

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

БУРМИНСКИЙ ДЕНИС СЕРГЕЕВИЧ

**РЕЗИДУАЛЬНЫЕ ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В
РЕМИССИИ ШИЗОФРЕНИИ С ПРИСТУПООБРАЗНО-
ПРОГРЕДИЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ: КЛИНИЧЕСКАЯ
ТИПОЛОГИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

14.01.06 - Психиатрия

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук
М. А. Морозова

Москва - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Обзор литературы	11
ГЛАВА 2. Характеристика материала и методы исследования	28
2.1. Структура исследования	28
2.2. Материалы и методы первого этапа исследования	29
2.3. Материалы и методы второго этапа исследования	32
2.4. Методы статистического анализа данных	35
ГЛАВА 3. Клинико-психопатологические особенности больных с резидуальными психотическими симптомами и их сравнительная психометрическая характеристика	36
3.1. Клинико-психопатологическая характеристика больных исследуемой группы	36
3.2. Сравнительное исследование пациентов с резидуальной психотической симптоматикой с пациентами группы сравнения.....	52
ГЛАВА 4. Клинико-психофармакологическое исследование чувствительности резидуальных психотических нарушений к фармакологическому воздействию	63
4.1. Смена терапии с неселективных допаминовых блокаторов на препараты с меньшим влиянием на D2 рецепторы префронтальной области	64
4.2. Комбинированная терапия	70
4.3. Сравнение эффективности терапевтических подходов	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
ПРИЛОЖЕНИЯ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Наличие или отсутствие промежутков, свободных от выраженных болезненных проявлений, то есть ремиссии, имеет важное значение для диагностики любого хронического заболевания. При шизофрении не только наличие, но и качество ремиссии является одним из признаков, на основании которого осуществляется классификация шизофренического процесса и который характеризует успех терапевтических мероприятий. Современное представление о патогенезе шизофрении предполагает постоянную терапию больного, поэтому при этом заболевании в настоящее время речь идет о терапевтической ремиссии, которая определяется не полным отсутствием симптомов, а скорее их минимальной выраженностью и умеренной дезадаптацией пациента (Andreassen N.C. et al. [31]). Еще E. Bleuler, описывая течение шизофренического процесса, отмечал, что при «шизофрении нет излечения в смысле "restitutio ad integrum", а случаи выздоровления находят либо дилетант, либо врач, не имеющий времени для изучения больного» (Bleuler E. [39]). По данным разных исследований, несмотря на проводимое антипсихотическое лечение, до 40% пациентов сохраняют в клинической картине разной степени выраженности психотические симптомы (Conley R.R., Buchanan R.W. [47]; Kahn R.S. et al. [85]; Lieberman J.A. et al. [110]; Jauhar S. et al. [83]). Sharif Z. пишет, что антипсихотики способствуют формированию полной ремиссии после острого эпизода только в 60-85% случаев, т.е. у 15-40% пациентов сохраняются болезненные проявления. При этом автор имеет в виду низкую эффективность лечения в отношении позитивных симптомов в состоянии ремиссии, которые обычно подвергаются значительной редукции на фоне антипсихотической терапии в остром состоянии, чем другие психопатологические образования, такие как негативные симптомы,

когнитивные нарушения, ауто- и гетеро-агрессивное поведение и коморбидные расстройства настроения (Sharif Z.A. [159]).

Успехи в области психофармакологии и постоянное развитие новых диагностических инструментов позволили детальнее проанализировать течение заболевания, что отразилось в более четком определении понятия ремиссии и способствовало разработке типологии этого периода в течении заболевания. Так, согласно критериям ремиссии при шизофрении, разработанных рабочей группой во главе с N. Andreassen, оказалось, что описать типичную ремиссию при параноидной шизофрении, свободную от какой-либо психотической симптоматики, не представляется возможным, поэтому в этом состоянии у больного допускается присутствие резидуальных психотических симптомов, выраженность которых не оказывала бы существенного влияния на его функционирование (Andreassen N.C. et al. [31]). Другие авторы также рассматривали резидуальные психотические расстройства как один из основных типологических признаков ремиссии (Смулевич А.Б. и др. [19-21]; Мосолов С.Н. и др. [14]).

Таким образом, резидуальная психотическая симптоматика в ремиссии параноидной шизофрении не исключение, а скорее правило. Эти нарушения существенно влияют на многие аспекты жизни больного, снижая ее качество, поэтому они требуют к себе особого внимания и специальных терапевтических подходов. Однако до сих пор эффективных хорошо воспроизводимых методов лечения этих расстройств не разработано. Некоторые из методов показывали незначительный положительный эффект, но ни один не стал основой рутинной клинической практики (Popović I. et al. [139]; Fraile M.G. et al. [67]; Weiner E. et al. [176]).

При разработке таких подходов в настоящее время исследователи сталкиваются с существенными затруднениями, так как представление о природе остаточной психотической симптоматики окончательно не сформировано. Некоторые авторы соглашаются с точкой зрения, что психопатологические нарушения, выявляемые в период ремиссии,

отличаются от внешне сходных по своей природе расстройств, возникающих в период обострения (Kubera K.M. et al. [99]), но патогенез резидуальных психотических расстройств для большинства исследователей остается неопределенным.

Наиболее распространенная концепция возникновения и сохранения психотических симптомов традиционно связывает их с дисфункцией допаминовой системы (Carlsson A., Lindqvist M. [44]; Howes O.D., Kapur S. [81]), однако попытки влияния на эту систему (сводящиеся в той или иной степени её блокады) отчетливо положительного результата не дают. Наблюдалось купирование психотического возбуждения и облегчение психотической симптоматики в период обострения, но при формировании ремиссии остаточная психотическая симптоматика не подвергалась редукции, или ее редукция была клинически незначимой. Возможно, такое ограничение эффективности блокады допаминовой системы говорит об ином патогенезе этих нарушений. Исследования природы остаточных психотических проявлений в ремиссии и воздействие на них проводились по нескольким направлениям. Так, одной из самых банальных причин персистирования психотической симптоматики в части случаев оказывается отсутствие адекватной антипсихотической терапии, так как от 30 до 80 процентов больных не следуют предписанной им схеме приема терапии. (Lindenmayer J.P. et al. [112]), что служит аргументом для дальнейших разработок и внедрения в практику препаратов пролонгированного действия, а также фармакокинетический контроль концентрации препаратов в крови. Однако соблюдение режима приема так же не всегда обеспечивает желаемый результат. Не было выявлено клинически значимого улучшения в случае повышения допаминовой нагрузки путем назначения высоких доз антипсихотиков (Kinon B.J. et al. [95]). Замена одного антипсихотического препарата на другой тоже не давала полного контроля над резидуальными симптомами (Ganguli R. et al. [68]; Lindenmayer J.P. et al. [113]). Неоднозначные эффекты были получены при влиянии фармакологического

агента на другие нейрональные структуры мозга (группа серотониновых, глутаматных рецепторов).

Тема исследования резидуальных психотических расстройств в рамках неполного терапевтического эффекта по-прежнему остается актуальной. Продолжаются попытки создания новых лекарственных средств и способов влияния на эти психопатологические образования.

Целью настоящего исследования является описание клинических особенностей резидуальных психотических образований в ремиссии приступообразно-прогредиентной формы шизофрении и оценка наиболее вероятных патогенетических механизмов сохранения психотической симптоматики в периоде ремиссии при помощи влияния на них различными психофармакологическими средствами.

Задачи исследования:

1. Описание особенностей психопатологического состояния пациентов, в ремиссии у которых сохраняется остаточная психотическая симптоматика.
2. Сравнительный психометрический анализ группы больных с резидуальной психотической симптоматикой в ремиссии и группы больных без таковой с целью выявления возможных закономерностей формирования остаточной психотической симптоматики.
3. Изучение возможностей фармакологического воздействия на резидуальную психотическую симптоматику путем смены влияния на другую нейротрансмиттерную систему, либо изменением степени воздействия на неё.
4. Сравнение возможностей различных терапевтических стратегий методом воздействия на различные нейротрансмиттерные системы.

Научная новизна исследования

Впервые пациенты в состоянии ремиссии с резидуальными психотическими нарушениями, страдающие приступообразно-прогредиентной формой шизофрении, рассматриваются как отдельная диагностическая группа в отличие от существующих ранее подходов к изучению резидуальных психотических расстройств в ремиссии, которые большинством авторов не рассматривались как отдельное диагностическое образование, а их наличие являлось лишь качественной характеристикой ремиссии (Гуревич М.О., Серейский М.Я. [3]; Зеневич Г.В. [4]) или классифицирующим ее фактором (Смулевич А.Б. и др. [21]; Мосолов С.Н. и др. [14]; Andreasen N.C. et al. [31]). Впервые проведен многоаспектный анализ резидуальных психотических проявлений у больных в состоянии неполной терапевтической ремиссии, изучен и осуществлен сравнительный анализ роли различных нейротрансмиттерных систем и митохондриальной дисфункции в формировании и персистировании резидуальной психотической симптоматики в отличие от работ, освещающих лишь отдельные элементы патогенетических механизмов (Crow T. [48]; Howes O.D., Karim S. [81] и др.). Впервые показано, что большое количество общегрупповых факторов у пациентов с резидуальной психотической симптоматикой позволяет говорить о характерной психопатологической структуре, обособливающей эту группу больных от пациентов, также страдающих приступообразно-прогредиентной формой шизофрении и находящихся в состоянии ремиссии, но не выявляющих клинических признаков резидуальных психотических расстройств. Впервые была обнаружена и проанализирована связь актуальных психопатологических нарушений с когнитивными расстройствами в группе пациентов с резидуальной психотической симптоматикой. В экспериментальной части работы впервые был проведен сравнительный анализ результатов применения препаратов с различным механизмом действия на группе пациентов с резидуальной психотической симптоматикой в состоянии

ремиссии, тогда как в литературе имеются данные лишь по отдельным препаратам (Marx C.E. et al. [116]; Pedersen C.A. et al. [138]; Anderson G., Maes M. [29]; Sommer I.E. et al. [161]; Chaudhry I.B. et al. [45]; Bumb J.M. et al. [43]; Hoirisch-Clapauch S., Nardi A.E. [79]; Wang Y. et al. [174] и др.).

Практическая значимость исследования

В результате исследования была выделена группа больных, особенности клинической картины которых требуют изменения подхода к терапии. Были описаны варианты клинической картины пациентов с резидуальной психотической симптоматикой. Показано, что для больных с различными клиническими вариантами резидуальных психотических расстройств характерны разные варианты течения заболевания, обнаружена разная степень адаптации к резидуальным психотическим симптомам. Полученные данные представляются важными для разработки социально-реабилитационных программ для этой категории пациентов. Описаны терапевтически ориентированные диагностические признаки. В экспериментальной части исследования показано, что резидуальные психотические симптомы в виде бредовых и/или галлюцинаторных расстройств, которые сохраняются на протяжении длительного времени без изменения своей выраженности и психопатологических особенностей, не являются некурабельными. При внесении изменений в терапевтическую стратегию они оказываются чувствительными в случаях влияния на иные биологические структуры, не попадающие в сферу действия стандартной для психотической симптоматики при шизофрении терапии. Так, например, к облегчению резидуальной психотической симптоматики может привести замена типичных антипсихотиков с мощным допаминоблокирующим действием во всех регионах мозга на атипичные антипсихотики рисперидон и клозапин, которые отличаются от первых значительно менее активным блокирующим действием префронтальной зоны коры головного мозга.

Результаты экспериментального опыта и сопоставление их с возможными звеньями патогенеза может привести к определению новых терапевтических мишеней и, соответственно, к разработке новых средств, которые могут воздействовать на эти мишени. Облегчение резидуальной психотической симптоматики может оказаться важным фактором более высокого качества реабилитации больных в ремиссии. Таким образом, решена задача уточнения терапевтически ориентированных диагностических критериев, способствующих созданию индивидуализированных лечебных схем для больных, страдающих шизофренией. Все это представляется особенно важным для амбулаторного звена и, в частности, для дневных стационаров при психоневрологических диспансерах, так как позволит сформировать более индивидуализированный подход к каждому пациенту, достичь лучшего уровня социальной адаптации пациентов и снизить экономическое бремя на семью больного и здравоохранение.

Результаты данного исследования внедрены: в практическую работу филиала Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Клиническая психиатрическая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» «Психиатрическая больница № 14»; в практическую работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница №1 г.Н.Новгорода».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Резидуальная психотическая симптоматика, сохраняющаяся в ремиссии у пациентов, страдающих шизофренией, является важным диагностическим признаком, выделяющих этих пациентов в отдельную группу;
2. В зависимости от характера резидуальной психотической симптоматики, выделяются четыре клинических варианта;

3. Сохранение резидуальной психотической симптоматики обусловлено разнообразными патогенетическими механизмами;
4. Наличие резидуальной симптоматики в ремиссии требует специфических подходов к терапии.

Достоверность научных положений и выводов

Репрезентативность материала, комплексная методика обследования, включающая сочетание клинико-психопатологического, наблюдательного, нейрокогнитивного и статистического методов обеспечивают достоверность научных положений и выводов.

