).

Эти наблюдения дополняют вышеприведенные исследования противомозговых и сосудистых антител, подтверждая преимущественную связь нейроиммунных и вазокардиальных аутоиммунных процессов с продуктивной психотической стадией инволюции центральной нервной системы. Важность этих исследований заключается в их значении для дифференциальной диагностики, прогноза течения и терапии заболеваний позднего возраста.

Клинические и лабораторные исследования показывают, что старение сопровождается повышенной склонностью к аутоиммунным реакциям. Это находит свое отражение в повышении частоты в позднем возрасте таких заболеваний, как артрит, ревматизм, астма, сосудистые, почечные, кожно-аллергические и другие, злокачественные опухоли, амилоидоз, в которых большую или меньшую роль играют иммуноаллергические факторы патогенеза.

Очевидна связь нарастания с возрастом аутоиммунных процессов с прогрессирующей возрастной атрофией тимуса, что снижает его роль как регулятора иммунитета. В связи с этим эксперименты дают важный материал для обоснования активной терапии и профилактики старения, а возможно, и старческих психозов.

Инволюция тимуса тесно связана с возрастными изменениями в гипофизе и, возможно, в гипоталамусе. Об этом свидетельствует повышенное содержание гормона роста в сыворотке у новорожденных, когда тимус быстро растет, и низкий его уровень у взрослых. Сейчас ставится вопрос о возможности коррекции возрастного иммунодефицита и аутоиммунитета с помощью методов клеточной и молекулярной инженерии. Так, если удастся у некоторых линий мышей скорректировать трансплантацией тканей или клеток тимуса иммунодефициты, вызванные тимэктомией новорожденных или старением, то одновременно предотвращается появление иммунологических заболеваний и даже происходит обратное развитие нарушений аутоиммунной природы (Gunis et al., 1972). Делались попытки коррекции возрастного иммунодефицита и аутоиммунитета у инбредных мышей путем переноса клеток и изменения пищевого рациона. Синдром истощения у мышей, развивающийся после неонатальной тимэктомии, удается устранить введением аллогенных клеток селезенки.

Для клинки большой интерес представляют опыты с ограничением калорийности питания, которые позволяют удвоить жизнь этих мышей. Наконец, на иммунодефициты и продолжительность жизни инбредных мышей оказалось возможным воздействовать и на уровне генотипа. Так, известно, что одни линии короткоживущих мышей склонны к развитию аутоиммунных заболеваний, тогда как другие представители долгоживущих линий резистентны. Были получены гибриды и показано влияние скрещивания на продолжительность жизни, аутоиммунитета и иммунологические функции (Г. Фернандес, Р. Гуд, Э. Юнис, 1980).

Возникают новые возможности для понимания патогенеза инволюционных и старческих психозов, диагностики инволюционных психических нарушений, и вместе с тем нейроиммунология старения открывает перспективы поисков активной профилактики и поддержания сроков жизни. Это представляет для врачей новую проблему, типичную для эпохи конца двадцатого века.

## ГЛАВА VI

### О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ПСИХИЧЕСКОГО И БИОЛОГИЧЕСКОГО УРОВНЕЙ ПАТОЛОГИИ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЕЕ КОМПЕНСАЦИИ

В обсуждении этого важнейшего вопроса мы исходим из философских, общебиологических и клинических концепций. Изменение реактивности на психическом и биологическом уровнях, выступающее в различных соотношениях при разных психических заболеваниях, служит тем звеном, которое объединяет и связывает психические и биологические процессы, независимо от того, какие уровни страдают первично. Вместе с тем существуют большие трудности в конкретном решении этой проблемы.

Действительно, исходя из диалектико-материалистических позиций, нельзя согласиться с утверждением о возможности сведения психических явлений к высшей нервной деятельности с материальными, физиологическими закономерностями, лежащими в ее основе. Психическое нельзя ни отождествлять с физиологическим, ни отрывать от нейрофизиологических процессов. Эти категории выступают как единство противоположностей не только в философском, гносеологическом направлении, но и в медицинском (А. М. Коршунов, 1971). В последнем случае прямолинейное распространение законов высшей нервной деятельности (возбуждения, торможения физиологических процессов, их иррадиации, концентрации, индукции) на сферу психического таит в себе опасность сведения психических процессов к физиологии, то есть к вульгарному материализму. Трудность решения вопроса о механизмах связи биологических и психических процессов усугубляется тем, что не всегда характеристики психических и физиологических процессов совпадают. Так, при утомлении у здоровых людей с помощью экспериментально-психологических тестов могут быть обнаружены фазовые состояния в центральной нервной системе, с которыми у психически больных связываются бредовые и другие болезненные переживания.



Нейроаллергия не всегда находит отражение на психическом уровне. Проявление ее представляет собой качественно новый процесс, который можно обозначить психоаллергией. Так, например, отек Квинке в центральной нервной системе может сопровождаться обморочными и другими пароксизмальными судорожными явлениями, при полной сохранности личности в интерпароксизмальном состоянии. С другой стороны, известна роль психогенных факторов в генезе аллергических состояний (М. Я. Серейский, 1949, и др.). Очевидно, что в клинко-физиологическом аспекте соотношения психического и биологического уровней различны и зависят от формы и стадии течения заболевания, его патогенеза и механизмов компенсации. Подобного рода анализ необходим как для диагностики, так и для обоснованных профилактических и лечебно-восстановительных мероприятий.

Философские работы, посвященные проблеме нарушения активной отражательной деятельности, рассматривают эти нарушения как источник психопатологических явлений. Исходной позицией этих исследований служит теория отражения. В. И. Ленин, развивая идеи диалектического материализма, подчеркивал, что сознание отражает не физиологическую модель объекта в мозгу, но реальный объект. Вопрос о том, как осуществляется переход от материальных мозговых моделей к субъективному образу до сих пор не ясен, несмотря на многие исследования, среди которых важное место занимают труды И. М. Сеченова и И. П. Павлова.

Возражая против представления об идеальном (психическом), как об эпифеномене физиологических процессов, Д. Н. Дубровский (1971) указывал на черты общности и различия психических и физиологических процессов. «Идеальное есть свойство нейродинамических процессов определенного рода, оно необходимо воплощено в них и выступает в качестве реальности лишь для субъекта, есть в этом смысле их субъективное проявление. Идеальное есть непосредственно данная субъекту информация о внешнем мире и себе самом, в то время как носитель информации — определенные мозговые нейродинамические структуры — элиминированы для субъекта, скрыты от него. Идеальное (психическое) есть именно свойство определенных мозговых нейродинамических структур (физиологического), а не сами эти структуры, подобно тому, как информация есть свойство сигнала, а не сам сигнал».

Кибернетика четко выделила категорию информационных процессов в отличие от чисто энергетических, и тем самым преодолела механицизм объяснения поведения сложных систем в чисто энергетических терминах (Д. П. Дубровский, 1971).

Наиболее наглядным примером проекции субъективного образа во внешний мир является приобретение опыта пространственного восприятия. Предметы воспринимаются во внешнем пространстве, а не в субъективном поле. Переход от материальных мозговых моделей к субъективному идеальному образу осуществляется через практическую деятельность, которая генетически первична по отношению к образу (А. М. Коршунов, 1971). Обратное влияние идеального образа на материальные процессы в мозге происходит также в процессе предметной деятельности, перцептивных, речевых, то есть материальных операций.

Деятельность служит тем промежуточным мостиком, через который осуществляется как переход от материального к идеальному, так и от идеального в материальное. В этом смысле понимает А. М. Коршунов и слова П. К. Анохина о том, что именно поведенческий акт является связующим звеном между нейрофизиологией высшей нервной деятельности и психологией.

Отказ от абсолютизации противоположности психических и биологических процессов дает возможность сближения психического и биологического. Я. А. Пономарев формирует тезис о двух разных аспектах понимания отражения. Первый — это отражение как процесс и результат взаимоотношения отражающей и отраженной реальности, а второй — отношение отображенного к отображаемому. В первом аспекте психика выступает как целиком материальное явление, система материальных процессов, во втором — как явление идеальное.

Еще дальше в сближении нейрофизиологических и психических процессов идут предположения Н. П. Чуприковой (1978) о возможном глубоком уподоблении процессов, происходящих в нервных клетках, тем внешним воздействиям, которые их вызывают. Так, известное уподобление контуров объектов в движениях глаз и руки является фактором обеспечения адекватного восприятия предметов внешнего мира, возможно, в связи с более глубокими биохимическими процессами в нервных клетках различных анализаторов.

Таким образом, мы полагаем, что узловым пунктом в решении вопроса о механизмах и формах соотношения биологических и психических проявлений болезни и ее профилактики и лечения является изучение патологии деятельности больного и ее восстановления в данных конкретных условиях биологической и социальной среды. Это положение соответствует важнейшему принципу диалектико-материалистической теории познания, согласно которой критерием истины является практика.

Еще И. М. Сеченов, создавая теорию рефлексов головного мозга как основу познавательной деятельности человека, убедительно показал, что не «отпечаток», не «след» физиологического раздражения становится образом внешнего мира, а его сочетание с моторно-кинестетическим, активным компонентом восприятия чувственных впечатлений. Разнообразные психические нарушения в форме нарушения пространственной ориентировки, агнозий, галлюцинаций, бреда представляют собой различные нарушения отражательной деятельности личности. Последние возникают в тесной связи с перерывом или с ограничением реальных связей с внешним миром и более или менее значительной подменой этих связей искаженными образами сознания больного. Ограничение реальных связей субъекта с внешним миром создает условия для снижения активности психических процессов и способствует формированию психических расстройств.

Примером может служить патогенное влияние на психику здоровых людей сенсорной и социальной депривации. В этих случаях изоляция и лишение необходимых стимулов для психического развития ребенка и вообще для деятельности человека, на что указывал еще И. П. Павлов, могут служить причиной патологических состояний центральной нервной системы. В структуре любого психопатологического явления (возникает ли оно в форме галлюцинаций, бреда, аффективно-волевых расстройств) во всех случаях имеет место общий, фундаментальный для развития той или иной патологии дефицит в отношениях с окружающей средой. В связи с этим неправомерно обычное противопоставление продуктивных и негативных симптомов болезни. Они возникают на едином психофизиологическом базисе и всегда находятся в тесном взаимодействии, что весьма существенно для терапии и реабилитации.

Мы показали (С. Ф. Семенов, 1965), что зрительные галлюцинации при черепно-мозговых ранениях теменно-затылочной области связаны со зрительными агнозиями, которые способствуют оживлению следовых зрительных раздражений на фоне ослабления, искажения образов внешнего мира. В частности, галлюцинаторные образы обычно проецируются в зону амблиопии и агнозии глубины расположения реальных объектов. Таким образом, агнозии как проявления дефекта зрительного восприятия и галлюцинации как продуктивные симптомы патологии зрительного анализатора выступают как сопряженные симптомы.

Роль нарушения сенсорной информации в возникновении галлюцинаций в настоящее время подтверждается многими авторами как при обследовании клинико-электрофизиологическими методами психически больных, так и у здоровых в условиях сенсорной и психологической депривации (Н. Ф. Баскина, 1962; А. Ф. Войцех, 1973). Синдром Ганзера, или псевдодементный синдром, также может служить примером этого рода. Далее при шизофрении отмечено, что в структуре психопатологического дефекта и бредовых идей имеется много общих психопатологических элементов (Б. Д. Лысков, 1969, 1973). Так, аутистическая структура бреда, характерная для больных шизофренией, сохраняется в структуре психопатологического дефекта. В этом проявляется значение аутизма, то есть слабость контактов с внешним миром в формировании как бреда, так и дефектных состояний.

Богатый материал для суждения о путях нормализации биологических процессов в центральной нервной системе для восстановления психического состояния больного дает изучение лекарственного патоморфоза при психических заболеваниях. Однако при этом обычно недостаточно учитывается, что в этом процессе трансформации синдромов важнейшую роль играет включение и стимуляция активной деятельности больного, которая может выражаться как в улучшении его контактов с окружающими, так и в малозаметном и часто проходящим мимо внимания врача расширении и обогащении его внутреннего мира с активной направленностью на сферу интересов, присущих его личности до заболевания или до развития болезненных доминантных состояний. И в этих, весьма многочисленных случаях выздоровление обусловлено не только непосредственным психотропным

действием фармакопрепаратов, но также активной деятельностью личности.

Активная трудовая деятельность, в которой отражаются интересы, эмоции, потребности личности, оказывает нормализующее влияние как на психическое состояние больных, так и на нейрофизиологические процессы в головном мозге. Деятельность прокладывает дорогу механизмам компенсации и подавляет субъективные образы внешнего мира, обуславливающие ту или иную психопатологическую картину. Изменяется отношение больного к болезни, в частности, снижается значение в сознании больного так называемых позитивных симптомов, в которых преобладают субъективные образы мира, а вместе с тем снижается роль продуктивных симптомов.

В последнее время появилось много работ, показывающих, что под влиянием лечения психотропными препаратами у больных шизофренией сглаживаются симптомы дефекта. Эта динамичность психопатологических дефектов заслуживает специального изучения.

С одной стороны, можно предполагать возможность устранения самих дефектных симптомов, с другой, — возникает предположение, основанное на успешном применении антидепрессантов, что некоторые варианты дефекта личности при простой форме шизофрении представляют собой латентное, или замаскированное проявление депрессии. В этих случаях распознавание дефекта обусловлено ошибочной диагностикой и неадекватной терапией (Л. Л. Рохлин, 1962; Г. Я. Авруцкий, 1981, и др.). О. И. Спиранская (1981) показала, что применение ноотропов у больного в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы смягчает психопатологические проявления расстройств сознания и в известной мере предупреждает развитие дефекта.

Наш опыт показывает, что подчас застарелый казалось бы дефект иногда преодолевается во многих своих проявлениях спонтанно или под влиянием терапии и, очевидно, должен рассматриваться как проявление частичного или полного устранения патологического стереотипа. Явления псевдодефекта могут быть компенсированы или устранены при индивидуальном подходе к терапии и социальной реабилитации. Так, эмоциональная тупость, о чем говорилось выше, может носить фрагментарный характер, и при соответствующих методах исследования удается отметить живость мимико-эмоциональ-

ных и сосудисто-вегетативных реакций, связанную с проблемами личной жизни, семейных отношений, трудоустройства.

Аналогичная закономерность была установлена ранее А. А. Бирюковым (1960), который подчеркивал важность категории качества раздражителей при изучении роли экологических факторов в высшей нервной деятельности. Он приводит, в частности, пример, когда у одного психически больного шофера, совершенно безучастного к раздражителям, был необычно быстро выработан условный рефлекс на красный свет. Автор справедливо подчеркивает, что возникает социально-опосредованная биологическая реакция, быстрота и точность которой обусловлены тем, что раздражитель был адекватным и имел жизненно важное значение. Возможность выявления в этих случаях живых реакций к жизненно важным раздражителям, затрагивающим личностные интересы, ставит вместе с тем задачу максимальной индивидуализации подбора трудовой терапии.

Существуют резервные силы адаптации, скрытые об- щим фоном эмоционального оскудения, выявление и оживление которых практически иногда решает проблему реабилитации, но создает вместе с тем иллюзию первичного восстановления дефекта.

Второй, тесно связанный с первым механизм восстановления дефектных симптомов заключается в том, что восстанавливается значимость преморбидных и реальных личностных ценностей в связи с дезактуализацией болезненных переживаний.

Таким образом, в случаях восстановления дефектных состояний при шизофрении, видимо, либо неправильно диагностируется дефект (принимают другие, обратимые состояния — астенические, бредовые, депрессивные), либо стимулируются компенсаторные механизмы как на психическом, так и на биологическом уровнях, прикрывающие и в социальном плане нейтрализующие явления дефекта.

#### **ОБРАТИМЫЕ И НЕОБРАТИМЫЕ ПСИХОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ**

Проблема компенсации психических нарушений тесно связана с проблемой обратимости психобиологических процессов. Представление об обратимости процес-



сов в психобиологии имеет фундаментальное значение. Разделение болезненных процессов на обратимые и необратимые лежит в основе клинической нозологии, характеристики дефектных и иных состояний, прогнозирования психических заболеваний. От успешного решения этих проблем зависят судьбы больных с их социально-правовыми и медицинскими аспектами.

Для определения обратимости и необратимости процессов в самой общей форме пригодны определения, данные в инженерной теплоэнергетике. Так, процесс называют обратимым, если он может протекать в обратном направлении таким образом, что все тела, принимавшие участие в прямом процессе, придут по окончании обратного процесса в свое первоначальное состояние. Если возврат всех тел, участвующих в процессе, в первоначальное состояние невозможен, то такой процесс называют необратимым (В. С. Мартыновский, 1952).

В нашей разработке понятие об обратимых и необратимых процессах, созданных в области технических наук, но адресуемых нами к психобиологическим процессам, нуждается в специальной характеристике. Формулировка общих концепций обратимых и необратимых процессов, адаптированная к нервно-психическим заболеваниям, может быть выражена следующим образом. Болезненный процесс является обратимым, если он может протекать в обратном направлении таким образом, что все психобиологические системы и составляющие их звенья, принимавшие участие в нормальной жизнедеятельности, придут по окончании обратного процесса в свое первоначальное состояние. Если восстановление всех психобиологических систем и составляющих их звеньев, участвующих в процессе заболевания, в первоначальное состояние невозможно или недостаточно, то такой процесс следует называть необратимым или обратимым неполностью.

Для теоретической и практической психиатрии и неврологии существенно и необходимо учитывать, что внешняя обратимость нервно-психических процессов может сопровождаться необратимыми внутренними биологическими процессами, и наоборот. Иначе говоря, восстановление психических свойств личности и не-

врологических функций необязательно связано с полной нормализацией биологических предпосылок к болезни, а восстановление биологической жизнедеятельности организма больного необязательно влечет за собой ее полную психологическую и социальную реституцию. Эти положения полностью согласуются с фактом отсутствия строгого параллелизма между тяжестью и распространенностью морфологических нарушений и функциональными возможностями головного мозга.

Задача всестороннего раскрытия этой важнейшей для медиков, биологов, психологов и социологов проблемы была поставлена В. М. Бехтеревым. Будучи признанным авторитетом в области морфологии мозга, являясь автором открытий многих его анатомо-физиологических свойств, он вместе с тем подчеркивал ведущую роль функциональных нарушений центральной нервной системы в генезе психических заболеваний. К настоящему времени невропатологи и психиатры накопили огромный материал клинических наблюдений, полностью подтверждающий эти положения.

Болезненный процесс является лишь отдаленной или конечной стадией заболевания, которая может не иметь почти ничего общего с начальным и средним периодом его развития. Механизмы патогенеза изменяются с течением болезни, а этиология заболевания, как правило, постепенно утрачивает свое значение, уступая место механизмам патогенеза. Понимание этого положения, его дальнейший анализ на биологическом и психическом уровнях сможет помочь в поисках путей компенсации многих патологических состояний, на разных этапах их развития.

Необходимость постановки проблемы прекомпенсации в клинике обусловлена двумя моментами. С одной стороны, процессы компенсации обладают динамикой и могут быть обнаружены на разных стадиях течения патологического процесса. Это позволяет предполагать, что на стадиях преклинических, то есть до манифестации психозов и компенсаторных процессов, существуют предшествующие им начальные стадии мобилизации резервов адаптационных механизмов. От преобладания или недостаточности их зависит сдвиг неустойчивого равновесия в сторону дальнейшего развития болезни, обострения, рецидивов или выздоровления. С другой

стороны философские и общебиологические эволюционные концепции выделяют в филогенезе состояние преадаптации как стадии развития адаптации. Возможно, эта стадия является важнейшим условием формирования адаптации и компенсации в условиях онтогенеза. Выдвинутое в широких рамках филогенетического развития организмов понятие о преадаптации нуждается в разработке на более частном уровне — уровне онтогенеза.

#### ФИЛОСОФСКИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ ПРЕАДАПТАЦИИ

Причинные связи, наблюдавшиеся в процессе эмбриогенеза до сих пор исследуются в отрыве от более общих филогенетических закономерностей. Как ни парадоксально, подчеркивает Г. А. Югай (1968—1976), хотя в биологии больше всего занимаются изучением индивидуального развития организмов, но более или менее всесторонней теории индивидуального развития все еще нет. Это подчеркивал и Б. Л. Астауров (1964), отмечая, что мы еще не поняли и теоретически не обосновали общие и основные закономерности индивидуального развития. Возникла настоятельная необходимость установления внутренней связи между филогенетикой, изучающей более общие закономерности развития организма, и онтогенетикой, изучающей закономерности сравнительно более частного характера (К. Х. Уоддингтон, 1947).

Кажущийся парадокс индивидуального развития связан с трудностями понимания эволюционного развития, в частности, в форме борьбы преформизма и эпигенетизма. С точки зрения преформизма возникновение нового качества имеет место лишь в самом начале индивидуального развития. Весь процесс индивидуального режима «задается» сразу, то есть он всецело преобразован, или преформирован. Преформация всего процесса развития есть в то же время преобразование нового качества. Все новое возникает сразу в самом начале развития, а затем уже идет процесс лишь количественного развертывания этого нового.

В противоположность преформизму эпигенетизм в биологии утверждает, что индивидуальное развитие не преобразовано, что никаких зачатков будущего развития в яйце нет. Индивидуальное развитие есть исключительно новообразование.

В этих концепциях абсолютизируется либо начальный момент индивидуального развития (изначальная

преформированность), либо последующий результат развития в виде новообразований (эпигенезиса; Г. А. Югай, 1976). Разрешение этого парадокса развития в биологии рассматривается как единство в эволюции и взаимопереход начала и результата развития (И. И. Шмальгаузен, 1968).

Для понимания развития процессов компенсации важно подчеркнуть дифференцированное понимание развития вообще живой природы и процессов адаптации как динамического процесса реализации возможности в действительность. В. П. Кремянский (1940) отмечает, что в образованиях, исходных для всего процесса развития, опосредована (в частности, запрограммирована) некоторая внутренняя преддетерминация, от которой зависит общая направленность этого процесса. Преддетерминация (как основа направленности) для сложных процессов никогда не бывает полной, но может быть существенной, такой, которая определяет главные их линии и главное в содержании их результатов.

Это относится и к живой природе. Наследственная информация, формирующаяся в системе биогенеза, может состоять из норм реакции не только полезных, но и бесполезных, индифферентных, которые, однако, в последующем, при изменении внешних условий, могут оказаться полезными.

Преддетерминированность частей, запрограммированная уже в биогеоценозе, или в биологическом виде, находит наиболее четкое выражение в явлении преадаптации. Под преадаптацией понимают стадию или один из этапов состояния организма, предшествующий адаптации. Не все признаки имеют адаптивное значение в данных условиях существования. Но эти признаки приобретают адаптивные свойства в других, новых условиях.

Понятие же преадаптации как объективного явления отражает факт существования у организмов еще нереализованной готовности приспособления к будущему, причем готовности, сформировавшейся в старой среде (А. Б. Георгиевский, 1974).

Таким образом, появление нового качества в виде освоения новой экологической ниши оказалось уже в определенной мере подготовленным предыдущей стадией развития (Г. А. Югай, 1976; Дж. Б. Симпсон, 1948, и др.).

Принцип преддетерминации в биологии приобретает

универсальное значение. Теория функциональных систем П. К. Анохина рассматривает оценку будущего результата развития как основной упорядочивающий фактор функционирования живой системы. Таким упорядочивающим фактором является результат деятельности системы. Только результат этой деятельности через обратную связь может воздействовать на систему и оказывать на нее императивное влияние. Таким путем формируются функциональные системы в эмбриогенезе и осуществляются деятельность этих систем в постнатальном периоде. Свойство преадаптации представляет собой возможность мобилизации резервных сил в измененных условиях, предъявляющих новые требования к организму. Это свойство закреплено в фило- и онтогенезе. На это косвенно указывает избыточность обеспечения мозговых функций, многоканальный характер их связей, которые обнаруживаются в особых условиях, замещая или компенсируя пострадавшие структуры (О. С. Адрианов, 1979).

Все сказанное свидетельствует о том, что основные закономерности развития живых организмов в их фило- и онтогенезе являются общими. На высшем психическом уровне основными регуляторами развития человеческой деятельности являются общественные, социальные закономерности. Но основа психической деятельности материальна. Поэтому психические заболевания, связанные с поражением мозга, несут на себе печать биологических закономерностей.

Нейропсихическая деятельность по ходу ее восстановления и компенсации дефектов также проходит этапы, которые в определенной степени повторяют этапы биологического развития в фило- и онтогенезе. Оптимальной психобиологической адаптации и обусловленной ею компенсации предшествует стадия или этап преадаптации и соответственно прекомпенсации.

Мы понимаем преадаптацию в клинике как факт существования у больных с нарушениями нервно-психической деятельности готовности приспособления к будущему, мобилизации в процессе болезни механизмов восстановления нарушенных функциональных систем. Вместе с тем возможно использование ранее нейтральных или бесполезных форм деятельности или психобиологических реакций.

Практически проявления преадаптации недостаточно изучены. Вместе с тем проблема эта чрезвычайно важна, так как своевременное распознавание еще нереализованной готовности к адаптации и ее направленность под влиянием новых условий, создаваемых средой и действием фармакотерапии, могут быть использованы для направленной стимуляции и ускорения процессов адаптации и соответственно компенсации нарушенной нервно-психической деятельности.

#### **СОСТОЯНИЯ ПРЕАДАПТАЦИИ В КЛИНИКЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Состояния преадаптации, как и состояния адаптации, чрезвычайно разнообразны. Формы проявлений этих механизмов, подготавливающих адаптацию и соответственно компенсацию функций зависят от множества факторов. Из них главными являются уровень поражения, психобиологическая роль нарушенных функциональных систем, их участие в осуществлении комплексных форм деятельности, основанных на интеграции различных структурно-функциональных образований центральной нервной системы и их соматогуморальных связей, подвижности нейропсихических процессов, особенностях психобиологической реактивности, психобиологически преморбидных особенностях, мотивах деятельности и установки, отношения с окружающей микросоциальной средой.

