

# СОПРЯЖЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЗВЕНА СЛУХОВОГО АНАЛИЗАТОРА (ПО ДАННЫМ ДЛИННОЛАТЕТНЫХ И КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ) И УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ К ВИРУСАМ ГРУППЫ ГЕРПЕСА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

В.А. Орлова<sup>1</sup>, О.В. Герасимова<sup>2</sup>, И.И. Михайлова<sup>1</sup>,  
В.Л. Минутко<sup>2</sup>, В.В. Гнездицкий<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России;  
<sup>2</sup>клиника «Психическое здоровье», Москва;  
<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр неврологии», Москва

В многочисленных исследованиях были продемонстрированы аномалии слуховых вызванных потенциалов (ВП) при шизофрении, свидетельствующие о нарушениях процессов сенсорного входа, обновления информации, поддержания ресурсов внимания и др. [3, 13, 15–17 и др.]. Наиболее полно при шизофрении изучены параметры P300: снижение амплитуды и удлинение латентного периода этого компонента неоднократно описывалось исследователями [12]. Демонстрировалась сопряженность аномалий амплитуды P300 с выраженностью психопатологической симптоматики, возрастом манифестации заболевания [4, 6, 18], редукцией мозговых структур [5 и др.].

Вместе с тем, несмотря на длительную историю изучения, тонкие механизмы, обуславливающие аномалии ВП при шизофрении, остаются нераскрытыми. Как известно, генерация ВП зависит от функции нейромедиаторов и синаптических рецепторов. Поэтому важным направлением исследований должно явиться изучение причин, приводящих к нарушению этой функции. Известно, что функция медиаторов и работа клеточных рецепторов могут изменяться вирусами и специфическими противовирусными антителами по закономерностям молекулярной мимикрии [8]. В ряде исследований было показано участие нейротропных вирусов группы герпеса в патогенезе заболевания [7, 19, 23, 24 и др.]. В отдельных работах у больных шизофренией были установлены корреляции уровня сывороточных антител к этим вирусам с тяжестью психопатологической симптоматики [7, 19], степенью редукции мозговых структур [19, 21], а также выраженностью сосудистой патологии [19].

Изложенное явилось основанием для проведения исследования взаимосвязей между характеристиками слуховых ВП и уровнем сывороточных антител к герпесвирусам у больных шизофренией.

## Материал и методы

Было обследовано 48 больных приступообразной шизофренией (24 муж. и 24 жен.). Диагностика осуществлялась по классификации НЦПЗ РАМН и МКБ-10, в соответствии с чем у 16 человек (7 муж., 9 жен., средний возраст 34±10 лет) была установлена неблагоприятно протекающая приступообразная форма заболевания с тенденцией к переходу в непрерывное течение с сохранением редуцированной параноидной симптоматики в ремиссиях, стабильным и нарастающим дефектом (F20.00–01) (I группа), у 16 человек (9 муж., 7 жен., средний возраст 33±11 л.) – приступообразно-прогредиентная (F20.01–02) с ремиссиями более высокого качества с сохранением рудиментарных субпсихотических проявлений, нарастающим и стабильным дефектом (II группа), и у 16 человек (8 муж., 8 жен., средний возраст 28±8 л.) – рекуррентная (F20.03) (III группа). Средняя длительность заболевания с момента его манифестации с учетом всей выборки составила 7±8 лет. Первая и вторая группы пациентов рассматривались в качестве основных, третья – в качестве контрольной.

Все больные обследовались в состоянии экзacerbации параноидной симптоматики. По оценке состояния на момент обследования галлюцинозно-бредовые синдромы чаще наблюдались у больных двух основных групп приступообразно-прогредиентной шизофрении, достигая максимума во второй неблагоприятной группе (43,8% против

12,5% у больных контрольной группы). Аффективно-бредовые состояния, напротив, являлись преобладающими в группе больных рекуррентной шизофренией: 75% против 31,2% у больных первой неблагоприятной группы приступообразно-прогредиентной шизофренией. В последней упомянутой группе по сравнению с другими группами чаще всего выявлялись кататонические синдромы (43,8%).

При оценке психопатологических расстройств использовались данные шкалы BPRS. По общему баллу шкалы между исследованными группами различий не было. Вместе с тем, в контрольной группе отмечалась большая выраженность симптомов, свидетельствующих об остроте бредового состояния. Они проявлялись в параметрах нарушения поведения («возбуждение», «враждебность»), бредовых расстройств («подозрительность», «идеи величия») и «концептуальной дезорганизации», достигая статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) по двум последним блокам психопатологических расстройств. Тяжесть галлюцинаторной симптоматики в этой группе была меньше, и обнаруживала достоверные различия при сравнении с неблагоприятной группой приступообразно-прогредиентной шизофрении ( $p < 0,05$ ).