Апробация результатов исследования

Результаты работы были представлены в виде тезисов на научной конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского, состоявшейся 20 мая 2014 года, а так же на межотделенческой конференции Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая больница № 14 Департамента Здравоохранения города Москвы», состоявшейся 04 ноября 2016 года. Изложенные в опубликованных работах соискателя материалы в общем количестве – 23, (в том числе в журналах 20, в тезисах – 3); 17 из которых опубликованы в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ достаточно полно отражают результаты проведенного исследования. Апробация диссертационной работы состоялась 23 ноября 2017 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Формирование представления о ремиссии при шизофрении на основании клинической картины

При шизофрении наличие или отсутствие периодов значительного послабления преимущественно психотической симптоматики, или ремиссии, является важным диагностическим признаком, определяющим характер заболевания в каждом конкретном случае. В.Г. Зеневич дает следующее описание ремиссии – «ослабление и смягчение всей симптоматики, обеспечивающее в той или иной степени социальное и трудовое приспособление больного и охватывающее широкий диапазон состояний от граничащих с практическим восстановлением до тех, при которых уже отчетливо выступают симптомы дефекта» (Зеневич В.Г. [4]). В толковом словаре психиатрических терминов «ремиссия» определяется как этап течения болезни, характеризующийся временным уменьшением степени выраженности или ослаблением психопатологической симптоматики (Блейхер В.М. [2]). Очевидно, что состояние ремиссии не характеризуется как период полного отсутствия болезненных проявлений, а допускает их наличие на незначительном, не дезадаптирующем, уровне. В этом же словаре приводится определение термину «резидуальные психические расстройства», что переводится с латинского «residuus» как «оставшийся, сохранившийся», как «отдельные продуктивные психопатологические симптомы, чаще всего – галлюцинации или бред, сохранившиеся после острого психотического приступа и не всегда обнаруживающие тенденции к дальнейшему развитию» (Блейхер В.М. [2]).

J. Esquirol, впервые вводя в психиатрию понятие о ремиссиях, указывал на необходимость наряду с выздоровлением выделять и «неполное выздоровление», «выздоровление только до определенной степени (la guerison relative)», когда больные, живя в обществе, уже не могут «вновь

играть роль, которую они играли до болезни, они потеряли способность быть военными, вести свою торговлю, руководить делами» (Esquirol J. [60]). П.П. Малиновский также, описывая периоды течения «помешательства», выделял «выздоровление совершенное, то есть полное, и несовершенное» (Малиновский П.П. [8]). В дальнейшем W. Griesinger применял понятие «ремиссия» как периода временного улучшения при хронических психических заболеваниях (Griesinger W. [72]). Э. Крепелин в 1896 г., объединяя отдельные описываемые Морелем, Кальбаумом, Геккером и Маньяном расстройства в самостоятельную нозологическую единицу, названную им «раннее слабоумие» (*dementia praecox*), характеризует данное заболевание как хроническое, с неуклонно прогрессирующим течением, не фиксируя внимание в этот период своей работы на особенностях течения (Крепелин Э. [5]).

При том, что большинство других авторов в своих работах сосредоточивалось на клиническом описании и терапии острых состояний, ими признавалось наличие остаточных болезненных проявлений и в период ремиссии. П.П. Малиновский, W. Griesinger, С.А. Суханов и другие авторы признавали наличие периодов заболевания, когда наблюдается послабление симптоматики, используя различную терминологию при описании этих периодов (Малиновский П.П. [8]; Griesinger W. [72]; Суханов С.А. [22]). В.А. Муратов рассматривал ремиссии как «более или менее длительные затишья болезни» (Муратов В.А. [15]). С.А. Суханов отмечал возможность периодов ослабления в течении психических заболеваний, также называл их ремиссиями и характеризовал следующим образом: «ремиссия – светлый промежуток, но не поправление, так как больному снова становится хуже, снова у него обнаруживается душевное расстройство» (Суханов С.А. [22]). В.П. Сербский полагал, что «при ремиссиях мы имеем дело не с прекращением болезненного процесса, а лишь с его ослаблением, временным улучшением...» и называл их «светлыми промежутками» - «*intervalla lucida*»;

здесь, по его мнению, «можно говорить о совершенном прекращении, хотя лишь на известное время, болезненного процесса» (Сербский В.П. [17]).

Уже в своих более поздних работах, основанных на дальнейших наблюдениях, Крепелин отмечал, что у обследованных им больных приблизительно в 4% случаев имело место полное выздоровление, а в 13% – значительная ремиссия (Kraepelin E. [98]). Bleuler E. [38-39]) считал сомнительными случаи истинного и полного выздоровления, отмечая, что это свидетельствует либо о недостаточной квалификации врача-психиатра, либо о недостатке времени у него для исследования. Таким образом ученый выражал точку зрения, что даже в «светлом» промежутке у больного сохраняются характерные болезненные проявления.

Описывая данные периоды, авторы не углублялись в детализацию этих состояний, характеризовали их как улучшение в целом, не выделяя отдельно позитивные, негативные, когнитивные и другие остаточные проявления болезни. Таким образом, именно неполная, в том числе в отношении редукции психотической симптоматики, относительно ограниченная во времени, ремиссия у ряда авторов являлась характерным признаком шизофренического процесса. Анализируя разноплановость имеющихся в свое время данных, W. Mayer-Gross заключал, что «систематического учения о ремиссии при шизофрении еще не существует и поэтому приходится ограничиваться впечатлениями». Возможно, это было связано с недостатками методологии, ограниченными возможностями терапии, недостаточно дифференцированным подходом к состоянию больного (Mayer-Gross W. [118]). Очевидно, что изучение межприступных периодов в то время характеризовалось недостаточным пониманием этого состояния, в частности его границ и качественных составляющих, значения этих периодов для диагностики. Основной акцент ставился на описании острых периодов болезни и методов коррекции поведения больного. Именно поэтому изучение неполной ремиссии, ее особенностей, представляет собой большую важность.

Многие авторы, упоминая о психотических симптомах в ремиссии, не отводят им отдельное место в характеристике этого этапа болезни, в большей степени делая акцент на признаках психического дефицита и особенностях социально-психического функционирования. Так, М.Я. Серейский, сформулировав до сих пор используемое в амбулаторной практике представление о четырёх типах лечебных ремиссий (А, В, С, Д), типом «В» описывает состояние, когда «незначительно выраженные признаки психического дефекта и остаточная болезненная симптоматика существенно не мешают трудовой деятельности больного» (Серейский М.Я. [18]). И. В. Лазарев и Т. И. Юдин исключали из понятия ремиссии состояния больных с дефектом и основным признаком ремиссии считали полную трудоспособность больных в промежутках между приступами (Лазарев И.В., Юдин Т.И. [6]).

Ряд авторов предлагали несколько подходов к классификации ремиссий, беря за основу различные ее характеристики. Так, ремиссии рассматривались в зависимости от степени выраженности профессиональной дезадаптации (Серейский М.Я. [18]), или с учетом ее клинических особенностей – гиперстенические, астенические, параноидные, ипохондрические (Морозов В.М., Тарасов Г.К. [10]) или стенические, псевдопсихопатические, параноидные, аутистические, апатические, астенические и ипохондрические (Зеневич Г.В. [4]), по степени компенсированности и возможности автономного существования пациента (Лифшиц А.Е. [7]).

Длительное время состояние ремиссии при шизофрении исследовалось с точки зрения изучения шизофренического дефекта, делался акцент только на признаках психического дефицита, и не уделялось внимание факту наличия и характеру резидуальной психотической симптоматики. Так, в предложенной классификация дефекта по Д.Е. Мелехову, одним из последних пунктов включает «другие варианты дефектов, представляющие собой отголоски сохраняющейся неактуальной (резидуальной)

психотической продукции», а именно – галлюцинаторный дефект с неактуальными галлюцинаторными переживаниями, критическим отношением к ним, диссимуляцией, и параноидный тип дефекта – редуцированный параноидный синдром с "инкапсулированным" неактуальным бредом и полным отсутствием критического отношения к болезни (Мелехов Д.Е. [9]). Таким образом, считая наличие галлюцинаторно-бредовой симптоматики в период ремиссии характерной особенностью одного из видов дефекта, Д.Е. Мелехов допускал наличие таких проявлений вне острого состояния, одним из первых обратив внимание на возможно другую их природу, и предположил, что часть позитивных расстройств тесно увязаны с симптомами негативного круга и имеют принципиальное отличие от острых нарушений.

Формирование представления о ремиссии при шизофрении на основании ответа на психофармакотерапию

В дальнейшем, с развитием методов диагностики, началом применением электросудорожной, инсулин-коматозной терапии, появлением разнообразных психотропных средств и накоплением соответствующих катамнестических данных стал формироваться всё более дифференцированный подход к наблюдавшимся светлым промежуткам. Предпринимались попытки выявления закономерностей динамики и механизмов развития психотических резидуальных расстройств в ремиссии, а также доступность их для поддерживающей терапии. Ремиссия стала описываться как важный и неотъемлемый, диагностически значимый период болезни, характеризующий течение и прогноз шизофренического процесса. Неполная ремиссия, в том числе в отношении и психотической симптоматики, рассматривалась как типичное для шизофрении состояние.

Развитие диагностического инструментария позволило гораздо тоньше проанализировать течение заболевания, что и отразилось в изменениях классификации, где появились дополнительные пункты, дающие описание

характера ремиссии, а с внедрением психофармакотерапии в повседневную практику наблюдался существенный прирост доли ремиссий более высокого качества. При этом до сих пор в большинстве случаев шизофрении ремиссия остаётся неполной, что выражается в невозможности достижения редукции психотических симптомов при всем разнообразии используемых средств и методов (смена терапии, воздействие на различные рецепторные профили, полипрагмазия и т.д.). Термин «ремиссия» в наибольшей степени оказался применим к приступообразным формам течения заболевания, например, приступообразной шизофрении. Однако он стал использоваться и в отношении больных шизофренией с непрерывным течением, где под ремиссией стали понимать ослабление интенсивности, чаще именно психотической, симптоматики.

В своем долгосрочном тщательно спланированном фундаментальном исследовании, проведенном на 139 пациентах с сорокалетним катамнезом, М.Т. Tsuang с коллегами (Tsuang M.T. et al. [165]) показали отсутствие улучшения у 47% пациентов, у 35% наблюдалось определенное улучшение, и у 19% наблюдалось восстановление. Авторы не стали выделять пациентов с неполной ремиссией в самостоятельную группу, объединив их с пациентами «с определенным улучшением».

Более точные для этой группы пациентов данные были получены позже. Так, несмотря на проводимое лечение, от 40% до 70% больных не достигают полной ремиссии в отношении психотических симптомов после перенесенного острого эпизода (Hegarty J.D. et al. [75]; Conley R.R., Buchanan R.W. [47]; Robinson D.G. et al. [147]; Lieberman J.A. et al. [110]; Menezes N.M. et al. [120]; Novick D. et al. [134]; Kahn R.S. et al. [85]; Novick D. et al. [133]; van Os J. et al. [168]; Jauhar S. et al. [83]).

Наличие психотической симптоматики в ремиссии в значительной степени нарушает социальную адаптацию пациента и признается инвалидизирующим фактором (Tarrier N. et al. [163]). Подтверждена прямая взаимосвязь качества ремиссии, в частности, её психотической

составляющей, с качеством жизни, частотой госпитализаций и работоспособностью больного (Alenius M., [27]). Выявлена корреляция между выраженностью позитивной симптоматики и такими аспектами социального функционирования, как социально-информационная вовлеченность, продолжительность суточной активности, способность формирования брачных или подобных отношений, поддержание должного уровня социального общения, способностью ухаживания за животными, а также глобальной оценкой социального функционирования (Bottlender R. et al. [40]). Наличие позитивной симптоматики в ремиссии обуславливает трудности в создании семьи и сохранения работоспособности (Kundu P.S. et al. [100]).

Современная классификация выделяет неполную ремиссию с резидуальными психотическими симптомами и не имеет рубрики (не учитывает факта) резистентных к терапии состояний, которые также не имеют даже относительно четких границ. В работах современных авторов ремиссия оценивается с точки зрения нескольких параметров, когда учитывается наличие или отсутствие негативных симптомов, когнитивных нарушений, нарушений социального функционирования, и где психотическая резидуальная симптоматика является только одним из аспектов, а целями современной терапии являются попытки справиться со всеми этими отчасти взаимосвязанными расстройствами. Наиболее современные и структурированные критерии ремиссии (Andreasen N.C. et al, [31]), описывающие ее границы, допускают наличие психотических симптомов в легкой степени выраженности (до 3 баллов по шкале PANSS), таким образом, косвенно признается факт лишь ограниченных возможностей современного психофармакологического воздействия на психоз.

Тщательный анализ психопатологической картины мы находим в типологиях, разработанных отечественными авторами. В работе А.Б. Смулевича А.Б. и соавт. была проведена работа по изучению «эпидемиологических и клинических показателей ремиссии, связи ремиссии

с закономерностями развития болезненного процесса», а также путей оптимизации поддерживающей терапии (Смулевич А.Б. и др. [21]). Была разработана типология неполной ремиссии, где были выделены стойкие и нестойкие симптомы. В рамках этой типологии резидуальным психотическим симптомам было отведено особое место, кроме того, они так же, как и другие расстройства, были охарактеризованы как стойкие и нестойкие. К стойким резидуальным симптомам отнесли «вторую жизнь», инкапсулированный резидуальный бред и постпроцессуальное паранойяльное развитие, а к нестойким – транзиторные бредовые идеи и хронический вербальный галлюциноз (так называемых «носителей голосов»).