Состояния преадаптации обусловлены интенсификацией резервных механизмов, подчиненных в онтогенезе позднейшим функциональным системам. Эти новые структуры, появившиеся позднее, в нормальных условиях обеспечивают необходимые функции, не нуждаясь в добавочных, менее совершенных и онтогенетически ранних механизмах. На уровне деятельности анализаторов эти закономерности преадаптации могут быть показаны на следующих примерах.

Известно, что при поражении определенных отделов зрительного анализатора, в частности затылочных долей, на стороне, противоположной поражению, возникает половинная слепота, гомолатеральная гемианопсия, которая нередко захватывает и область центрального видения. При этом больные видят лишь половину предметов, расположенных в поле зрения. Чтобы восстановить целостное восприятие предметов, они обычно смотрят боковым, сохранным полем зрения, что достигается легким



поворотом головы. Вынужденная поза головы компенсирует дефект зрения, однако не является еще состоянием полной адаптации. Последняя наступает, когда образуется ложное желтое пятно ясного видения, и больной получает возможность целостного восприятия объектов, несмотря на персистирующую гемианопсию. Латентное свойство сетчатки, не проявляющееся в течение жизни, способствует формированию центральной области ясного видения. При этом используются выработанные в течение жизни зрительно-моторные рабочие связи, обеспечивающие целостность восприятия, что создает условия сначала для стадии преадаптации, а затем и полной адаптации к нарушенному зрению. Мы наблюдали эти явления при черепно-мозговых ранениях затылочной области.

На основе распознавания будущей направленности развития ребенка педагоги и психологи решают вопрос о методах его воспитания, обучения и о путях медико-социальной реабилитации при задержках развития. В медицине понятие прогноза создается на основе предвидения будущего как результата развития основных тенденций течения болезни с ее повреждающими, компенсаторными и прекомпенсаторными механизмами.

Приведем еще один пример из области нарушения эмоций. Известно, что патология инстинктов нередко осложняет нервно-психические нарушения или выступает в качестве основного психофизиологического синдрома в форме патологии сексуальных или иных влечений. Известно также, что инстинкты являются основой эмоциональной жизни, начиная с их элементарных проявлений в форме пищевого, полового инстинкта, инстинкта самосохранения, в форме инстинктивных активных и пассивно оборонительных реакций.

Согласно учению А. А. Ухтомского (1925), господствующий очаг возбуждения, названный им доминантой, возникающий в центральной нервной системе, усиливается разнообразными возбуждениями, и всякое возбуждение трансформируется в направлении содействия тому акту, на который устремлены в данный момент силы организма. Так, в эксперименте доминанта в форме обнимательного рефлекса у кастрированной лягушки не появляется. Но если впрыснуть этой лягушке эмульсию из яичек, рефлекс возникает вновь. Здесь доминанта восстанавливается под влиянием внутренней секреции, то есть создается гормональная доминанта (В. С. Деря-

бин, 1974). Нами было отмечено, что в некоторых случаях формированию ремиссии под влиянием лечения иммунодепрессантами предшествует период психомоторной сексуальной расторможенности. Пробуждение чрезмерных инстинктов в этих случаях, очевидно, является стадией предкомпенсации, мобилизующей в избытке естественные биостимуляторы.

У человека инстинктивная деятельность в процессе онтогенеза подчиняется более сложной эмоционально-волевой мотивизированной деятельности. Гиперактивность сексуальной инстинктивной сферы является одним из этапов восстановления эмоций у больных шизофренией, и в ряде случаев в дальнейшем сменяется адекватными эмоциональными реакциями и интересом к семейной жизни.

Процессы компенсации и прекомпенсации на личностном уровне опираются на физиологические механизмы психических процессов. Однако здесь доминируют качественно новые, социально-психологические закономерности, которые интегрированы в структуре личности и в ее отношениях с окружающей средой.

Влияние личностных свойств может быть прослежено уже на формировании психопатологических симптомов и синдромов. Так, особенно яркие и разнообразные формы зрительных галлюцинаций в делириозных состояниях наблюдаются у художников или лиц художественного склада с развитым воображением. Бред ревности легче возникает у лиц с чертами мнительности, неуверенности в себе. Вместе с тем преморбидные свойства личности существенно влияют и на течение психоза. Так, у личности стенического склада, по наблюдениям многих авторов, легче преодолеваются проявления шизофрении, более успешно осуществляется социальная реабилитация. В меньшей степени наблюдается шизофреническое оскудение личности у лиц с циклоидной конституцией, с более интенсивной эмоциональной жизнью и более живым эмоциональным контактом с людьми.

В успешном преодолении болезни на всех стадиях ее развития, особенно на стадии ее предвестников или предболезни, а также формирования и стабилизации ремиссий большую роль играет личность, ее готовность к борьбе с трудностями. Эта готовность, заложенная очень рано, до заболевания и обусловленная не только генетическими факторами, но и приобретенная в результате воспитания в детском возрасте и условий жизни, иг-

рает огромную роль в успешном преодолении трудностей. Происходит дезактуализация симптомов и подчинение их реальным интересам и потребностям личности. Эту смену доминирующих переживаний вряд ли можно отнести к процессам, протекающим без активного участия личности.

Психотические симптомы, в том числе бред и галлюцинации, не просто подавляются лекарственными средствами. С ослаблением биологических предпосылок болезни и нарастанием значимости микросоциальной среды пробуждается адекватная психическая активность. Это проявляется в формировании критического отношения к своей болезни в так называемой инкапсуляции бреда, а также галлюцинаций. Дезактуализация болезненных переживаний является результатом взаимодействующих в разных соотношениях компенсаторных механизмов на биологическом и личностном уровнях. При этом активная позиция личности способствует подавлению болезненных переживаний и восстановлению как целостности своего «Я», так и отношений с микросоциальной средой.

Огромная роль личности в преодолении биологических дефектов и психопатологических феноменов выступает в той диссоциации, которая нередко наблюдается между возможностями социальной реабилитации и выраженностью болезненных симптомов между тяжестью и распространенностью морфофизиологических изменений в головном мозге и степенью компенсации психических нарушений. Так, например, больные с галлюцинаторными и бредовыми переживаниями или с тяжелыми органическими поражениями головного мозга, обладающие определенными личностными свойствами, могут занять позицию активных и полезных членов общества.

Благоприятным прогностическим признаком в отношении возможности компенсации психических нарушений мы полагаем неустойчивость клинической картины с послаблением ее симптомов, появление интересов к тем или иным текущим событиям, осознание себя как личности и члена коллектива. В этом мы видим своеобразие проявления на личностном уровне еще не исчерпанных компенсаторных возможностей, преадаптации, определенную готовность к последующей, более полной компенсации отклонений в психической сфере деятельности.

В свете наблюдений, указывающих на роль личности в преодолении нервных и психических заболеваний, уме-

стно вспомнить также проблему первичных и вторичных симптомов. Эта проблема личностных реакций возникает при любом заболевании. Они могут не носить психотического характера, особенно при органических заболеваниях головного мозга, эпилепсии; детских церебральных параличах. Такие реакции имеют как типовой характер, обусловленный нозологией заболевания, так и личностный, индивидуальный. Вторичные психогенные реакции могут быть тесно связаны с тем или иным заболеванием или с теми трудностями отношений с обществом, которые им вызываются.

Таким образом, компенсация нарушенных психобиологических процессов может возникать на разных уровнях психических и биологических свойств личности. Как правило, каждому уровню компенсации в зависимости от характера поражения присущи особые качества и место в целостной системе реадaptации и реабилитации. Согласно мнению ряда авторов, явления компенсации возникают одновременно с болезнью. Процессы адаптации и компенсации развиваются поэтапно, и одним из наиболее ранних этапов является состояние прекомпенсации, в котором впервые выступает закрепленная в филогенезе и онтогенезе диалектика отношений повреждающих и защитно-приспособительных механизмов.

## ГЛАВА VII

### **СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ И ПЕРЕНАПРЯЖЕНИИ НЕРВНО- ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

Мы рассматривали преимущественно повреждающие механизмы патогенеза нервно-психических заболеваний. Однако уже из вышеприведенных материалов видно, что патологический процесс неразрывно связан с включением компенсаторных механизмов как на психическом, так и на биологическом уровнях. Изучение течения болезни в связи с действием компенсаторных механизмов резко отстает от определения влияния повреждающих факторов. Вместе с тем теоретическое и практическое значение таких исследований чрезвычайно велико, так как они проясняют механизмы выздоровления, которые могут быть использованы для целей профилактики и терапии.

Пути компенсации и ее механизмы различны в зависимости от функциональных свойств и структуры пострадавшей системы головного мозга, уровня поражения, личностных особенностей больного. Более того, при изучении компенсаторных механизмов следует иметь в виду роль психологических связей и отношений больного с микросоциальной средой. Эти стороны компенсаторных механизмов, возникающих и действующих на основе взаимодействия и взаимоотношения больного с обществом, также нуждаются в разработке как в психическом, так и в биологическом аспектах. Речь идет о различных типах и путях восстановления семейных, служебных, микросоциальных отношений, нейтрализации стрессовых для больного ситуаций, в которых важную роль играет не только пострадавшая личность, но и общество. Наконец, следует изучать взаимоотношения больного со всей окружающей средой в более широком плане, включающем биосферу и влияние различных физических и биологических факторов внешней среды.

## ФИЛОСОФСКИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ КОМПЕНСАЦИИ

По современным представлениям функция есть проявление системной деятельности организма в целом, а не только одной изолированной структуры. Основой образования и развития систем в эволюции живых структур является способность взаимодействия частей внутри системы и ряда систем между собой.

Системный подход позволяет понять, что элементарная единица эволюции — популяция, хотя, казалось бы, что процессы, имеющие место в ходе онтогенеза, свидетельствуют об эволюции на органоизмененном уровне (И. И. Шмальгаузен, 1968). В действительности именно популяция как система обладает структурой и характером связей достаточно большого (вернее более оптимального) диапазона, чтобы обеспечить выживание и эволюцию по отношению к отдельной особи.

Обсуждая эту проблему, А. Я. Ильин (1973) подчеркивает, что об организации живой системы мы можем говорить, имея в виду не только строение, форму живых систем, но и их функции, физиологические процессы. Современная биология не мыслит изучения отдельных особей вне ее организации в широкие популяционные биологические системы.

Тем более очевидна необходимость широкого и многогранного подхода к пониманию организации и компенсации функциональных систем у человека, особенно на психическом уровне. Эта многогранность определяется не только множественностью и сложностью функциональных систем, лежащих в основе познавательной деятельности человека, но и их подчиненностью личностным свойствам, структуре личности, ее интересам и отношениям.

По известному определению К. Маркса, сущность человека есть совокупность общественных отношений. Все сказанное поясняет, что несоответствие массивности органического поражения центральной нервной системы и выраженности психопатологических явлений с возможностью социальной реабилитации обусловлено по крайней мере двумя обстоятельствами. С одной стороны, в условиях заболевания обнаруживаются многие, не выявившиеся до него компенсаторные механизмы, закрепленные в фило- и онтогенезе, с другой, — проявляются личностные свойства, компенсирующие или, наоборот, усугубляющие нарушения функций и аномалии нейро-



физиологических процессов и психической деятельности.

Наконец, индивидуальные биологические свойства, такие, как особенности иммунобиологической реактивности, групповая принадлежность крови, особенности обменных процессов, наряду с психическими играют роль в формировании предрасположенности к тому или другому нервно-психическому заболеванию и его течению. Прогностическая оценка этих показателей не только позволяет определить качество клинической ремиссии, но и в известной мере возможности социальной реабилитации, поскольку эти признаки характеризуют особенности функций головного мозга.

Эти положения дают только самые общие представления о сложности и многогранности взаимоотношений биологических процессов и личностных свойств больных. Однако, учитывая принципиальную важность этой проблемы, сделаем попытку конкретизировать и развить некоторые из высказанных общих положений на основании описанных выше данных биологических и клинических исследований.

#### **НЕЙРОИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК СИСТЕМНЫЕ КОНСТЕЛЛЯЦИИ АДАПТАЦИОННЫХ И КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ**

В плане изучения проблемы иммунобиологической реактивности особый интерес представляет вопрос о том, не подчиняются ли аутоиммунные процессы принципу системной организации, и, если такая организация существует, то как она проявляется и в чем ее биологический смысл.

Решение этого вопроса имеет большое практическое значение, поскольку на основе системного подхода возможны более обоснованные профилактические и терапевтические рекомендации для превентивной и лечебно-восстановительной работы. Из всего приведенного материала и ранее опубликованных данных видно, что до настоящего времени аутоиммунные процессы изучались раздробленно, путем выявления особенностей состояния иммунокомпетентных клеток и гуморальных антител и других иммунологических сдвигов применительно к тому или другому органу, заболевание которого предполагалось на основе клинических или экспериментальных данных. Так изучались антитела к сердечной мышце и эндокарду при сердечных заболеваниях, к

тканям глазного яблока при болезнях глаз, к щитовидной железе при нарушениях ее функций и т. д. В настоящее время почти нет ни одного органа, при заболевании которого не были бы обнаружены теми или иными методами вторичные аутоиммунные процессы.

Известно, что организм представляет собой единое целое, в котором все процессы так или иначе контролируются и регулируются деятельностью головного мозга (К. Бернар, И. П. Павлов, К. И. Быков, Н. И. Красногорский, Л. А. Орбели и др.). Одна из важных сторон нейрорегуляции заключается в адаптации внутренней среды организма к изменчивым, окружающим его условиям жизни, обеспечивающим адекватность и единство нейросоматических реакций на действие внешних и внутренних раздражителей.

Как мы уже отмечали, там, где физиологические меры приспособления и защиты центральной нервной системы от патогенных факторов недостаточны, мобилизуется вторая линия защиты — нейроиммунная система, фило- и онтогенетически более древняя, но и менее совершенная, поскольку она обладает не только защитно-приспособительными, но и при определенных условиях патогенными свойствами. Нами было показано при анализе самых различных заболеваний, что имеется определенная последовательность развития нейроиммунных реакций. Эта последовательность включения разных звеньев нейроиммунных реакций и составляет один из элементов системы иммунобиологической адаптации при заболеваниях головного мозга. Назовем это звено церебральной системой организации аутоиммунных процессов. Данная система обладает определенной последовательностью включения нейроиммунологических показателей.

1. Изменение неспецифической иммунологической реактивности. Оно может проявляться в форме изменения комплементарной активности сывороток крови, титра гетерофильных антител, количественного изменения содержания основных трех классов иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G), появления белков — предшественников образования антител (С-реактивный белок, пропердин, гаптоглоблин и др.).

2. Развитие органоспецифических церебральных иммуноаллергических реакций с более ранним включением клеточных, тканевых форм реакций и более поздним гуморальных с появлением противомозговых антител.

3. Появление аллогенных гетерологичных структур мозга, как более чужеродных для организма, индуцирующего развитие гетерологичных антител (мозг крысы). На более поздних этапах болезни или при более глубоких поражениях мозга выявляются гомологичные антигенные структуры мозга, индуцирующие появление органоспецифических антител (эта закономерность не абсолютная). При психических заболеваниях с наибольшей частотой, по нашим данным, обнаруживаются антитела к антигенам зрительного бугра, гипоталамуса, белого вещества. По-видимому, в морфофункциональной организации головного мозга играют роль антигенная неоднородность его тканей (С. Ф. Семенов и др., 1958; Н. И. Кузнецова, 1958—1970, и др.) и различная антигенная активность разных структур, преобладающая в подкорковых отделах и в белом веществе головного мозга.

Наконец, в последнее время получены данные о более раннем включении в патологический процесс глиальных структур мозга, на что указывает реакция торможения глии, предшествующая выявлению антител к тканям мозга. Эта последовательность иммунных реакций отмечена при шизофрении (Л. И. Брусина, 1976; Г. П. Васильева, 1983), при детских церебральных параличах (Н. Т. Яковлева и др., 1981). Имея в виду важную трофическую роль глии в отношении нейронов мозга, можно предположить, что в этом раннем включении глии в патологические процессы проявляется ее барьерная функция в отношении нейронов.

Все это указывает на то, что последовательность развития разных иммунных реакций не случайна, но подчиняется системной организации головного мозга, сложившейся в процессе его фило- и онтогенеза. Разумеется, локальное поражение тех или других отделов мозга вносит свои поправки в эту общую закономерность цереброиммунной организации. По-видимому, генетически закодированная организация нейрониммунной системы обеспечивает более щадящий переход от таких нейрофизиологических мер защиты, как охранительное торможение, фазовые (парабиотические) состояния, к мобилизации менее специфических для мозга человека гетерологичных, антигенных свойств и подкорковых антигенных структур, образуя второй антигенный барьер на пути к активизации специфических гомологичных антигенов глубоких структур мозга и антигенов коры головного мозга.

Распространенность этих закономерностей позволяет использовать различные показатели нейроиммунных реакций для прогнозирования различных заболеваний головного мозга, характеризуя их тяжесть, течение, эффективность терапии, устойчивость ремиссий в зависимости от спектра нейроиммунных реакций.

4. Сопряженные с нейроиммунными реакциями биохимические сдвиги представлены в центральной нервной системе нейрогормонами с их адренергической, холинергической, серотинергической субстанциями. Адренергические и холинергические обменные процессы, контролируемые симпатической и парасимпатической нервной системой так же, как и кортикостерониды, согласно данным многих авторов, являются регуляторами иммунологических реакций, стимулируя или ингибируя иммуногенез. К этим сопряженным системам относится также комплекс биологически активных веществ, образующихся в результате взаимодействия антигенов и антител. К этим веществам относятся брадикинин, гистамин, ацетилхолин, адреналин, норадреналин и др. Наконец, к системе биологических механизмов, играющих важную роль в регуляции мозговых процессов, относятся эндорфины и энкефалины.

Хотя характер взаимодействия нейроиммунных и сопряженных гормональных и биохимических реакций во многом еще не ясен и понимается различно разными исследователями, сам факт постоянного их сочетания в единой реакции и данные экспериментальных исследований позволяют предполагать, что нейроиммунные процессы находятся в постоянной взаимосвязи с биохимическими и гормональными сдвигами.

По-видимому, наиболее перспективна нормализация реактивности в тех случаях, когда принимается в расчет не только прямое воздействие на иммунокомпетентную систему, но и на те вегетативные и гормональные сдвиги, которые находятся с ними в тесной взаимосвязи и взаимодействии. Система иммунобиологических отношений составляет часть более широкой проблемы белкового обмена и поэтому лечебно-профилактические мероприятия должны учитывать режим питания и сбалансированность пищевого режима. В частности, стимулируют иммуногенез витамины, а также некоторые микроэлементы (соединения меди, цинка и др.).

5. Нейроиммунные реакции выступают также как первичное или вторичное звено в системе перекрестных

иммунологических реакций с органами, обладающими сходными или идентичными антигенными структурами. К ним относятся ткани стекловидного тела, сперматозоидов, тимуса, щитовидной железы, половые гормоны, и др. Например, нарушения психической деятельности при заболеваниях половых органов могут рассматриваться как системное цереброгенеративное составляющее, в патогенезе и компенсаторных процессах которых иммунологические реакции играют важную роль.

В свою очередь, нарушения половых функций при нервно-психических заболеваниях связаны не только с изменением нейрофизиологической регуляции, но и с тем, что нейроиммунопатологические и нейроаллергические процессы, в частности противомозговые антитела, оказывают биологически активное влияние на ткани не только головного мозга, но и генеративных органов, содержащих аналогичные антигенные структуры (например, на сперматозоиды). Это дает возможность понять случаи одновременной оптимизации деятельности центральной нервной системы и сексуальной сферы при терапии, в частности иммуноактивными препаратами.

У больных шизофренией нередко гормональные нарушения. Некоторые авторы (В. А. Гиляровский, 1925; М. Блейлер, 1927; С. А. Овсянников, 1974; А. И. Белкин, 1979) отмечают у них ту или иную патологию сексуальной сферы, чаще в форме снижения потенции и либидо, иногда извращения влечений. При морфологическом исследовании у большинства больных шизофренией еще до введения в лечебную практику психотропных средств, обнаруживаются атрофические изменения половых желез со снижением репродуктивной и гормональной деятельности (Н. В. Лысаковский, 1942; В. А. Гиляровский, 1970; Blair, 1942, и др.).

В настоящее время имеется большое количество наблюдений, свидетельствующих о подавлении нейролептиками половых функций. При анатомо-гистопатологическом изучении половых желез у больных, лечившихся нейролептиками, установлено у одних отсутствие патологии, а у других — инволюционные и атрофические изменения различной степени. Так, имеются данные, что средняя масса семенников больных, лечившихся нейролептиками, равна 29,2 г, то есть почти в 2 раза меньше массы семенников у здоровых людей того же возраста. Эти особенности коррелируют с возрастом и длительностью заболевания.

#### ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В СО- НАСТРАИВАНИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОТДЕЛОВ КИНЕСТЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА

Часть событий, которые разворачиваются при нейроиммунных реакциях, являются системой организованных адаптационных процессов. Эти процессы представлены все усложняющейся системой неспецифических нормальных иммунологических реакций. Позже включаются органичные специфические, в частности специфические нейроиммунологические реакции и те органы и системы, которые, подчиняясь регулирующему влиянию центральной нервной системы, настраиваются на определенный вид деятельности и выполняют ту или другую рабочую функцию то на оптимальном, то на предельном физиологическом уровнях активности. Исполнительный орган подчиняется импульсам, поступающим из центральной нервной системы, тогда, когда он сонастраивается с ее активностью. Так, состояние возбуждения в кинестетическом анализаторе приводит в активное состояние мышечный аппарат, что обеспечивает возможность выполнения определенных движений, а при перевозбуждении моторно-кинестетического анализатора моторно-кинестетический аппарат отвечает судорожными пароксизмами. Напротив, при заторможенном состоянии центрального отдела кинестетического анализатора мышечный аппарат лишается возможности выполнять целенаправленную деятельность, то есть его функции также затормаживаются.

Приведем некоторые данные о нейромышечных функциональных связях. Общая регуляция мышечного тонуса осуществляется как автономной, так и центральной нервной системой. Общая регуляция тонуса производится:

— ретикулярной формацией и центрами продолговатого мозга и таламуса, в которых, в частности, объединяются проприоцептивные импульсы, поступающие от мышц и суставов тела, а также от вестибулярного аппарата. Эти центры в норме оказывают преимущественно возбуждающее влияние;

— экстрапирамидной системой, образованной премоторной зоной лобных долей коры, сенсомоторными зонами теменной доли и базальными ганглиями. Эта система в норме оказывает преимущественно тормозящее влияние.



Психическая скованность и напряженность, как правило, сопровождаются скованностью и напряженностью мышечного аппарата. Поэтому психотерапевтические приемы в этих случаях связаны со снятием напряженности. Например, постепенная релаксация по Якобсону (1928) и аутогенная тренировка по Шульцу (1958), С. М. Любинской (1980) учат пациента расслабляться, в результате чего уменьшаются раздражительность, тревожность, а также некоторые депрессивные состояния. Таким образом, сонстройка уровня физиологической возбудимости центрального и периферического конца кинестетического анализатора является необходимым условием для существования двигательных актов в элементарных и сложных ситуациях как у здорового, так и у больного.

Возможность выполнения таких движений обеспечивается механизмами обратной связи. Крайняя степень напряжения физиологических процессов, в частности возбуждения, приводит к преобладанию процессов диссимиляции над процессами ассимиляции. Преобладание процессов диссимиляции с угнетением механизмов ассимиляции ведет к нарушению морфофизиологических свойств органов и тканей и придает им новые структурные и антигенные свойства.

Таким образом, существенные изменения химизма тканей вызывают выраженные метаболические сдвиги или деструктивные изменения и приобщают их к иммунологическим процессам в организме.

Далее мы попытаемся проанализировать патогенез некоторых двигательно-кинестетических расстройств у больных шизофренией, исходя из того влияния, которое оказывает дисфункция в системе двигательного анализатора, а также стрессовые реакции у здорового человека на его психическую деятельность.

#### **СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО И ФИЗИЧЕСКОГО СТРЕССА**

Вкратце приведем результаты исследований, проведенных нами (С. Ф. Семенов и др., 1979). Четверо здоровых обследуемых были подвергнуты гипнозу с внушением в постгипнотическом состоянии чувства гиповесомости (один) и гипервесомости (трое), обследование выполнял Л. П. Гримак. Двое контрольных обследуемых гипнозу не подвергались. Все находились на по-

стельном режиме с ограничением подвижности в течение 10 дней. Исследования проводились до начала обследования, на 3, 7, 10-й день после его окончания.

В контрольной группе аутоиммунные реакции в течение всего обследования были отрицательными или сомнительными.

**Обследуемый В-в О. А.**, врач, 30 лет. На 3-й день внушения гипертонии у него выявились сомнительные реакции связывания комплемента к серому веществу коры лобной доли, к антигенам мышечной ткани, зрительных бугров и гетерологичного мозга. Интенсивность реакций с каждым обследованием нарастала, причем титр реакции ТПК (титр потребления комплемента) достиг максимальных величин к 10-му дню. В этот период выявлялись выраженная реакция ТПК с антигенами серого вещества головного мозга (+++), с гетерологичным мозгом (+++), антигенами мышечной ткани (++) и положительная — с антигенами зрительных бугров. Титр реакций с мозговыми антигенами резко снижался к окончанию исследований, не достигая исходного уровня. Антитела к мышечной ткани продолжали нарастать и обнаруживались в титре 1:20; 1:40 на 3-й день после окончания обследования.

Эта весьма примечательная картина иммунобиологических сдвигов свидетельствует об активном влиянии внушенной гипертонии на иммунобиологические сдвиги нервно-мышечного происхождения. Гипертония выступает как причинный фактор нейроиммунных системных реакций.