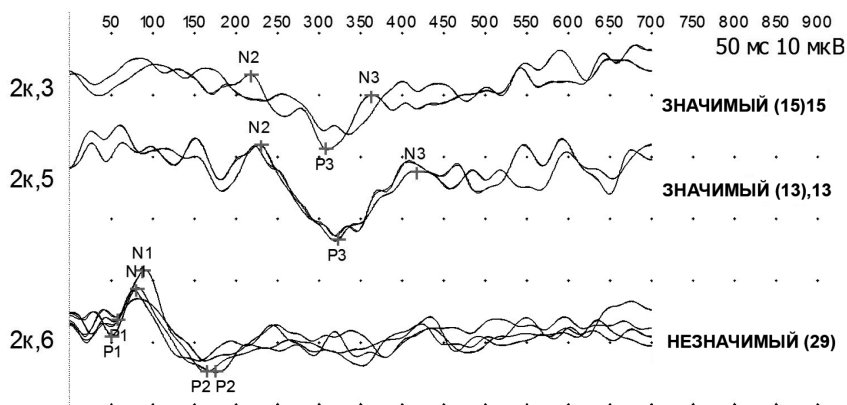
Исследование вызванных потенциалов (ВП) проводилось на приборе фирмы Нейрософт Нейро-МВП-4 (Иваново). Изучались параметры латентности (ЛП) и амплитуды (А) слуховых когни-

тивных ВП (СКВП, P300) и латентности длиннолатентных слуховых ВП (ДСВП). Для когнитивных ВП (КВП) проводилась стимуляция в виде щелчков с тоновым наполнением – для незначимых стимулов 1000 Гц, для значимых 2000 Гц длительностью 40 мс интенсивностью 85 дБ. При исследовании КВП (P300) имела место когнитивная задача: испытуемый должен был посчитать число значимых щелчков с более высоким тоном (2 000 Гц) и нажать при этом на кнопку. Соотношение незначимых и значимых стимулов 7/3. Для незначимых стимулов частота составляла 1,2 Гц. Значимый стимул возникал случайно с вероятностью в 30%. Electroды располагались по системе 10–20%. Активные электроды C3, C4 (или Cz), референты располагались на правом и левом мастоидах, в отведениях (C3-M1 и C4-M2 с ипсилатеральными мастоидами) заземляющий электрод на лобном полюсе – электрод Fpz. Число усреднений для значимого стимула – от 15 до 30. Для ДСВП: активный электрод Cz, референт – объединенный мастоид. Число усреднений – 100. Полоса частот в обеих методиках составляла 0,2–30 Гц.

На рисунке показан пример выделения КВП (P300) и ДСВП (ответы на незначимый стимул) у здорового испытуемого и компоненты, используемые для анализа.

Уровень сывороточных антител (АТ) (IgM, ядерные IgG) к вирусам группы герпеса (вирусу простого

1к: Cz-M1  
2к: Cz-M2



Латентности

Стимул	Канал	Комм.	Компонент	Лат., ммс	Норма, ммс	Откл., %
оба уха 80 дБ 40 мс модулир. f=2000 Гц	1	значимый (15)15	N2	218		
			P3	<b>307</b>	390	(N)
			N3	363		
	2	значимый (13),13	N2	230		
			P3	<b>323</b>	390	(N)
			N3	418		
оба уха 80 дБ 40 мс модулир. f=1000 Гц	1	незначимый (29)	N1	87,5		
	2		N1	79,7		

Амплитуды

Стимул	Канал	Комм.	Компоненты	Ампл., мкВ(/)
оба уха 80 дБ 40 мс модулир. f=2000 Гц	1	значимый (15)15	N2-P3	12
			P3-N3	8,62
	2	значимый (13),13	N2-P3	15,4
			P3-N3	11,1
оба уха 80 дБ 40 мс модулир. f=1000 Гц	1	незначимый (29)	N1-P2	16,3
	2		N1-P2	13,5

Пример выделения КВП (P300) и ДСВП у здорового испытуемого С.И., 44 лет

герпеса первого типа – ВПГ-1, вирусу простого герпеса второго типа – ВПГ-2, вирусу Эпштейна-Барр – ВЭБ, цитомегаловирусу – ЦМВ) определялся методом твердофазного ИФА с применением моноклональных антител.