С.Н. Мосолов и соавторы, считая, что ремиссия, описанная N.C. Andreasen, достижима лишь для небольшой группы пациентов, предложили комбинированный размерно-категориальный подход, сведя воедино два аналитических подхода к ремиссии при шизофрении: традиционный психопатологический (категориальный) и размерный (психометрический подход) (Мосолов С.Н. и др. [14]). Авторы попытались соотнести англоамериканскую терминологию с отечественными представлениями и расширить операциональные критерии представления о ремиссии, которые позволили включить туда и случаи с непрерывным течением и с выраженным дефектом, которые выпадали у N.C. Andreasen (Andreasen N.C. et al. [31]). Таким образом, представление о ремиссии расширилось, более четко отразив клиническую реальность, разработанную отечественной психиатрией.

По данным статистики англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed, с начала двухтысячных годов наблюдается значительный рост количества работ, посвященных изучению периода ремиссии. Так, если в 1990 году в Pubmed было опубликовано по этой теме 22 работы, то в 2015 уже 109. Как кажется, усиление интереса к этому периоду заболевания связано с новыми терапевтическими возможностями, в частности с новыми знаниями в области психофизиологии психоза и успехами психофармакотерапии. Исследования

последних лет становятся всё более узконаправленными, в них ставятся задачи воздействия на отдельные, ранее остававшиеся без внимания, проявления болезни (Garay R.P. et al. [69]).

Изучение природы резидуальной психотической симптоматики в ремиссиях не ограничивается только клиническими их наблюдениями. Отмечается рост количества работ, посвященных патогенезу этих состояний, ведутся поиски методов воздействия на остаточные психотические расстройства. Внедрение в повседневную практику антипсихотиков с избирательным механизмом действия и меньшей выраженностью психических побочных эффектов, которые могли поддерживать резидуальную симптоматику, может служить примером такой попытки. Проводятся активные исследования, в которых патогенез такой симптоматики изучается путем воздействия на них различными не антипсихотическими агентами.

Основной общепринятой теорией возникновения и сохранения психотических симптомов без дифференциации их на острые и резидуальные традиционно является теория нарушения работы допаминовой системы (Howes O.D., Kapur S. [81]). Однако попытки влияния на эту систему просто с использованием блокаторов допаминовых рецепторов отчетливо положительного результата не дали – наблюдалось эффективное купирование психотического возбуждения и облегчение острой психотической симптоматики в период приступа, однако в период ремиссии при той же терапии психотическая симптоматика приобретала характер резидуальной и уже не была доступна фармакологическому воздействию: она либо персистировала, либо ее редукция была клинически не значимой. Можно предположить, что это говорит об ином патогенезе этих остаточных расстройств.

Было исследовано несколько направлений поиска повышения эффективности проводимой терапии и контроля остаточной, в том числе и психотической, симптоматики. Демонстрируемые результаты обосновывали

не только способы терапии данных расстройств, но и давали исследователям понимание возможной их природы.

С точки зрения биологических механизмов патогенеза были высказаны разные теории (глутаматная система, серотониновая система и т.д.), объясняющих образование и поддержание этих психопатологических образований. Очевидно, что данное состояние не определяется влиянием одного конкретного фактора, а представляет собой полиэтиологическое образование. Сложность терапии этих расстройств может заключаться в том, что в каждом конкретном случае все факторы могут принимать участие в формировании резидуальных состояний, но в разной степени.

Одним из лежащих на поверхности фактором неполного терапевтического ответа может быть неточная диагностика заболевания. В исследовании W.G. Honer с коллегами (Honer W.G. et al. [80]) было показано, что недостаточный эффект может быть обусловлен неверной диагностикой, и, следовательно, неадекватным лечением. К данному варианту можно отнести случаи, когда за шизофрению принимается заболевание с шизофреноподобной симптоматикой, например, с синдромом Мартина-Белл.

Имеются неоднозначные данные по исследованиям, которые оценивают возможный эффект смены антипсихотика. В одном исследовании был продемонстрирован определенный положительный эффект в виде редукции психотических симптомов при смене одного антипсихотика на другой (Ganguli R. et al. [68]). В другом исследовании (Lindenmayer J.P. et al. [113]) эффекта от такой тактики лечения не оказалось. Сравнительные исследования антипсихотических препаратов обнаруживают определенные различия их клинической эффективности в отношении резидуальной симптоматики (Volavka J. et al. [173]), при этом автор отмечают, что полной её редукции не удалось достичь ни на одном из исследуемых ими препаратов. Так же в результате сравнительных исследований клинической эффективности не было обнаружено значительного преимущества новых антипсихотиков над старыми (Foussias G., Remington G. [66]). Разработанный

и применяемый для лечения резистентных форм психических заболеваний вообще и резидуальных проявлений в частности немедикаментозный метод – электросудорожная терапия – по своей результативности так же остается недостаточно эффективной и даже ставится под сомнение (Read J., Bentall R. [145]).

Одной из причин формирования резидуальных психотических расстройств могла бы быть недостаточная доза назначаемых препаратов, однако в проведенном исследовании B.J. Kinon с коллегами (Kinon B.J. et al. [95]) не обнаруживают статистических различий в группах со стандартными и повышенными дозами антипсихотика, назначенного пациентам с недостаточным клиническим ответом. Повышение доз такого препарата, как клозапин, так же не гарантирует полной редукции психотической симптоматики (Veerman S.R. et al. [170]).

Есть данные (Lindenmayer J.P. et al. [112]), что от 30 до 80% больных не следуют предписанной им схемы терапии, что так же может служить причиной ошибочного вывода об отсутствии эффекта от назначаемого препарата с последующей его заменой. Было доказано повышение эффективности терапии при приёме пролонгируемой формы антипсихотических препаратов, что объясняется не только их лучшей переносимостью, но и назначением более простой схемы, исключающей пропуск приема препарата по той или иной причине (González-Rodríguez A. et al. [71]).

Однако далеко не во всех случаях более точная диагностика, смена антипсихотика, повышение дозы или назначение пролонгируемой формы оказывалась успешной. Так же всё чаще возникали предположения, что резидуальные симптомы хотя бы отчасти обусловлены иными, чем острые психотические расстройства, патогенетическими процессами. В настоящее время стратегически перспективными становятся исследования, направленные на изучение влияния на структуры, гипотетически играющие роль в патогенезе резидуальных психотических расстройств.

Несмотря на адекватное лечение антипсихотиками, значительное число пациентов с шизофренией демонстрируют только субоптимальный клинический ответ. В качестве способа преодоления этой проблемы были использованы различные психофармакологические стратегии комбинированной терапии, например, добавление к антипсихотику антидепрессанта. Такое назначение нередко встречается в рутинной клинической практике и обнаруживается в 11 - 43% схем лечения (Micallef J. et al. [121]). Большинство исследований посвящено изучению их влияния на негативные (Rummel C. et al. [150]) и когнитивные (Vernon J.A. et al. [172]; Rosenblat J.D. et al. [148]) резидуальные проявления, что, вероятно, связано с ожидаемым активирующим их действием, при этом результаты ряда исследования остаются не убедительными (Vernon J.A. et al. [172]). Показан лишь очевидный антидепрессивный эффект от такой терапии, без влияния на другие шизофренические домены (Terevnikov V. et al. [164]). Таким образом, несмотря на значительное количество исследований, в целом эффективность адъювантной антидепрессивной терапии в отношении резидуальной психотической симптоматики при шизофрении признается сомнительной (Micallef J. et al. [121]; Kishi T., Iwata N. [96]; Helfer B. et al. [76]).

Другим часто встречающимся на практике сочетанием является одновременное назначение антипсихотических и нормотимических препаратов. Так, совместный прием с вальпроатом продемонстрировал усиление седативного эффекта, снижение уровня агрессии и раздражительности (Wang Y. et al. [174]), однако данных о влиянии на психотическую симптоматику продемонстрировано не было. Так же не было получено достоверных данных об усилении антипсихотического действия антипсихотика при введении в схему лечения солей лития (Leucht S. et al. [107]).

В последнее десятилетие возобновился интерес к изучению состояния иммунной системы, её изменениям и связанными с этим последствиями в качестве важных патофизиологических механизмов шизофрении (Leza J.C. et

al. [108]). Сохраняется актуальность вирусно-бактериальной теории шизофрении. Авторы допускают целесообразность применения таких противовоспалительных препаратов, как ацетилсалициловая кислота, а также антибиотиков цефалоспоринов и миноциклин (Sommer I.E. et al. [161]; Bumb J.M., 2015). В большинстве исследований одновременное назначение антипсихотических и противовирусных препаратов в состоянии неполной ремиссии не приводило к редукции резидуальной симптоматики (Dickerson F.B. et al. [52-53]), хотя и улучшало когнитивное функционирование больных (Prasad K.M. et al. [142]). С опорой именно на противовоспалительный эффект рассматривалось возможное действие противолипидемических препаратов симвастатина и ондансетрона, однако, несмотря на выявленную динамику суммарных показателей по ряду шкал, эффект был признан статистически не значимым (Chaudhry I.B. et al. [45]).

Накапливаются данные по применению гормональных препаратов в качестве дополнительной терапии. Так, получены результаты доклинических и клинических исследований, свидетельствующие о потенциальной активности в отношении резидуальной симптоматики прегненолола – предшественника других стероидных гормонов, в частности кортикостероидов и половых гормонов. Помимо участия в гормональной системе, прегненолол является нейростероидом. Он повышает функциональное состояние активатора тканевого плазминогена (tPA), который, в свою очередь, опосредует ряд процессов, являющихся ключевыми для синаптогенеза и ремоделирования синапсов, аномалия которых описана при психотических расстройствах (Hoirisch-Clapauch S., Nardi A.E. [79]). Прегненолол и образующийся из него дегидроэпиандростерон оказывают модулирующее действие на возбудимость нейронов, синаптическую пластичность и реакцию на стресс, а также эти препараты связаны с регулированием настроения и когнитивными характеристиками (Marx C.E. et al. [116]). Были получены результаты, указывающие на компенсацию не только негативной симптоматики и улучшение когнитивного

функционирования группы пациентов, получавших прегненолол на фоне приема клозапина (Marx C.E. et al. [117]), но и некоторую редукцию резидуальных позитивных симптомов (Ritsner M.S. et al. [146]).

Отдельное внимание было уделено исследованию ряда других гормонов на расстройства шизофренического спектра. Так, применение интраназальной формы окситоцина на фоне проводимой антипсихотической терапии в течение 14-ти дней показало статистически значимое отличие по сравнению с плацебо в отношении редукции психотической симптоматики (Pedersen C.A. et al. [138]), однако выраженность этого эффекта была очень незначительна. В более позднем исследовании M.R. Lee с коллегами не подтверждают эти данные, обнаруживая незначительное влияние на негативную симптоматику (Lee M.R. et al. [102]). Несмотря на имеющиеся противоречия, интерес к этому препарату сохраняется, признается возможность использования окситоцина в качестве дополнительного лечения пациентов с шизофренией (De Berardis D. et al. [50]). Другим гормональным препаратом, оказавшим благоприятное влияние на резидуальные психотические расстройства, оказался селективный модулятор эстрогеновых рецепторов ралоксифен. Его назначение продемонстрировало незначительное, но статистически значимое снижение выраженности психопатологической симптоматики при дополнительном назначении его к рисперидону (Raveendranathan D. et al. [144]; Kianimehr G. et al. [94]).

Последнее десятилетие отмечается рост количества работ, посвященных окислительному стрессу и его роли в целом ряде психических заболеваний. Шизофренический процесс сопровождается повышенным уровнем перекисного окисления липидов и оксида азота, снижением уровня антиоксидантов (Bulbul F. et al. [42]; Noto C. et al. [131]; Leza J.C. et al. [108]). Подчеркивается специфичность этих нарушений, отсутствие связи с другими факторами (Raffa M. et al. [143]; Flatow J. et al. [65]). Последствием окислительного стресса могут быть нарушения нейроразвития, структурные изменения мозга и глутаматергический дисбаланс, что, в свою очередь,

лежит в основе когнитивных и негативных изменений при шизофрении (Smesny S. et al. [160]). Было установлено, что рисперидон может оказывать антиоксидантное действие, таким образом увеличивая антиоксидантную защиту перекисного окисления липидов (Noto C. et al. [131]), а назначение высоких доз хлорпромазина наоборот способствует значительному изменению активности антиоксидантных ферментов, что может объяснить потенциальную роль хлорпромазина в истощении и без того нарушенного клеточного антиоксидантного статуса (Otreba M. et al. [135]). Дополнительное использование мелатонина при шизофрении может повысить эффективность антипсихотических препаратов благодаря его антиоксидантным эффектам (Anderson G., Maes M. [29]). Таким образом, полученные результаты демонстрируют оправданность назначения препаратов с антиоксидантной активностью (рисперидон, токоферол, N-ацетилцистеин, мелатонин и др.) пациентам с резидуальной симптоматикой, однако и этот способ воздействия не демонстрирует абсолютной эффективности (Asevedo E. [34]; Ozyurt H. et al. [136]; Do K.Q. et al. [54]; Bumb J.M., 2015). При этом все эти исследования имеют относительно низкую доказательную силу из-за серьезных ограничений (малые смешанные группы, очень общие критерии включения, трудная воспроизводимость результатов).