Изменения функций нервной системы, уровня самочувствия и ряда психических процессов, очевидно связанных с указанными биологическими сдвигами общим генезом, проявляются в следующем.

При беседе на 3-й день обследования В-в отмечал, что он испытывал чувство тяжести, особенно в спине, локтях, ягодицах (лежал на спине). Вначале было очень трудно двигаться, должен был мобилизовать усилие, чтобы сделать какое-либо движение. Сразу после гипнотического внушения гипертонии наступила одышка, усиливающаяся при движениях, но не исчезающая в состоянии покоя. В первый день испытывал тяжесть в груди, боль в суставах, тяжесть в голове. То нарастая, то спадая, со второго дня, появлялась боль в пояснице, в брюшных мышцах («как будто я ведро воды носил»), лежал, «как придавленный». Трудность движений уменьшилась, но испытывал очень резкую утомляемость, усталость. Говорить было трудно из-за возникающей при разговоре одышки. Двигаться не хотел. Нарушилось чувство времени. Яркий свет раздражал, лучше чувствовал в темноте. Чувствовал себя удрученным из-за тягостного состояния.

При выполнении движений отмечал нарушение их точности; пытаясь взять предмет, делал слишком большое усилие. «зanosил» руку. Координационные пробы выполнял неточно.

Нейрофизиология мышечного чувства наиболее полно впервые была показана И. М. Сеченовым. Была обнаружена особо важная роль мышечного чувства в нервно-психической деятельности человека, что было положено в основу изучения патогенеза многих психопатологических проявлений шизофрении, эпилепсии, детских церебральных параличей (А. Н. Базанова, 1957; С. Ф. Семенов, 1958—1964; К. А. Семенова, 1964, и др.).

В соответствии с этими данными можно выделить следующие психоневрологические симптомы гиперфункции кинестетического анализатора, обусловленной внутренней гипервесомостью на основе чувства гипергравитации и, очевидно, повышения интенсивности или проницаемости для сознания кинестетических раздражений:

— субъективное чувство тяжести во всем теле, особенно при движениях;

— объективно видимое и субъективно переживаемое нарушение координации движений мозжечкового типа с явлениями гиперметрии;

— повышенная чувствительность кинестетического и других анализаторов к увеличению концентрации углекислоты в крови, проявляющаяся в затемнении сознания при обычной задержке дыхания;

— повышение чувствительности к световым раздражениям;

— нарушение ощущений времени, скорости текущих событий;

— трудность представления движений в связи с чувством резкого утяжеления и с отрицательной эмоциональной окраской двигательных актов и нарушением их координации.

Эта психофизиологическая картина гипервесомости и иммунобиологические сдвиги образуют единый психофизиологический синдром гипервесомости. В этом синдроме взаимодействуют разные уровни и подсистемы нарушенных и компенсаторных механизмов, вызванных фазовыми состояниями гипноидного торможения в системе кинестетического анализатора.

Динамика иммунологических сдвигов демонстрирует первичный характер активизации корковых, подкорковых и неспецифических гомологичных антигенов мозга и вторичный характер активизации мышечных антигенных структур, в связи с которыми начинается поступление антител в жидкие среды. Эти реакции могут приобретать затяжной характер и не только не оканчиваются

с прекращением эксперимента, но некоторое время продолжают нарастать.

Аналогичная картина иммунологических сдвигов наблюдалась также при вынужденной гиповесомости, хотя субъективно отмечались иные состояния. Они характеризовались чувством легкости, повышенного настроения, желанием ходить, петь, двигаться, хотя при ходьбе координация движений была нарушена. Вместе с тем отмечалось ощущение тяжести в разных частях тела.

Наши наблюдения соответствуют экспериментальным данным В. В. Португалова и соавт. (1977), полученным на крысах. Ими были обнаружены в условиях невесомости изменения метаболизма белков и РНК нервных структур двигательного анализатора в зависимости от ограничения функциональной нагрузки и расслабления антигравитационных мышц, а также от стресса.

Картины гипер- и гиповесомости образуют единые психобиологические синдромы, в которых взаимодействуют разные уровни и подсистемы нарушенных и компенсаторных механизмов, вызванных изменением функционального состояния в системе кинестетического анализатора.

Таким образом, нейрофизиологические и иммунологические реакции исполнительных периферических и центральных звеньев кинестетического анализатора находятся в тесном взаимодействии, хотя и обладают каждый своей динамикой развития.

Можно предполагать, что первичное повышение активности в мозговом конце кинестетического анализатора сначала вызывает чувство тяжести в теле, физическое перенапряжение, нарушение координации движений, затруднение дыхания, как при тяжелой работе. В кинестетическом анализаторе создается очаг повышенной физиологической активности и связанное с этим повышение метаболизма, которое при достаточной интенсивности активизирует антигенные свойства мозговых структур и индуцирует образование к ним противомозговых антител или пробуждает анамнестические иммунные реакции. Но так как состояние перенапряжения кинестетического анализатора реализуется в исполнительном органе — в мышцах поперечно-полосатой мускулатуры, то с увеличением их активности создаются условия для повышения метаболизма в мышечной системе с активизацией их антигенных свойств. Антитела к мышечным антигенам и сопряженные с ними иммунные реакции

и биохимические сдвиги, в свою очередь, могут связывать продукты усиленного метаболизма и нейтрализовать их, а также усиливать состояние повышенной реактивности в соответствующих системах.

Таким образом, в единой структуре центрального и периферического отделов кинестетического анализатора возникает системная нейроиммунная реакция, психогенная по своей этиологии, нейрофизиологическая и иммунобиологическая по сущности своего развития.

Были обследованы 4 чел., которые находились в камере, имитирующей полет в трудных условиях, без сна, при непрерывной работе в течение 30 дней, во время которых некоторым из них внушалась гиповесомость и подавался сигнал об опасной для жизни ситуации.

Динамика нейроаутоиммунных процессов, титра комплемента и гетерофильных антител при эмоциональном стрессе. При проведении РПК (реакция потребления комплемента) с сыворотками крови обследуемых до начала эксперимента ни у одного не выявлялись противомозговые антитела. На 4-й день у одного обследуемого, не подвергавшегося стрессу, но знавшего, что ему подвергаются товарищи, появилась сомнительная реакция к антигенам из мозга крысы и слабopоложительная — к антигенам зрительного бугра мозга человека. Титр антител продолжал увеличиваться до 12-го дня исследования, после чего уменьшалась напряженность аутоиммунных процессов, которые после 18-го дня и до конца исследования были отрицательными. Можно предположить, что появление противомозговых антител у него связано как с периодом адаптации и изменением условий в связи с «погружением» в камеру, так и с состоянием тревоги за обследуемого (находившегося в условиях стресса). Это предположение подтверждает то обстоятельство, что наивысший подъем аутоантител связан с периодом подготовки к стрессу. У обследуемого, находившегося в условиях стресса, на 4-й день выявились аутоантитела к таламусу (сомнительная реакция) и к мозгу крысы (слабopоложительная). Напряженность аутоиммунных процессов, так же как и у первого обследуемого, продолжала нарастать к 12-му дню исследования. Нарастание титра противомозговых аутоантител совпадало с периодом подготовки и состояния стресса (сигнал об опасности). После стресса и у него выявилось снижение некоторых аутоиммунных процессов.

Реакция к таламусу продолжала оставаться сомнительной до конца исследования, в то время как титр аутоантител к мозгу крысы повысился и особенно резко к 31-му дню исследования, что соответствовало «выходу» из испытательной камеры. К концу исследования (39-й день) напряженность аутоиммунных процессов в отношении мозга крысы резко снижалась. Таким образом, у второго обследуемого отмечалась значительная лабильность нейроаутоиммунных процессов, наибольший подъем которых соответствовал предстартовому периоду, состоянию тревоги и «выходу» из камеры.

У третьего обследуемого на 6-й день определялась сомнительная реакция к мозгу крысы и положительная к таламусу. Титр реакций снижался к 12-му дню и вновь увеличивался в предстартовый период. Обращает внимание тот факт, что титр реакции к гетерологичному мозгу после окончания опыта был выше, чем в период стресса, резко снижаясь к 39-му дню исследования. В начале исследования у него преобладали аутоантитела к зрительному бугру гомологичного мозга, в то время как к концу отмечался более высокий титр аутоантител к гетерологичному мозгу.

Заслуживает внимание то обстоятельство, что ни у одного из обследуемых на протяжении всего времени исследования не выявились аутоантитела к серому веществу коры гомологичного мозга. Это свидетельствует, по-видимому, об активизировании аутоиммунных процессов, связанных с подкорковыми механизмами.

У всех обследуемых выявлена значительная лабильность титра комплемента и гетерофильных антител. У второго обследуемого обнаружена тенденция к повышению комплементарной активности сыворотки крови, а у третьего — обоих показателей во второй половине исследования. Это, по-видимому, можно объяснить активизацией защитно-приспособительных механизмов.

Анализ описанных наблюдений представляет интерес, в частности для изучения патологии двигательного-кинестетического анализатора у больных шизофренией. Особенно интересно сравнительное изучение этого типа стресса с преимущественной нагрузкой на моторно-кинестетический анализатор у больных шизофренией, протекающей с явлениями кататонии и деперсонализации. При этом следует иметь в виду, что у больных с затяжным течением шизофрении с характерной для них пародоксальностью аффективных реакций и аффективной



тупостью эмоциональные стрессы, возможно, оказывают иное действие, вызывая не адекватные аутистические эмоциональные реакции. Бред физического воздействия, искаженные кинестетические образы, сенестопатии, будучи вызваны болезненным процессом в соответствующих структурах головного мозга, вместе с тем, по всей вероятности, обладают способностью путем самовнушения усугублять или фиксировать соматические болезненные симптомы. В этих условиях нейроиммунные реакции в какой-то мере приобретают системный характер, распространяясь на все анатомо-физические структуры, объединенные общностью функций.

Специальное сравнительное исследование методом РСК противомозговых и противомышечных антител у 51 больного шизофренией параноидной формы показало, что положительные результаты выявлены у 35 (68,6%). По интенсивности они распределялись следующим образом: слабopоложительные — у 29,4%, положительные — у 17,5%, резко положительные — у 21,5%.

Клиническая симптоматика подробно изучена у 39 чел., которые были распределены на две подгруппы: I с сенестопатическими, кататоническими и другими расстройствами; II — без указанных расстройств. В I группе аутоиммунные процессы к мышечной ткани обнаружены в 72% случаев, во второй — в 42%. Различия статистически достоверно.

Таким образом, можно полагать, что при исследованных формах затяжного течения шизофрении обнаруживается системная организация нейроиммунологических реакций, в которых центральные и периферические звенья двигательного-кинестетического анализатора из состояния физиологического напряжения перешли в фазу иммунологической адаптации.

Мы уже приводили данные о том, что по материалам биохимических исследований гиповесомость изменяет обменные процессы в мышцах, изменяет их антигенные свойства и индуцирует появление антител к мышечной ткани.

Создается впечатление, что в особенностях клинических проявлений и течения шизофрении определенную роль играет различие нервно-психических реакций на эндогенные (токсикоз) и экзогенные (психические, токсико-инфекционные) факторы стресса. Проведенные исследования, возможно, позволят по-новому подойти к рассмотрению моторно-кинестетических сенестопатий,

ипохондрией, эмоциональных нарушений и других симптомов, характерных для шизофрении, в свете системного подхода к анализу нейроиммунных процессов и их роли в различных проявлениях болезненного процесса и механизмов адаптации.

Таким образом, различные ситуации перенапряжения у больных, вызванные болезнью, и у здоровых в условиях эксперимента, приводят к сходным по механизму, но различным по стойкости, адекватности и некоторым качественным особенностям реакциям адаптации. Одним из важнейших факторов эмоционального психофизического стресса является темп мобилизации иммунобиологических реакций и их ингибция как у здоровых, так и при нервно-психических заболеваниях. Быстрый темп возникновения и угасания реакции в соответствии с темпом и длительностью действия патогенных факторов внешней среды свидетельствует о благоприятном прогнозе состояния дискомфорта или психоза. Замедленный темп ответной иммунобиологической реакции на экзогенную и ее пролонгированный характер, несмотря на устранение экзогенных сомато- и психогенных патогенных факторов, прогностически неблагоприятен и более характерен для психозов с прогрессивным течением. Отсюда очевидна неоднозначная оценка биологической роли иммунобиологических реакций как преимущественно защитно-приспособительной, так и патогенной (С. Ф. Семенов, 1977—1983). Изучение этих реакций необходимо как для выяснения их роли в изменении психического состояния здорового и больного, так и для профилактики их возможного влияния на потомство.

## ГЛАВА VIII

### СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ПСИХОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

В настоящее время проблема реабилитации при нервно-психических заболеваниях нередко разрабатывается изолированно от биологических концепций психозов, что наносит ущерб как социально-психологическим, так и биологическим аспектам медицинской службы. Хотя теоретически признается необходимость интеграции этих аспектов исследования, на пути реализации этой программы встречается немало трудностей. Основная методологическая трудность заключается в том, что еще не ясен вопрос о соотношении психического и биологического уровней в многогранной деятельности человека.

Во избежание фрагментарности интерпретации данных, получаемых на психическом и биологическом уровнях исследований, целесообразно использовать принципы целостного понимания организма и личности в их развитии. С этой целью анализ психобиологической структуры заболевания необходимо сочетать с изучением взаимодействия психобиологических процессов в связи с проблемой социальной реабилитации.

Установлено, что успехи лечения во многом зависят от социально-психологических установок медицинского персонала и общества. Поэтому комитет экспертов ВОЗ в 1965 г. подчеркнул, что вопросы реабилитации должны преподаваться как неотъемлемая составная часть лечения.

При обсуждении вопросов реабилитации следует иметь в виду, что после выписки из стационара очень часто больных наблюдают психологи, социологи, психотерапевты и, как правило, не проводятся биологические исследования. Однако для установления психобиологических корреляций в процессе течения болезни и реабилитации психически больных необходимо изучать развитие, изменение и взаимодействие психобиологических свойств еще не вполне здорового в психическом отноше-

нии человека, в той социальной среде, в которой он должен находиться после выписки из психиатрического стационара. Реабилитация психических больных понимается как их ресоциализация, как восстановление (сохранение) индивидуальной и общественной ценности больных, их личного и социального статуса (П. Г. Мецов, 1964, 1979; М. М. Кабанов, 1972—1977, 1982; Д. Е. Мелехов, 1973).

Тесная связь реабилитации психических больных с проблемами медицинской этики и деонтологии подчеркивает роль личности в адаптации к новым условиям жизни, в первую очередь на психическом уровне. Поэтому очевидно, что любые реабилитационные мероприятия должны быть направлены на восстановление функций движения, речи, памяти, внимания и других нарушенных сторон психической деятельности (В. Н. Мяснищев, 1966; Д. Е. Мелехов, М. М. Кабанов, 1978; Г. Е. Сухарева, 1974; М. М. Кабанов, 1982; К. А. Семенова, 1983, и др.).

Адаптационные и компенсаторные процессы начинаются одновременно с развитием патологического процесса. Возникает вопрос о том, в какой мере этапность биологических процессов адаптации и компенсации коррелируют с этапностью социальной реабилитации.

Рожденное в эпоху становления психиатрии дихотомическое противопоставление школы психиков и соматиков (Т. Н. Юдин, 1951) сохраняется и в наше время, хотя и проявляется в других формах. Во многих работах односторонне освещается патобиология, другие психосоциальные стороны психозов и процессов реабилитации. Предстоит большая работа по конвергенции этих психобиологических исследований с учетом достижений современной биологии, с одной стороны, и новых психосоциальных и психопатологических исследований в области психиатрии, с другой.

Е. К. Краснушкин (1960) отметил, что нет ни одной функции органа без «сросшейся с ней социальной одежды». Можно считать, что нет ни одной психической функции, которая не «срослась» бы с целой гаммой биологических процессов. Очевидна необходимость учитывать как социально-личностные, так и биологические возможности реабилитируемых больных. Важным подспорьем в решении этой проблемы может служить функциональный диагноз, который дополняет клинический, нозологический.

Функциональный диагноз определяет степень сохранности личности, ее индивидуальные свойства, связанные с реактивностью организма и его компенсаторно-приспособительными возможностями, связи личности с конкретной ситуацией, прогноз трудоспособности и психологической устойчивости в конкретных жизненных ситуациях (В. Г. Афанасьев, 1974). Функциональный диагноз, отражающий возможности реабилитации на личностном уровне, до некоторой степени коррелирует с тяжестью, распространенностью и функциональной направленностью нейрофизиологических изменений, и в этом проявляется системный характер взаимодействующих дефицитарных и компенсирующих их биологических и психологических механизмов.

Но вместе с тем полная корреляция между личностными и биологическими уровнями выздоровления в процессах социальной реабилитации необязательна и наблюдается далеко не всегда. Так, различные больные с одной и той же структурой бреда или галлюцинаций и даже психопатологического дефекта могут совершенно по-разному восстанавливать свой социально-психологический статус: Одни больные, несмотря на персистирование психопатологических явлений, адаптируются к условиям жизни, восстанавливают трудоспособность, другие — становятся инвалидами. В этом играют роль такие преморбидные свойства личности, как особенности характера и темперамента, самосознание, большая или меньшая критичность и отношение к своей болезни, активность в стремлении вернуть свои позиции в обществе и восстановить семейные и служебные связи.

Медицинская психология в настоящее время широко изучает проблему личности и болезни. Согласно А. В. Снежневскому (1974), дефект нередко становится причиной образования «иной природы» процесса, связанной с особым модусом приспособления больного к условиям его жизни. Возможно, это определение применимо не только к шизофрении, но и к органическим формулам дефекта.

Существенно дополняет эти положения В. В. Ковалев (1979), считающий, что при шизофрении следует различать компенсаторные характерологические реакции, состояния и психогенные развития, которые могут возникать также при текущем заболевании, особенно малопрогрессирующем.

К. Вейзе (1974) и В. М. Воловик (1975) различают

три типа расстройств, соответствующих неадекватным формам психологической компенсации:

— нарушения перцептивного поведения, в особенности защита от информации о расстройствах собственного поведения, что стабилизирует личность, но иногда приводит к ее изоляции;

— нарушение способности действовать;

— изменение представления о своей личности — игнорирование интересов и целей, связанных с конфликтными переживаниями.

Социально-психологические факторы могут влиять не только на поведение и внешние проявления больных шизофренией, эпилепсией, резидуальными и процессуальными органическими заболеваниями головного мозга, но и на глубокие механизмы патогенеза. Мы приводили данные о том, что состояния психического напряжения могут мобилизовать те же биологические защитно-приспособительные механизмы, которые мы наблюдаем у больных шизофренией, эпилепсией, при прогрессивных вариантах врожденных энцефалопатий и других процессуальных заболеваниях. Вмешение патологии определенной сферы деятельности, в частности двигательной, сопровождается системными иммунными реакциями, аналогичными тем, которые нередко наблюдаются у больных шизофренией и при других заболеваниях, связанных с нейроаутоиммунными процессами. С этих позиций напряженность психопатологических явлений может оказывать такое же воздействие на иммунные процессы, как нейроаутоинтоксикация, то есть они осложняют патогенез и клинику шизофрении и экзогенно-органических заболеваний, в том числе клинику детских церебральных параличей.

Эти данные показывают, что психобиологические основы реабилитации на ранних стадиях и в острых приступах болезни существуют не только при психогении, но при других нервно-психических заболеваниях, протекающих с мобилизацией защитных механизмов как на психическом, так и на биологическом уровнях. Устранение этих психоаллергических синдромов необходимо для успешной терапии и внебольничной реабилитации при психических заболеваниях. О реабилитации, вернее об адаптации детей, страдающих церебральными параличами, написано в ряде статей и монографий (К. А. Семенова и др., 1972; К. А. Семенова, Н. М. Махмудова, 1979; И. Ю. Левченкова, 1982, и др.). Следует остано-



виться на некоторых менее освещенных вопросах этой области исследований.

В адаптации больного ребенка с еще неразвитой способностью к самостоятельной деятельности особенно важное значение приобретает проблема психологической защиты (В. Б. Басин, В. Е. Рожнов, М. А. Рожнова, 1974). Отечественные авторы применяют это понятие иначе, чем сформулированное в психоаналитической литературе, где в основе его лежит концепция «глубинной» психологии инстинктов и не изжитых конфликтов. Психологическая защита отражает, согласно В. Б. Басину, В. Е. Рожнову, М. А. Рожновой (1972, 1974), постоянно действующий механизм адаптации человека к сложным жизненным ситуациям. Психологическая защита представляет собой процесс, направленный на снижение эмоциональной напряженности и предотвращение дезорганизации поведения в случаях конфронтации определенных сознательных установок личности с противоречащими им осознанными и неосознанными установками.

Соглашаясь с этим пониманием психологической защиты, М. М. Кабанов (1977), Б. М. Воловик, К. Вейзе (1975) подчеркивают практическую важность этой концепции, так как выявление эффективных форм психологической защиты служит отправным моментом для проведения различных форм психокоррекционной работы. Эта сторона деятельности врача и влияние социальной среды больного имеет чрезвычайно важное значение, особенно в связи с осуществлением мероприятий по реабилитации и адаптации.

Детский аутизм, как отмечалось выше, в части случаев имеет защитно-приспособительное значение и сознательно или бессознательно ограждает ребенка от чрезмерных для него раздражителей внешней микросоциальной среды. Но на этой основе может возникнуть аутистическое развитие, и тогда временная, возможно, целесообразная психологическая реакция трансформируется в постоянное свойство личности, оказывая уже негативное влияние на ее коммуникабельность и другие положительные (в социальном плане) формы отношений человека с обществом.

Очевидно, что раньше чем строить индивидуальную тактику и стратегию психологической защиты необходимо решить нелегкую задачу дифференциации защитно-приспособительных реакций личности с той фазой, сте-

нению, резонансом этой защиты, когда происходит своего рода «малигнизация» реакции в злокачественный для личности и общества постоянный тип психологического развития.

Первый этап индивидуальной психологической защиты нуждается в коррекции, прежде всего в смысле признания ребенком и его семьей временного характера реакции с разъяснением ее смыслового значения.

Поддерживая такую защитную реакцию ребенка, необходимо учитывать, что с ростом и формированием его личности защитное психологическое прикрытие может потерять свое значение. Так, элементарная пассивно-оборонительная реакция, к которой относится и определенный тип детского аутизма, в пубертатном возрасте может сочетаться с активно-агрессивной оппозицией к нормам общественного правопорядка.

В этом отношении возможны самые разнообразные варианты, и, чтобы разобраться в них, нередко требуется большой клинический опыт педагогов, психологов, педиатров, невропатологов и других специалистов. Установление патогенного влияния защитных психологических механизмов требует срочной мобилизации медико-социальных сил для защиты от «психологической защиты» ребенка. Больные в детском и подростковом возрасте нуждаются в этой «защите от защитных психологических механизмов» в неменьшей степени.

Для признания глобального характера этих закономерностей следует иметь в виду, что аналогичные ситуации возникают на биологическом уровне. Иммунологические реакции, как указывалось выше, в принципе воспроизводят ту же диалектическую связь повреждающих и защитных механизмов, дифференциация которых возможна лишь при условии понимания связи организма и личности как его целостной биосоциальной индивидуальной сущности. Поэтому, продолжая рассмотрение аутизма как модели не только психобиологической или психологической, но и психопатологической системной реакции, мы приходим к выводу, что «психологическая защита», особенно в детском и подростковом возрасте, когда закладываются, формируются и закрепляются психобиологические формы реакций, становится с течением времени свойством реактивности личности и ее биологических систем. Становление биологической предрасположенности к определенному нервно-психическому

заболеванию приурочивается к этим узловым пунктам формирования психических реакций.

Психопатии, неврозы, инициальные стадии и предстадии психозов являются выражением изменений психобиологической реактивности, обусловленной взаимодействием экзо- и эндогенных факторов. Поэтому особую остроту конфликтные ситуации личности приобретают в критические периоды возрастного биологического созревания, когда ребенку и подростку одновременно предъявляются новые требования.

Вместе с тем психическое напряжение, чем бы оно не было вызвано, одновременно становится напряжением определенных биологических систем и прежде всего катехоламиновых, аминокислотных и нейроиммунных, которые создают комплекс психобиологических и защитно-приспособительных реакций, содержащих, однако, скрытую тенденцию к инертности, а следовательно, к переходу реакции в хроническое течение, развитие, процесс. В болезненном процессе доминирует то психическое, то биологическое начало болезни в тесной зависимости от нозологии и обуславливающих ее генетических и экзогенных факторов.

Любые патопсихологические явления конвергируют с биологическими сдвигами напряжения, однако в качестве стрессов во многих случаях выступают не только сверхсильные раздражения, но и обыденные жизненные ситуации, превосходящие, однако, психические личностные и биологические границы оптимальных возможностей к адаптации.

Астенические, аффективные синдромы у детей нередко связаны с перегруженностью занятиями и недостаточным отдыхом, что нередко отягощается инфекционно-аллергическими состояниями, которые не достигают той степени, когда возможна их диагностика как самостоятельных заболеваний, но которые достаточно патогенны, чтобы найти свое отражение в астенических депрессивных, возбудимых, ажитированных, ипохондрических, психопатоподобных, психоорганических синдромах. Все эти синдромы, особенно возникающие в сопровождении соматоаллергических проявлений, таких, как бронхиальная астма, экзема, сенная лихорадка и других, могут рассматриваться как психоаллергии. Наряду с психотропной, общеукрепляющей, тонизирующей терапией должна быть назначена десенсибилизирующая, допол-

ненная диетой, исключаящей аллергены, если их удается выявить или хотя бы предположить.

При этом имеется в виду не только устранение определенных психофизиологических дефектов, но и профилактика возможного на этой почве патопсихологического развития личности, в котором первоначальные дефекты психофизиологических систем как источники неблагополучия выступают лишь как элементы в психических и психопатологических структурах личности, в особенности характера и индивидуального поведения.