Корреляции между параметрами ВП, клиническими и серологическими параметрами определялись путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Spearman® при уровне достоверности  $p \leq 0,05$ . Достоверность межгрупповых различий вычислялась с использованием Mann – Whitney U-test при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Как видно из табл. 1, средние значения латентных периодов и амплитуд слуховых ВП в исследованных группах больных обнаруживали аномалии, отличаясь от нормативных показателей. Латенции ранних компонентов СКВП обнаруживали как укорочение (в большей степени при неблагоприятной форме течения у больных первой основной группы), так и удлинение (в большей степени у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией). Ранее

укорочение латентного периода ВП в неврологической клинике отмечалось при воспалительных процессах в мозге [2], которые обсуждаются также при шизофрении [11, 20 и др.]. Следует отметить, что латенции ДСВП P1 и N1 превышали норму более, чем в 2 раза. Показатели исследованных ВП выявляли достоверное межгрупповое различие по U-test для параметров латенций N2 СКВП и P1 ДСВП при сравнении групп приступообразно-прогредиентной и рекуррентной шизофрении, для латенции P2 СКВП при сравнении первой и второй основных групп. Амплитуды СКВП выявляли как снижение (чаще при самой тяжелой форме течения у больных первой группы), так и увеличение (у больных второй группы). Амплитуды N1 – P2 ДСВП достоверно различались по U-test у больных первой и второй групп.

Средние значения уровней АТ к вирусам герпеса как в двух основных группах, так и в контрольной группе рекуррентной шизофрении, превышали нормативные для IgG к ВЭБ (табл. 2). В первой группе неблагоприятно протекающей приступообразно-прогредиентной шизофрении был суще-

Таблица 1

**Средние значения слуховых ВП у изученных больных приступообразно-прогредиентной шизофренией (основные группы) и рекуррентной шизофренией (контрольная группа)**

Показатель ВП	ВП	нормативные данные	приступообразно-прогредиентная с тенденцией к непрерывному течению	приступообразно-прогредиентная шизофрения	рекуррентная шизофрения (контрольная группа)
Латенции когнитивных ВП (мс)	P1		40,45 ± 19,49	53,85 ± 18,51	42,47 ± 12,21
	N1	94 ± 8	90,82 ± 29,3	119,5 ± 19,27	97,4 ± 11,81
	P2	168 ± 19	145 ± 34,54**	172,8 ± 22,76	163 ± 22,49
	N2		211,8 ± 29,73*	234 ± 21,29	219,5 ± 16,62
	P3		318,5 ± 29,45	332 ± 26,49	321,6 ± 31,91
Амплитуды когнитивных ВП (мкВ)	P1-N1		6,73 ± 4,788	7,941 ± 3,12	7,287 ± 3,214
	N1-P2	8,6 ± 5,56	5,909 ± 4,224**	10,45 ± 4,831	7,969 ± 2,846
	P2-N2		6,06 ± 3,922	6,368 ± 3,932	5,015 ± 3,062
	N2-P3		7,746 ± 4,012	8,934 ± 5,589	8,862 ± 7,264
Латенции длиннolatентных ВП (мс)	P1	40-70 мс	161,5 ± 18,16*	164,8 ± 17,8	143,3 ± 17,52
	N1	90-110 мс	196,5 ± 22,92	194,3 ± 21,63	181,3 ± 19,38
	P2	180-220 мс	189 ± 26,47	223,7 ± 19,09	214,3 ± 17,52
	N2	более 220 мс	271 ± 35,93	270,8 ± 41,32	258,3 ± 24,42
	P3		312,2 ± 14,84	305,3 ± 27,08	277,3 ± 18,46

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении больных II и III групп, \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении больных I и II групп; \*\*\* – по данным D.S.Goodin и K.S.Squires [14] по группе здоровых испытуемых в возрасте от 16 до 76 лет и по данным [10].