Одна из альтернативных современных гипотез патогенеза шизофрении основывается на представлении о том, что в основе многих клинических проявлений этого заболевания лежит нарушение функции глутаматной системы, вследствие чего возникает дисрегуляция других нейротрансмиттерных систем мозга (Andreasen N.C. [32]). В экспериментах на животных было показано, что блокада некоторых подтипов рецепторов глутаминергической системы NMDA рецепторов и mGluR5 приводит к такому изменению форм поведения животных, которые имитируют признаки социальной изоляции, характерные для шизофрении (Koros E. et al. [97]). Сходные данные были получены в экспериментах на людях. Блокатор

ионного канала N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора фенциклидин вызывает у людей-добровольцев комплекс поведенческих расстройств в виде отчуждения от социальной среды, аутизации, эксцентричности, негативизма. Участники эксперимента оказались неспособными решать познавательные задачи, а их речь и мышление стали бедными (Allen R.M., Young S.J. [28]). Присоединение глутаматных модуляторов к терапии клозапином продемонстрировало тенденцию к уменьшению сохраняющихся на фоне его приема резидуальных психотических расстройств (Veerman S.R. et al. [170]). Анализируя ряд исследований, посвященных модуляторам глутаматергической системы, de Bartolomeis с соавторами указывают на разнородность результатов, соглашаясь с другими авторами о необходимости дальнейших исследований в этом направлении (de Bartolomeis A. et al., [49]).

Следующими перспективными препаратами с выявленной антишизофренической активностью являются антагонисты 5HT₆ рецепторов. (Rossé G., Schaffhauser H. [149]). Так, было обнаружено, что назначение латрепирдина пациентам, получающих лечение рисперидоном, усиливало антипсихотическую активность последнего (Morozova M.A. et al. [127]). В настоящее время активно исследуются антипсихотические эффекты, обусловленные воздействием на другие серотониновые рецепторы. Так, был продемонстрирован эффект обратного агониста 5HT_{2A} рецепторов пимавансерина при его назначении пациентам, получавшим лечение атипичными антипсихотическими препаратами (Meltzer H.Y. et al. [119]).

Имеются данные по изучению влияния на позитивную симптоматику препаратов, применяемых для лечения соматических заболеваний. Так, противоопухолевый препарат бексаротин посредством активации ядерного ретиноидного рецептора X (RXR) может модулировать многочисленные метаболические пути, вовлеченные в патогенезе шизофрении, что выражалось в редукции психотической симптоматики при его присоединении к существующей терапии (Lerner V. et al. [104]).

Существует и ряд других, пока что единичных, исследований, опирающихся на малоизученные механизмы. Так, рассматривается возможные эффекты применения полиненасыщенных жирных кислот пациентам с психотическими расстройствами шизофренического круга (Mossaheb N. et al. [129]). Целенаправленно изучался возможный эффект от приема витамина В6 пациентами с резидуальными психотическими расстройствами, однако, несмотря на имеющиеся отдельные сообщения о положительном влиянии, по результатам двойного слепого плацебо контролируемого исследования значимого улучшения продемонстрировано не было (Lerner V. et al. [105]). Другие авторы рассматривают ниацин (витамин В3, витамин РР) как важный агент в борьбе с нейродегенеративными изменениями, характерных для некоторых форм шизофрении, и которые, возможно, так же являются предикторами резидуальной симптоматики (Xu X.J., Jiang G.S. [178]).

Итак, резидуальные психотические симптомы сохраняются у значительной доли пациентов даже в случае оптимального с точки зрения сегодняшнего представления о психофармакологическом воздействии лечения. Эти нарушения у большинства пациентов оказывают негативное влияние на социальное функционирование и на качество жизни. В связи с этим клиническое выделение и описание особенностей этой группы больных и изучение механизмов формирования этих нарушений представляется актуальным и практически значимым.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура исследования

Настоящее исследование было выполнено в лаборатории психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ в период с 2007 по 2017 гг., руководитель – заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ, д.м.н. М.А.Морозова.

Основной целью данного исследования является описание клинических особенностей и изучение возможных механизмов формирования резидуальных психотических образований у больных шизофренией в состоянии ремиссии.

Для достижения поставленной цели работа была выполнена в два этапа. Первый этап состоял в сравнительном описании двух групп пациентов, находящихся в состоянии ремиссии и различавшихся между собой по наличию или отсутствию резидуальной психотической симптоматики. Критериями, определяющих наличие резидуальной симптоматики, являлись оценки 3 или 4 по пунктам P1 («Бред») и/или P3 («Галлюцинаторное поведение») шкалы PANSS. Помимо сравнительного анализа психопатологической картины с использованием шкалы PANSS, были проанализированы особенности социального функционирования и когнитивного статуса, с больными без психотических нарушений в ремиссии. На втором этапе исследования были предприняты попытки изучения механизмов сохранения резидуальной симптоматики путем исследования возможности фармакологического влияния на резидуальную психотическую симптоматику. Для этого были применены два пути – смена существующей терапии или внесение дополнительного агента в существующую терапию.

Контингент больных на всех этапах исследования представлял собой пациентов в состоянии терапевтической ремиссии продолжительностью не менее двух лет. Состояние ремиссии оценивалось клинически,

психопатологически и психометрически. В качестве диагностических критериев использовался категориальный подход (Смулевич А.Б. [21]), в соответствии с которым изучаемые нами пациенты имели параноидную симптоматическую ремиссию. Также для использования применялся дименсиональный подход, основанный на оценке показателей выраженности симптомов, фиксируемых различными психометрическими шкалами.

2.2. Материалы и методы первого этапа исследования

Клинико-психопатологические особенности больных с резидуальными психотическими симптомами и их психометрическая характеристика

Набор пациентов осуществлялся из числа выписываемых после стационарного лечения в клинике ФГБНУ НЦПЗ и из филиала Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Клиническая психиатрическая больница №1 им. Н.А.Алексеева Департамента Здравоохранения г. Москвы» «Психиатрической больницы №14», после перенесенного галлюцинаторно-параноидного приступа, давших согласие на длительное наблюдение. Всего было обследовано 193 пациента (157 мужчин и 36 женщин), с диагнозом шизофрения параноидная, приступообразно-прогредиентная форма течения (F20 по МКБ-10). Клинически состояние определялось как параноидная симптоматическая ремиссия. Данные были получены в результате проспективного наблюдения в период с 2007 по 2015 год. Исследуемая группа включала в себя пациентов с остаточными психотическими нарушениями (103 человек). Контрольная группа состояла из больных без клинически выявляемых психотических нарушений (90 человек).

Критерии включения:

1. Установленный диагноз шизофрения параноидная, приступообразно-прогредиентное течение (F20.0) в состоянии ремиссии;
2. Возраст от 23 до 60 лет;

3. Пациенты обоего пола;
4. Пациент подписал информированное согласие пациента на участие в исследовании;
5. Пациент находится на стабильной антипсихотической терапии в течение от двух лет и более;
6. Для исследуемой группы: выраженность в клинической картине хотя бы по одного из двух пунктов, отражающих психотическую симптоматику (пункт «Бред» и пункт «Галлюцинаторное повеление») по шкале PANSS в три балла и выше (слабая выраженность и более);
7. Для контрольной группы: выраженность в клинической картине по любому из двух пунктов, отражающих психотическую симптоматику (пункт «Бред» и пункт «Галлюцинаторное повеление») шкалы PANSS не превышала 2 балла (отсутствует или выраженность симптома граничит с нормой).

Симптомы квалифицировались как резидуальные, так как они оставались неизменными как по содержанию, так и по выраженности не менее 6 месяцев. Несмотря на их наличие и учитывая факт некоторой положительной динамики других психопатологических нарушений на предшествовавшей исследованию терапии, состояние таких пациентов не соответствовало критериям резистентности (Hiemke C. et al. [77]).

Также, не смотря на значительную выраженность психотической симптоматики у некоторых больных (4 и 5 баллов по пунктам «Бред» и «Галлюцинаторное повеление» шкалы PANSS) состояние было квалифицировано как ремиссия, так как на протяжении последних шести месяцев до включения в исследование у больных не наблюдалось клинических признаков остроты состояния, таких как психомоторное возбуждение, дезорганизация мышления и поведения. Клиническая оценка соответствовала психометрическим показателям и характеризовалось относительно невысоким общим баллом позитивной подшкалы PANSS.

В контрольной группе период ремиссии на момент включения составлял не менее 2х лет, в течение этого срока пациенты так же получали стабильную поддерживающую терапию антипсихотиками.

Критерии исключения:

1. Наличие сопутствующих психических заболеваний;
2. Отказ от дальнейшего участия на любом этапе исследования.

Был проведен клинический анализ анамнеза пациентов (в том числе преморбидного периода), особенностей течения заболевания, особенностей терапевтического ответа. Психопатологическая картина оценивалась по синдромальному принципу (Тиганов А.С. и др. [23]; Тиганов А.С. [24]).

Для всех пациентов учитывалась и анализировалась следующая информация – возраст, пол, возраст начала и длительность заболевания.

Психометрическое исследование проводилось с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (Kay S.R. et al. [92]). Анализ показателей шкалы PANSS также проводился при помощи факторов Мардера (Marder S.R. et al. [115]).

Нейрокогнитивные показатели определялись с использованием краткой шкалы оценки когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) (Саркисян Г.Р. и др. [16]; Keefe R.S. et al. [93]).

Для общей оценки способности к повседневному функционированию психически больных использовалась Шкала глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF, DSM-IV, 1994 [51]). Социальное функционирование оценивалось при помощи шкалы оценки личностного и социального функционирования (PSP scale, Morosini P.L. et al. [125]). Для более детального анализа отдельных аспектов автономного существования пациента применялась шкала Автономии (Морозова М.А., Рупчев Г.Е. [11]).

Для оценки тяжести негативных симптомов применялась 16-пунктовая шкала оценки негативных симптомов (Negative Symptom Assessment severity rating scale, NSA-16, Axelrod B.N. et al [35]).

Для оценки текущей тяжести состояния использовалась шкала общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI, Haro J.M. et al. [74]).

Данные вносились в специально разработанную карту учета данных пациента (см. приложение №1).

2.3. Материалы и методы второго этапа исследования **Клинико-психофармакологическое исследование возможностей** **влияния на резидуальные психотические нарушения**

В экспериментальной части исследования были предприняты попытки медикаментозного влияния на резидуальную психотическую симптоматику препаратами с различным механизмом действия. Было апробировано два варианта терапии – путем замены принимаемого в качестве поддерживающей терапии типичного нейролептика на рисперидон или на клозапин и путем введения в существующую терапевтическую схему дополнительных терапевтических агентов, не являющихся антипсихотическими препаратами (ипидакрин, мемантин, ависетрон и латрепирдин).

Было включено 147 больных, количество по отдельным группам представлено в таблице №1. В данную группу вошли 103 пациента, которые были представлены в качестве исследуемой группы на первом этапе исследования, а так же другие пациенты, набор которых продолжался в течение всего периода осуществления данной работы.

Таблица 1. Количество пациентов в экспериментальных терапевтических группах.

	Пациентов в группе	Мужчины	Женщины
Рisperидон	15	8	7
Клозапин	25	7	18
Ипидакрин	20	9	11
Мемантин	15	8	7
Ависетрон	34	16	18
Латрепирдин	38	38	-
Всего:	147	86	61

Больные были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз шизофрения параноидная, приступообразно-прогредиентное течение (F20.0) в состоянии ремиссии;
2. Возраст от 23 до 60 лет;
3. Пациенты обоего пола;
4. Пациент подписал информированное согласие пациента на участие в исследовании;
5. Наличие в клинической картине ремиссии резидуальной психотической симптоматики в виде наличия одного из двух пунктов, отражающих психотическую симптоматику (пункт «Бред» и пункт «Галлюцинаторное повеление») шкалы PANSS легкой и средней степени (3 или 4 балла). Для пациентов, которые переходили на терапию клозапином, допускалась более выраженная тяжесть заболевания (до 6 баллов по шкале PANSS);
6. Пациенты находятся на стабильной антипсихотической терапии в течение от двух лет и более.

Критерии исключения:

1. Отказ больного от выполнения требований протокола на любом этапе исследования;
2. Наличие сопутствующего психического заболевания;
3. Нестабильное соматическое состояние, требующее значительной коррекции терапии или тяжёлые соматические заболевания с вероятностью ухудшения состояния в течение ближайшего полугода;
4. Заболевания внутренних органов (печени, почек, ССС, ЖКТ и др.) в стадии декомпенсации, язвенная болезнь желудка и

двенадцатиперстной кишки и другие заболевания ЖКТ, способные клинически значимо нарушать всасывание лекарств;

5. Известные данные о наличии ВИЧ, гепатита В и/или С;
6. Обширные операции в анамнезе на органах ЖКТ (резекция желудка и др.).

Исследователь тщательно разъяснял каждому пациенту характер предстоящего исследования и связанных с ним мероприятий. До включения в клинические испытания все больные давали письменное информационное согласие.

Инструменты исследования: шкалы PANSS, BACS, GAF, PSP, NSA-16, шкала Автономии.

На проведение данного исследования было получено разрешение Локального Этического Комитета ФГБНУ НЦПЗ (протокол №194 от 28 марта 2014 года).

Процедуры визитов:

Визит 1.