Наряду с корреляциями целостных реакций и развития личности необходимо предусматривать также парциальные пороки психического развития на основе неполноценности соответствующих систем. Так, при нарушениях пространственной ориентировки в связи с травматическим поражением теменно-затылочных долей мозга наблюдаются как агнозии и апраксии, так и нарушения схемы тела и другие формы нарушения самосознания.

Подобные системно-общемозговые синдромы наблюдаются также при различных экзогенно-органических и эндогенных психозах с присущим им нозологическим своеобразием. Современное, к сожалению, все еще существующее почти абсолютное противопоставление локальных и общемозговых заболеваний или очаговой психопатологии и психопатологии психозов недостаточно точно отражает реальные соотношения местных и общемозговых психопатологических феноменов. Оно лишь вскрывает недостаточное комплексирование этих двух направлений исследований нарушений и компенсации психофизиологических процессов, в действительности всегда личностных и иногда не лишенных системных акцентов нервно-психической деятельности человека.

Чем в более раннем возрасте возникают нарушения нервно-психической деятельности, тем ближе закономерности психических нарушений к механизмам биологических и особенно нейрофизиологических процессов. Так, повышенная возбудимость у ребенка непосредственно связана с недоразвитием или дефектом физиологических процессов торможения, что может быть обнаружено на ЭЭГ. У новорожденного она проявляется в двигательном беспокойстве, бессоннице, плаче, позже в нарушениях ориентировочного внимания. У взрослых повышенная возбудимость в большей степени социально обусловлена в результате неполного понимания своей позиции в обществе.

Аффективное напряжение при органическом поражении центральной нервной системы у взрослого, как и у детей, проявляется в реакциях «directe reference» Хэда, в любой психологически трудной ситуации, без учета последствий поведения для своего положения в настоящем и перспектив в будущем. Во всех случаях безудержность аффекта тем более выражена, чем ниже уровень интеллекта и социальная зрелость личности и ее возможность руководить своими действиями и отдавать отчет в них.

Значение терапии как метода реабилитации общезвестно (М. М. Кабанов, 1978, 1981, 1982; К. А. Семенова, Н. М. Махмудова, 1979, и др.). Однако чем в более раннем возрасте применяется терапия нервно-психических заболеваний, тем в большей мере она сливается с задачами реабилитации (адаптации). Так, лечение иммуномодуляторами при детских церебральных параличах одновременно является методом повышения адаптационных возможностей, которые становятся фактором эволюции и психического развития ребенка (К. А. Семенова, 1972—1982). Применение антилимфоцитарной сыворотки у беременных при наличии резусконфликта повышает процент выживаемости и улучшает постнатальное развитие ребенка (З. Ф. Васильева, 1978).

Следовательно, применение фармако- и биопрепаратов не всегда означает только лечение, а в определенных случаях становится факторами, мобилизующими адаптационные возможности организма в перинатальном и на всех этапах постнатального развития.

## ГЛАВА IX

### О ПРИНЦИПАХ ИММУНОТЕРАПИИ ПЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из важнейших принципов, вытекающих из клинико-иммунологических наблюдений и экспериментальных исследований на животных, является принцип восстановления и компенсации нервно-психических расстройств на основе взаимодействия нейрофизиологических и иммунологических регуляторных механизмов.

Мы считаем возможным выделить три типа лечебных препаратов:

— психотропные и другие препараты, которые влияют главным образом на центральную нервную систему и вместе с тем оказывают действие и на иммунологические процессы, что существенно сказывается в свою очередь на нормализации работы мозга;

— специальные иммунорегуляторы или иммуномодуляторы, включая антиаллергические и десенсибилизирующие медикаменты и их влияние на течение нервных и психических заболеваний;

— препараты, применяемые для лечения тех или других соматических заболеваний, обладающие вместе с тем нейроиммунорегулирующим действием.

Во всех случаях психотерапия является неоценимым средством повышения эффективности фармакотерапии. Влияние психотропных препаратов на аутоиммунные процессы почти не изучено. Между тем, как указывалось выше, аутоиммунные процессы играют существенную роль в течении заболевания, и в связи с этим очевидна необходимость оценки эффективности терапии с точки зрения нормализующего влияния на иммунологическую реактивность. Уже первые клинико-иммунологические исследования обнаружили, что существуют положительные корреляции при успешной терапии психотропными препаратами между нормализацией проявлений болезни на психическом и иммунологическом уровнях (С. Ф. Семенов и др., 1968—1981; В. В. Квири-



кадзе, 1969; Л. М. Стукалова, 1974; Г. В. Морозов, 1983. и др.). Вместе с тем накопилось достаточное количество наблюдений, свидетельствующих о нередко диссоциированном характере иммунологических реакций при действии психотропной терапии.

Изучая иммунологическую и аллергическую реактивность у больных шизофренией, в частности, под влиянием лечения инсулином и психотропными препаратами, Ю. А. Ильинский (1965) обнаружил диссоциированный характер изучаемых иммунных реакций при действии препаратов. В частности, аминозинтерапия в большей степени изменяет аллергическую реактивность, чем иммунологическую. В степени выраженности аллергических реакций на введение чужеродного белка (например, на внутрикожное введение лошадиной сыворотки) важную роль играют образования подкорковой области. Повреждение этой области угнетает или не изменяет иммуноаллергической реактивности, а при раздражении ее реактивность усиливается. На основании сопоставления своих клиничко-лабораторных исследований автор высказывает предположение, что в организме больных аутогенные процессы носят преимущественно аллергический характер. В соответствии с гипотезой О. В. Кербилова Ю. А. Ильинский полагает, что терапевтический эффект аминазина преимущественно связан с воздействием на церебральный компонент патогенеза шизофрении.

У больных шизофренией редко отмечается сывороточная болезнь при введении чужеродного белка. Влияние психотропных препаратов на иммунные и аллергические реакции изучал В. В. Квирикадзе (1969), сопоставляя экспериментальные данные с клиникой психических заболеваний. В качестве антигенов им использовались брюшнотифозная вакцина и столбнячный токсин. Целью исследования было изучение эффективности влияния аминазина, резерпина, стелазина и других психотропных препаратов на иммуноаллергическую реактивность. Автор приходит к выводу, что эффект действия препаратов на изучаемые показатели реактивности зависит от их фармакологических свойств, дозы, схемы введения, исходного функционального состояния центральной нервной системы. В частности, аминазин и средняя доза стелазина на фоне введения кофеина вначале угнетают, а в дальнейшем стимулируют иммунологические показатели.

Следует отметить, что клиническое улучшение, а ино-

гда казалось бы практическое выздоровление возможно на фоне прогностически неблагоприятных пролонгированных нейроиммунных реакций. Между тем многочисленные исследования (С. Ф. Семенов, 1963, 1969; В. С. Глебов, 1966; Л. А. Стукалова, 1968; С. Ф. Семенов, В. С. Глебов, 1969; И. С. Савина, 1969; М. В. Микололайский, 1972—1981, и др.) показывают, что в этих случаях ремиссии оказываются, как правило, нестойкими, достоверно чаще по сравнению с серонегативными случаями возникают рецидивы и обострения заболевания. Поскольку, как правило, нейроиммунные реакции не исследуются, а следовательно, и не учитываются, результаты поддерживающей терапии в индивидуальных программах социальной реабилитации оказываются не вполне адекватными.

Для дальнейшего изучения разработок иммуотропного влияния нейротропных препаратов представляет интерес неоднородность реакции на лечение психотропными препаратами различных компонентов иммунологической системы. Так, аминазин, по данным В. С. Глебова (1968), существенно не влияет на частоту обнаружения антигенов мозга и противомозговых антител. Однако при длительном применении аминазин так же, как инсулин, в шоковых дозах оказывает некоторое угнетающее влияние на титр противомозговых антител. На основании обследования 248 больных шизофренией, 200 здоровых В. С. Глебов считает, что наличие противомозговых антител при первом приступе периодической шизофрении соответствует хорошим терапевтическим ремиссиям, в то время как при повторных приступах и при непрерывнотекущих формах шизофрении наличие антител к мозговым антигенам соответствует менее полноценным терапевтическим ремиссиям.

Имеет значение также направленность антител, которая может изменяться под влиянием психотропной терапии. Так, терапевтическая ремиссия при наличии антител к гетерологичным антигенам мозга практически благоприятнее, чем ремиссии при наличии антител к гомологичным антигенам мозга. Наличие в сыворотке крови больных антител по отношению к гомо- и гетерологичному мозгу соответствует ремиссиям наиболее низкого качества.

При периодической шизофрении, возникающей у женщин после родов, по данным Е. К. Пашутовой (1975), эффективность терапии зависит также от преодоления

инертности иммунологических сдвигов. Так, существенная задержка антителообразования при выраженных явлениях нейросенсибилизации в дебюте психоза прогностически неблагоприятна, что подтверждают данные В. С. Глебова. Но также неблагоприятна прогностически пролонгация антителообразования при приступообразно-прогредиентной шизофрении (Е. К. Пашутова, 1975; С. Ф. Семенов, Е. К. Пашутова, 1977).

М. В. Миколайский (1972) детально изучил влияние трифтазина на клинико-иммунологические показатели неблагоприятно текущей параноидной шизофрении. Из 93 обследованных больных терапевтический эффект был достигнут у 25. В этих случаях, как правило, применялись большие дозы трифтазина.

Улучшение клинической картины заболевания сопровождалось понижением содержания или полным исчезновением антигенов мозга в спинномозговой жидкости и в крови, а также повышением частоты выявления противомозговых антител в сыворотке крови. Появление противомозговых антител и повышение их титра в период лечения трифтазином, сопровождающееся исчезновением мозговых аутоантигенов из спинномозговой жидкости и сыворотки крови в период формирования ремиссии, по мнению автора, можно рассматривать как проявление защитного действия, направленного на урегулирование гомеостаза путем нейтрализации продуктов деструкции мозговой ткани в биологических средах. Однако кратковременность этого эффекта, по-видимому, связана с накоплением противомозговых антител и их повреждающим действием в этот период на ткани собственного мозга.

Таким образом, на поздних этапах неблагоприятно текущей шизофрении наблюдается циклический аутоиммунный процесс — мозговые антигены — противомозговые антитела — по типу прочного круга. Терапевтический эффект трифтазина, очевидно, связан с его влиянием на нейрофизиологические процессы в центральной нервной системе и опосредованным действием на иммунологические сдвиги (М. В. Миколайский, 1972).

Определенные изменения под влиянием психотропных препаратов и разгрузочной терапии происходят и в системе неспецифического иммунитета. Так, С. А. Казмина (1972) обследовала 200 чел., которым проводилась эта терапия, из них 107 больных шизофренией и 93 донора (контрольная группа). У 61 больного наблюдалось

непрерывное течение шизофрении, у 30 — приступообразно прогрессивное, у 16 — периодическое. Ведущими психопатологическими проявлениями были бредовые синдромы (у 57 больных), а также состояние кататонического ступора и субступора. При исследовании исходного фона пропердина и комплемента у больных шизофренией установлено достоверное их снижение. Среднее значение уровня пропердина ( $31,0 \pm 2,31$  усл. ед.) при всех типах течения шизофрении было достоверно ниже ( $P < 0,01$ ), чем у практически здоровых ( $56,7 \pm 1,2$  усл. ед.). Третий компонент пропердиновой системы — магний крови — оставался у больных шизофренией в пределах нормы ( $2,6 \pm 0,1$ ). В состоянии терапевтической ремиссии отмечалось значительное возрастание содержания пропердина и комплемента.

Нормализация показателей неспецифической реактивности в состоянии ремиссии при шизофрении отмечалась также другими авторами (Г. П. Плессо, 1951; И. Г. Равкин, 1963; Я. И. Чехович, Г. М. Курапова, 1968, и др.).

В соответствии с данными О. В. Кудинова, Ю. А. Ильинского и других наблюдался диссоциированный характер изменений различных показателей реактивности. Так, например, при снижении содержания пропердина уровень комплемента мог оставаться в пределах нормы, и наоборот. Вместе с тем С. А. Казьмина обнаружила, что показатели состояния пропердиновой системы и нейроиммунных процессов противоположны и зависят от клинических проявлений заболевания. Так, в период острых психотических проявлений снижение уровня пропердина сочетается с активацией аутоиммунных процессов, в то время как при клинической ремиссии снижение частоты аутоиммунных процессов сопровождается нормализацией этих показателей.

Эти и другие наблюдения, устанавливающие корреляции естественного иммунитета и аутоиммунных процессов с клиническими проявлениями шизофрении, позволяют предполагать включение в болезненный процесс различных, регулирующих гомеостаз анатомо-физиологических систем головного мозга или разную интенсивность поражения (С. Ф. Семенов, Н. Н. Попова, В. С. Глебов, А. П. Чуприков, Л. А. Стукалова, С. А. Казьмина и др.). Изучение иммунобиологических сдвигов может служить важным вспомогательным методом прогнози-

рования и оценки эффективности терапии психических заболеваний.

В связи с тем, что снижение уровня неспецифической реактивности, по данным исследования пропердиновой системы, составляет, видимо, одно из условий, способствующих развитию аутоиммунных реакций, С. А. Казьмина ставит вопрос о применении в психиатрии некоторых полисахаридов, стимулирующих иммунологическую реактивность организма. Она указывает также на то, что полисахариды повышают бактерицидность крови, титр лизоцима, комплемента, фагоцитарную активность лейкоцитов (З. Ф. Ермольева, 1968; Г. Е. Вайсберг, А. И. Брауде, 1968, и др.).

Не без успеха применяется в клинической практике полисахарид зимозан, содержащийся в оболочках дрожжевых клеток (З. А. Андреева, В. Д. Никитина, 1960; В. М. Брамберг, 1971; Г. И. Энинья, Н. Г. Рачева, И. П. Узулина, 1983, и др.). В. А. Ежкова (1971) ввела в психиатрическую практику еще один бактериальный полисахарид — продигиозан.

По данным Л. А. Стукаловой (1974), активность иммунопатологических процессов под влиянием лечения аминазином, трифтазином и галоперидолом снижается, причем частота обнаружения и концентрация антител к разным морфологическим образованиям головного мозга неодинакова. Так, к белковым антигенам лобной и теменно-височной коры частота выявления антител под влиянием этих препаратов уменьшилась более чем в 2 раза, а к белковым антигенам зрительного бугра — лишь в 1,2 раза. Однако, несмотря на поддерживающую терапию нейролептическими препаратами, концентрация антител вновь увеличивалась почти у 70% больных в течение 5—12 мес и возникла необходимость повторной их госпитализации, что соответствует наблюдениям С. Ф. Семенова, М. В. Миколайского и др. Л. А. Стукалова (1974) предполагает, что аминазин, трифтазин, галоперидол не оказывают существенного влияния непосредственно на продукцию противомозговых антител. Нейролептические препараты воздействуют на патохимическое звено иммунологического процесса, в связи с чем ослабевает повреждающее нервную ткань действие реакции антиген—антитело и не образуется новых мозговых антигенов. Ослабление антигенного стимула ведет к уменьшению частоты выявления и концентрации противомозговых антител в сыворотке крови у больных.

М. Н. Красильникова (1976—1980), изучая антистрептолизин-О и С-реактивный белок в спинномозговой жидкости и в сыворотке крови на разных этапах течения некоторых психических заболеваний, обследовала 1442 больных, из них у 211 была шизофрения. Автор отметила достоверное накопление С-реактивного белка через 1 мес после лечения аминазином, тогда как к концу 2-го и на 3-м месяце лечения реакция на С-реактивный белок как в крови, так и в ликворе становилась отрицательной либо концентрация его значительно снижалась, несмотря на продолжающийся прием препарата. Накопление С-реактивного белка в спинномозговой жидкости сочеталось с ухудшением психического состояния, в то время как исчезновение С-реактивного белка отмечалось при клиническом улучшении.

Объясняя эти наблюдения, автор приводит литературные данные о связи С-реактивного белка с деструктивными процессами в центральной нервной системе, которые могут быть обусловлены действием аминазина на нервные клетки, вызывая изменения в структуре нейронов (Н. Н. Попова, 1966). Кроме того, М. М. Александрова, Ю. Я. Гейнисман (1963) в экспериментах обнаружили вызываемые этим препаратом дистрофические процессы в нейронах, которые могут стать, согласно А. П. Соколовой-Левкович (1967), необратимыми в связи с повреждающим действием аминазина на нейроглию. Позже наступает некоторая адаптация нервных клеток к препарату и выраженность дистрофических изменений ослабевает, в связи с чем на 3-м месяце лечения содержание С-реактивного белка в ликворе снижается. Накопление С-реактивного белка под влиянием галоперидола было менее выраженным.

Все это указывает на возможность влияния некоторых психотропных препаратов на нейровммунные процессы на уровне как антигенообразования в тканях головного мозга, так и иммунного ответа на возникающую в связи с действием препарата нейросенсибилизацию.

По-видимому, отмечаемые многими клиницистами частые обострения психоза, возникающие на начальных этапах терапии психотропными препаратами, обусловлены активизацией иммуноаллергических процессов в условиях внедрения в организм добавочных чужеродных ингредиентов, которые включаются в процессы патогенеза и видоизменяют его проявления. В. И. Кузнецова



представила немало гистоморфологических данных, свидетельствующих о большей частоте и тяжести изменений в центральной нервной системе у больных шизофренией с введением в терапию психотропных препаратов. Она описывает летальные исходы аллергического и токсико-аллергического генеза.

Резюмируя причины и далеко не полный анализ иммунологического действия психотропных препаратов и опираясь на другие материалы данной монографии, мы можем прийти к заключению, что нейролептики наряду с психотропным обладают и иммуотропным действием. Есть основания полагать, что иммуотропное действие психотропных препаратов осуществляется по разным путям, из которых главным, видимо, является восстановление механизмов нейрорегуляции аутоиммунных процессов и иммунобиологической реактивности в рамках физиологической нормы реакций.

#### **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ**

Резистентность — понятие, которое, по-видимому, заимствовано из технической литературы, где оно соответствует понятию прочности. Резистентность, как отмечает Н. Н. Сиротинин (1981), рассматривается так же, как устойчивость, хотя в технике устойчивость объекта трактуется и как свойство автоматически восстанавливать свое установившееся состояние после внезапного его нарушения. В иммунологии и микробиологии понятие резистентности обычно идентично понятию невосприимчивости и применяется как синоним иммунитета. В настоящее время понятие резистентности охватывает более широкий круг сопротивляемости, чем иммунитет, и соответствует взглядам И. И. Мечникова, который связывал невосприимчивость с кожными покровами, слизистыми оболочками, аутоомией, выделением микробов из организма. Г. Селье (1961) рассматривал резистентность к действию различных стрессов. Проявления резистентности обусловлены многими факторами как биологических, так и нейрофизиологических и психических уровней в деятельности человека.

Различая формы резистентности и реактивности, Н. Н. Сиротинин подчеркивает, что формы резистентности были установлены на основании изучения иммунитета. Естественный иммунитет (резистентность) проявляется

в виде абсолютной и относительной (возникающей лишь при определенных условиях) невосприимчивости. Резистентность может проявляться в первичной, наследственной форме и вторичной, приобретенной или измененной. Резистентность может быть неспецифической, относящейся к многим воздействиям, и специфической, относящейся к действию одного агента. Она проявляется в форме общей (устойчивость всего организма) и местной, в определенных участках тела, к различным воздействиям. Реактивность бывает повышенной (гиперергия), пониженной (гиперергия) и извращенной (дизергия).

Н. Н. Сиротинин убедительно показывает, что изменяется реактивность и резистентность как форма ее проявления в фило- и онтогенезе. Все эти теоретические положения имеют большое значение для терапевтической практики, так как реактивность изменяется также под влиянием терапии нервно-психических заболеваний, проявляясь не только в процессах выздоровления, но также в формировании той или другой формы резистентности к лекарственным препаратам.

Резистентность тесно связана с извращенной реактивностью к лекарственным препаратам. Данные анамнеза показывают, что предрасположенность к аллергическим реакциям на лекарственные препараты, склонность к аллергическим реакциям в прошлом может возникать на определенные пищевые продукты, прививки, лекарственные препараты. Она может обнаруживаться в форме различных аллергических заболеваний — бронхиальной астмы, крапивницы, заболевания печени и других внутренних органов, ревматизма, тонзиллита, инфекционных заболеваний с компонентом аутоаллергии. Все эти явления — и аллергические реакции, и заболевания, — предрасполагают к извращенной реакции на лекарственные препараты.

Память организма на перенесенные в прошлом заболевания в значительной мере обусловлена иммунокомпетентной системой. В психопатологической картине выступает или усиливается налет экзогенного типа реакции. Так, у больных шизофренией, злоупотреблявших алкоголем, усиливаются галлюцинаторные явления, в частности, зрительные галлюцинации, в некоторых случаях возникают делириозные синдромы или явления оглушенности. У больных эпилепсией, по наблюдениям М. Я. Вайнтрауба (1970), в период развития лекарственных аллергических реакций усиливаются парафренические колебания,

депрессивные и субдепрессивные состояния, тревога и страх за свое здоровье. Несколько позже (через 5—7 дней) на первый план выступают астенический синдром, дисфории, припадки учащаются.

Важным признаком аллергического состояния являются симптомы соматоневрологического неблагополучия. У больных шизофренией и эпилепсией отмечаются субфебрилитет, сосудисто-вегетативные и гуморальные сдвиги, характерные для аллергии.

При лечении эпилепсии резистентность к противосудорожным препаратам, а при лечении шизофрении — нейролептикам, видимо, нередко обусловлена иммунологическими процессами (С. Ф. Семенов, К. Н. Назаров, А. П. Чуприков, 1973). Необходимо подчеркнуть прежде всего важный для клинической практики факт — отсутствие эффективности терапии или ее отрицательное влияние на состояние больных требует поисков иммунных механизмов, изменяющих реактивность организма к тем или другим препаратам. Лекарственные средства, вызывающие у больного аллергию, должны исключаться из терапии и заменяться другими препаратами. При этом отмечено, что аллергическая реакция по отношению к препарату снижает его терапевтическую эффективность или вызывает ухудшение состояния больного. Однако нередко для выявления аллергена необходимо проводить специальные иммунологические исследования, которые в совокупности с клиническими наблюдениями позволяют выявить иммуноаллергические реакции на лекарственные препараты. Для этих целей необходимо учитывать преморбидные особенности, этиологию и течение заболевания, сопутствующие заболевания.

Особенно трудны для распознавания лекарственной резистентности заболевания, при которых иммуноаллергические реакции составляют существенное звено патогенеза и могут скрывать патогенное влияние фармакотерапии. При решении этих вопросов необходимо учитывать многие факторы.

Большую роль, видимо, играет изменение соотношений разных видов иммунобиологической реактивности, способствующих ингибции аутоиммунных процессов. К ним относятся повышение роли неспецифической иммунобиологической реактивности, снижение которой у больных способствует возникновению органоспецифических аутоиммунных реакций, а также ограничение сопряженных с аутоиммунными процессами биохимических, в том

числе нейрогистохимических сдвигов, предрасполагающих к аутоагрессивной направленности иммунитета и индуцирующих аутоиммунные факторы патогенеза психических заболеваний.

Преодоление резистентности ведет к снижению остроты психотических переживаний и вместе с тем к угасанию аутоиммунных процессов. Отсутствие сдвигов в тех или других параметрах аутоиммунных процессов прогностически оказалось неблагоприятным признаком.

Аналогичные данные были получены в отношении антитимических антител (Т. П. Мазина, В. П. Михайлова, 1977). Исходя из установленного факта, свидетельствующего о высокой антитимической активности сыворотки крови у больных шизофренией, связанных с присутствием антитимических антител И. В. Домашнева и соавт. (1981) на основе обследования 16 больных шизофренией с синдромом Кандинского—Клерамбо показали, что у больных, резистентных к терапии хлорпромазином, как в клиническом, так и иммунологическом отношении отмечалось отсутствие каких-либо сдвигов. Титры антитимических антител, несмотря на очень высокие показатели концентрации лекарства в крови, оставались без изменений. Наиболее благоприятное течение шизофрении наблюдалось в группе больных, у которых сразу же после начала терапии происходило снижение титра антитимических антител сыворотки, четко коррелировавшее с изменениями концентрации лекарства в крови этих больных. Всех больных этой группы выписали из клиники в состоянии глубокой ремиссии и с полностью восстановленной трудоспособностью.

Итак, высокие показатели противомозговых антител, клеточной нейросенсибилизации, не изменяющиеся в процессе лечения, свидетельствуют о прогрессивности нервно-психического заболевания, его неблагоприятном прогнозе и резистентности к проводимой терапии.

Установлено индивидуальное различие между концентрацией препарата в крови и его лечебным эффектом (Burrell, 1975; Cooper et al., 1975, и др.). Например, при суточной дозе 300 мг хлорпромазина его концентрация в крови может различаться в двенадцать раз (Rivega-Calimlin et al., 1976; Garvel, 1977).

Установлен закон средней концентрации (Lander, Suggu, 1971, и др.). Максимальный терапевтический эффект от хлорпромазина достигается при концентрации его в крови от 150 до 400 мг. То же выявлено, при при-

менении некоторых антидепрессантов и т. д. При этом отмечено, что концентрация психотропных веществ в эритроцитах периферической крови более тесно связана с их лечебным действием, чем с их концентрацией в плазме крови.

Наконец, препарат эффективен в тех случаях, когда его концентрация в крови удерживается на постоянном уровне, тогда как резкие подъемы и падения вызывают, как правило, наиболее выраженные осложнения. Но вместе с тем эффективность психотропной терапии зависит от многих других факторов, в частности, от спонтанной динамики болезни, индивидуальных особенностей метаболизма, активности энзимов, принимающих участие в метаболизме препаратов, взаимодействии препаратов с другими веществами (в том числе и с пищевыми и т. д.).