Таблица 2

**Средние значения уровней антител к герпесвирусам у изученных больных приступообразно-прогредиентной шизофренией (основные группы) и рекуррентной шизофренией (контрольная группа)**

Ig (Ед/мл)	Референтные значения	Среднее значение и стандартное отклонение		
		Приступообразно-прогредиентная шизофрения с тенденцией к непрерывному течению	Приступообразно-прогредиентная шизофрения	Рекуррентная шизофрения (контрольная группа)
IgG к ВПГ-1	<9 - отр. >9,8 – пол.	13,5 ± 12,3	12,4 ± 8,5	14,4 ± 9,1
IgM к ВПГ-1	<1 – отр. >1 – пол.	0,6 ± 0,4	0,8 ± 0,1*	0,8 ± 0,1
IgG к ВПГ-2	<6 – отр. >6,8 – пол.	2,7 ± 2,7	2 ± 1,2**	3,5 ± 2,5
IgM к ВПГ-2	<1 – отр. >1 – пол.	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2
IgM к ЦМВ	<0,9 – отр. >1,1 – пол.	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,4	0,8 ± 0,2
IgG к ЦМВ	<6 – отр. >6 – пол.	5,1 ± 1,7	5,3 ± 4,7	6,2 ± 4,5
IgG к ВЭБ	<1 – отр. >1 – пол.	4,9 ± 3,3	5 ± 2,9	4,6 ± 2,6
IgM к ВЭБ	<1 – отр. >1 – пол.	1,3 ± 1,4	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,04

Примечания: \* –  $p < 0,05$  при сравнении больных II групп и III групп, \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении больных I и III групп.

ственно повышен по сравнению с референтными показателями и уровень IgM к этому вирусу. В контрольной группе отмечалось максимальное превышение нормативных показателей по IgG к ВПГ-1 по сравнению с больными двух основных групп, и минимальное – к ВЭБ. Вторая основная группа занимала по указанным показателям промежуточное положение. Выявленные во всех обследованных группах пациентов ненулевые значения IgM ко всем герпес-вирусам указывали, в соответствии с современными методами диагностики [1], на наличие острой инфекции.

В различных группах исследованных пациентов были установлены корреляции ЛП и амплитуд изученных ВП с клиническими характеристиками заболевания (табл. 3). Максимальное число корреляций было обнаружено у больных неблагоприятно протекающей приступообразно-прогредиентной шизофренией.

Корреляции характеристик изученных ВП с уровнем противогерпетических АТ варьировали от 0,6 до 0,9 (табл. 4). Они обнаруживались во всех исследованных группах пациентов и наиболее

часто выявлялись при менее благоприятных формах течения заболевания.

### Обсуждение

Проведенное исследование выявило корреляции характеристик СКВП и ДСВП с психопатологической симптоматикой у больных шизофренией, что находится в соответствии с имеющимися в литературе данными. В частности, установленные корреляции между амплитудой СКВП N2–P3 и выраженностью таких симптомов, как галлюцинации и дезориентация, подтверждают ранее опубликованные данные о взаимосвязи амплитуды слуховых P3 с тяжестью позитивных психопатологических расстройств (6, 18 и др.). Последние, как и в некоторых других исследованиях шизофрении (4), также обнаруживали корреляции с характеристиками латенций N1 и P2 и амплитуд N1, N2 СКВП.

В группе неблагоприятно текущей приступообразно-прогредиентной и контрольной группе рекуррентной шизофрении было выявлено уменьшение амплитуды N1–P2 СКВП на слуховые стимулы при выполнении когнитивной задачи на обнаружение

Таблица 3

**Корреляции между параметрами ВП и BPRS у изученных больных приступообразно-прогредиентной шизофренией (основные группы) и рекуррентной шизофренией (контрольная группа)**

Параметр слуховых ВП	Приступообразно-прогредиентная шизофрения с тенденцией к непрерывному течению		Приступообразно-прогредиентная шизофрения		Рекуррентная шизофрения	
	Параметр BPRS	R	Параметр BPRS	R	Параметр BPRS	R
ЛП КВП P1	Моторная заторможенность	-0,73				
ЛП КВП N1	Моторная заторможенность	-0,67	Депрессивное настроение	-0,59		
			Галлюцинации	-0,56		
ЛП КВП P2	Моторная заторможенность	-0,62	Тревога	-0,63	Подозрительность	-0,54
			Напряженность	-0,64		
ЛП КВП P3	Соматическая озабоченность	0,66	Соматическая озабоченность	-0,66		
	Тревога	0,64				
	Общий балл	0,66				
А КВП P1 – N1	Концептуальная дезорганизация	-0,65	Галлюцинации	0,56	Тревога	-0,58
					Манерность и поза	0,59
					Депрессивное настроение	-0,53
А КВП N1–P2	Подозрительность	0,67	Манерность и поза	0,65	Общий балл	0,66*
А КВП P2 – N2			Тревога	-0,57		
А КВП N2–P3	Галлюцинации	-0,69				
	Дезориентация	-0,72				
ЛП ДСВП P1	Общий балл	0,92*	Депрессивное настроение	0,71		
ЛП ДСВП N1	Галлюцинации	0,88				
	Дезориентация	0,91				
	Общий балл	0,93*				
ЛП ДСВП P2	Напряженность	0,93*				
	Галлюцинации	0,89				
	Дезориентация	0,98**				
	Общий балл	0,81				
ЛП ДСВП N2	Напряженность	0,85			Манерность и поза	0,74*
ЛП ДСВП P3					Напряженность	0,61
					Манерность и поза	0,71*
					Депрессивное настроение	0,63
					Дезориентация	0,64