1. Подписание информированного согласия на участие в исследовании;
2. Сбор демографических и анамнестических данных;
3. Клинико-психопатологическое обследование;
4. Психометрическое обследование с использованием шкал;
5. Назначение одного из исследуемых препаратов.

Визит 2.

1. Клинико-психопатологическое обследование;
2. Психометрическое обследование с использованием шкал.

2.4. Методы статистического анализа данных

Обсчёт производился с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

Для анализа демографических и анамнестических данных, таких как возраст пациента на момент осмотра, возраст начала заболевания и продолжительность болезни, использовалась описательная статистика.

На этапе исследования особенностей больных с резидуальной психотической симптоматикой в сравнении с контрольной группой использовался U-критерий Манна-Уитни для определения статистической значимости различий между показателями психометрических шкал в начале и в конце исследования.

Для изучения взаимосвязей между значимыми переменными для каждой из групп был использован факторный анализ.

Для оценки динамики показателей психометрических шкал внутри исследуемой группы на втором, экспериментальном этапе исследования, применялись следующие методики: при нормальном распределении (суммарные баллы шкалы PANSS) использовался t-тест Стьюдента, при ненормальном распределении (отдельные баллы по пунктам шкалы PANSS) - T-критерий Вилкоксона.

Коэффициент корреляции Спирмена использовался для оценки взаимосвязи между различными показателями психометрических шкал, значимыми считались корреляции при $r \geq 0,50$

Для определения достоверности различий между подгруппами респондеров и нонреспондеров применялся критерий распределение хи-квадрат.

Статистически значимыми считались данные с доверительным интервалом $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С РЕЗИДУАЛЬНЫМИ ПСИХОТИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ И ИХ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПСИХОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В соответствии с выдвинутой гипотезой о том, что наличие резидуальной симптоматики в ремиссии определяет широкое клиническое разнообразие, была предпринята попытка описать эту группу пациентов, а также сравнить их психопатологическую картину и психометрические параметры, включая оценку социального функционирования и когнитивного статуса, с больными без психотических нарушений в ремиссии. С этой целью было проведено обследование 193 пациентов (157 мужчин и 36 женщин), страдающих приступообразно-прогредиентной формой шизофренией и находящихся в состоянии ремиссии. Исследуемая группа включала в себя пациентов с остаточными психотическими нарушениями (103 человек). Контрольная группа состояла из больных без клинически выявляемых психотических нарушений (90 человек).

3.1. Клинико-психопатологическая характеристика больных исследуемой группы

При анализе актуальной (на момент осмотра при включении в исследование) клинической картины ремиссии у больных исследуемой группы были выявлены четыре основных её варианта на основании преобладающей резидуальной психотической симптоматики.

В первом варианте в клинической картине преобладают отрывочные элементарные обманы восприятия, не несущие какой-либо смысловой нагрузки, зачастую приближающиеся к иллюзиям (телефонный звонок, звонок в дверь, звон в одном ухе, оклик на улице), а также эпизодические

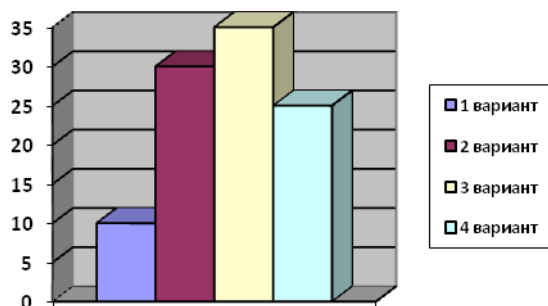
функциональные галлюцинации в сочетании с ипохондрической тревогой. Доля таких наблюдений составила 10%.

Второй вариант характеризовался остаточными бредовыми проявлениями в виде устойчивой искаженной интерпретации мотивов и целей поступков окружающих людей, легким возникновением идей отношения. Доля таких пациентов – 30%.

В третьем варианте, который был определен как галлюцинаторно-бредовой, в ремиссии одновременно присутствовали два ряда расстройств – устойчивые бредовые идеи и стабильные, не связанные с ними по содержанию, псевдогаллюцинацинаторные расстройства. Частота наблюдений в группе – 35%.

Для **четвертого варианта** клиническая картина ремиссии определялась стойкими вербальными обманами восприятия различной интенсивности, которые со временем приобрели для больного обыденный характер. Таких пациентов было 25%.

Рис. 1. Доля пациентов с разными вариантами резидуальной психотической симптоматики.



Как видно, наиболее часто резидуальная психотическая симптоматика была представлена галлюцинаторно-бредовыми расстройствами. Несколько реже встречались пациенты с резидуальной бредовой симптоматикой без

клинически очевидных признаков нарушения восприятия. Наиболее редкими являлись случаи, когда резидуальная психотическая симптоматика проявлялась только в виде обманов восприятий без какой-либо бредовой их разработки.

При анализе анамнестических данных оказалось, что выделенные нами варианты остаточных психотических нарушений в клинической картине ремиссии являются важными признаками различных клинической картине вариантов болезни, отличающихся как преморбидными чертами, так и течением.

Первый вариант. Галлюцинаторный

Ранний детский, дошкольный и ранний школьный периоды у этих больных протекали без особенностей. Они легко осваивали навыки личной гигиены, аккуратности, были общительными, легко находили общий язык со сверстниками, как правило, до начала обучения в школе уже умели читать и считать. В начальных классах легко справлялись с программой, проблем с мелкой моторикой не наблюдалось. Значительные нарушения обнаруживались только в подростковом периоде, который характеризовался эпизодами девиантного поведения, когда больные становились импульсивными, нетерпимыми, упрямыми, стремились к лидерству над сверстниками. Отношения с противоположным полом возникали легко, но были кратковременными. Как правило, эти особенности не влияли на школьную успеваемость: больные успешно получали среднее образование и продолжали его в техникумах и ВУЗах, отличались достаточно высокими интеллектуальными способностями. К моменту завершения пубертатного периода и формирования личности пациентов в их характере появлялись некоторые элементы не очевидной ранее шизоидии, проявляющие себя сужением и избирательностью круга общения, чужаковатостью в сферах интересов, например, эпизодами внезапного большого интереса к мистике

или религии. На первый план начинали выступать такие черты, как наивность, доверчивость в отношениях, ипохондричность. Только некоторые пациенты строили семьи (в большинстве случаев нестабильные) и имели детей.

Заболевание манифестировало в зрелом возрасте (нередко после 25 лет) и характеризовалась острым началом. Манифестный приступ характеризовался большой интенсивностью аффективного напряжения, развернутой галлюцинаторно-бредовой симптоматикой, а в некоторых случаях и онейроидно-кататоническими включениями. Типичным признаком течения болезни была небольшая частота обострений (у многих пациентов первый психоз оставался единственным) и длительные периоды ремиссий (более 10 лет) с достаточной критикой к перенесенному острому периоду. Такие больные с самого начала отличались высокой комплаентностью, регулярно посещали ПНД и были склонны скрупулезно придерживаться рекомендаций врача, с которым формировались стабильные отношения («продуктивный терапевтический союз»).

Уже после первого приступа отмечались резидуальные психотические нарушения. С течением болезни все отчетливее отмечались признаки стагнации – больные «застывали в развитии», продолжая успешно функционировать только в уже известных, созданных ранее, условиях, опасались и избегали любых изменений. В состоянии ремиссии пациенты с большим вниманием относились к изменению своего психического состояния, замечали малейшие его колебания, о чем старались быстрее сообщить врачу, так как воспринимали это за предвестники возможного обострения. Отрывочные галлюцинаторные нарушения возникали как будто спонтанно, воспринимались больными как начало болезненного процесса и провоцировали напряжение. Больные стремились быстрее получить медицинскую помощь даже в случае незначительного изменения состояния, просили врача пересмотреть терапию, ограничивали нагрузки, сужали круг общения.

Выход из приступа характеризовался большой длительностью, когда в течение нескольких месяцев сохранялась галлюцинаторно-бредовая симптоматика с меньшей, чем на высоте приступа, аффективной интенсивностью, требовались большие дозы антипсихотических средств для снижения психотической остроты. Приступ, как правило, завершался ремиссией без значительных дефицитарных расстройств, пациенты возвращались к привычному для них образу жизни.

В период ремиссии нередко вновь появлялись внезапные интересы к мистике, религии и психологии. Часто их вновь возникшая религиозность носила чужаковатый характер – они избирательно соблюдали посты, читали сложную духовную литературу, но при этом могли не посещать церковь.

Таким образом, для этих пациентов характерными признаками были: утрированный пубертатный криз, нарастание шизоидных черт в преморбидном периоде, относительная психическая зрелость в доманифестном периоде, манифестация заболевания в зрелом возрасте, высокая комплаентность, постоянная ипохондрическая тревога в ремиссии, негрубые изменения личности по типу заострения шизотипальных черт.

Клиническая иллюстрация данного варианта представлена в приложении №2, наблюдение № 1.

Второй вариант. Бредовой

В раннем развитии пациентов этой группы не обнаруживалось четко выраженной психической патологии. Наиболее значительной проблемой этого периода были трудности овладения навыками письма и деятельностью, связанной с развитием мелкой моторики. Такие пациенты относительно хорошо учились в школе, были честолюбивы, старательны, усидчивы; именно эти черты порой определяли формальную оценку их школьной успеваемости. Отличались мечтательностью, фантазерством – в своих фантазиях видели себя путешественниками, обладателями больших богатств.

Интенсивное фантазированию часто мешало заснуть. В жизни эти пациенты были малоинициативными, но исполнительными. В отношениях легко формировали эмоционально-нестойкие привязанности, круг общения мог быть большим, но не стабильным.

Манифестация заболевания в основном в возрасте 20 – 23 лет, психоз, как правило, развивался подостро, и ему предшествовал многомесячный период идей отношения с рудиментарной галлюцинаторной симптоматикой, «обслуживающей» эти идеи, эмоционального напряжения и диффузной параноидной настороженности. Картину острого состояния в большей степени определяли именно бредовые переживания, нередко с аффективно-заряженной, грандиозной тематикой.

Выход из психотического приступа был, как правило, длительный и составлял несколько месяцев, удовлетворительный терапевтический ответ достигался не сразу, часто требовалась многократная смена терапии.

Резидуальные психотические (бредовые) симптомы обнаруживали себя уже после первого эпизода, фабула бредовых переживаний в этом периоде не соответствовала фабуле острого периода. Изменение фабулы резидуальных переживаний, либо усложнение ее структуры говорило о начале очередного обострения состояния и, в случае своевременного обращения к врачу и началу лечения (коррекции существующего лечения), это могло предотвратить его дальнейшее развитие.

Хотя формально в ремиссии резидуальная симптоматика не влияла на поведение больных, и оно оставалось упорядоченным, а бредовые переживания приближались к искаженному мировоззрению, пациенты зачастую оказывались неспособными устанавливать новые контакты, удерживать существующие из-за «поломок» в интерпретации поступков окружающих, их эмоций и поведения.

В начале заболевания пациенты предпринимали попытки «возвращения в жизнь» – какое-то время продолжали учебу, работу, однако испытывали трудности адаптации, попадали в ситуации фрустрации, постоянно

чувствовали себя уязвленными, недооцененными, не справлялись с прежде привычными когнитивными нагрузками. В ходе болезни они постепенно теряли круг общения, который в результате мог состоять лишь из членов семьи, знакомых по больнице, врача. Отношения в семье при этом были без эмоциональной близости. Больные предпринимали неоднократные попытки построить отношения с лицами противоположного пола, однако этого не получалось, в том числе из-за крайне эгоцентричного их поведения. Резидуальные симптомы в виде параноидной настороженности актуализировались чаще в ситуации, когда больные проявляли активность, стремясь повысить свой социальный статус, овладеть новыми навыками и/или старались расширить круг общения.

В целом в случае адекватного лечения заболевание характеризовалось нечастыми обострениями, умеренной выраженностью негативных расстройств в виде чуждачности, своеобразия и глубокого эгоцентризма мышления, эмоциональной дискордантности. Такие больные крайне плохо или искаженно понимали и не учитывали эмоциональное состояние и мотивы поведения даже близких людей.

Большинство пациентов этой группы неоднозначно, часто амбивалентно, относилось как к врачу, так и к терапии, не понимая цель проводимого лечения, однако, в целом они следовали полученным рекомендациям, хотя иногда меняли дозировки и режим приема препаратов по своему усмотрению, считая, что они лучше врача понимают актуальные потребности, связанные со своим психическим состоянием.

Таким образом, этот вариант характеризовался наличием сензитивности, обидчивости и ранимости в преморбидном периоде. Непосредственно перед манифестом типичным было появление субклинических психотических расстройств в виде рудиментарных обманов восприятия, тесно связанных по содержанию с сензитивными идеями отношения. Манифестный психоз определялся аффективно-бредовой симптоматикой с идеями грандиозности и преследования. Период

становления ремиссии был затяжным. Течение характеризовалось относительно редкими приступами, которые возникали на фоне продолжающегося лечения. Резидуальная симптоматика появлялась в ремиссии уже после первого психоза в виде идей отношения, подозрительности. Уже на ранних этапах заболевания социальное функционирование пациентов существенно снижалось, многие социальные функции утрачивались. Снижение уровня социального функционирования происходило и в дальнейшем. Изменения личности были выраженными по типу нарастания шизоидии. Несмотря на это, будучи редко стационаруемы и не требуя интенсивного наблюдения со стороны психоневрологических диспансеров, такие пациенты длительное время могли воздерживаться от оформления инвалидности и находиться на иждивении родственников.