Иногда психоактивным является не столько сам препарат, сколько его метаболиты, динамика которых может не совпадать с динамикой исходного препарата. Наряду с этим некоторые продукты биотрансформации обладают иной психотропной активностью, чем исходный препарат. Например, промазин и тиоридазин — нейролептические препараты — могут превращаться в организме в нормпромазин и нортиоридазин, которые оказывают довольно выраженное антидепрессивное действие (Ю. М. Саарма, 1979).

Важным аспектом нейросоматических звеньев патогенеза является мозаичный характер действия психотропных препаратов на различные элементы в системе нейроиммунобиологических реакций. В частности, на первый план преимущественно выступает подавление антител к гомологичным антигенам мозга. В первую очередь, как правило, в преморбиде мобилизуются менее специфические для человеческого мозга гетерологичные антигены, присутствующие также в тканях головного мозга животных (крысы), а в условиях ремиссии — специфические для человека антигены головного мозга и соответствующие им антитела.

Нейролептики выступают как лекарственные препараты глобального действия, в котором прямое влияние на центральную нервную систему сочетается с действием на иммунобиологическую реактивность и гомеостаз в целом.

Исследования влияния психотропных средств и ноотропов на нейроиммунные сдвиги при психических расстройствах у детей и подростков, протекающих в форме

различных вариантов задержек психического развития, весьма немногочисленны. М. Г. Рейдибойм (1977) показал, что у детей с различными задержками психического развития (в экспериментальных классах) с высокой частотой обнаруживались антитела к мозговым антигенам, в то время как у этих детей после обучения в специальных лесных санаториях наряду с улучшением психического состояния частота выявления противомозговых антител значительно снижалась.

Клинико-иммунологические исследования детей с олигофренией легкой степени и задержками психического развития обнаружили, что под влиянием терапии ноотропами и транквилизаторами в условиях обучения, пребывания в стационаре и санации при соматических заболеваниях (гепатит, тонзиллит, кариес зубов и др.) происходит восстановление нарушенных соотношений и количественного содержания основных классов иммуноглобулинов (С. Ф. Семенов, Н. С. Сазонова, Р. Д. Коган, 1983).

Ноотропы, препараты метаболического действия, оказывают терапевтическое влияние на психическое состояние детей, страдающих задержками психического развития и олигофренией легкой степени (Г. Я. Авруцкий, И. Г. Авруцкая и др., 1981—1982). Вместе с тем эти препараты в ряде случаев улучшают иммунограмму, что подтверждает определенное значение нейроиммунных реакций в патогенезе психических заболеваний и в терапевтическом эффекте ноотропов (Р. Д. Коган, Н. П. Могилина, Л. А. Ермолина и др.).

#### **ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ЛИМФОЦИТАРНУЮ СИСТЕМУ**

Для терапии заболеваний, патогенез которых связан с аутоиммунными процессами, особый интерес представляют методы непосредственного воздействия на лимфоидную систему. Исходя из принятой в настоящее время инфекционно-аутоиммунной гипотезы этиологии и патогенеза рассеянного склероза, многие авторы предпринимают попытки лечения таких больных путем применения иммунорегуляторов, в том числе тимозина, путем операции тимэктомии или рентгенооблучения вилочковой железы, учитывая ее роль в иммунных реакциях и в формировании агрессивных «запретных клонов» лимфоцитов. У этих больных предполагается гиперплазия вилочковой



железы, о чем косвенно свидетельствуют гистопатология удаленных тканей тимуса и положительное влияние тимэктомии на проявление и течение болезни.

Так, Б. Т. Агте, Е. А. Багрий, С. К. Евтушенко (1981) в целях иммунодепрессии рекомендовали тимэктомию 33 больным с непрерывно прогрессирующей, терапевтически резистентной формой рассеянного склероза. При пневмомедиастинографии у большинства больных было отмечено увеличение тимуса. Через 1—1,5 нед после операции наблюдалось некоторое улучшение, а через 1—2 мес — четкое улучшение моторики, особенно нарушенной координации движений. Однако от 6 мес до 2 лет часто наступал рецидив заболевания.

Рентгенооблучение вилочковой железы вызывало значительное уменьшение атаксических нарушений. Аналогичное действие вызывала комплексная терапия, которая включала повторные трехнедельные курсы иммунодепрессоров (преднизолон, 6-МКП или азатиоприн) в сочетании с витаминами, прозерином, АТФ, унитиолом и др. При наличии повышенного показателя повреждения лейкоцитов иммунодепрессивная терапия снижала активность клеточного иммунитета (Т-системы лимфоцитов), что, однако, не свидетельствовало о благоприятном течении заболевания. Кроме того, у многих больных наблюдалось и общее снижение реактивности (снижение уровня комплемента и понижение активности фосфата в крови). В связи с этим стали применять наряду с иммуносупрессорами иммуностимуляторы — аутогемотерапию, анаболические гормоны, витамины. Авторы положительно оценивают их терапевтический эффект.

А. М. Вейн и соавт. (1974) с помощью пневмомедиастинографии у 10 из 29 больных рассеянным склерозом обнаружили увеличенную тень вилочковой железы. Гиперплазию тимуса, удаленного у больных рассеянным склерозом, отмечали также Т. В. Матвеева (1974), Ю. Г. Закусов, Б. Л. Еляшевич (1974) и др.

У больных, наблюдавшихся А. М. Вейном и соавт., была удалена вилочковая железа. В первые месяцы после операции отмечались смягчение атаксических нарушений и уменьшение расстройств глубокой и вибрационной чувствительности. Пирамидная симптоматика оставалась стойкой. Было выявлено также уменьшение экзacerbаций процесса после операции по сравнению с таким же периодом у неоперированных. По мнению авторов, после тимэктомии течение болезни становилось

более благоприятным. Морфологическое изучение удаленных на операции вилочковых желез показало, что у большинства больных наблюдались гиперплазия и другие признаки гиперактивности тимуса. Авторы полагают, что иммуноглобулины из тимуса пенетрируют в центральную нервную систему. Кроме того, активная вилочковая железа подавляет функции ряда эндокринных желез, имеющих противоаллергическую направленность (надпочечники, щитовидная и половые железы), деятельность которых при рассеянном склерозе ослаблена (А. А. Войткевич и др., 1972; П. П. Высоцкая, 1974, и др.).

Г. А. Акимов, В. И. Головкин, Р. К. Шамрей (1983), исследуя состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных рассеянным склерозом, считают, что при его лечении целесообразно использовать средства, быстро (тималин) и медленно (левамизол) восстанавливающие функцию тимусзависимого иммунитета.

В. В. Клименко отметил у больных рассеянным склерозом угнетение неспецифической иммунологической реактивности. Так, в период обострения отмечено значительное снижение активности лизоцима до  $27 \pm 1,2$ , снижение содержания церулоплазмينا до  $18 \pm 1,1$  и титра комплемента до 55 гемолитических единиц по 100% гемолизу. Эти показатели приближаются к норме в состоянии ремиссии, наступающей в результате комплексной терапии (глюкоза, витамины группы В, никотиновая кислота, ретаболил, прозерин и т. д.).

В. С. Лобзин и В. П. Головкина (1983) на основании лечения 38 больных рассеянным склерозом рекомендуют локальное иммунодепрессивное воздействие на тимус как способ избирательного подавления Т-системы иммунитета. Суть метода заключается в чередовании загрузочных тимусных новокаин-гидрокортизоновых блокад с ультраэлектрофорезом эмульсии гидрокортизона на область расположения тимуса в переднем средостении. В результате снижается содержание Т-лимфоцитов периферической крови при отсутствии изменений количества В-лимфоцитов и тенденции к увеличению естественных факторов иммунитета. Клинически отмечалось улучшение состояния больных: в конце курса лечения увеличивалась сила паретичных конечностей, уменьшались тонус мышц конечностей и высота рефлексов и др. Авторы предлагают лечение больных с тяжелым течением рассеянного склероза большими дозами кортикостероидов

с паузами в 2 дня, что приводит к регрессу спастичности, мозжечковых нарушений и т. д.

Почти все авторы, применявшие те или иные методы лечения рассеянного склероза, достигали определенного терапевтического эффекта, однако в большинстве случаев он был временным.

Вместе с тем важно подчеркнуть, что улучшение симптомов рассеянного склероза коррелировало с восстановлением гомеостаза по данным иммунобиологических исследований. Это свидетельствует о правомерности дальнейших поисков биологической терапии, направленной на нормализацию иммунобиологических сдвигов, и вместе с тем о важности иммунологического контроля эффективности терапии и течения заболевания. Больные с установившейся ремиссией с восстановленной иммунобиологической реактивностью уже не нуждаются в применении таких иммуносупрессивных препаратов, как преднизолон, циклофосфан, антилимфоцитарный глобулин, которые показаны лишь при обострении. К этим выводам, основанным на изучении клиники и иммунологических сдвигов у 1230 больных рассеянным склерозом, пришли О. Г. Коган и соавт. (1981, 1983).

Все приведенные наблюдения и данные многих других авторов, основанные на клинико-иммунологических наблюдениях, а также гистоиммунологических и гистоморфологических исследованиях тимуса и костного мозга у больных рассеянным склерозом, приводят к важному выводу, который имеет значение для иммуотропной терапии не только рассеянного склероза, но и многих других нервно-психических заболеваний, протекающих с нейроаутоиммунными реакциями. Необходимо динамическое параллельное исследование клинико-биологических показателей заболевания для выяснения их единства и взаимозависимости. Уже многие исследования, выполненные при соблюдении этого требования, показали, что терапия иммунорегуляторами должна проводиться с учетом фазы, стадии болезненного процесса и его остроты (В. В. Руцкий, 1974; Д. А. Марков, А. Л. Леонович, 1976; О. Г. Коган, и др., 1981; Г. В. Абрамчик, 1981, 1983; И. Н. Дьякова, Т. В. Матвеева, 1981, 1983; Б. С. Агте и др., 1981; Х. Г. Ходос и др., 1983; З. А. Тимошникович и др., 1983, и др.).

Спорный вопрос о преимущественном применении стимуляторов или ингибиторов деятельности вилочковой железы может решаться на основе принципа динамиче-

ского подхода и понимания клиники и патогенеза рассеянного склероза и на основе разработки комплексных методов терапии, в которой важно предусмотреть также сочетанное применение стимуляторов и ингибиторов иммунобиологических процессов с учетом дивергентных отношений неспецифических и органоспецифических иммунобиологических реакций. По-видимому, в какой-то степени этим требованиям отвечает антилимфоцитарный глобулин, который назначался при лечении рассеянного склероза и аллергического энцефаломиелимита. В настоящее время сделаны попытки применения этого препарата также у больных шизофренией.

**Антилимфоцитарная сыворотка.** Применение активных иммунорегуляторов опирается на два источника: данные экспериментальных исследований на животных и клинико-лабораторные исследования. Гипериммунная антилимфоцитарная сыворотка (АЛГ) против клеток тканей и органов человека находит в клинике широкое применение как в хирургической практике при пересадке органов и тканей, так и при лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний и болезней, связанных с аутоиммунными процессами — при ревматоидном артрите, рецидивирующем ревмокардите, системной волчанке, рассеянном склерозе, гломерулонефрите и др.

Однако до сих пор нет единого мнения ни о механизмах действия АЛГ, ни твердого мнения о ее терапевтической ценности. Отмечается также ряд трудностей, связанных с проведением АЛГ-терапии (возможны анафилактические реакции).

Вместе с тем многие исследователи отмечают, что при лечении больных с рассеянным склерозом можно достигнуть ремиссии от 6 мес до 3 лет тогда, когда длительное время никакие другие терапевтические меры не давали эффекта. Кроме того, в опытах на животных показано, что подавление иммунитета АЛГ не сопровождается снижением чувствительности к бактериальным антигенам (С. Р. Пихлмаир, 1967; Н. А. Краскина и др. 1972).

Разные авторы различно оценивают онкогенное действие сыворотки. Краткий обзор литературы по этим вопросам дан С. Ф. Семеновым и соавт. и В. А. Корневской (1975). На международных конференциях в Лионе (1969) и Бад-Содене (1972), посвященных вопросам АЛГ-терапии, большинство исследователей высказалось за необходимость продолжения применения АЛГ в кли-

нике при пересадке органов и тканей и аутоиммунных заболеваниях.

Биологический эффект антилимфоцитарной сыворотки в первую очередь должен быть связан с действием антител на тимус и Т-зависимые лимфоциты. Важнейшим выводом из экспериментальных исследований, по данным В. Ф. Чеботарева, является положение о том, что антитимозинные антитела влияют на проявления клеточного иммунитета в зависимости от функциональной активности тимуса. В случае нормального его функционирования антитимозинные иммуноглобулины угнетают проявления клеточного иммунитета. Вместе с тем установлено, что при введении тимозина возникают фазовые изменения антителообразования, в результате которых лимфоидная система избирательно переключается на развитие либо клеточного, либо гуморального иммунитета. Характер этого процесса может зависеть от способа введения тимозина, а также времени, прошедшего после иммунизации и инъекции гормона.

Относительно терапевтического значения тимозина нет единого мнения. Одни авторы (Gershwin et al., 1976) считают, что тимозин практически не играет роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний и не может быть использован для их лечения. Другие полагают, что тимозин угнетает образование антител (Talal, 1977). Гуморальные факторы тимуса уменьшают количество аутореактивных Т-клеток.

В. Ф. Чеботарев отмечает возможность избирательного воздействия на аутоиммунные и собственно иммунные процессы гормонов тимуса. В связи с этим автор высказывает предположение, что тимозин может быть использован для лечения аутоиммунных заболеваний. Очень важно учитывать, что гормоны тимуса тесно связаны с функциями гипоталамуса, гипофиза, коры надпочечников. На этом основании автор предлагает применять тимозин с ингибитором коры надпочечников — хлодитаном при заболеваниях или состояниях, связанных с угнетением иммуногенеза, в первую очередь тех его проявлений, которые обусловлены функцией Т-клеток. Т-лимфоцит — это общая мишень для гормонов-антагонистов: тимозина и глюкокортикоидов. Уменьшение концентрации одного из них увеличивает чувствительность лимфоцитов к действию гормонов-антагонистов. При этом в условиях нарушенного гомеостаза тимозин оказывает неодинаковое действие на некоторые показа-

тели в зависимости от исходного уровня. Такой эффект автор называет регулирующим.

В работах других авторов показана высокая избирательность лимфотоксического действия антилимфоцитарной сыворотки — АЛС (Р. В. Петров и др., 1981). Иное действие оказывает меркаптопурин и имуран.

Новый свет на возможное нейротропное действие антилимфоцитарной сыворотки проливает обнаружение идентичных или очень сходных детерминант между антигенами головного мозга и тимуса человека и животных (Г. А. Белокрылов и др., 1976, 1980; И. В. Домашнева, Г. И. Коляскина, 1977; Muzina, Kuchnig, 1976, и др.).

Возможно, что антитимоцитарные антитела в определенных условиях играют роль десенсибилизаторов, связывая и нейтрализуя антигены тимуса и головного мозга. Grabar (1975) полагает, что клетки, образующие антитела, входят в состав физиологической системы, регулирующей метаболические процессы в организме. Появление антител является нормальным процессом. Существует контролирующая система, которая ограничивает их количество.

Мы впервые применили антилимфоцитарную сыворотку у больных шизофренией с затяжным, неблагоприятным течением (С. Ф. Семенов и др., 1975). Наряду с приведенными выше теоретическими экспериментальными и клиническими наблюдениями, мы исходили из того, что у больных шизофренией отчетливо проявляется аутоиммунное звено патогенеза.

Для изучения действия антилимфоцитарной сыворотки нами были обследованы 15 больных шизофренией, длительно болеющих и резистентных к психотропным препаратам. Перед назначением АЛГ всем больным постепенно отменяли лечение психотропными препаратами. Каких-либо изменений в их состоянии не отмечалось. Через 3 дня после полной отмены предыдущего лечения проводили первое введение АЛГ по методу Безредко и затем по 0,5 мл внутримышечно с интервалом в 1 день в течение 1—2 мес. Дополнительно применяли преднизолон в дозе 10 мг в сутки. Применяли АЛГ серии 6 и 105 производства ВНИИВиС им. П. И. Мечникова.

Обращает внимание довольно высокая эффективность терапии, в результате которой, несмотря на постепенную предварительную отмену психотропных препаратов, наступило улучшение у 12 из 15 больных



(у 10 ремиссия типа С, у 2—Д). При этом до лечения у 10 больных были определены интенсивные показатели нейроаутоиммунных реакций, которые не обнаруживались или выявлялись в сниженных титрах уже на 10—14-й день применения антилимфоцитарной сыворотки. Именно в эти дни наступал перелом в течении болезни.

Такой эффект может показаться парадоксальным, поскольку известно, что применение антисыворотки, содержащей антитела к мозговым тканям, по данным ряда авторов, также было эффективно у больных шизофренией. Однако в том и другом случае имеется общий радикал, в частности лошадиная сыворотка, белки которой обладают неспецифическим раздражающим действием. Косвенно на роль этих неспецифических в иммунном отношении ингредиентов препарата указывает состояние обострения, наблюдающееся у всех больных и выражающееся в нарастании психопатологических симптомов, а также в появлении аффективного возбуждения в форме тревоги и страха, эйфории, не выступающих в клинической картине до иммунотерапии. Подобного ярко выраженного обострения психоза и видоизменения его психопатологической структуры мы не наблюдали при применении других иммуноактивных препаратов.

Вместе с тем в период обострения появлялись выраженные гуморальные сдвиги в форме лимфопении (снижение до 25—50% по сравнению с исходным уровнем), лейкоцитоза, повышения СОЭ, а также гипертермия, артериальная гипотензия, гипергидроз, выявлялись антитела к сывороточным глобулинам. Все эти сдвиги нормализовались по окончании курса АЛГ в течение 1—2 мес. У всех больных в течение 12 мес наблюдалось полное подавление признаков нейроиммунных реакций и вместе с тем улучшение психического состояния и снижение резистентности к психотропным препаратам.

Однако уровень комплемента сыворотки крови в течение всего периода обследования не изменялся. С помощью реакции Бойдена у некоторых больных обнаруживалось появление антител к белкам лошадиной сыворотки в титре 1 : 50—1 : 80. Таким образом, иммунодепрессант действует в качестве не только супрессора аутоиммунных реакций, но и иммуностимулятора неспецифических реакций, в частности к чужеродным белкам. Это обстоятельство, очевидно, нужно принять во внимание при оценке механизмов действия этих пре-

паратив. Нельзя исключить, что обострения психозов связаны в известной мере с временной активацией аутоинтоксикации, в частности, мозговыми антигенами, в результате иммунодепрессивного действия сыворотки. Дифференцированное воздействие на различные факторы иммунитета позволяет полагать, что в эффективности терапии определенную роль играет восстановление основных механизмов кооперации и взаимодействия Т- и В-лимфоцитарных систем, нарушения которых играют важную роль в аутоиммунных заболеваниях. У всех больных после курса лечения сывороткой чувствительность к психотропным препаратам повысилась; инфекционных и опухолевых заболеваний не наблюдалось.

**Азатиоприн (имуран).** Этот препарат широко применяется при гомотрансплантации органов и различных болезненных состояниях, связанных с аутоиммунными процессами — при красной волчанке, неспецифическом ревматоидном артрите, псориазе, хроническом гепатите и др. Препарат обладает выраженной цитотоксической, иммунодепрессивной активностью.

Предполагается два механизма его действия на иммунный ответ: путем подавления активно пролиферирующего клона иммунокомпетентных клеток и, следовательно, угнетения клеточного и гуморального иммунитета (Santor, Owans, 1961, Winkelstein, 1971, и др.) и путем элиминации специфических воспалительных продуктов (Perings et al., 1973). Есть данные, что препарат более активен в иммунных реакциях, протекающих с преобладанием клеточных компонентов, где его иммунодепрессивный эффект обусловлен блокадой системы нуклеотидов в лимфоцитах, участвующих в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (М. М. Крупко, В. Ф. Горбунов, И. В. Домашнева, 1977).

Таким образом, применение азатиоприна, направленное на уменьшение нейроаллергии, является патогенетически обоснованным. Этот препарат назначался нами и в целях борьбы с резистентностью к психотропным препаратам.

Были обследованы 26 больных, преимущественно с непрерывнопрогредиентным типом течения шизофренического процесса с давностью заболевания 5—10 лет и длительно (не менее 6 мес), но безуспешно лечившихся нейролептиками. У 18 больных наблюдался по-

лиморфный галлюцинаторно-параноидный синдром, у 4 — апато-абулический дефект, у 4 — простая вялотекущая форма с аффективными колебаниями. Всем больным был проведен одномесячный курс лечения азатиоприном в суточных дозах, рекомендуемых для лечения аутоиммунных заболеваний. В наших исследованиях суточная доза азатиоприна равнялась 1—1,5 мг препарата на 1 кг массы больного.

Для снижения резистентности к психотропным препаратам (С. Ф. Семенов и др., 1980) больным проделжали назначать средние дозы нейролентиков. В течение первых 10 дней у большинства больных отмечалось изменение монотонности в течении заболевания. Наблюдалось некоторое оживление психопатологической симптоматики, в аффективной сфере появлялась экзогенно-органическая окраска. Затем состояние больных настолько улучшалось, что 22 (84,7%) были выписаны домой в ремиссии С (по Серейскому), в то время как до применения азатиоприна подобное состояние отмечалось лишь у 6 (23,06%). Средний срок пребывания в стационаре также сократился. В прошлом при лечении одними нейролентиками он составлял 4 мес, а после лечения азатиоприном сократился до 3 мес (различия статистически достоверны при  $P < 0,95$ ).

Иммунограммы до назначения азатиоприна характеризовались высоким содержанием в сыворотке крови противомозговых антител и высоким уровнем нейросенсибилизации лимфоцитов. Оказались вовлеченными в аутоиммунный процесс также антигены мышечного аппарата и других органов и тканей, отмечалось повышение одного-трех классов основных иммуноглобулинов, значительно сниженной оказалась функциональная активность иммуноглобулинов. Уровень розеткообразующих клеток после применения азатиоприна оказался сниженным. В большей или меньшей степени нормализовались показатели Т- и В-лимфоцитов и уровень основных классов иммуноглобулинов. Каких-либо осложнений при лечении азатиоприном мы не наблюдали.

Таким образом, азатиоприн может быть рекомендован для повышения эффективности психотропной терапии при неблагоприятно текущих формах шизофрении, устойчивых по отношению к нейролентикам. Механизм положительного действия отражается как на психическом, так и на иммунобиологическом уровнях. Соответственно можно предполагать, что препарат оказывает

влияние как на иммунные процессы, так и на центральную нервную систему.

Клинический эффект положительно коррелировал с нормализацией показателей аутоиммунных процессов по данным изучения бласттрансформации лимфоцитов. Отмечалось также небольшое снижение уровня пропердина и лизоцима как естественных факторов антиинфекционной резистентности организма. Резко снизилось количество бета-лизинов, высокий уровень которого, согласно А. В. Журавлевой, свидетельствует об активации иммунных комплексов или об аутоаллергизации организма. Иммунодепрессанты в средних дозах положительно влияют на состояние клеточной сенсibilизации у больных параноидной шизофренией с непрерывным течением, повышают чувствительность к нейротропическим препаратам.

Сравнительное изучение влияния цитостатиков, то есть препаратов иммуносупрессивного действия, при различных эндогенных психозах представлено З. П. Гуревичем (1975). Автор применял циклофосфан у 43 больных, из них у 25 была ядерная шизофрения и у 18 — маниакально-депрессивный психоз. Предварительные исследования больных шизофренией с помощью кожно-аллергических реакций с мозговым антигеном, реакции связывания комплемента и непрямого метода иммунофлюоресценции с применением комплемента по Гольдвассу—Шепарду (антигеном являлся мозг крысы) подтвердили наличие аутоиммунного процесса. Были получены также данные о наличии нейрониммунных реакций при тяжелом течении маниакально-депрессивного психоза. В результате лечения иммунодепрессантом автор отметил терапевтический эффект и корреляцию между клиническими и иммунологическими показателями. При шизофрении ремиссии констатировались у больных, у которых применение иммунодепрессанта привело к преодолению сенсibilизации и снижению общей иммунологической реактивности. Наоборот, при маниакально-депрессивном психозе сокращение приступа болезни и удлинение ремиссии отмечалось чаще в случаях, где не наблюдалось резкого иммуноподавляющего действия циклофосфана. Автор предполагает, что иммунопатологический компонент при изученных психозах неоднороден. В этой связи он впервые ставит вопрос о том, что, по-видимому, необходимо дифференцированное

применение цитостатиков в зависимости от нозологической природы заболевания.

А. С. Верещагина (1983) произвела иммунобиологическое обследование 85 больных параноидной формой шизофрении с последующим лечением их иммунодепрессантами. К 20-му дню повысилась «психофизиологическая» активность, исчезли бредовые идеи. Нетрудоспособными в группе лечившихся иммунодепрессантами выписалось вдвое меньше, чем среди больных, которым назначали обычные методы.

**Левамизол (декарис)** — левовращающий изомер синтетического хлористоводородного тетраамизола, простое производное имидазотиазола, известное как противоглистное средство. В начале 1970 г. было выявлено, что благодаря антианергическому свойству препарат может быть использован в иммунотерапии. В клинической практике он применялся для лечения ряда заболеваний, в развитии которых играют значение расстройства иммуногомеостаза: иммунодефицитные состояния, аутоиммунные болезни, хронические и рецидивирующие инфекции, опухолевые заболевания. Иммуномоделирующее действие его в психиатрической клинике в настоящее время нами изучается.

#### ПРЕПАРАТЫ СОМАТОНЕЙРОИММУННОГО ДЕЙСТВИЯ

Определенные успехи были достигнуты в результате использования при лечении психических заболеваний препаратов, применявшихся при соматических заболеваниях, сопровождающихся иммуноаллергическими сдвигами. Полученные при этом обнадеживающие результаты требуют все более тщательного изучения методов терапии соматических заболеваний с целью адаптации их для лечения расстройств психической деятельности. Вместе с тем это обстоятельство свидетельствует о необходимости всестороннего использования успехов, достигнутых в различных медицинских дисциплинах для распознавания и терапии психических нарушений. Остановимся лишь на применении тех препаратов соматогенного ряда, которые мы изучали клинико-иммунологическими методами. К ним относятся продигиозан и лидаза.