Примечания: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,005$ .

Корреляции между параметрами изученных ВП и уровнями антител к вирусам герпеса

Параметр слуховых ВП	Приступообразно-прогредиентная шизофрения с тенденцией к непрерывному течению		Приступообразно-прогредиентная шизофрения		Рекуррентная шизофрения	
	АТ	R	АТ	R	АТ	R
ЛП КВП P1					IgG к ВПГ-2	-0,7**
ЛП КВП N2			IgG к ВПГ-2	-0,6		
ЛП КВП P3	IgG к ВПГ-1	0,72*				
ЛП КВП P2		0,65	IgM к ВЭБ	0,59		
ЛП КВП N3			IgG к ЦМВ	0,56	IgM к ВПГ-1	-0,53
А КВП			IgG к ВЭБ	0,63		
N1-P2			IgG к ЦМВ	0,71		
А КВП P2-N2	IgG к ЦМВ	-0,9**	IgG к ВЭБ	0,81**		
ЛП ДСВП P1	IgG к ВЭБ	0,9	IgM к ВПГ-2	0,73		
ЛП ДСВП P2	IgM к ЦМВ	0,82			IgM к ВПГ-1	-0,62
ЛП ДСВП P3			IgG к ВПГ-2	0,78		
			IgG к ЦМВ	-0,68		

Примечания: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,005$ , во всех остальных случаях –  $p < 0,05$ .

стимулов заданной частоты, коррелирующее с параметрами «подозрительность» в первой и «общий балл шкалы BPRS» в контрольной группах. Снижение амплитуды ранних ответов ВП может быть проинтерпретировано как утрата новизны стимула. Полученные результаты согласуются с данными, выявляющими корреляции характеристик ВП и особенностей внимания при шизофрении [9].

В доступной нам литературе не удалось обнаружить исследований по взаимосвязям характеристик ДЛСВП и психопатологических расстройств при шизофрении. Увеличение латенций ДЛСВП у обследованных больных прямо и достоверно коррелирует как с психотической, так и с депрессивной симптоматикой. Можно предположить, что для восприятия слухового стимула пациентам требуется больше времени в связи с необходимостью переключиться с психотических переживаний на восприятие реального стимула. Депрессивное настроение связано и с торможением когнитивной деятельности в целом.

Отражая суммарную биоэлектрическую активность различных нейронных сетей головного мозга, ВП, как известно, занимают промежуточное положение между субстратом головного мозга и его функциями, проявляющимися поведенческими и клиническими характеристиками [22]. Патогенетическим связующим звеном, которое приводит к генерации продуктивной симптоматики, может выступать взаимодействие вируса, а также противовирусных антител с нейроном. Как известно, динамика патологических изменений клеточно-тканевых структур, в частности, клеток нервной ткани, в процессе взаимодействия с вирусным агентом, разворачивается в направлении вовлечения вируса в работу рецепторного аппарата клетки за счет сходства его эпитопов и эпитопов клеточных рецепторов с последующим проникновением вируса

внутри клетки и нарушением синтеза клеточных ДНК и РНК. IgG, направленные против вирусных факторов, а в связи с явлением молекулярной мимикрии и против собственных структур, как известно, являются высокопермеабельными молекулами. Они проходят через все гисто-гематические барьеры против градиентов концентрации, а также через мембраны клеток, включая ядерные. Проникновение в ткани мозга противогерпетических антител сопряжено с влиянием на клеточные структуры, включая нейрональные рецепторы, комплексов АГ- АТ, запускающих дальнейший каскад изменений в тканях, в том числе аутоиммунные процессы. Интоксикация, сопровождающая инфекцию, меняет проницаемость клеточных мембран, что способствует нарушению синаптической передачи. Усложнение и утяжеление этих процессов связано с повреждением герпесвирусами эндотелия сосудов, что приводит к повышению проницаемости гемато-энцефалического барьера, способствующего дальнейшему проникновению инфектов в мозг.