Клиническая иллюстрация данного варианта представлена в приложении №2, наблюдение № 2.

Третий вариант. Галлюцинаторно-бредовой

Ранний детский период протекал в большинстве случаев без особенностей. В дошкольном периоде обращали внимание признаки отставания в развитии коммуникативных навыков (чрезмерная застенчивость, ранимость, очень узкий круг общения, стремление играть в одиночестве). Отмечалась выраженная задержка развития моторики (например, значительные проблемы в освоении навыков самообслуживания). В раннем школьном возрасте эти больные отличались моторной неловкостью, неуклюжестью, малоподвижностью, нелюбовью к активным видам спорта. Обнаруживались значительные трудности овладения навыками письма и умения оформлять работу в соответствии с требованиями учителя, что снижало их успеваемость в первых классах школы, при этом больные были сообразительными и даже более эрудированными и любознательными, чем одноклассники. В подростковом периоде на фоне нормального развития

когнитивной сферы («хорошист» или «отличник» в учебе), обращали на себя внимание более медленное развитие эмоциональности: долгое время были заметны признаки инфантильности в эмоциональных реакциях, наивность, непосредственность, «детская» обидчивость и ранимость, неумение правильно «считывать» реакции других людей. Задержка эмоционального развития во многом объясняла трудности адаптации в подростковом коллективе, такие дети нередко становились объектом травли со стороны сверстников. Часто проблемы в общении приобретали характер социофобии, когда больные избегали контактов из-за страха получить эмоциональную травму. При этом в других ситуациях они могли быть неадекватно настойчивы, например, могли спорить с преподавателем во время экзаменов, отстаивать свою, нередко эксцентричную, точку зрения на какой-либо факт. С пубертатного возраста и во взрослом состоянии эти больные оставались болезненно самолюбивы, честолюбивы, малообщительны, отмечалась низкая потребность в реальных отношениях с лицами противоположного пола, но при этом обнаруживалось активное фантазирование о привязанности и связи с известными людьми. Их отличала негибкость и малая синтонность в отношениях с людьми вообще. Собственной семьи такие пациенты не имели.

Манифестному психозу предшествовали расстройства непсихотического уровня в виде немотивированных отчетливых колебаний настроения, навязчивых опасений с ритуалами (например, чрезмерное учитывание примет), дисморфофобических идей. Манифестный психоз развивался в 18-20 лет, характеризовался постепенным началом, с поэтапным развитием симптоматики от идей отношений к бреду преследования, в некоторых случаях развивался развернутый галлюцинаторно-параноидный приступ с псевдогаллюцинаторной и галлюцинаторной симптоматикой. Первый психоз был затяжным. Госпитализация не всегда была обязательной, так как психоз не сопровождался тяжелым эмоциональным напряжением и/или разрушительным поведением, пациенты соглашались на прием терапии в амбулаторных условиях. Более того, нередко такие больные относились с

частичной критикой к изменению психического состояния и самостоятельно обращались за психиатрической помощью. Уже первая ремиссия носила черты парциальности с полиморфными по содержанию рудиментарными бредовыми расстройствами (остаточными идеями отношения, дисморфофобическими расстройствами) и остаточными псевдогаллюцинаторными проявлениями, которые утрачивали смысловую связь с контекстом бредовых идей. В первой ремиссии пациенты предпринимали попытки восстановить социальный статус – отказывались от предлагаемой инвалидности, восстанавливались в учебном заведении после академического отпуска или возвращались после длительного больничного на работу. В дальнейшем, как правило, пациенты были вынуждены прекратить обучение, перейти на более низкооплачиваемую работу или согласиться с фактом инвалидизации и получить инвалидность.

Течение болезни характеризовалось редкими обострениями (в среднем один раз в 5 лет), обострения были клишированными по клинической картине и длительности. Приступы возникали на фоне регулярной антипсихотической терапии. В последующих ремиссиях резидуальные психотические расстройства сохранялись, несмотря на лечение, но не влияли на поведение, которое было упорядоченным, наличие рудиментарных бредовых идей и обманов восприятия оставалось малозаметным для окружающих, подолгу их существование могло оставаться неизвестным, в том числе близким людям. С ходом лечения отмечалась положительная динамика резидуальных психотических нарушений в виде сужения круга их проявлений и эмоциональной значимости.

Дефицитарные расстройства у таких больных были невыраженными, больные оставались достаточно эмоциональными, у многих пациентов сохранялись внешне конвенциональные интересы – живопись, литература, политика, футбол, однако по внутреннему мотиву эти интересы носили аутистический характер (например, увлечение спортом заключалось в педантичном собирании всех номеров газеты «Советский спорт» без их

изучения, а увлечение поэзией – обязательным чтением стихов ровно 20 минут в день и т.п.). Пациенты в целом следовали основному рекомендованному лечению, однако были склонны к самостоятельному титрованию дозы, приему отдельных психотропных препаратов «по самочувствию». Терапевтический союз с врачом носил продуктивный характер.

Таким образом, характерными чертами этого клинического варианта были дискордантность формирования пациентов в преморбидном периоде (отставание моторного и эмоционального развития при нормальном когнитивном развитии). В доманифестном периоде отмечались субклинические расстройства непсихотического характера в виде эмоциональной лабильности, дисморфофобии, псевдоневротических реакций. Манифестный приступ отличался постепенным началом и длительным периодом становления ремиссии. Резидуальная симптоматика возникала уже в первой ремиссии и характеризовалась наличием двух рядов психотических остаточных нарушений – бредового и псевдогаллюцинаторного, не связанных между собой по содержанию. Изменение личности происходили постепенно в виде нарастания чужаковатости, эксцентричности, своеобразием эмоциональных реакций.

Клиническая иллюстрация данного варианта представлена в приложении №2, наблюдение № 3.

Четвертый вариант. Псевдогаллюцинанторный

Раннее детское развитие протекало без особенностей. Больные были тихими, спокойными детьми, при этом активно не избегали общения со сверстниками. Дошкольный возраст также протекал благополучно. С детского возраста пациенты формировали стойкие отношения с ограниченным кругом лиц, которые могли сохраняться в течение многих лет. В школе они, как правило, хорошо справлялись с учебной программой, при

этом не отличались особенной сообразительностью или эрудицией. В пубертатном периоде у данной группы пациентов часто наблюдались транзиторные психотические эпизоды, в связи с чем были консультированы у детского психиатра или невролога. Уже в этом периоде обращала на себя внимание склонность устанавливать симбиотические отношения с родителями и друзьями. Были ведомы, покорны и зависимы в своих решениях от этих лиц. Пубертатный криз был сглажен, сопровождался фантазированием о социальных успехах, ярких чувствах, при этом внешне такие пациенты оставались тихими и подчиняемыми.

Продромальный период мог составлять несколько лет и характеризовался развитием устойчивых идей отношения, которые нередко приводили к смене профессиональной деятельности (например, смены места работы), однако отношения с кругом близких людей оставались стабильными.

Манифестный психоз развивался чаще в возрасте после 25 лет, нередко после психотравмирующей для пациента ситуации (например, несчастной любви к недоступному объекту). Психотическая симптоматика приступа была по фабуле переживаний непосредственным продолжением продромальных расстройств. На фоне усиления идей отношения развивались близкие по содержанию галлюцинаторно-бредовые расстройства или синдром Кандинского-Клерамбо. Как правило, развившийся психоз приводил к нарушениям поведения, которые требовали госпитализации. Наблюдались трудности подбора терапии, медленная редукция психотической симптоматики – пациенты могли находиться в стационаре по несколько месяцев без значимой динамики.

Резидуальная психотическая симптоматика в виде псевдогаллюцинаций обнаруживалась уже в ходе первой ремиссии, будучи на ранних этапах болезни эмоционально нейтральной, и, как правило, имея комментирующий характер. Содержание псевдогаллюцинаторной симптоматики со временем менялось. Все чаще обнаруживалась их

«помогающая» роль, когда «голоса» восполняли дефицит информации, утешали, успокаивали, советовали (например, сын не рассказывает о событиях своей жизни, что вызывает сильное напряжение больной, «голоса» объясняют, что происходит, и больная успокаивается). В других случаях они возникали в рамках реактивной лабильности, появляясь в ситуациях эмоционального напряжения, сопровождали такие эмоции как обиду, тревогу, страх или гнев в ответ на реальные события, или являлись показателем усталости больного.

Уже на ранних этапах болезни выявлялась личностная деформация больных, нарастающая эмоциональная изменённость в виде сужения эмоционального репертуара, чужаковатость в реакциях на жизненные обстоятельства. Прослеживались нарастание потребности в симбиотических связях, невозможность независимого существования. В одиночестве больные испытывали или тягостное чувство пустоты или немотивированный страх и растерянность.

У многих пациентов этой группы сохраняются удовлетворительное функционирование только в условиях наличия благоприятных отношений и поддержки лицом, с которым у пациента сформировалась симбиотическая связь. Утрата такой связи приводила к дезадаптации больных, дезорганизации деятельности и мышления, что формировало условия для развития очередного обострения. Некоторые пациенты были способны активно создавать новые симбиотические связи при утрате старых (например, у пациентки после последовательных смертей отца и тетки, с которыми последовательно формировалась симбиотическая связь, наступило обострение, непосредственно связанное с утратой, в результате чего была госпитализирована, а затем вступила в брак с одним из пациентов).

По отношению к терапии пациенты оставались формальными, были склонны к самостоятельному ее изменению, либо прекращению на начальных этапах заболевания, затем при наличии «опекающего» врача приверженность к терапии возрастала, пациенты педантично соблюдали все

рекомендации. Критика к перенесенным эпизодам оставалась частичной и формальной, а в качестве «мишеней» терапии всегда оставались второстепенные болезненные проявления (бессонница, эпизоды раздражительности). Такие пациенты получали инвалидность 2 группы уже на ранних этапах заболевания.

В случае формирования симбиотического терапевтического союза с врачом пациенты госпитализировались редко. Если такой союз не складывался, то госпитализации были частыми, несмотря на терапию.

Таким образом, для этой группы характерна склонность к формированию симбиотических отношений и наличие транзиторных психотических эпизодов уже в подростковом возрасте. Манифестный психоз развивался и завершался постепенно. Резидуальная психотическая симптоматика в виде эмоционально нейтральных комментирующих псевдогаллюцинаторных нарушений появлялась уже в период первой ремиссии. В дальнейшем эмоциональный отклик на псевдогаллюцинации менялся: появлялись «поддерживающие» псевдогаллюцинации, как будто бы компенсирующие недостаток поддержки или общения в реальности, обнаруживались признаки реактивной лабильности остаточной психотической симптоматики. Социальное функционирование быстро снижалось уже после первого приступа и все больше зависело от возможности иметь симбиотическую связь. Наличие или отсутствие симбиотической связи оказывало значительное патопластическое воздействие на течение болезни у этих пациентов. Изменения личности с ходом заболевания усиливаются по типу нарастания шизоидии.

Клиническая иллюстрация данного варианта представлена в приложении №2, наблюдение № 4.

* * *

В целом группа больных шизофренией с резидуальной психотической симптоматикой в ремиссии характеризовалась следующим:

- в преморбидном периоде не отмечалось очевидных нарушений когнитивной сферы;
- у всех пациентов, кроме больных первого варианта, наблюдался продолжительный продромальный период, на этом этапе характерно было развитие идей отношения;
- затяжной характер манифестного психоза, выход из него был длительным;
- резидуальные психотические проявления отмечались уже в первой ремиссии;
- на фоне постоянной терапии обострения были редкими;
- умеренная выраженность дефицитарных расстройств с заострением шизотипальных или шизоидных черт с минимальными проявлениями апато-абулического синдрома;
- возможность формирования продуктивного терапевтического союза.

Несмотря на разную степень тяжести расстройств, все виды остаточной психотической симптоматики носили ограничительный в отношении их функционирования характер, не воспринимались больными с адекватной критикой, даже при наличии устойчивой критики к пережитым психотическим нарушениям в острый период болезни, препятствовали дальнейшей реабилитации больных. Как кажется, эти виды расстройств свидетельствовали о значительном снижении адаптационных ресурсов больных.

Основным отличием отдельных клинических вариантов был разный уровень психической зрелости пациентов на момент осмотра, которая проявлялась:

- способностью адаптироваться к жизненным изменениям
- строить свою жизнь в соответствии с имеющимися ограничениями в связи с болезнью и другими обстоятельствами

- адекватно оценивать свои возможности
- строить стабильные отношения с лицами противоположного пола, в том числе и создавать собственные семьи
- ответственно относиться к своему лечению, в том числе и уметь оценивать некоторые изменения своего состояния и корректировать тактическую терапию, например, холинолитики, транквилизаторы или снотворные средства в зависимости от текущего состояния.