**Продигиозан** — представляет собой липополисахарид, выделенный З. В. Ермольевой и Г. Е. Вайсберг (1968) из непатогенной палочки *Bacterium prodigiosum*.

Высокая биологическая активность препарата позволила с успехом применять его для лечения соматических больных с целью стимуляции защитно-приспособительных реакций. В эксперименте было показано стимулирующее действие продигнозана на фагоциты, некоторые показатели гуморального и клеточного иммунитета, а также нормализующее влияние на протеинограмму.

В психиатрической практике продигнозан впервые был использован В. А. Ежковой (1968) в клинике Р. Г. Голодец при лечении больных шизофренией, резистентных к психотропным препаратам. По данным Р. Г. Голодец, В. А. Ежковой (1979), применение продигнозана при непрерывнопрогредиентной шизофрении оказывает глубокий и стабильный терапевтический эффект, который сопровождается нормализацией сдвигов иммуногематологических показателей, в частности, белковых фракций сыворотки крови, моноцитогаммы и др.

Авторы назначали продигнозан 36 больным шизофренией с неблагоприятным течением, резистентным к лечению инсулином и к различным комбинациям психотропных препаратов. У 25 из них наблюдалось непрерывнопрогредиентное течение (первая группа), у 11 — приступообразнопрогредиентное (вторая группа). У больных первой группы отмечались выраженность кататонно-гебефренных проявлений, склонность к формированию ранних парафренных сдвигов, частое появление стойкого вербального галлюциноза, изменения личности. Состояние больных на протяжении ряда лет расценивалось как «конечное». Во второй группе больных приступы психоза постепенно трансформировались в непрерывный тип течения, приближаясь по своей клинической картине к таковой у больных первой группы с преобладанием параноидных и аффективно-бредовых синдромов.

В результате применения продигнозана улучшение состояния было отмечено у 25 (66,8%) из 36 больных, резистентных ко всем видам активной терапии. Выписан был 21 (58,2%) больной. Характерно, что динамика обратного развития психопатологической симптоматики оказалась связанной с особенностями фоновой нейролептической терапии. Так, наблюдались активизация общего антипсихотического действия при применении мажептила и триседила, снижение галлюцинаторно-параноидной симптоматики у больных при ранее незф-



фективном, хотя и показанном применении трифтазина и галоперидола.

Клинические сдвиги коррелировали с улучшением показателей неспецифической иммунобиологической реактивности — увеличением количества эозинофилов и моноцитов, уменьшением и исчезновением С-реактивного белка и др.

Специальное исследование В. А. Ежковой (1974) показало эффективность использования продигиозана, лидазы и других биологически активных препаратов для преодоления резистентности к терапии больных шизофренией с неблагоприятным течением. На основании изучения клиники и неспецифической иммунобиологической реактивности автор приходит к выводу о глобальном характере резистентности (неспецифической резистентности по Г. Селье, «положительного варианта» по Н. Б. Лазареву) ко всем видам терапии при непрерывнопрогредиентном течении процесса и «специфической» резистентности или специфической адаптации (по Г. Селье), то есть повышенной устойчивости организма к действию того или иного препарата, у больных с приступообразнопрогредиентным (шубообразным) течением процесса.

Для терапевтической практики важно, что в этих случаях смена препаратов, в особенности иной химической структуры, может способствовать достижению эффекта. На основании классификационно-статистического анализа 15 лабораторных иммуногематологических показателей, проведенного совместно с Б. С. Шорниковым, В. А. Ежкова выделяет шесть наиболее информативных признаков, характеризующих реактивность у больных шизофренией и связанных с иммунокомпетентными системами организма. Это содержание эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, гамма-глобулинов, А-глобулинов и С-реактивного белка. Продигиозан оказывал более заметное нормализующее действие, чем лидаза.

Однако «специфический» характер резистентности у больных с приступообразнопрогредиентной шизофренией, свидетельствующий о большой обратимости процесса по сравнению с непрерывнопрогредиентной шизофренией, с учетом клинического действия лидазы позволило автору рекомендовать этот препарат. Продигиозан следует применять при неспецифической положительной резистентности у больных непрерывнопрогредиентной шизофренией.

Нами (С. Ф. Семенов и др., 1979) продигнозан назначался больным параноидной шизофренией с непрерывнопрогредиентным течением, оказавшимся резистентными к психотропной терапии. Давность заболевания составляла не менее 5 лет. На курс лечения давалось 5—6 инъекций внутримышечно в дозе до 50 мкг 1 раз в неделю. Во время лечения больные продолжали принимать психотропные препараты в ранее установленных для них дозах. Через 2—3 ч после введения продигнозана у некоторых больных отмечалось кратковременное повышение температуры от 37,3 до 37,5°.

Резистентность к длительному лечению психотропными препаратами, отсутствие аналогичных изменений у контрольной группы больных со сходным типом течения и формой заболевания, не получавших продигнозана, давали основание считать, что психическое состояние улучшалось в результате его применения. Положительная динамика отмечалась обычно после 3—5 инъекций и достигала максимума через 2—4 нед после завершения лечения. Прежде всего отмечалось снижение напряженности, депрессивных проявлений, улучшался контакт с окружающими, повышалась активность. Поведение больных упорядочивалось и они включались в трудовые процессы.

Иммунологические процессы также обнаруживали положительную динамику, коррелируя с улучшением психического состояния, по данным исследования титра комплемента гетерофильных антител, антител к тканям мозга, количественное содержание трех основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) и лимфоцитов в реакции бластной трансформации.

Одним из основных особенностей этих сдвигов был диссоциированный характер подавления интенсивности образования антител к различным структурам мозга и сенсibilизации лимфоцитов. Титр противомозговых антител снижался преимущественно к антигенам гетерологичного мозга, очевидно, в первую очередь в связи с подавлением сенсibilизации организма этими антигенами.

Значительно большая лабильность гетероантител отмечалась также при лечении детских церебральных параличей АКТГ, дексаметазоном и некоторыми другими препаратами. В сочетании с указанным выше более ранним появлением данных антител при нервно-психических заболеваниях это обстоятельство позволяет по-

лагать, что в головном мозге данная система может рассматриваться как наиболее лабильная система антигенов. По-видимому, она имеет адаптивное и охранительное значение, в известной мере предохраняя от включения в аутоиммунный процесс специфических человеческих гомологичных антигенов. Все же следует отметить, что уровень гуморальных антител гомологичного мозга оставался на фоне лечения продигнозаном достаточно высоким, в то время как сенсibilизация к этому антигену была относительно более резко снижена. Эта диссоциация гуморальных и клеточных иммунных реакций с подавлением наиболее патогенного звена — клеточных реакций, возможно, играет роль в терапевтическом эффекте.

**Лидаза** — препарат, который получается из семенников крупного рогатого скота. Он содержит фермент гиалуронидазу. Специфическим субстратом лидазы является мукополисахарид — гиалуроновая кислота. Гиалуроновая кислота обладает высокой вязкостью и как бы склеивает соединительную ткань, а гиалуронидаза деполяризует гиалуроновую кислоту, уменьшает вязкость и этим способствует увеличению проницаемости тканей капилляров, гематоэнцефалического барьера (Г. Н. Кассиль и др., И. Г. Равкин, Р. Г. Голодец, Я. И. Чехович, Г. М. Курапова, В. А. Ежкова и др.).

Лидаза применяется в соматической медицине, хирургической практике (для лечения рубцов и контрактур), при кожных заболеваниях (склеродермия и др.), для ускорения всасывания лекарственных веществ, анестетиков, мышечных релаксантов.

В невропатологии лидаза используется при лечении посттравматических лептоменингитов, для профилактики отдаленных последствий, связанных с рубцеванием. В психиатрии снижение резистентности к инсулину под влиянием лидазы у психически больных отмечали Б. А. Целибеев и Ю. П. Чаргейшвили (1966). По данным И. Г. Равкина и соавт. (1962), лучшие результаты терапии психотропными препаратами в сочетании с лидазой получены в тех случаях, когда при неблагоприятном течении процесса удавалось обнаружить некоторые моменты, свидетельствующие хотя бы об относительном временном удовлетворительном прогнозе (временные послабления симптоматики, меньший полиморфизм психопатологических проявлений и др.). Обратная динамика психопатологических проявлений, согласно авторам,

обусловлена не самой лидазой, а усилением действия психотропных препаратов, которые сохраняли присущую им специфику действия.

Лидаза как бы сенсibiliзирует организм к лечебным препаратам. Лидаза, по предложению И. Г. Равкина, применена В. А. Ежковой для преодоления резистентности у больных шизофренией. В дополнение к основной терапии психотропными средствами препарат был назначен 24 больным шизофренией. Из них у 21 больного было отмечено улучшение психического состояния.

С. Ф. Семенов и соавт. (1979) у 18 больных провели курс лечения продигозаном, у 14 — лидазой, у 20 — добавочной терапии не проводилось (контрольная группа). Наряду с улучшением психического состояния обнаружилось снижение бластотрансформации лимфоцитов (БТЛ) почти до нормы у всех больных, исключая контрольную группу.

Снижение нейросенсибилизации было выявлено у больных после назначения продигозана и лидазы.

В нашей лаборатории динамику иммунореактивности у больных шизофренией, резистентных к лечению психотропными препаратами при назначении биологически активных препаратов, изучала Ю. Б. Максимальдо (1981). Она определяла показатели бластотрансформации лимфоцитов (РБТЛ) как спонтанного, так и в ответ на фитогемагглютинин (ФГА), а также при нейросенсибилизации Т-лимфоцитов в ответ на введение водно-солевых растворов антигенов из гомо- и гетерологичного мозга (антигены из зрительного бугра и серого вещества мозга крысы). В качестве контроля применялись антигены из печени человека и крысы.

Было обследовано 52 больных и 25 здоровых доноров (контроль) пункта переливания крови при больнице им. Боткина. У 40 больных на первый план выступали деперсонализационные, дереализационные, обсессивно-ипохондрические, апато-абулические расстройства, у остальных диагностировалась параноидная шизофрения с бредом преследования, отношения, ревности, величия. Давность заболевания составляла 5 лет и более. До лечения у всех больных уровень спонтанного бластообразования был достоверно в 3 раза повышен по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,01$ ). У всех больных отмечалось снижение функциональной активности Т-лимфоцитов, на что указывали ответы на стимуляцию

ФГА. Уровни БТЛ в ответ на введение гомо- и гетерологичного мозга в 3—5 раз превышали эти показатели у психически здоровых лиц ( $P < 0,01$ ), что свидетельствовало о высоком уровне нейросенсибилизации.

Аналогичная неполноценность Т-системы иммунитета описана также другими авторами (Л. С. Прилипко, 1970; Е. С. Ковалева и др., 1977; С. Ф. Семенов и др., 1979). Таким образом, в клинических проявлениях резистентности существенную роль играют иммуноаллергические реакции.

На основании литературных данных и собственных наблюдений было высказано предположение об отсутствии четкой границы между иммуноаллергическим компонентом резистентности и лекарственной сенсibilизацией. Л. А. Гилядова (1967, 1970), Н. И. Кузнецова, Л. А. Гилядова (1968), С. Ф. Семенов (1973) детально изучили иммунологические реакции к аминазину. В результате проведенных исследований было показано, что в ответ на введение в организм аминазина могут вырабатываться антитела. Последние, по-видимому, снижают эффективность терапии.

В экспериментах на животных Л. А. Гилядовой была выявлена способность антиаминазиновых антител подавлять психотропную активность аминазина, что может служить подтверждением участия иммунологического компонента в механизмах резистентности больных к аминазину. В сыворотке крови психически больных были обнаружены фракции белков, избирательно реагирующие с аминазином и тофранилом (Е. П. Дудяк, Н. Л. Краснянский, 1967). Положительные кожно-аллергические пробы к аминазину наблюдали многие авторы (М. И. Полипов, Б. П. Краснов, 1960; Paschoud, 1963, и др.). Вместе с тем Е. Я. Северова (1968) указывает на возможность провоцирования лекарственной болезни при накожном или внутрикожном введении микроколичеств аминазина и опасность кожных проб с аминазином для жизни больных. Очевидно, следует исключить из медицинской практики эти методы исследования реактивности, хотя они выявляют гиперреактивность больных специфического или неспецифического характера в системе клеточного иммунитета на психотропные препараты.

Возможность выявления сенсibilизации и иммунизации организма аминазином была показана А. П. Чуприковым (1967). При изучении аллергической реактив-

ности нейтрофилов у больных шизофренией он обнаружил, что, помимо способности специфически реагировать на мозговые антигены, они в некоторых случаях подвергались альтерации в присутствии аминазина, используемого в реакции в качестве антигена. Таким образом, была намечена возможность практического использования этого теста как метода выявления специфической алергизации организма под влиянием психотропного препарата. Специальные исследования в нашей клинике показали правомерность такого предположения.

Изучение лекарственной иммунобиологии с помощью реакции агломерации лейкоцитов или лейкоергии оказалось перспективным для выявления лекарственных аллергенов и резистентности к этим препаратам, нередко связанной с лекарственными осложнениями. Было обследовано 80 больных с различными формами шизофрении, с разными типами течения, из них 65 мужчин и 15 женщины (В. А. Чернышев, 1981). У них наблюдались следующие лекарственные осложнения: нейролептический синдром — у 44 больных, осложнения со стороны печени — у 12, сердечно-сосудистой системы — у 4, крови — у 22, кожные аллергические реакции — у 7, диспепсия — у 7. У 60 из 80 чел. реакция агломерации выявила наличие лекарственной сенсibilизации и у 44 из них сопровождалась перечисленными лекарственными осложнениями, чаще комбинированными. В 20 случаях лекарственная сенсibilизация не была установлена, в 12 из них отмечались лекарственные осложнения, которые в связи с отсутствием признаков сенсibilизации следовало отнести к осложнениям токсического происхождения. Учитывая сказанное, в ряде случаев при комплексной терапии нейролептиками, исключая препараты, в отношении которых имела место сенсibilизация лейкоцитов, удавалось преодолеть терапевтическую резистентность и добиться повышения эффективности терапии.

Таким образом, своевременное выявление реакции лейкоергии к определенным лекарственным препаратам способствует обнаружению иммунологических механизмов в процессе лечения шизофрении и резистентности к определенным психотропным препаратам (С. Ф. Семенов, В. А. Чернышев, 1981).

Очевидно, резистентность к лекарственной терапии во многих случаях связана с лекарственной сенсibilиза-



защитой организма. Мы уже указывали, что клинические синдромы лекарственных осложнений и резистентности к терапии коррелируют с аллергизацией нейросоматических комплексов (печень—мозг, мозг—мышечная система и т. д.). Следовательно, преодоление резистентности должно опираться на выявление этих комплексов клинико-иммунологическими методами исследования и быть направлено на восстановление нейроэндокринно-биохимических механизмов регуляции иммунологических процессов.

Другим, хотя и взаимосвязанным с иммуносупрессией и иммуностимуляцией принципом иммунотерапии, является принцип десенсибилизации. Он используется всюду, где предполагается состояние сенсibilизации организма эндогенными или чужеродными антигенами. И. Я. Гурович и В. А. Райский (1974) выделяют аллергические реакции общего и местного типа, обусловленные применением психотропных препаратов. Аллергические реакции общего типа сопровождаются высокой лихорадкой, изменениями сосудистой системы, печени, иногда почек, кожными проявлениями, нейтрофильным лейкоцитозом. Прогноз этих состояний неблагоприятен—возникает сопор, кома, нередко наступает летальный исход при явлениях отека мозга и острой сосудистой недостаточности. На фоне этой генерализованной реакции выступает аллергизация того или другого органа или системы с преимущественным поражением кожи, печени, почек, крови, сосудов.

При реакциях генерализованного типа требуется массивная гормональная терапия (преднизолон, дексаметазон), средства, повышающие сосудистый тонус (мезатон, норадреналин, полиглюкин вместе с кортикостероидными гормонами), мероприятия по поддержанию электролитного баланса, дегидратационная терапия (лазикс, мочевины), жаропонижающие средства и др. Кроме того, необходима органотропная терапия преимущественно пораженного органа.

При аллергических реакциях с преобладанием местных явлений рекомендуется комплекс десенсибилизирующих препаратов типа димедрола, супрастина, диазолина, витамины и терапия в зависимости от локализации поражения (местная при дерматитах), диета.

На основании некоторых литературных данных и собственных наблюдений мы уже отмечали, что у больных шизофренией психосоматические явления находятся

в корреляции и имеют место психопатологические структуры, содержанием которых являются представления об измененности внутренних органов, наряду с чем в той или иной форме отмечаются и симптомы их патологического состояния (сосудисто-вегетативные, кардиальные в ипохондрических синдромах, моторно-кинетические в кататонических синдромах).

Обобщая эти наблюдения, мы высказали предположение, что в основе этих психосоматических синдромов наряду с другими механизмами лежат межорганные аутоиммунные перекрестные реакции, о чем свидетельствовали косвенно аутоантитела как к мозговым антигенам, так и к антигенам органов и систем, составляющих элементы синдрома. Учитывая ранее приведенные экспериментальные литературные данные об усилении аутоиммунных реакций путем введения в организм перекрестно реагирующих антигенов органов и тканей, мы полагаем, что в развитии общих и местных аллергических реакций на препараты играют роль системные аутоиммунные процессы. Взаимоиндукция антигенов, с одной стороны, способствует включению в нейроаутоиммунный процесс других органов и тканей с близкими антигенными детерминантами, с другой, — усугубляет тяжесть аутоиммунных процессов.

Учитывая особую важность патогенных связей мозг—сердце—тонзиллярный аппарат, нередко выступающую у детей и подростков в качестве самостоятельных симптомов, синдромов, а нередко самостоятельных заболеваний, приведем также исследования А. М. Монаенкова (1975) и А. М. Монаенкова, Л. Е. Горелова, А. Б. Тургунова (1975). В экспериментах на животных авторы показали, что при длительном раздражении рецепторов миндалин раньше всего наступают патологические (биохимические, патоморфологические электрофизиологические) изменения в мозговой ткани в форме нейродистрофического процесса. На более поздних этапах заболевания в связи с нарушением нейрогуморальных механизмов развиваются дистрофические изменения в сердце в связи с нарушениями вегетативной и эндокринной регуляции его деятельности. Дальнейшие экспериментальные и клинко-иммунологические исследования (А. М. Монаенков, А. Б. Тургунов, 1975) позволили авторам прийти к выводу, что у больных ревмокардитом поражение сердца вызывает развитие тонзиллогенной кардиодистрофии нейродистрофической природы. Анти-

тканевые аутоантитела служат тонким показателем патологического процесса как в плане его локализации, так и дальнейшего распространения, глубины и распространенности тканевых повреждений.

В свете приведенных в этой книге материалов важную роль в этих межорганных заболеваниях могут играть перекрестные иммунологические реакции. Лечение тонзиллитов, кардиопатий является важным фактором профилактики нервно-психических заболеваний в детском возрасте, на что в клинике психических заболеваний еще не обращают должного внимания. Это дает основание к рекомендации общей иммуноорганотерапии даже в тех случаях, когда клинически не проявляются явления аллергии и ее патогенетическое значение обнаруживается лишь в психопатологической картине, сомато-неврологических расстройствах в сочетании с иммунологическими клеточными и гуморальными показателями аутоиммунных процессов в отношении определенных органов и тканей.

Так, например, давно доказано, что антитела к тканям сердца оказывают на него патогенные действия (А. Д. Адо и др.). Эти данные неоднократно подтверждались вплоть до указаний на то, что противокордиальные антитела имеют патогенетическое значение в возникновении повторных инфарктов миокарда и развитии постинфарктного синдрома (П. Н. Юрнев, 1974). Между тем при психических заболеваниях антитела к тканям сердца обнаруживались довольно часто. Таким образом, корреляции между структурой психопатологического синдрома, его соматических составляющих в сочетании с выявлением антител или клеточных явлений сенсибилизации к соответствующим органам и системам дает основание к рекомендации иммуноактивной терапии в сочетании с профилактической и превентивной для предотвращения развития заболеваний соответствующего органа. Терапевтический диагноз в этих случаях нередко устанавливается в достаточно неопределенной форме как вегетоневроз, вегетодистония, кардионевроз и т. д.

Известно, что в связи с аллергией нередко развивается резистентность к лекарственным препаратам. Успешное преодоление резистентности приводит к снижению остроты психотических переживаний и вместе с тем к угасанию аутоиммунных процессов. Отсутствие сдвигов в тех или других параметрах аутоиммунных

процессов прогностически оказалось неблагоприятным признаком.

Аналогичные данные были получены в отношении антитимических антител Т. П. Мaziной, В. П. Михайловой (1977). Исходя из установленного факта, свидетельствующего о высокой антитимической активности сыворотки крови у больных шизофренией, связанных с присутствием антитимических антител (И. В. Домашнева и др., 1981), на основе обследования 16 больных шизофренией с синдромом Кандинского—Клерамбо авторы показали, что у больных, резистентных к терапии хлорпромазином как в клиническом, так и иммунологическом отношении отмечалось отсутствие каких-либо сдвигов. Титры антитимических антител, несмотря на очень высокие показатели концентрации лекарства в крови, не изменялись. Наиболее благоприятное течение шизофрении наблюдалось в группе больных, у которых сразу же после начала терапии происходило снижение антитимических антител сыворотки, четко коррелировавшее с изменениями концентрации лекарства в крови этих больных. Все больные этой группы хорошо реагировали на лечение хлорпромазином и выписались из клиники в состоянии глубокой ремиссии и с полностью восстановленной трудоспособностью.

Итак, высокие цифры антитимических и противомозговых антител, клеточной нейросенсибилизации, не изменяющейся в процессе лечения, свидетельствуют о прогрессивности нервно-психического заболевания, его неблагоприятном прогнозе и резистентности к проводимой лекарственной терапии. Следует подчеркнуть, что фармакокинетика, которой в одно время придавали решающее значение в реакции организма на лекарственные препараты, в настоящее время тесно связана с проблемой реактивности, резистентности к лекарственным препаратам.

#### **ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ПАРАЛИЧАМИ КОМПЛЕКСОМ ПРЕПАРАТОВ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИММУНО- МОДУЛЯТОРОВ**

Терапия детей с церебральными параличами включает следующие препараты общеукрепляющего действия: стимулирующие деятельность различных систем головного и спинного мозга, процессы миелинизации нервных волокон и препятствующие демиелинизации; деги-

дратирующего и противосудорожного действия, нормализующие нарушенный при этом заболевании тонус мышц.

С начала 70-х годов в этот терапевтический комплекс стали включать дексаметазон, а затем кортикостероиды — АКТГ, кортин. Это обосновывалось их свойствами иммунорегуляторов, а также противовоспалительными, что с учетом данных о патогенезе детского церебрального паралича, представленных в предыдущих разделах, давало основание рассматривать действие кортикостероидов при этом заболевании как патогенетически направленное. Их применение при ранней стадии заболевания обосновывалось, кроме того, тем, что дексаметазон и кортин являются препаратами, подавляющими, устраняющими возможность развития набухания и отека мозга.

Гипертензионный синдром — один из наиболее часто наблюдающихся в этот период и приводящий к чрезвычайно тяжелым последствиям — атрофии, деструкции мозговой ткани, застойным явлениям на глазном дне, атрофии зрительных нервов и т. д. Как правило, для его устранения применяется симптоматическое лечение — лазикс, монитол, магнезия и т. д. Эти препараты оказывают непосредственное симптоматическое дегидратирующее действие на протяжении сравнительно короткого срока, но, не будучи патогенетически значимыми, в большинстве случаев не нормализуют ликвородинамику.

Известно, что в течение последних 10—15 лет при нарушении мозгового кровообращения у взрослых стали с успехом применять иммуномодуляторы, в частности дексаметазон, гидрокортизон, кортин и др. Особое внимание в этом плане заслуживает дексаметазон (М. Д. Барсукова, 1971; И. В. Ганнушкина, 1976; И. В. Ганнушкина и др., 1983, и др.).

Высокая эффективность кортизона, преднизона и дексаметазона при травматическом, токсическом и ишемическом отеке мозга отмечается многими авторами.

Особенно важно то, что дексаметазон оказывает наиболее стойкое, длительное и адекватное действие в тех случаях, когда развитие отека происходит медленно и носит хронический характер (French, 1966; Glasen et al., 1972). В тех случаях, когда отек развивается быстро (например, при черепно-мозговой травме) применение дексаметазона неэффективно (Maxwell et al., 1972). Вместе с тем при острых нарушениях мозгового крово-

обращения он рекомендуется многими авторами для предупреждения отека мозга или снижения его интенсивности (Е. П. Семенова и др., 1965; Н. К. Боголепов, С. Г. Бурд, 1968; И. В. Ганнушкина, 1976; Г. И. Энинья, Э. С. Стентере, 1976, и др.).

Действие дексаметазона связывают с уменьшением тканевого отека. Вместе с тем оказалось, что препарат на протяжении нескольких часов значительно изменяет условия церебральной гемодинамики, вызывая ускорение венозного оттока крови. Реоэлектроэнцефалографические данные свидетельствуют о том, что эффект дексаметазона можно сравнить с эффектом действия лазикса (Г. И. Энинья, Э. С. Стентере, 1976). На это уже указывают данные радиоизотопных методов исследования его действия (Weinstein et al., 1973).

Исследования Bass, Ludberg (1973), Hergmann и соавт. (1972) и других показали, что действие дексаметазона и других глюкокортикоидов связано не только с уменьшением проницаемости сосудистых мембран, что приводит к уменьшению отека, но и с непосредственным его влиянием на глию, митохондрии, ядра клеток, лизосомы. В частности, возможно, что стероидные гормоны обладают антиоксидативными свойствами, благодаря чему тормозят перекисное окисление липидов клеточных мембран и препятствуют повреждению их свободных радикалов (Long et al., 1972; Ransohoff, 1972, и др.).