Впервые выявленные взаимосвязи между характеристиками исследованных ВП и уровнем антител к герпесвирусам свидетельствуют о возможности модификации ими работы нейронных популяций. В частности, в увеличение латентного периода СКВП, свидетельствующее о замедлении начала процесса ответа на стимул, вносят вклад в разных обследованных группах больных антитела к ВПГ-1, ВЭБ и ЦМВ. Удлинение латентностей ДСВП сопряжено с антителами к ВПГ-2, ВЭБ и ЦМВ. Механизмы отмеченных влияний антител могут быть связаны с перестройкой нейрональных синапсов, изменением клеточной активности, снижением численности популяций нейронов, а также процессами демиелинизации. Последние нарушают работу ионных каналов и описаны при герпесвирусных инфекциях

и шизофрении. Корреляции АСКВП N1-P2 и P2–N2 с уровнем IgG к ВЭБ и ЦМВ могут отражать изменения функционирования мембраны нейронов в слуховой коре под воздействием этих вирусов. Эти же характеристики ВП у больных разных групп коррелируют с такими психопатологическими параметрами, как «подозрительность», «тревога», «общий балл BPRS».

Обращает на себя внимание существенно большая частота выявления изучаемых корреляций в основных группах с более тяжелым течением заболевания по сравнению с контрольной группой рекуррентной шизофрении. Это обстоятельство сопоставимо с ранее описанными нами у пациентов данной выборки закономерностями, обнаруживающими наибольшее число вирусных агентов и их взаимосвязи с основными клиническими симптомами заболевания при более тяжелых формах заболевания [7]. Вместе с тем, хотя число выявленных корреляций в более благоприятной по течению группе рекуррентной шизофрении было минимальным, чаще в них были вовлечены IgM, отражающие острую раннюю реакцию на инфект. Это обстоятельство находит соответствие с характеристиками клинической картины у больных этой группы, большая острота состояния у которых проявлялась как в бредовых расстройствах, так и в нарушениях поведения (возбуждение, враждебность). Направленность выявленных корреляций у данных пациентов (между ЛСКВП P1 и уровнем IgG к ВПГ-2, ЛСКВП P2 и N3 и уровнями IgM к ВПГ-1) была исключительно отрицательной и свидетельствовала об укорочении латентного периода при увеличении уровня антител. В основных группах с менее благоприятным типом течения заболевания корреляции имели преимущественно положительную направленность, в их числе преобладали корреляции с IgG. Отрицательные корреляции в этих

группах связывали уровень противогерпетических антител как с латентностью СВП, так и с амплитудой. В частности, с латентностью N2 СКВП отрицательно коррелировал уровень IgM к ВПГ-2, с АСКВП P2–N2 и латентностью P3 ДСВП отрицательно коррелировал уровень IgG к ЦМВ. Роль этих двух вирусов в качестве патогенетических факторов обострения заболевания была нами позиционирована ранее [7, 19]. В целом разнонаправленность корреляций может отражать различные эффекты взаимодействия противовирусных антител с одними и теми же или с разными клеточными рецепторами и возможностью изменения различных видов медиаторного обмена, что приводит как к возбуждению, так и к торможению нейронов.