Пациенты с первым вариантом были наиболее зрелыми из всей группы. Пациенты со вторым вариантом отличались меньшей зрелостью. Они не умели строить стабильные отношения с лицами противоположного пола, но считали это очень важным, могли самостоятельно корректировать назначения врача по аутистическим или резидуально-бредовым мотивам. Для них характерно было амбивалентное отношение к терапии. Они не умели строить свою жизнь в соответствии с ограничениями, которые накладывала на них болезнь, с трудом адаптировались к жизненным изменениям. Еще менее зрелыми оказались больные с третьим вариантом. Они не стремились строить стабильные отношения с лицами противоположного пола, в том числе и создавать собственные семьи, не принимали в расчет свои возможности при попытке реализоваться в профессиональной деятельности, отличались негибкостью в организации поведения для достижения целей, они с легкостью вносили изменения в назначенные терапевтические схемы, ориентируясь на свою «интуицию». Наименее зрелыми из больных группы были пациенты с четвертым вариантом. Их психическая жизнь в основном определялась объектом, с которым они имели симбиотическую связь.

В зависимости от клинического варианта существенно различался уровень социального функционирования. При первом варианте больным удавалось сохранять достаточно высокий уровень функционирования, при третьем варианте уровень социально функционирования флюктуировал – временами, при благоприятной внешней ситуации, им удавалось на время

почти восстановить доболезненное состояние, однако при даже незначительном ухудшении внешних условий, оно также ухудшалось. При втором и четвертом вариантах социальное функционирование больных неуклонно снижалось. Больные четвертой группы практически не могли функционировать вне симбиотической связи с другим человеком, а значительным препятствием для больных второй группы были такие особенности, как хрупкость самооценки, ранимость и эгоцентричность.

3.2. Сравнительное исследование пациентов с резидуальной психотической симптоматикой с пациентами группы сравнения

Для решения вопроса о специфических особенностях групп с резидуальной психотической симптоматикой была предпринята попытка сравнить их особенности с группой больных, страдающих приступообразной формой шизофрении, но не имеющих в ремиссии резидуальных психотических симптомов (группа сравнения, или контрольная группа). В группу сравнения были отобраны пациенты, ремиссия которых сформировалась после перенесенного острого галлюцинаторно-бредового приступа, сходного по структуре с таковым у больных исследуемой группы. Как и в исследуемой группе длительность ремиссии превышала 2 года. Первый план клинической картины этих пациентов занимали дефицитарные расстройства: эмоциональная уплощенность, бедность эмоционального репертуара, снижения инициативности в общении, часто избегание социальных контактов вследствие незаинтересованности в них больных. В некоторых случаях у больных отмечалась аффективная лабильность. У многих больных обнаруживались признаки расстройства мышления в виде конкретности, аморфности, рыхлости ассоциативного процесса. В некоторых случаях у больных контрольной группы наблюдались транзиторные идеи отношения, но они не достигали психотического уровня. Изменения личности отмечались у большинства больных, проявления их были

разнообразны: псевдоневротические, псевдопсихопатические, нарастание шизоидных черт.

Группы были сравнимы по полу, возрасту, длительности заболевания и длительности ремиссии.

Для дифференцированного сравнения показателей выраженности отдельных психопатологических проявлений исследуемой группой с контрольной группой пациентов был использован психометрический метод. В рамках этого метода критериями принадлежности больного к исследуемой группе были следующие показатели: интенсивность бреда и/или галлюцинаций, определяемые как оценка 3 или 4 по пунктам P1 («Бред») и/или P3 («Галлюцинаторное поведение») шкалы PANSS. В контрольную группу (пациентов без резидуальных психотических симптомов) вошли больные, у которых эти показатели равнялись 1 или 2. В первую (исследуемую) группу было включено 103 пациента, из них 84 мужчины (81,6%) и 19 женщин (18,4%). Средний возраст пациентов составил $39,38 \pm 12,87$ лет. Длительность заболевания в группе составила $15,3 \pm 10,4$ года, возраст начала заболевания – $23,75 \pm 8,11$ лет. Количество пациентов во второй (контрольной) группе составило 90, из них 17 женщин (18,9%) и 73 мужчины (81,1%). Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 11,74$ лет. Длительность заболевания в группе составила $16,89 \pm 10,61$ года, возраст начала заболевания – $23,68 \pm 9,15$ лет. Группы были сопоставимы по полу, возрасту на момент осмотра и возрасту начала заболевания.

Сравнительный анализ групп показал, что в первой группе отмечалась клинически значимая большая выраженность психопатологических симптомов, что отразилось в статистически значимо более высоком показателе шкалы CGI-S ($4,37 \pm 0,8$ против $3,87 \pm 0,9$ в контрольной группе, $p < 0,001$).

Для решения вопроса о структуре отличий между группами в психопатологической картине состояния, был проведён сравнительный анализ (с использованием U-критерия Манна-Уитни) в отношении как

суммарных показателей, так и отдельных пунктов шкалы PANSS (таблица №2). Результаты обработки данных продемонстрировали, что у пациентов с резидуальными психотическими симптомами помимо большей выраженности позитивной симптоматики, что в значительной мере определяется критериями отбора, отмечается также и большая выраженность общих психопатологических симптомов, тогда как негативная симптоматика по своей выраженности в обеих группах значительно не отличалась.

Таблица №2. Сравнительный анализ показателей шкалы PANSS в ремиссии у контрольной и исследуемой группы

Пункт шкалы PANSS	Исследуемая группа (средняя и стандартное отклонение)	Контрольная группа (средняя и стандартное отклонение)	p
P1. Бред	3,13 ± 0,74	1,37 ± 0,48	0,00*
P2. Концептуальная дезорганизация	2,72 ± 0,97	2,07 ± 1,01	0,00*
P3. Галлюцинации	2,46 ± 0,1	1,13 ± 0,34	0,00*
P4. Возбуждение	1,69 ± 0,89	1,24 ± 0,62	0,00*
P5. Идеи величия	1,77 ± 1,03	1,54 ± 0,85	0,23
P6. Подозрительность	2,65 ± 1,07	1,82 ± 0,95	0,00*
P7. Враждебность	1,47 ± 0,74	1,20 ± 0,54	0,03*
N1. Притупленный аффект	3,27 ± 1,04	3,31 ± 1,05	0,79
N2. Эмоциональная отгороженность	3,29 ± 1,05	3,44 ± 1,14	0,56
N3. Плохой раппорт	2,82 ± 1,07	2,49 ± 1,1 *<	0,02*
N4. Пассивная/апатическая социальная отгороженность	3,37 ± 1,1	3,41 ± 1,26	0,65
N5. Нарушения абстрактного мышления	3,53 ± 0,1	3,16 ± 1,3 *<	0,04*
N6. Нарушение спонтанности и плавности речи	2,77 ± 1,23	2,84 ± 1,31	0,85
N7. Стереотипное мышление	3,01 ± 1,1	2,77 ± 1,35	0,15
G1. Соматическая озабоченность	1,87 ± 1,1	1,81 ± 1,09	0,68

G2. Тревога	2,72 ± 1,04	2,13 ± 1,09	0,00*
G3. Чувство вины	1,81 ± 1,06	1,48 ± 0,85	0,06
G4. Напряженность	2,73 ± 1,05	2,12 ± 0,98	0,00*
G5. Манерность и позирование	2,26 ± 1,13	2,56 ± 1,26	0,12
G6. Депрессия	2,15 ± 1,09	1,86 ± 1,07	0,07
G7. Моторная заторможенность	1,95 ± 1,07	1,98 ± 1,21	0,96
G8. Малоконтактность	1,85 ± 1,11	1,63 ± 0,97	0,22
G9. Необычное содержание мыслей	3,02 ± 0,98	1,74 ± 1,03	0,00*
G10. Дезориентированность	1,26 ± 0,63	1,32 ± 0,82	0,99
G11. Нарушение внимания	2,08 ± 1,09	2,13 ± 1,12	0,75
G12. Снижение критичности к своему состоянию	3,53 ± 1,04	2,96 ± 1,4	0,01*
G13. Расстройство воли	2,71 ± 1,05	2,5 ± 1,38	0,17
G14. Ослабление контроля импульсивности	2,078 ± 1,01	1,49 ± 0,82	0,00*
G15. Загруженность психическими переживаниями	2,69 ± 1,01	1,91 ± 1,02	0,00*
G16. Активная социальная устранимость	2,65 ± 1,14	2,26 ± 1,2	0,02*
PANSS Позитивная подшкала	15,87 ± 3,32	10,378 ± 2,97	0,00*
PANSS Негативная подшкала	22,06 ± 4,94	21,42 ± 6,21	0,29
PANSS Подшкала общей патологии	37,36 ± 7,11	31,88 ± 7,56	0,00*
PANSS Общий балл	75,29 ± 11,77	63,68 ± 12,17	0,00*

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Обнаруженное различие по позитивной подшкале было в значительной степени ожидаемо, так как основным критерием разделения на группы было наличие или отсутствие галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Однако оказалось, что группы различаются по ряду других признаков позитивной субшкалы. Так, в исследуемой группе были статистически значимо выше показатели пунктов «Концептуальная дезорганизация мышления»; «Возбуждение», «Подозрительность», «Враждебность». По показателям

подшкалы общей психопатологии исследуемая группа отличалась большей выраженностью тревоги, напряженности, необычного содержания мыслей, худшей критикой к состоянию, большей импульсивностью, загруженностью психическими переживаниями, активной социальной отстраненностью.

Хотя общий балл по негативной подшкале значимо не отличался между группами, все же были выявлены достоверные отличия по пунктам «Плохой раппорт» и «Нарушения абстрактного мышления» (оба показателя хуже в исследуемой группе).

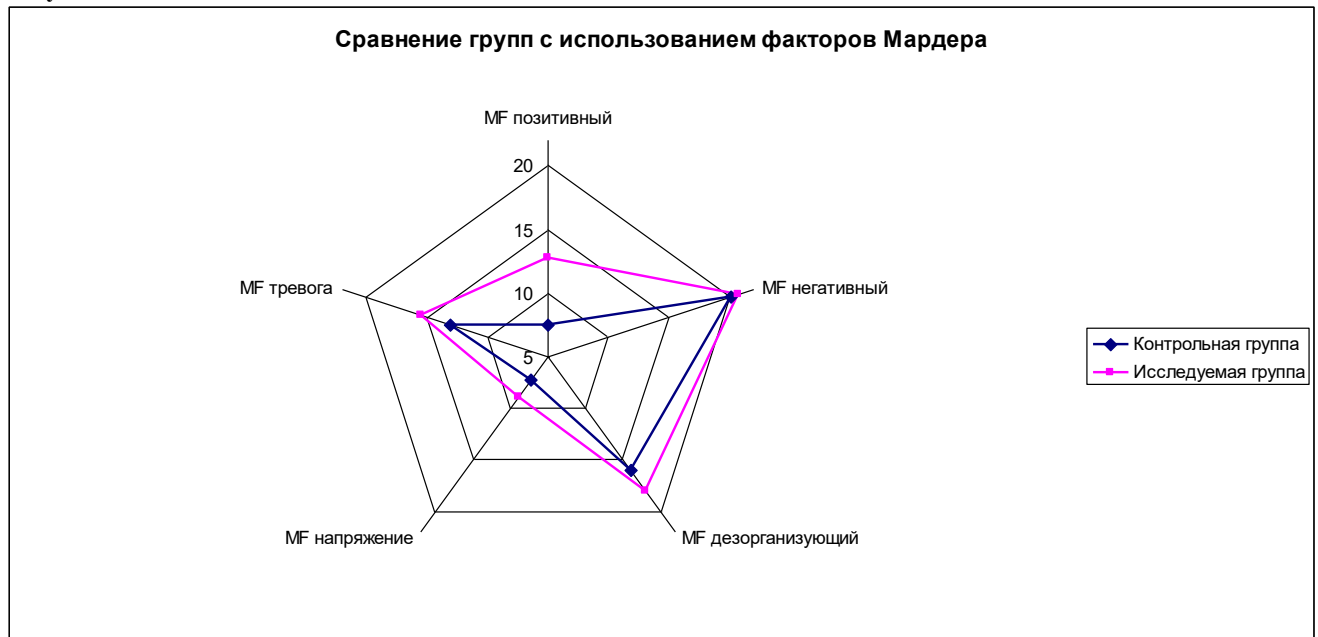
Далее был проведен сравнительный анализ показателей шкалы PANSS с использованием факторов Мардера в контрольной и исследуемой группах (см. таблицу № 3, рисунок №2). Было показано, что по четырем факторам (позитивному, дезорганизации, напряжения и тревоги-депрессии) группа пациентов с резидуальной психотической симптоматикой демонстрирует статистически значимо большую выраженность симптомов, тогда как по негативному фактору отличий между группами нет. Полученные данные соответствуют результатам анализа подшкал и отдельных пунктов шкалы PANSS.

Таблица № 3. Сравнительные данные групп (с использованием факторов Мардера)

Пункты по фактору Мардера	Исследуемая группа (средняя и стандартное отклонение)	Контрольная группа (средняя и стандартное отклонение)	p
Marder Factor позитивный	12,7 ± 2,57	7,49 ± 2,39	0,00*
Marder Factor негативный	20,62 ± 5,23	20,07 ± 5,67	0,25
Marder Factor дезорганизующий	18,01 ± 3,68	16,01 ± 5,22	0,00*
Marder Factor напряжение	8,94 ± 2,71	7,16 ± 2,22	0,00*
Marder Factor тревога	15,39 ± 3,57	13,05 ± 3,15	0,00*

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Рисунок 2



Сравнительный анализ показателей шкалы NSA-16 не обнаружил достоверных отличий между группами по общему баллу и подшкалам (таблица №4). Только оценка по пункту «Взаимодействие» в исследуемой группе было статистически значимо большей, что соотносится с подобным результатом в пункте «Раппорт» шкалы PANSS.