Представляется возможным и то, что противоотечный эффект кортикостероидов обусловлен блокированием аутоиммунных процессов, участвующих в механизме развития отека (В. Г. Елизаров и др., 1974), в частности подавлением активности агрессивных липо- и протеолитических ферментов, высвобождающихся в большом количестве в результате аутоиммунных процессов, имеющих место при развитии отека (И. В. Ганнушкина, 1970, 1974; В. Г. Елизаров и др., 1974, и др.).

Одним из важнейших механизмов отека мозга является нарушение соотношения глюко- и минералокортикоидов. В частности, повышается содержание альдостерона, что приводит к увеличению проницаемости клеточных мембран для ионов натрия, и осуществляется обратная реадсорбция натрия в почечных канальцах в обмен на ионы калия (Vefe et al., 1960; Porter et al., 1963).

Ю. Е. Вельтишев (1967), В. П. Лебедев и соавт. (1969) считают, что важнейшим условием развития оте-



ков при гиперальдостеронизме является функциональная дезорганизация клеток коры надпочечников, когда повышение выведения альдостерона и проминералокортикоидов сочетается с глюкокортикоидной недостаточностью.

Исследования спектра С-21-кортикостероидов в суточной моче детей с перинатальной энцефалопатией и детей с церебральным параличом в возрасте до 2 лет методом тонкослойной хроматографии в модификации Ю. Е. Вельтищева и В. П. Лебедева (К. А. Семенова, Ф. Г. Дукарский, Е. Д. Жуковская, 1982) выявили у них резкое падение содержания глюкокортикоидов, прежде всего кортизона, и патологическую активность альдостерона. Так, у детей с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, практически некурабельными, суммарные С-21-кетостероиды, показатели которых у здоровых достигали в течение 24 и 2500 мкг/м<sup>2</sup>, снижались до  $684,0 \pm 179,2$  мкг/м<sup>2</sup>. Экскреция кортизона с мочой (у здоровых 250 мкг/м<sup>2</sup>) падала до  $64,8 \pm 21,4$  мкг/м<sup>2</sup>. В то же время показатели ДОК (предшественник альдостерона, который не выявлялся в моче здоровых детей) были в среднем равны  $103,54 \pm 44,7$  мкг/м<sup>2</sup>.

Таким образом, для развития отека мозга имеются определенные предпосылки, связанные с нарушением обмена кортикостероидов. Причем эти предпосылки сохраняются на протяжении месяцев и лет, и одномоментное или же курсовое проведение дегидратационной терапии не может предотвратить их развитие.

Наличие этого важнейшего звена патогенеза гипертензионного синдрома требует и патогенетического подхода к применяемой терапии. После включения в терапевтический комплекс дексаметазона и картина у курабельных детей снижаются показатели ДОК до  $23,9 \pm 5,4$  мкг/м<sup>2</sup>, хотя и не исчезают совсем, как у здоровых детей. Вместе с тем увеличивается количество отдельных глюкокортикоидов, например, тетрагидрокортикостерона, кортизона.

У 63% детей с тяжелым течением заболевания, но курабельных после применения кортина и дексаметазона экскреция суммарных С-21-кортикостероидов значительно повысилась. Коэффициент соотношения между глюкокортикоидами и минералкортикоидами достиг нормы (3,2). Коэффициент соотношения между кортизолом и его метаболитами к основным предшественни-

кам также нормализовался (0,16), что свидетельствует о спаде напряженности биосинтеза кортизола.

У некурабельных детей с тяжелой клинической картиной, грубой патологией при диафаноскопии, на ЭЭГ нарушение обмена суммарных С-21-кортикостероидов было еще более грубым, и после применения дексаметазона их обмен не нормализовался. Наоборот, в некоторых случаях дексаметазон утяжелял имеющиеся нарушения обмена.

Таким образом, назначение дексаметазона и картина детям с врожденным и родовым поражением мозга, осложненным гипертензионным или гипертензионно-гидроцефальным синдромом, можно считать патогенетически оправданным.

Однако глюкокортикоиды обладают еще двумя чрезвычайно важными для данной патологии свойствами: оказывают противовоспалительное действие и регулируют нарушенный иммуногенез.

Гормоном, имеющим наиболее прямое отношение к регуляции иммуногенеза, является кортизол, трансформирующийся в дальнейшем в кортизон. Глюкокортикоиды и, в частности, кортизон, могут влиять на каждую стадию иммунного ответа (И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1970; Fishel, 1950; Wilson et al., 1974, и др.). Прежде всего было выявлено, что кортизон нарушает связь между антигеном и антителом, препятствуя самому ходу этой реакции (Neifeld, Tormeу, 1979). Кроме такого непосредственного действия на конечное звено иммунного ответа, было обнаружено, что кортизон оказывает влияние на созревание и гибель лимфоцитов, снижая тем самым опосредованно продукцию антител, с одной стороны, и непосредственное влияние лимфоцитов на клетки-мишени, с другой (П. Ф. Здродовский, 1969; Б. С. Утешев и др., 1969; Р. В. Петров, 1976, и др.).

Резкое снижение показателей кортизона и других глюкокортикоидов у детей с церебральными параличами позволяет предполагать нарушение тех процессов антилогенеза, которые они контролируют.

Дексаметазон и кортин были применены уже для устранения не только отека мозга, но и патологического влияния антител на нервную ткань, а также неспецифического воспалительного процесса в тканях мозга, обязанного своим происхождением патологии иммунокомпетентной системы.

Препараты назначались по схеме: сначала кортин (по 0,5—1,0 внутримышечно, 10—15 дней), через 5—7 дней добавляли дексаметазон (0,001 мг, для детей первых месяцев жизни 1/4 таблетки, после 6 мес до 1 года—1/2 таблетки, после 1—1,5 года—1 таблетка), один раз в день в течение 1,5—2 мес. Одновременно дети получали пропер-мил, витамины группы В, мидокалм и др.

Показанием для назначения этой терапии являлись:

— наличие у ребенка первых недель или месяцев жизни патологической неврологической симптоматики, указывающей на внутриутробное и родовое поражение мозга;

— деструктивно-атрофические процессы в головном мозге у детей с ранней или начальной резидуально-хронической стадией церебрального паралича, подтвержденных нейрорентгенологическими, ЭХО—ЭЭГ и другими методами исследования;

— признаки, указывающие на появление или усиление деструктивно-атрофических процессов в нервной ткани после периода сравнительно благополучного течения заболевания;

— клинически неблагоприятно протекающая ранняя или начальная хронически-резидуальная стадия заболевания;

— наличие текущего нейроиммунного процесса, подтверждаемого положительной РСК, реакцией Уанье в модификации с мозговыми антигенами или реакцией ТПК, понижением числа функционально активных Т-лимфоцитов и т. д.

#### ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОМ, ВКЛЮЧАЮЩИМ ИММУНОРЕГУЛЯТОРЫ, НА ДИНАМИКУ ТЕЧЕНИЯ РОДОВОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Терапия с включением иммунорегуляторов в сочетании с обычными методами лечения проведена В. В. Батмановой (1975—1981) 44 детям (1-я группа) с родовой травмой; 61 ребенок (2-я группа, контрольная) был лечен обычным методом.

Реакция Уанье перед началом лечения с включением дексаметазона была положительной у 16 детей (64% ± 10) в 1-й группе и у 30 (75% ± 7) во 2-й ( $P < 0,05$ ) на 18—19-й день жизни. Из 16 детей 1-й группы, леченных иммунорегуляторами, исчезновение или значи-

тельное уменьшение степени выраженности нейроиммунных реакций отмечено у 11 (69% ± 12) и из 30 детей 2-й группы на фоне обычного лечения — лишь у 2 (7% ± 5;  $P < 0,01$ ). Незначительное уменьшение степени выраженности нейроиммунных реакций в 1-й группе было выявлено у 4 (25% ± 11) детей, во 2-й — у 9 (30% ± 9) детей ( $P < 0,05$ ). В 1-й группе в процессе лечения не отмечалось увеличения степени выраженности нейроиммунных реакций или повышения титра положительных иммунологические реакции наблюдались у 19 (63% ± 9).

Таким образом, можно утверждать с высокой степенью достоверности ( $P < 0,001$ ), что включение иммунорегуляторов в общий комплекс лечения снижает степень выраженности нейроиммунных реакций у детей с родовой черепно-мозговой травмой, протекающей на фоне врожденной церебральной патологии.

Наряду с подавлением аутоиммунных процессов или уменьшением степени выраженности нейроиммунных реакций у детей, получавших терапию с включением иммунорегуляторов, отмечалось улучшение состояния. Оно проявлялось в уменьшении вялости и сонливости, активизации спонтанной двигательной активности, уменьшении или прекращении тремора конечностей, уменьшении или исчезновении патологической мышечной гипертонии, уменьшении выраженности пареза конечностей, нормализации сосательного и глотательного рефлексов, самого акта сосания, восстановления некоторых рефлексов периода новорожденности с последующим более благоприятным редуцированием их по срокам, рефлекса ползания, шагового, Бабкина и Робинсона. Наблюдалось снижение тонуса аддукторов бедер, уменьшение выраженности лабиринтного установочного рефлекса с головы на шею и т. д. Отмечалось отчетливое оживление эмоциональных реакций, уменьшение выраженности вегетосудистой дисфункции. Благоприятное влияние терапии иммунорегуляторами сказывалось также на формировании фиксации взора и возможности прослеживания.

Изучено течение резидуального периода у 25 детей с тяжелой родовой черепно-мозговой травмой, протекающей на фоне врожденной церебральной патологии, которым в периоде новорожденности проводилось лечение с применением дексаметазона и кортина (1-я группа). Для сравнения было обследовано 40 детей с аналогич-

ным заболеванием, которым лечение проводилось без включения этих препаратов в общий комплекс лечебных мероприятий (2-я группа). Дети обеих групп в остром периоде имели аналогичное по тяжести состояние.

У 16 из 25 детей 1-й группы вначале были диагностированы симптомы церебрального паралича. После введения кортина и дексаметазона в общий комплекс неоднократно проводимых реабилитационных мероприятий к 1,5—3 годам жизни их состояние приближалось к практическому выздоровлению ( $80\% \pm 8$ ). Из 40 новорожденных 2-й группы практически здоровыми к 1,5—3 годам жизни оказались 15 ( $38\% \pm 8$ ).

Неблагоприятная динамика в резидуальном периоде — тяжелые формы детского церебрального паралича, дизартрии и т. д. — наблюдались у 3 детей 1-й группы и у 23 ( $58\% \pm 8$ ) 2-й ( $P < 0,001$ ). Из 23 детей 2-й группы 6 детей с выраженными проявлениями церебрального паралича умерли в различные сроки жизни (4 мес—1 год 2 мес), из них 3—при наличии прогрессирующей гидроцефалии и 3—микроцефалии. У 10 детей к 2—3 годам выявлены грубые проявления церебрального паралича, у 7 более благоприятное в прогностическом плане течение. Среди этих 23 детей выраженный грубый интеллектуальный дефект обнаружен у 14 и негрубый — у 2. Проявления церебрального паралича компенсировались к 3 годам жизни у 20 детей 1-й ( $80\% \pm 18$ ) и 15 — 2-й ( $38\% \pm 8$ ) группы ( $P < 0,001$ ).

Терапия, включающая иммунорегуляторы в сочетании с обычными методами лечения, проведена 19 (1-я группа) детям с родовым поражением мозга (В. В. Батманова, 1975). Лечение обычными методами без включения иммунорегуляторов получили 13 детей (2-я контрольная группа) с этой же формой заболевания.

Наличие положительных нейроиммунных реакций отмечалось у 16 детей 1-й и у 12 детей 2-й группы. Из 16 детей 1-й группы, которым применялись иммунорегуляторы, исчезновение или уменьшение степени выраженности нейроиммунных реакций отмечено у 11 ( $69\% \pm 12$ ), а из 12 детей 2-й — у 2 ( $17\% \pm 11$ ;  $P < 0,01$ ).

Незначительное уменьшение степени выраженности нейроиммунных реакций в 1-й группе наблюдалось у 3 ( $12\% \pm 8$ ), во 2-й — также у 3 ( $25\% \pm 13$ ) детей ( $P < 0,1$ ). В процессе лечения иммунорегуляторами увеличение степени выраженности или отсутствие снижения титра положительных нейроиммунных реакций

выявлялось в 1-й группе у 2 (12%±8), а во 2-й— у 7 (58%±15) детей ( $P<0,05$ ).

У детей, получавших иммунорегуляторы, отмечались улучшение общего состояния в ближайшие дни, уменьшение вялости, улучшение спонтанной двигательной активности, уменьшение сонливости, уменьшение или прекращение тремора языка, нижней челюсти, конечностей, уменьшение или исчезновение мышечной гипертонии, интензивности пареза мышц конечностей, нормализация сосательного и глотательного рефлексов, восстановление некоторых рефлексов периода новорожденности с последующим более благоприятным редуцированием их по срокам (реакция опоры, рефлекс ползания, шаговый, Бабкина и Робинсона), снижение тонуса аддукторов, бедер, уменьшение спастичности мышц-сгибателей кистей, выраженность лабиринтно-тонического рефлекса, а также активация асимметричного и симметричного установочных рефлексов. Среди 16 детей 1-й группы, которым проведено лечение иммунорегуляторами, практически здоровыми к 3 годам жизни были 14, из них у 12 (88%±8) ранее диагностирован церебральный паралич, а среди 12 детей 2-й группы — 5 (42%±15;  $P<0,05$ ), у которых ранее также был церебральный паралич.

Таким образом, благоприятный эффект вследствие применения иммунорегуляторной терапии выявляется как в остром периоде, так и при хроническом течении заболевания, что, по-видимому, подтверждает значение патоммунного механизма в его патогенезе.

Это положение находит подтверждение при анализе изменений показателей спонтанного Е-розеткообразования Т-лимфоцитов, проведенного у детей с перинатальной энцефалопатией и церебральными параличами. Этиология и клинические проявления заболевания были такие же, как у детей, обследованных В. В. Батмановой.

У детей с перинатальной энцефалопатией, в анамнезе которых была, как правило, лишь родовая травма, все показатели Е-розеткообразования Т-лимфоцитов мало отличались от нормы и в процессе лечения (без применения кортикостероидов) быстро достигали ее.

У детей с врожденной патологией мозга и наслонившейся на нее родовой черепно-мозговой травмой, клинически проявившимися различными формами церебрального паралича, под влиянием комплексного лечения со включением дексаметазона и кортина или же только дексаметазона, показатели АРОК в среднем



увеличивались от  $50,2 \pm 0,5$  (до лечения) до  $69,0 \pm 3,8$  ( $P < 0,01$ ) после проведения двух-четырех курсов. Показатели ОРОК с  $44 \pm 6,1$  повысились до  $55,2 \pm 4,2$ , ОФ АРОК и ОФ ОРОК изменялись также, но менее значительно.

Показатели АРОК у детей с клинически более тяжело протекавшим церебральным параличом, но курабельными его формами повысились с  $44,4 \pm 5,0$  до  $70,0 \pm 4,4$ , ОРОК с  $30,0 \pm 5,7$  до  $51,0 \pm 7,9$ . Они не изменялись у детей с тяжелыми, практически некурабельными формами церебрального паралича, то есть в тех случаях, когда врожденное поражение мозга было крайне тяжелым.

Исследование противомозговых антител в динамике методом ТПК и РСК на протяжении 3—4 лет в процессе восстановительного лечения у детей всех трех групп, лечившихся с применением кортикостероидов, показало, что у части из них антитела к мозгу исчезали после 2—4 курсов лечения, у меньшего числа больных исчезали только антитела к тест-антигенам из мозга крысы, но оставались к другим тест-антигенам. Интенсивность реакции становилась отчетливо слабее.

Следует отметить, что включение иммунорегуляторов в терапевтический комплекс, как правило, не способствовало подверженности детей к инфекционным заболеваниям (о чем можно было бы предполагать, исходя из их свойств как иммунодепрессоров). Наоборот, они болели реже, значительно легче и быстрее переносили интеркуррентные инфекции. Можно предполагать, что это связано с определенной нормализацией под влиянием введения кортикостероидов системы Т-лимфоцитов, играющей наиболее активную роль в защите организма от инфекций (Р. В. Петров, 1977, 1983; Д. Г. Стефани, Ю. Е. Вельтищев, 1979, и др.).

Таким образом, включение кортикостероидов нормализует нарушенную у больных перинатальной энцефалопатией тяжелой формы и церебральными параличами, ликвородинамику, устраняя или уменьшая тем самым интенсивность гипертензионного синдрома, что, несомненно, сказывается на процессах обмена в нервной ткани, ее трофике. Происходит также снижение интенсивности или прекращение воспалительных явлений (по-видимому, на поздних этапах заболевания, связанных с патологической деятельностью иммунокомпетентной системы), что в свою очередь четко проявляется устранением ряда тяжелых неврологических синдромов, присущих детскому церебральному параличу.

Представленные данные свидетельствуют прежде всего о несомненной значимости патологии иммунокомпетентной системы в патогенезе многих тяжелых заболеваний нервной системы, нередко приводящих к пожизненной инвалидизации больных.

Начавшиеся лишь два-три десятилетия назад исследования уже раскрыли ряд неизвестных механизмов нарушений деятельности мозга под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов, в том числе и генетических. Это позволило наметить новые пути изыскания патогенетической терапии, направленной на подавление патологической активности некоторых форм деятельности иммунокомпетентной системы и активизаций других ее форм, недостаточная активность которых ведет к нарушению защитных свойств организма в целом (как например, недостаточная активность систем Т-лимфоцитов) и к определенным патологическим сдвигам ряда морфофункциональных систем мозга.

Изучение этой проблемы позволяет по новому подойти к решению ряда практических и теоретических вопросов, многие из которых лишь затронуты или поставлены в предлагаемой монографии. Среди них важнейшими являются вопросы патогенеза врожденной патологии мозга в различных ее аспектах, проблема локализации поражений мозга при разных нервно-психических заболеваниях, что может быть в определенной мере уточнено на основе их различной антигенной сущности, тех или иных мозговых структур на нейробиологическом уровне. Дальнейшего изучения требуют шизофрения и эпилепсия как заболевания, патогенез которых коррелирует, видимо, с иммунопатологией внутренних органов.

Одновременно требует дальнейшего изучения выдвигаемое в монографии положение о значении эмоционально-физических стрессовых факторов в возникновении и течении иммунобиологических реакций, в частности нейроиммунных, которые, измененные качественно и количественно, могут рассматриваться как существенные звенья патогенеза ряда нервно-психических заболеваний.

Перспективно и дальнейшее изучение нейроаутоиммунных реакций в клинике различных нервных и психических заболеваний, с обязательным учетом принципа динамизма, комплексности с биохимическими, морфологическими и генетическими исследованиями.

## ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Аверкина Р. Ф. К вопросу о роли иммунологических факторов в осуществлении взаимосвязи одноименных органов (систем) матери и плода. — В кн.: Современные проблемы иммунологии репродукции. Матер. Всесоюзного симпозиума. Новосибирск, 1977, с. 142.
- Аверкина Р. Ф., Вербицкий М. Ш., Вязов О. Е. и др. Органо- и системогенез плода в условиях повреждения одноименных органов и систем беременной самки. — В кн.: Тез. докл. 5-го Всесоюз. совещ. эмбриологов. М., 1974, с. 5—6.
- Авруцкий Р. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. — М.: Медицина, 1981.
- Адо А. Д., Царегородцева Т. М. Механизмы аллергических реакций при аутоиммунных поражениях нервной системы. — Журнал невропат. и психиат. им. С. С. Корсакова, 1968, № 3, с. 321.
- Адо А. Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1978.
- Адрианов О. С. О путях и механизмах компенсаторных и восстановительных процессов при экспериментальной патологии мозга. — В кн.: Компенсаторные и адаптивные процессы в центральной нервной системе. Тез. докл., Иркутск, 1977, с. 4—6.
- Айрапетян Г. П., Майский И. Н., Степанова Е. Н. и др. Анализ изменения лимфоидных клеток при беременности в эксперименте. — В кн.: Тез. 4-го Международного симпозиума по оплодотворению. Варна, 1978, с. 141.
- Акимов Г. А., Шамрей Р. К., Зинченко А. П., Головкин В. И. Иммунопатология нервных и психических заболеваний. — М.: Медицина, 1983.
- Анохин П. К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. — М.: Медицина, 1971.
- Анохина И. П. Нейрохимические механизмы психических заболеваний. — М.: Медицина, 1975.
- Аранская Д. М., Бродская З. Л., Батманова В. В., Толопезинкова В. В. Острый период врожденной энцефалопатии у новорожденных детей. — В кн.: Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии новорожденных. Новокузнецк, 1980, с. 124—132.
- Арустамова Р. Г., Гордовская Н. Б. Использование теста розеткообразования для характеристики Т- и В-лимфоцитов при системных аутоиммунных заболеваниях. — В кн.: Совр. методы экспериментальной иммунологии и различные аспекты их применения. М., 1976, с. 219—221.
- Афонина П. Г., Полякова Г. П. Особенности иммунитета и неспецифических факторов защиты организма в раннем онтогенезе человека — В кн.: Инфекционные заболевания плода и новорожденного. М., 1979, с. 21—50.
- Батманова В. В. Материалы клинко-иммунологического обследования новорожденных с ante- и интранатальным поражением мозга. — Автореф. дис. канд. М., 1975.
- Батманова В. В. Результаты применения иммунодепрессантной терапии у детей с нейрогенной сенсibilизацией, перенесших родовую черепно-мозговую травму. — В кн.: Акт. вопр. неврологии и нейрохирургии новорожденных. Новокузнецк, 1980, с. 19—22.

Брондз Б. Д., Дриглах Г. В. Антиген-распознающие рецепторы в механизмах цитотоксического действия лимфоцитов. — В кн.: Современные методы экспериментальной иммунологии и различные аспекты ее применения, М., 1976, с. 78.

Братанов К. Современные проблемы иммунологии репродукции. — В кн.: Мат. 1-го Всесоюзного симпозиума. Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 6.

Братанов К. Иммунология размножения — современное состояние и перспективы. — В кн.: Иммунология размножения. Новосибирск, 1978, с. 29—63.

Буторина Н. Е. Особенности нарушений психофизического развития детей от больных шизофренией родителей. — Автореф. дис. докт. М., 1979.

Васильева З. Ф. Антигенно-несовместимая беременность и методы защиты плода и новорожденного при иммунологическом конфликте. — Автореф. дис. докт. Л., 1972.

Вельтищев Ю. Е., Баладина Е. К. Гиперчувствительность замедленного типа и воспаление. — В кн.: Теоретическая медицина и педиатрическая практика. Клиническая иммунология. Вып. II, 1975, с. 29—34.

Вилков Г. А. Механизмы аллергической демиелинизации в эксперименте. — Автореф. дис. докт. Ростов-на-Дону, 1974.

Волкова Л. С. Актуальные проблемы иммунологии репродукции человека. — Акушерство и гинекология, 1979, № 8, с. 3—5.

Волкова Л. С., Чен Р. П., Музыченко Л. И. Иммунологические исследования в связи с аллотрансплантацией кожи беременным, страдающим повторным невынашиванием. — В кн.: Совр. проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 89—91.

Вязов О. Е. Иммунология эмбриогенеза. — М.: Медгиз, 1962.

Вязов О. Е., Вербицкий М. Ш., Орлова Н. И. и др. Гуморальные связи между одноименными органами матери и плода и проблема врожденных предрасположений к заболеваниям. — В кн.: Труды 3-го Международного симпозиума. София, 1978, с. 112—125.

Галицкая Н. Н. Изучение реакции замедленного типа при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. — В кн.: Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике. Минск, 1969, с. 111.

Ганнушкина И. В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. — М.: Медицина, 1974.

Ганнушкина И. В., Сухорукова Л. И., Андреева Л. С., Баранчикова М. В. — В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983.

Георгиевский А. Б. Проблема преадаптации. — Л.: Медицина 1974.

Глебов В. С. Динамика процессуальных стадий и специфическая иммунологическая активность крови больных шизофренией. — Автореф. дис. докт. М., 1968.

Гурович П. Я., Семенов С. Ф., Иикитина Г. Ф. и др. Процессы клинико-биологической компенсации и социальной адаптации у больных приступообразной шизофренией с длительными ремиссиями. — В кн.: Клинические, социальные и биологические аспекты компенсации и адаптации при нервно-психических заболеваниях. М., 1979, с. 20—34.

Доценко Н. М. Клинико-катамнестическое исследование становления пограничных нарушений психического развития детей, родившихся в условиях перинатальной патологии. — Автореф. дис. канд. М., 1979.

Дубинская Г. Р., Конокотина Г. Ф. Гистологическое и электронномикроскопическое исследование коры головного мозга потомства нейросенсибилизированных крыс. — Журнал невропат. и психиат. им. С. С. Корсакова, 1979, вып. 7, с. 875—880.

Дубровский Д. П. Психические явления и мозг. — М.: Наука, 1971, с. 108.

Дьячкова А. Я., Баландина Е. К., Цветкова Е. И. и др. Воспаление, реактивность, соединительная ткань. — В кн.: Теоретическая медицина и педиатрическая практика. Клиническая иммунология. 1975, вып. II, с. 43—51.

Жаботинский Ю. М., Иоффе В. И. Экспериментальные аллергические демиелинизирующие заболевания нервной системы. — Л.: Медицина, 1975.

Жуков-Вережников Н. Н., Майский И. Н., Подоплегов И. И. и др. О возможности влияния иммунологических реакций, присущих оплодотворению, на молекулярные механизмы эволюции. — В кн.: Иммунология репродукции, София, 1980, с. 53—62.

Здоровский П. Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. — М.: Медгиз, 1963.

Зубцова Н. Т. Об иммунологических показателях церебральной патологии плода и новорожденного. — Автореф. дис. канд., М., 1973.