Таким образом, полученные данные указывают на сопряженность уровня противовирусных антител с нарушением биоэлектрической активности мозга у больных с различными вариантами течения приступообразной шизофрении, что проявляется в аномалиях слуховых когнитивных и длиннолатентных ВП и их связях с клинической симптоматикой. Наиболее отчетливой отмеченная сопряженность является при менее благоприятных вариантах течения заболевания. При благоприятном рекуррентном течении представленность герпес-вирусов и их взаимосвязи со слуховыми ВП выявляются в значительно меньшей степени, однако отражают большую остроту процесса, вероятно, связанную с большей иммунологической реактивностью. Установленные корреляции демонстрируют влияния герпетической инфекции на цингулярную извилину и корковый отдел слухового анализатора, а также ее вовлеченность в механизмы развития аномалий ВП при шизофрении. Они также свидетельствуют о вкладе герпес-вирусов в нарушения когнитивных функций у данного контингента больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алимбарова Л.М., Гараев М.М. Лабораторные методы диагностики герпесвирусных инфекций // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / Под ред. Д.К.Львова, И.Ф.Баринского, М.М.Гараева, Л.М.Алимбаровой. Москва: ММА им. И.М.Сеченова, 2004. С. 25–29.
2. Колкер И.А. Слуховые вызванные потенциалы в неврологии. // Международный неврологический журнал, 2006. Т. 6, № 10. [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/2343](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2343)
3. Костандов Э.А., Захарова Н.Н., Решикова Т.Н. и др. Нарушение механизма селективности внимания у больных шизофренией // Журн. невропатол. и психиатр. 1993. № 4. С. 55–58.
4. Лебедева И.С., Каледа В.Г., Абрамова Л.И. и соавт. Нейрофизиологические аномалии в парадигме P300 как эндофенотипы шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. 2008. Т. 108, № 1. С. 61–70.
5. Лебедева И.С., Орлова В.А. Взаимосвязи между P300 и шириной боковых желудочков мозга у больных шизофренией и их родственников. // Физиология человека. 2003. Т. 39, № 6. С. 101–104.
6. Лебедева И.С., Орлова В.А., Каледа В.Г. и др. Слуховые вызванные потенциалы P300 при шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. 2000. Т. 100, № 11. С. 47–49.
7. Михайлова И.М., Орлова В.А., Минутко В.Л. и др. Взаимосвязи клинической симптоматики и уровня сывороточных антител к герпесвирусам у больных разными формами шизофрении. // Российский психиатрический журнал, 2014. № 3. С. 61–66.
8. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или как концепция иммунокулуса может стать основой профилактической
9. Савина Т.Д., Лебедева И.С., Орлова В.А. и соавт. Особенности внимания в семьях больных шизофренией: сопряженность экспериментально-психологических и нейрофизиологических данных // Журн. невропатол. и психиатр. 2005. № 3. С. 35–39.
10. Слуховые вызванные потенциалы. [http://www.mediasphera.ru/uppic/vestn%20otorinolaringol/2009/3/5/lor\\_2009\\_03\\_05.pdf](http://www.mediasphera.ru/uppic/vestn%20otorinolaringol/2009/3/5/lor_2009_03_05.pdf)
11. Bechter K., Reiber H., Herzog S. et al. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction // J. Psychiatr. Res. 2010. Vol. 44. P. 321–330.
12. Bramon E., Rabe-Hesketh S., Sham P. et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia // Schizophr. Res. 2004. Vol. 70, N 2–3. P. 315–329.
13. Domjan N., Csifcsak G., Drotos G. et al. Different patterns of auditory information processing deficits in chronic schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features // Schizophr. Res., 2012. Vol.139, N 1–3. P. 253–259.
14. Goodin D.S., Squires K.C., Henderson B. et al. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects // EEG Clin. Neurophysiol. 1978. Vol. 44. P. 447–458.
15. Hsieh M.H., Shan J.C., Huang W.L. et al. Auditory event-related potential of subjects with suspected pre-psychotic state and first-episode psychosis // Schizophr Res. 2012. Vol. 140, N 1–3. P. 243–249.
16. Hu L., Boutros N.N., Jansen B.H. Sensory gating-out and gating-in in normal and schizophrenic participants. // Clin EEG Neurosci., 2012. - Vol. 43, N1. - P. 23-31.

16. Huang M.W., Chou F.H., Lo P.Y. et al. A comparative study on long-term evoked auditory and visual potential responses between schizophrenic patients and normal subjects // BMC Psychiatry. 2011. Vol. 4, N 11. P. 74–79.
17. Mathalon D., Ford J., Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study // Biol. Psychiatr. 2000. Vol. 47, N 5. P. 434–449.
18. Mikhaylova I., Orlova V., Minutko V. et al. Parameters of Nonspecific and Specific Immune Resistance in Episodic Remittent Paranoid Schizophrenia Compared with Unfavorably Current Form of Episodic Paranoid Schizophrenia // Int. J. BioMedicine. 2013. Vol. 3, N 4. P. 251–257.
19. Orlova V.A., Mikhailova I., Minutko V.L. et al. Abnormalities in the content of serum autoantibodies to the antigens of nervous tissue in patients with schizophrenia. In: «ZPRAVY VEDECKÉ IDEJE - 2013» Praha: Publishing House «Education and Science», 2013. P. 29. –33.
20. Prasad K.M., Eack S.M., Goradia D. et al. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168, N 8. P. 822–830.
21. Polich J.P. 300 in clinical applications: meaning, method and measurement // Am. J. EEG Technol. 1991. N 31. P. 201–230.
22. Shirts B.H., Prasad K.M., Pogue-Geile M.F. et al. Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia // Schizophr. Res. 2008. Vol. 106, N 2–3. P. 268–274.
23. Yolken R.H., Torrey E.F., Lieberman J.A. et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample // Schizophr. Res. 2011. Vol. 128, N 1–3. P. 61–65.