Ильинский Ю. А. Иммунологическая и аллергическая реактивность больных шизофренией. — Автореф. дис. докт. М., 1963.

Ильинский Ю. А. Об аллергической реактивности у психически больных и изменениях ее при терапии психотропными препаратами и инсулином. — В кн.: Нейроиммунология в клинике и эксперименте. М., 1975, с. 136—140.

Ильяшевич В. И. Частота выявления антимозговых антител при асфиксии плода и новорожденного и некоторые особенности течения неонатального периода. — В кн.: Актуальные вопр. иммуногематологии. Л., 1977, с. 93—99.

Исаев Д. Н., Каган В. Е. Аутистические синдромы у подростков, механизмы расстройств поведения. — В кн.: Патологические нарушения поведения у подростков. Труды Ленинградского научно-исследовательского института им. В. М. Бехтерева. Л., 1973, т. XV, с. 60—68.

Исмаилов Т. Клинические аспекты изучения антинуклеонового иммуногенеза при шизофрении. — Автореф. дис. докт. М., 1976.

Казакова П. Б. Морфология компенсаторных процессов в двигательном анализаторе при повреждениях спинного мозга. — Автореф. дис. докт. 1977.

Казакова П. Б., Конокотина Г. Ф., Проводина В. Н. Влияние нейросенсибилизации на постнатальное развитие структуры и функции коры головного мозга. — В кн.: Труды Московского НИИ психиатрии. Врожденная патология мозга в клинике и патогенезе нервно-психических расстройств. М., 1979, с. 74.

Казначеев В. П., Штарк М. Б., Шевчук Е. В. Анализ эффектов противомозговых антител, введенных интравентрикулярно. — В кн.: Иммунология нервных и психических заболеваний. Материалы пленума Всесоюзного общества невропатологов и психиатров. Казань, 1—2 июля. М., 1974, с. 320—321.

Кашкин К. П., Любимов Ю. А. Иммунохимия белков мозга и проблема аутоантигенности. — В кн.: Иммунология нервных и психических заболеваний. Материалы пленума Всесоюзного общества невропатологов и психиатров, Казань, 1—2 июля 1974, М., 1974, с. 267—289.

Клосовский Б. Н., Космарская Е. Н. Передача заболеваний от матери к ребенку в эмбриогенезе по принципу орган к органу. — В кн.: Антинатальная охрана плода. М., 1968, с. 208—220.

Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез. — Л.: Медицина, 1971.

Ковалев В. В. Психиатрия детского возраста. — М.: Медицина, 1979.

Ковалев В. В. Роль фактора дизонтогенеза в этиологии патогенеза и клинике психических заболеваний у детей и подростков. — В кн.: Третья Всесоюзная конференция по организации психиатрической и неврологической помощи детям, 22—24 октября 1980 г., г. Симферополь, М., 1980, с. 126—128.

Ковалев В. В., Буторина Н. Е., Емельянов А. С. и др. Клиническая динамика некоторых конституциональных психопатий в период их становления. — Журнал невропат. и психиат. им. С. С. Корсакова, 1976, № 11, с. 1687—1694.

Ковалев И. Е., Сергеев П. В. Введение в иммунофармакологию. — М.: Медицина, 1972.

Коган Р. Д., Максимальдо Ю. Б. О принципах терапии иммуноактивными лекарственными препаратами в клинике психических заболеваний. — В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983.

Коляскина Г. И. Клеточные механизмы аутоиммунитета при шизофрении. — Вестник АМН СССР, 1975, № 9, с. 36—39.

Копикотина Г. Ф. Активность лизосомальных ферментов в нервных клетках головного мозга беременных крыс под влиянием изоантигенов (гистохимическое исследование). — В кн.: Научно-практические вопросы психиатрии в трудах молодых специалистов. М., 1975, с. 343—348.

Кореневская В. А. Об антигенных свойствах различных отделов центральной нервной системы. — Бюлл. exper. биол., 1958, т. 45, № 2, с. 93—98.

Красильникова М. Н. Комплемент цереброспинальной жидкости и некоторые факторы, влияющие на его содержание при нервно-психических заболеваниях. — Автореф. дис., Уфа, 1968.

Кузнецова Н. И. Иммунологическое исследование мозга. — Автореф. докт. дисс. М., 1970.

Кузнецова Н. И., Ваняг К. А. О лечебнопрофилактическом действии антирабических сывороток с различным содержанием антимозговых антител. — В кн.: Вопр. мед. вирусологии и нейронфекции. М., 1960, вып. 6, с. 200—206.

Кузнецикова В. В., Васильева З. Ф., Полякова Г. П. Влияние лейкоцитов, sensibilizированных при беременности на состояние новорожденного плода. — В кн.: Вопросы охраны материнства и детства. М., 1971, с. 40.

Лазовская Л. С. Противовирусный иммунитет у ребенка в онтогенезе. — В кн.: Вопросы охраны материнства и детства. М., 1974, вып. 10, с. 36—43.

Левкова Н. А. Роль органоантител в локализации патологического процесса. — Киев, 1967.

Левченкова В. Д. Сравнительные клинко-морфологичес-



кие исследования больных детским церебральным параличом в возрасте от 3 месяцев до 2 лет жизни. — В кн.: Всесоюзная конференция по организации психиатрической и неврологической помощи детям. Симферополь, 1980, с. 74—75.

Малиновский А. А. Роль обратных связей и системных изменений в развитии аутистического мышления шизофреников и шизоидов. — Проблемы кибернетики, 1977, вып. 32, с. 203—223.

Мельникова В. Ф. Особенности периаксональных изменений на ранних стадиях экспериментального аллергического полиневрита. — В кн.: Труды ин-та эксп. мед. СССР. Л., 1967, т. 9, кн. 4, с. 83.

Мецов П. Г. Распределение антигенов АВО при эпилепсии и ее различных типах течения. — В кн.: Сб. научных трудов Крымского гос. мед. ин-та и обл. отд. здравоохранения. Симферополь, 1973, с. 213—215.

Миколайский М. В., Матеюк Р. Н. Соотношение иммунологических показателей и их клиническая оценка при шизофрении в состоянии ремиссии. — В кн.: Нейроиммунология в клинике и эксперименте. М., 1975, с. 66—70.

Могиллина Н. П., Сигидиненко Л. В. Об аутоиммунных и биохимических сдвигах у детей и подростков, страдающих шизофренией с психопатоподобными проявлениями. — В кн.: Нейроиммунология в клинике и эксперименте. Труды МНИИ психиатрии. М., 1975, с. 40—49.

Морозов Г. В. Ступорозные состояния. — М.: Медицина, 1968.

Морозов Г. В. Актуальные вопросы иммунологического изучения нервных и психических заболеваний. — В кн.: Иммунопатология нервных и психических заболеваний. М., 1983.

Муравьева Л. И., Волкова Л. С., Чен Р. П. Изучение антигенов HLA у супружеских пар при нарушении репродукции. — В кн.: Иммунология репродукции. София, 1980, с. 952—959.

Новикова Е. Ч., Полякова Е. П. Инфекционная патология плода и новорожденного. — М.: Медицина, 1979.

Орлов А. Б., Попов В. Г. Об иммунологическом состоянии потомства мышей, иммунизированных во время беременности. — Бюлл. эксп. биол. и мед., 1975, 79, № 5, с. 81—83.

Осна В. И., Батманова В. В., Батманов И. В. Нейроиммунные реакции у новорожденных с различной церебральной патологией. — В кн.: Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии новорожденных. Новокузнецк, 1980, с. 144—149.

Пашковская М. И., Давыдова Г. С. Патоморфологические изменения при различном клиническом течении экспериментального аллергического энцефаломиелимита у морских свинок. — В кн.: Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике. Минск, 1966, с. 63.

Пашутова Е. К. Исследование некоторых факторов гуморального и клеточного иммунитета у больных психозами послеродового периода. — В кн.: Нейроиммунология в клинике и эксперименте. М., 1975, с. 92—97.

Петров Р. В. Общие вопросы патологии Т- и В-систем иммунитета. — М.: Медицина, т. IV, 1976.

Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976.

Попова Н. И. Внутритробные инфекционно-токсические

поражения ЦНС плодов, новорожденных и детей раннего возраста. — Автореф. дис. докт. Л., 1973.

Португалов В. В., Горбунова А. В., Петрова Н. В. О развитии метаболических сдвигов в структурах спинальной рефлекторной дуги у крыс после космического полета и компенсаторные процессы, сопутствующие им. — В кн.: Компенсаторные и адаптационные процессы в центральной нервной системе. Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 5—7 сентября 1977. Иркутск, с. 116—119.

Прозоровская К. Н. Гуморальные факторы иммунитета в системе мать—плод. — В кн.: Тез. докл. 1-го Всесоюз. симп. Современные проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 42—43.

Прозоровская К. Н., Котова Н. А., Лебедева Е. А. и др. Влияние иммунизации стафилококковым анатоксином беременной женщины на иммунологический статус ребенка. — Микробиология, 1976, № 1, с. 101—105.

Прозоровская К. Н., Сотникова М. А., Капелько М. А. и др. Становление специфических иммунологических функций у плода и новорожденного. — В кн.: Теоретическая медицина и педиатрическая практика. М., 1975, с. 25—28.

Саарма Ю. М., Мехилане Л. С. Фармакокинетика психотропных препаратов и вопросы их терапевтической эффективности. — Вестник АМН, 1979, № 7, с. 87—90.

Садиков Б. Г., Бородин О. П., Савенок Л. Н. и др. Раннее выявление возможности возникновения заболеваний нервной системы новорожденных при осложненной беременности. — В кн.: Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии новорожденных. Новокузнецк, 1980, с. 149.

Сафина Г. А. К вопросу о клинике и патогенезе перинатальной энцефалопатии в ранней стадии детского церебрального паралича. — Автореф. дис. канд. М., 1978.

Семенов С. Ф. О роли внутриутробного дизонтогенеза в постнатальных нарушениях нервно-психической деятельности. — В кн.: Труды Московского научно-исследовательского института психиатрии. М., 1979, с. 9—23.

Семенов С. Ф. О роли нейрокиммунных факторов в генезе психических расстройств при соматических заболеваниях. — В кн.: Нарушения нервной системы и психической деятельности при соматических заболеваниях. М., 1979, с. 338—339.

Семенов С. Ф. Некоторые аспекты иммунологических исследований нервно-психических заболеваний. — Журнал невропатол. и психиат. им. С. С. Корсакова, 1981, № 4, с. 602—605.

Семенов С. Ф., Семенова К. А. Аутоиммунный органоспецифический конфликт между матерью и плодом по мозговым антигенам. — В кн.: Тез. докладов Международного симпозиума по иммунологии размножения. Варна, 1975, с. 211—212.

Семенов С. Ф., Назаров К. Н., Чуприков А. П. Аутоиммунные процессы при врожденных энцефалопатиях, эпилепсии и шизофрении. — М.: Медицина, 1973, с. 336.

Семенов С. Ф., Чуприков А. П., Шаниро Ф. Я. Исследование различных типов антител к ДНК у больных эпилепсией, шизофренией и психически здоровых лиц. — Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1971, т. XXI, №2, с. 248—252.

Семенов С. Ф., Коган Р. Д., Пашутова Е. К. и

др. Влияние продигозана на динамику иммунологических показателей при комплексном лечении больных шизофренией, резистентных к психотропным препаратам. — В кн.: Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1979, вып. 4, с. 10—17.

Семенов С. Ф., Майзелис М. Я., Коган Р. Д. и др. О проникновении противомозговых антител через гемато-энцефалический и плацентарный барьеры у животных. — Журнал невропат. и психиат. им. С. С. Корсакова, 1976, т. 76, вып. 2, с. 229—233.

Семенов С. Ф., Могилина Н. П., Коган Р. Д. и др. Процессы компенсации и адаптации при нарушениях нервно-психической деятельности. — В кн.: Клинические, социальные и биологические аспекты компенсации и адаптации при нервно-психических заболеваниях. М., 1979, с. 10—20.

Семенов С. Ф., Могилина Н. П., Коган Р. Д. и др. Некоторые итоги и перспективы развития иммунологического направления в психиатрической практике. — В кн.: Актуальные проблемы психиатрии. М., 1981, с. 237—240.

Семенов С. Ф., Шведкова П. С., Корневская В. А. и др. Предварительные данные по применению антилимфоцитарного иммуноглобулина у больных с непрерывно-прогредиентным типом течения шизофрении. — В кн.: Нейроиммунология в клинике и эксперименте. М., 1975, с. 15—22.

Семенов А. С. О нарушениях иммунокомпетентной системы при врожденных поражениях мозга. — Автореф. дис. канд. М., 1983.

Семенова К. А. Значение специфических и неспецифических воспалительных заболеваний мозга плода и новорожденного в патогенезе детских церебральных параличей. — В кн.: Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии новорожденных. Новокузнецк, 1980, с. 176—181.

Семенова К. А., Махмудова Н. М. Медицинская реабилитация и социальная адаптация больных детским церебральным параличом. — Ташкент: Медицина, 1979.

Семенова К. А., Зубцова Н. Т., Батманова В. В. и др. О характеристике нейроиммунного конфликта между матерью и плодом и его возможных ближайших и отдаленных последствиях. — В кн.: Иммунология размножения. София, 1980, с. 716—721.

Семенова Е. П., Мясникова Т. В., Густов А. В. и др. К изучению реактивности организма при инсультах. — В кн.: Диагностика, лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения. М., 1971, с. 110.

Столярова Н. А. Морфология половых желез больных шизофренией в условиях лечения психотропными препаратами. — Журнал невропат. и психиат. им. С. С. Корсакова, 1977, № 7, с. 1043—1049.

Соколовская И. И., Бронская А. В., Овайдис Р. Н. и др. Реакции лимфомиелоидной системы на иммунизацию и беременность. — В кн.: Иммунология репродукции. София, 1980, с. 652—662.

Стефани Д. И., Вельтищев Ю. Е. Иммунология детского возраста. — М.: Медицина, 1977.

Стефани Д. И., Прозоровская К. Н. Гуморальные механизмы иммунитета. — В кн.: Теоретическая медицина и педиатрическая практика. М., 1975, с. 5—9.

Струков А. И. Воспаление, протекающее на иммунной основе. — Архив патологии, 1973, № 4, с. 16—18.

Студеникин М. Я., Михайлова З. М. Иммунологи-

ческая реактивность детского возраста. — Вестник АМН СССР, 1974, № 1, с. 62—70.

Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. — М.: Медицина, т. 1, 1974.

Сухорукова Л. И. Ультраструктурные особенности нервной ткани головного мозга в условиях специфической сенсибилизации и десенсибилизации организма. — Журнал невропат. и психиат. им. С. С. Корсакова, 1976, № 5, с. 692—697.

Тибилова А. У. Клинико-иммунологическое исследование психических расстройств позднего возраста. — Автореф. дис. докт. Л., 1971.

Титова И. И., Михина М. Г. Изучение морфологической роли антигенов в эмбриогенезе. — В кн.: Мат. 1-го Всесоюзного симпозиума. Совр. проблемы иммунологии репродукции. Новосибирск, 1977, с. 143.

Трекова Н. А. Обновление белков в разных отделах мозга у потомства крыс, подвергшихся нейросенсибилизации. — В кн.: Врожденная патология мозга в клинике и патогенезе нервно-психических расстройств. М., 1979, с. 68—74.

Чебуркин А. В., Стефани Д. В., Лебедева Н. Н., и др. Сывороточные и секреторные иммуноглобулины у детей раннего возраста. — В кн.: Иммунология в педиатрии. М., 1972, с. 42.

Чередеева А. Н. Популяции Т- и В-лимфоцитов при различных заболеваниях. — В кн.: Итоги науки и техники. Иммунология. 1979, т. X, с. 6—36.

Цивилько В. С. Патогистологические изменения в ткани головного мозга при экспериментальной нейросенсибилизации. — В кн.: Церебральная патология плода и новорожденного. Труды II МОЛМИ им. Н. И. Пирогова. М., 1972, с. 30—35.

Шангаров Г. Х. Эмоции и чувства как форма отражения действительности. — М.: Наука, 1971.

Шахматова-Павлова И. В. Семейный фон больных с различными формами течения шизофрении. — Вестник АМН СССР, 1975, вып. 9, с. 16—19.

Штарк М. Б. Иммунонейрофизиология. — Л.: Медицина, 1978.

Югай Г. А. Философские проблемы теоретической биологии. — М.: Мысль, 1976, с. 185.

Fish B. Drug use in psychiatric disorders of children. — Am. J. Psychiatr., 1968, v. 124, p. 31—36.

Choanat G, Vaisiu G, Escalier D. Facilitation reaction from the mother to the paternal antigens of the conceptus. — Clin. and exp. Immun., 1979, 35, No 1, p. 13—24.

Daugherty T. F. Lymphoauto-kazyorrbestic effects or adrenocortical steroids: in the lymphocyte and lymphocytic issue. — I. W. Heibuck, ed. ch. 9, New York, 1960, p. 112.

Dracott B., Smith C. Hydrocortisone and the antibody response in mice. — Immunology, 1979, 38, No 2, p. 429.

Eichenwald H., Kotsevalov O. Immunologic responses of premature and full term infants to infection with certain virusser. — Pediatrics, 1960, v. 25, p. 829—839.

Eylar E. Allergie encephalomyelitis in monkeys induced by peptide from the AI-protein. — Proc. N. Y. Acad. Science, 1972, v. 69, p. 627.

Fish B. Biologic antecedents of psychosis in children. Bio-

- logy of the Major Psychosis, edited by D. X. Freedman, v. 54, Raven Press, New York, 1975, p. 49—83.
- Forbest J., Smith J. L. Effects of anti-inflammatory drugs on lymphocytes. — *Lancet*, 1967, 2, 12, p. 334—337.
- Фрес П., Плаже Ж. Экспериментальная психология. Пер. с франц. М.: Прогресс, 1975.
- Hanikava M., Miller J. Vyvög bineché immunity léhem ontogenesze. — *Cs. pediatr.* 1977, 32, No 7, p. 434—437.
- Hartage R., Phil M., Weitzel M. K., Lecturer M. D. Placentomatal immune relationship in normal and abnormal pregnancies. — *Immunology of reproduction*, Varna-Sophia, 1980, p. 611—615.
- Heath R. G., Krapp Y. M. Schizophrenia as an immunologic disorder. — *Arch. Gen. Psychiat.*, 1967, 16, p. 1.
- Herschmann H. R., Granling B. P., Lerner M. P. Nervous system-specific proteins in cultured neural cells. — In: *Tissue culture of the nervous system*, v. 1, Ed. by G. Sato, New York-London, 1973, p. 187—203.
- Husby G., Strichland R. G., Caldwell S., Williams R. C. Localisation of T and B-cells and alpha-fetoprotein in hepatic biopsies from patients with liver disease. — *J. clin. invest.* 1975, 56, p. 1198—1209.
- Karnassin L., Makay Aniko, Bulla G. Lymphocyte subpopulations and development of immune functions in the newborn baby. *Acta pediat. Acad. sci. hung.*, 1978, 19, No 4, p. 303—314.
- Krammer P., Elliot B., Boehmer H. Von E-roseting and nonroseting T-cells are killer cells. *Eur. J. Immunol.*, 1976, 6, No 2, p. 138—139.
- Леонгард К. Акцентированные личности. Пер. с нем. Киев, 1981.
- Neifeld J., Tormey D. Effects of steroid hormones on phytohemagglutinin induced human peripheral blood lymphocytes. — *Transplantation*, 1979, 27, No 3, p. 309.
- Рариерник М. Comparison of human foetal with child blood lymphocyte kinetics. — *Biol. Neonatal*, 1971, v. 19, p. 163—169.
- Пар Алойш. Левамизол как иммуномодулятор. Будапешт, 1980.
- Prokesova D., Reinek J., Kavaka F. et al Formation and properties of immunoglobulins and antibodies during early ontogenes in pigs. — *Folia microbiol.*, 1979, 24, No 1, p. 73.
- Redman D. Prenatal influence on immunocompetence of the neonatal. — *J. Animal. Sci.*, 1979, 49, No 1, p. 258.
- Revilard I. P. Aspects immunologiques des interactions entre la mère et le foetus. *Bull. cancer.*, 1979, 66, No 2, p. 115.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
- Smith G. Inhibition of cell-mediated microcytotoxicity and stimulation of mixed lymphocyte reacting by mouse pregnancy serum. — *Transplantation*, 1978, 26, No 5, p. 278.
- Stevens J. V. Plasma cortisol levels in the neonatal period. — *Arch. Dis. Childh.*, 1970, v. 45, No 242, p. 592—594.
- Stratton J. D., Byfield P. E. Reactions of anti-human brain serum with human lymphocyte subpopulation. — *Cellular immunology*, 1977, 28, p. 1—14.
- Westall F. Encephalitogeny a proposed mechanism. — *Immunochimistry*, 1978, 15, 5, p. 295—296.
- Whitaker I. The antigenic city of myelin encephalitogenic protein. — *J. Immunol.* 1975, 114, No 2. Part 2, p. 823.

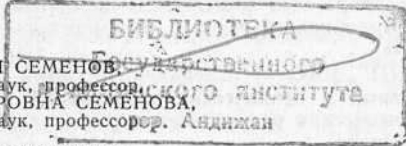
## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
<b>ГЛАВА I. Теоретические и практические аспекты проблемы нейроиммунной реактивности в клинике нервно-психических заболеваний . . . . .</b>	<b>5</b>
Философский аспект проблемы реактивности в медици- не . . . . .	7
Специфическая и неспецифическая генетика психических заболеваний . . . . .	14
Клинический аспект генетических факторов патогенеза нервно-психических заболеваний . . . . .	26
Иммунобиологическая реактивность как фактор наслед- ственности при нервно-психических заболеваниях . . . . .	29
<b>ГЛАВА II. Врожденная патология нервной системы в аспекте иммунобиологических реакций . . . . .</b>	<b>44</b>
Значение исследований А. Н. Северцова фило- и онтоге- неза для выяснения сущности врожденной патологии центральной нервной системы . . . . .	44
Дизонтогенез . . . . .	46
Связь нервно-психических заболеваний у детей с сомато- деребральными заболеваниями матери . . . . .	50
Иммунобиологические взаимоотношения матери и плода . . . . .	62
<b>ГЛАВА III. Понятие о реакции, развитии и процессе в кли- нике нервных и психических заболеваний . . . . .</b>	<b>138</b>
Психическая реакция и патопсихологическое развитие личности . . . . .	140
Понятие о патологическом процессе . . . . .	144
О некоторых психобиологических основах нормальных и патологических эмоций и их значении для реактив- ности человека . . . . .	148
Соотношение экзогенных и эндогенных факторов в психобиологических процессах при нервно-психических заболеваниях . . . . .	154
О сосудистом звене патогенеза нервно-психических забо- леванний . . . . .	161
<b>ГЛАВА IV. Клинико-биологический аспект шизофрении . . . . .</b>	<b>172</b>
Вялотекущая шизофрения . . . . .	172
Клинико-биологический аспект острой шизофрении и других психозов в послеродовом периоде . . . . .	198
Психосоматические системные нарушения у больных шизофренией в свете перекрестных иммунологических реакций . . . . .	207
Аутизм и биологический аспект его патогенеза . . . . .	216
<b>ГЛАВА V. Нейроиммунология позднего возраста . . . . .</b>	<b>235</b>
	335



ГЛАВА VI. О взаимодействии психического и биологического уровней патологии психической деятельности и ее компенсации	239
Обратимые и необратимые психобиологические процессы	245
Философский аспект проблемы преадаптации	248
Состояния преадаптации в клинике нервно-психических заболеваний	251
ГЛАВА VII. Системный подход к изучению компенсаторных механизмов при нарушениях и перенапряжении нервно-психической деятельности	256
Философский аспект проблемы компенсации	257
Нейроиммунологические реакции как системные констелляции адаптационных и компенсаторных механизмов	258
Значение иммунологических реакций в сонастраивании центральных и периферических отделов кинестетического анализатора	263
Системные механизмы адаптации в условиях эмоционального и физического стресса	264
ГЛАВА VIII. Социальная реабилитация как психобиологическая проблема	272
ГЛАВА IX. О принципах иммунотерапии нервно-психических заболеваний	281
Иммунологическая реактивность и резистентность к лекарственным препаратам	288
Иммунорегуляция, направленная на лимфоцитарную систему	293
Препараты соматонейроиммунного действия	304
Лечение детей с церебральными параличами комплексом препаратов с включением иммуномодуляторов	315
Основная литература	326

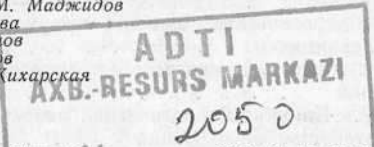
169592



СЕРГЕЙ ФЕДОРОВИЧ СЕМЕНОВ, доктор медицинских наук, профессор  
КСЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА СЕМЕНОВА, доктор медицинских наук, профессор

**ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА  
НЕРВНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Научный редактор *Н. М. Маджидов*  
Редактор *Ф. М. Белялова*  
Художник *А. Ахмеджанов*  
Худ. редактор *А. Петров*  
Техн. редактор *Л. А. Жихарская*  
Корректор *Э. Дудина*



ИБ № 740

Сдано в набор 28.04.84. Подписано к печати 28.04.84. Р-01674. Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бумага № 1. Высокая печать. Гарнитура «Литературная». Усл. печ. л. 17,64. Усл. кр.-отт. 17,64. Учет.-пзд. л. 19,2. Изд. № 201—81. Тираж 2000. Заказ № 68. Цена 1 р. 80 к.  
Издательство «Медицина» УзССР, Ташкент, 700129, Навои, 30.  
Типография № 3 Ташкентского полиграфического производственного объединения «Матбуот» Государственного комитета УзССР по делам издательства, полиграфии и книжной торговли. Ташкент, массив Юнус-Абад, квартал Г, ул. Мурадова, 1.