## **СОПРЯЖЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЗВЕНА СЛУХОВОГО АНАЛИЗАТОРА (ПО ДАННЫМ ДЛИННОЛАТЕНТНЫХ И КОГНИТИВНЫХ ВП) И УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ К ВИРУСАМ ГРУППЫ ГЕРПЕСА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ**

**В.А. Орлова, О.В. Герасимова, И.И. Михайлова, В.Л. Минутко, В.В. Гнездицкий**

С целью изучения сопряженности слуховых ВП, уровня сывороточных АТ к вирусам группы герпеса и тяжести психопатологической симптоматики было исследовано 48 больных приступообразной шизофренией (параноидная шизофрения по МКБ-10). Изучались параметры латентности и амплитуды слуховых когнитивных ВП (СКВП, P300) и латентности длиннолатентных слуховых ВП (ДСВП). Уровень сывороточных антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ1, ВПГ2), цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) определялся методом твердофазного ИФА с применением моноклональных антител. Для оценки выраженности психопатологической симптоматики использовалась шкала BPRS.

Выявлены характерные особенности связей между параметрами исследованных СКВП и ДСВП, содержанием сывороточных IgG к вирусам группы герпеса и выраженностью психопатологических

симптомов у обследованных больных с разными типами течения приступообразной шизофрении. Максимальное число корреляций было установлено при наиболее тяжелом течении заболевания. При наиболее благоприятном течении у больных рекуррентной шизофренией выявленные корреляции отражали большую остроту процесса.

Полученные данные демонстрируют влияние герпетической инфекции на корковый отдел слухового анализатора и цингулярную извилину у больных приступообразной шизофренией, а также свидетельствуют о вкладе герпесвирусов в нарушения когнитивных функций и проявления психопатологических расстройств у больных шизофренией.

**Ключевые слова:** слуховые когнитивные ВП, слуховые длиннолатентные ВП, BPRS, антитела к вирусам герпеса, шизофрения.

## **THE LINKS BETWEEN FUNCTIONAL CONDITION OF AUDITORY CORTEX (BASED ON LONG-LATENCY AND COGNITIVE EPS) AND LEVELS OF SERUM ANTIBODIES AGAINST HERPESVIRUSES IN SCHIZOPHRENICS**

**V.A. Orlova, O.V. Gherasimova, I.I. Mikhailova, V.L. Minutko, V.V. Gnezditsky**

In order to investigate the links between auditory evoked potentials (EP), the levels of serum antibodies against herpesviruses and severity of psychopathological symptoms, the authors studied 48 patients with schizophrenia (paranoid schizophrenia, according to ICD-10). The authors looked at latency and amplitude parameters of auditory cognitive EP (ACEP, P300) and latency of long-latency auditory EP (LAEP) and also measured the levels of serum antibodies against herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV1, HSV2), cytomegalovirus and Epstein-Barr virus using the ELISA method and monoclonal antibodies. The authors used the BPRS scale for assessment of severity of psychopathological symptoms in participants of investigation.

The results suggest certain links between the parameters of investigated

ACEP and LAEP, the levels of serum IgG against the herpes group and the severity of psychopathological symptoms in patients with different variants of paranoid schizophrenia. The maximum number of correlations was found in the most severe course of disease. In the most positive course of disease, the correlations found reflected the degree of acuteness.

The data obtained demonstrate the effect of herpes infection on auditory cortex and cingulate gyrus of patients with recurrent schizophrenia, and also suggest the contribution of herpesviruses to impairment of cognitive functions and psychopathological disorders in schizophrenics.

**Key words:** auditory cognitive EP, auditory long-latency EP, BPRS, antibodies against herpes, schizophrenia

**Орлова Вера Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: vorlova@yandex.ru

**Герасимова Ольга Валерьевна** – клинический психолог клиники «Психическое здоровье»; e-mail: postclinic@gmail.com

**Михайлова Ирина Иосифовна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: IIM@bk.ru

**Минутко Виталий Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники «Психическое здоровье»; e-mail: postclinic@gmail.com

**Гнездицкий Виктор Васильевич** – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, председатель секции клинической электроэнцефалографии при Московском нейрофизиологическом обществе, вице-президент Ассоциации клинических нейрофизиологов России; e-mail: gnezdvv@mail.ru