Таблица № 4. Сравнение групп по шкале NSA-16 на момент осмотра

Пункты по шкале NSA-16	Исследуемая группа (средняя и стандартное отклонение)	Группа сравнения (средняя и стандартное отклонение)	p
1. Долгое время ответа	2,18 ± 1,14	2,55 ± 1,34	0,35
2. Ограниченный объем речи	3,27 ± 1,03	3,23 ± 1,68	0,81
3. Обедненное содержание речи	3,09 ± 1,02	3,39 ± 1,51	0,57
4. Нечленораздельная речь	1,64 ± 1	1,87 ± 1,13	0,49
5. Эмоции: суженный спектр	3,77 ± 0,69	4,09 ± 1,34	0,41
6. Аффект: выраженность модуляции	3,82 ± 0,66	4,20 ± 1,32	0,24
7. Аффект: способность демонстрации	3,91 ± 1,02	4,32 ± 1,31	0,26
8. Пониженное социальное влечение	3,91 ± 1,19	4,09 ± 1,25	0,62
9. Взаимодействие с опрашивающим	3,36 ± 1	2,8 ± 1,27	0,03*
10. Интерес к сексу	4,55 ± 1,57	3,84 ± 1,98	0,11
11. Уход за собой и гигиена	2,77 ± 1,07	2,77 ± 1,38	0,99

12. Целеустремленность	4,27 ± 1,12	4,32 ± 1,23	0,74
13. Хобби и интересы	4,41 ± 1,22	4,23 ± 1,26	0,54
14. Повседневная деятельность	4,36 ± 1,09	4,11 ± 1,15	0,55
15. Экспрессивная жестикуляция	3,91 ± 1,11	3,82 ± 1,3	0,74
16. Замедленные движения	3,36 ± 1,22	3,52 ± 1,34	0,76
Общий балл NSA-16	56,59 ± 9,67	57,14 ± 15,55	0,70

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Далее было проведено сравнение особенностей социального функционирования, измеренной шкалами GAF и PSP, и способности к автономному существованию, измеренной при помощи шкалы автономии, у пациентов обеих групп (см. таблицу № 5). По шкале PSP достоверных отличий обнаружены не было, но была обнаружена тенденция ($p=0,057$) к более высокому уровню функционирования у пациентов с резидуальными психотическими симптомами. По шкале GAF, напротив, пациенты с резидуальными психотическими симптомами продемонстрировали худшее функционирование, причем в этом случае отличие было достоверным ($p<0,01$).

Способность к автономному функционированию значительно не отличалась у пациентов обеих групп), за исключением пункта о способности строить социальную сеть ($p<0,05$), в котором большую автономность продемонстрировали пациенты с резидуальными психотическими симптомами. Стоит отметить, что абсолютный показатель суммы по шкале автономии оказался больше в исследуемой группе, хотя разница и не достигла статистической значимости ($p=0,083$). Возможно, данный факт можно объяснить относительно высокой способностью к формированию симбиотических привязанностей в исследуемой группе.

Таблица №5. Сравнительный анализ показателей социального функционирования (шкалы GAF, PSP, шкала Автономии).

Социальное функционирование и автономия	Исследуемая группа (средняя и стандартное отклонение)	Группа сравнения (средняя и стандартное отклонение)	p
GAF	36,1 ± 10,05	45,98 ± 14,28	0,00*
PSP	51,88 ± 9,91	42,27 ± 10,17	0,06
Шкала Автономии пункт 1 (активность)	2,38 ± 0,52	2,09 ± 0,7	0,46
Шкала Автономии пункт 2 (продуктивность коммуникации)	2,13 ± 0,64	1,73 ± 0,65	0,26
Шкала Автономии пункт 3 (социальное взаимодействие)	2 ± 0,53	1,36 ± 0,5	0,04*
Шкала Автономии пункт 4 (медицинская конвенциональность)	2,38 ± 0,52	2 ± 0,63	0,28
Шкала Автономии пункт 5 (автономия)	2,63 ± 0,52	2 ± 0,77	0,10
Шкала Автономии Общий балл	11,5 ± 1,77	9,18 ± 2,79	0,08

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Анализ когнитивных расстройств, оценка которых проводилась по шкале BACS (см. таблицу №6), не выявил статистически значимых различий между группами, хотя абсолютные показатели были выше в исследуемой группе, по сравнению с группой сравнения.

Таблица №6. Сравнение исследуемой и контрольной группы по показателям шкалы BACS

BACS	Исследуемая группа (средняя и стандартное отклонение)	Группа сравнения (средняя и стандартное отклонение)	p
Вербальная память	41,56 ± 11,24	33,94 ± 15,23	0,13
Последовательность цифр	16,67 ± 4,68	15,29 ± 4,66	0,52
Моторная ловкость	52,74 ± 15,7	45,53 ± 24,26	0,54
«Шифровка»	36,81 ± 12,94	28,82 ± 14,96	0,22
Плавность речи	37,26 ± 12,41	32 ± 20,23	0,37
«Лондонская башня»	15,19 ± 4,24	10,76 ± 7,94	0,16
BACS сумма	29,85 ± 12,66	21,06 ± 21,47	0,21

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Для оценки связей между различными расстройствами (психопатологическими симптомами, нарушениями социального

функционирования и когнитивным дефицитом) был проведён факторный анализ исследуемой и контрольной групп.

В группе пациентов с резидуальными психотическими симптомами было выделено четыре фактора, наилучшим образом описывающих полученные данные. Первый фактор, имеющий наибольший вес и описывающий 30% вариабельности группы, показал, что суммарные показатели по шкале PANSS были тесно связаны с большинством, включая суммарный, показателями BACS, но не были связаны с показателями социального функционирования. Вторым стал фактор дезорганизации, который был связан с показателем стереотипности мышления по шкале PANSS и с показателем теста «шифровка» по шкале BACS. Третий фактор – фактор бредового расстройства, который оказался связан с уровнем критики. Четвертый фактор – аффективный, определялся депрессивными расстройствами. Данные с представлением значимых данных приведены в таблице №7.

Таблица №7. Факторный анализ исследуемой группы (шкалы PANSS, NSA, CGI, GAF, шкала Автономии, PSP, BACS).

Пункты шкал	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
PANSS п.2. Расстройства мышления	-	-	0,765134	-
PANSS п.12. Нарушения абстрактного мышления.	0,70180	-	-	-
PANSS п.20. Депрессия.	-	-	-	0,782613
PANSS п.21. Моторная заторможенность.	0,79428	-	-	-
PANSS п.22. МалоCONTACTность	0,89221	-	-	-
PANSS п.29. Загруженность психическими переживаниями.	0,83536	-	-	-
PANSS Позитивная подшкала.	0,90821	-	-	-
PANSS Негативная подшкала.	0,81320	-	-	-
PANSS Общая психопатология.	0,89663	-	-	-
PANSS Суммарный балл.	0,97940	-	-	-
NSA общее	0,91191	-	-	-
NSA речь	0,73108	-	-	-
NSA Эмоции	0,85676	-	-	-
NSA Социальность	-	-0,831808	-	-
NSA глобальная оценка	0,79333	-	-	-
NSA общий балл	0,78709	-	-	-
CGI_S	0,70878	-	-	-
Шкала Автономии пункт 1 (активность)	-	-	0,763002	-
Шкала Автономии пункт 5 (автономия)	-0,71307	-	-	-
Шкала Автономии Общий балл	-0,75033	-	-	-

PSP	-0,73143	-	-	-
BACS_ вербальная память	-0,76863	-	-	-
BACS_ моторная ловкость	-0,72833	-	-	-
BACS_ шифровка	-	-	0,791702	-
BACS_ сумма	-0,89589	-	-	-
Expl.Var	26,15288	9,877047	9,323886	6,950305
Prp.Totl	0,35826	0,135302	0,127724	0,095210

Факторный анализ показал, что в клинических показателях больных исследуемой группы выявились взаимосвязанные элементы. Особенно интересной оказалась связь большинства психопатологических нарушений с когнитивными расстройствами.

В группе сравнения факторный анализ показал иные результаты: было выделено только два фактора (таблица № 7). Первый описывал 32% вариабельности группы и указывал на тесную связь разнообразных проявлений негативных расстройств, а также на их прямую связь с низким уровнем социального функционирования. Второй фактор выявлял прямую связь клинических признаков расстройства мышления в виде нарушения спонтанности и абстрактного с поведенческими феноменами – манерностью и импульсивностью. Таким образом структура клинических показателей в группе сравнения была значительно более простой по сравнению с исследуемой, что может говорить о её большей гетерогенности. Обращает на себя внимание независимость показателей социального функционирования и психопатологических проявлений. В исследуемой группе не была выявлена очевидная связь между степенью нарушения социального функционирования и психопатологической картиной. В группе сравнения была обнаружена тесная взаимосвязь негативных расстройств и уровнем социального функционирования. По-видимому, степень нарушения социального функционирования в исследуемой группе не была обусловлена текущей тяжестью симптомов, и зависела от других факторов (личностные особенности, существующая социальная сеть и т.п.).

Таблица №7. Факторный анализ контрольной группы (шкалы PANSS, NSA, CGI, GAF, шкала автономии, PSP, BACS).

Показатели шкал	Первая группа	Вторая группа
PANSS п.8. Приглушенный аффект.	0,78101	-
PANSS п.10. Трудности в общении.	0,96027	-
PANSS п.12. Нарушения абстрактного мышления.	-	0,879024
PANSS п.13.Нарушение спонтанности и плавности речи.	0,72298	-
PANSS п.14. Стереотипное мышление.	-	0,839847
PANSS п.19. Манерности позирование.	-	-0,763633
PANSS п.21. Моторная заторможенность.	0,87614	-
PANSS п.23. Необычное содержание мыслей.	-	0,716913
PANSS п.25. Нарушение внимания.	0,80535	-
PANSS п.30. Активная социальная устранимость.	0,87555	-
PANSS негативный	0,76773	-
PANSS общая психопатология	0,84313	-
PANSS суммарный балл	0,86258	-
NSA общее	0,93316	-
NSA речь	0,95858	-
NSA эмоции	0,92662	-
NSA социальность	0,84870	-
NSA глобальная оценка	0,94002	-
CGI_S	0,93274	-
GAF	-0,83158	-
III ABT_1	-0,76322	-
III ABT_2V	-0,75902	-
III ABT_3	-0,70109	-
III ABT_4	-0,77955	-
III ABT_5	-0,83082	-
III ABT_CU	-0,91158	-
PSP_V1	-0,88802	-
Expl.Var	31,82636	9,809300
Prp.Totl	0,44203	0,136240

Таким образом, основываясь на полученных результатах, можно констатировать факт значительного отличия пациентов с резидуальными психотическими симптомами от пациентов, у которых в период ремиссии не отмечается бреда и галлюцинаций. Обращает на себя внимание большая гомогенность исследуемой группы в сравнении с контрольной, что подтверждается большим количеством взаимосвязанных элементов и меньшими средними квадратическими отклонениями большинства показателей психометрических шкал. Это подтверждает правомерность выделения и прицельного изучения особенностей именно этой группы пациентов.

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РЕЗИДУАЛЬНЫХ ПСИХОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

В предыдущей главе было показано, что пациенты, страдающие шизофренией с резидуальными психотическими расстройствами в ремиссии, составляют отдельную клиническую группу. Мы предположили, что это клиническое своеобразие обусловлено некоторыми особенностями патогенеза, что предполагает иные методы терапевтического воздействия на эти нарушения. При этом выделенные клинические варианты ремиссий с резидуальными психотическими нарушениями скорее имели значение для организации реабилитационных мероприятий и специально не учитывались при исследовании эффективности терапевтических подходов.

Были предприняты попытки изучить возможности фармакологического влияния на резидуальную психотическую симптоматику двумя путями:

1. Сменой основной терапии. Пациенты, получавшие лечение типичными нейролептиками, действие которых характеризуется мощной допаминовой блокадой, были переведены на атипичные антипсихотические препараты (рисперидон и клозапин). Таким образом, была снижена блокирующая нагрузка на D2 рецепторы, в особенности в лобных отделах мозга, а также перераспределение воздействия на другие нейротрансмиттерные структуры, что могло благоприятно сказаться на профиле как основного действия, так и побочных эффектов, а также могло усилить собственные адаптационные ресурсы больных;

2. Внесением в схему лечения дополнительных терапевтических агентов, не являющихся антипсихотическими препаратами (нейромидин, мемантин, ависетрон и латрепирдин), влияющих на иные, нежели допаминовые, рецепторные структуры мозга, но также способствующие расширению компенсаторных и адаптационных ресурсов больного.

4.1. Смена терапии с мощных допаминовых блокаторов на препараты с меньшим влиянием на D2 рецепторы

Рисперидон

Гипотеза. Рисперидон может быть эффективен в отношении резидуальной психотической симптоматики, так как он в меньшей степени блокирует префронтальные допаминовые рецепторы, а также способствует уменьшению проявлений гипофронтальности.

Существует предположение, что гипофронтальность при шизофрении может играть существенную роль и в формировании продуктивной симптоматики (Moreno-Iñíguez M. et al. [124]; Spironelli C., Angrilli A. [162]), в частности, определять ее персистирование (Liddle P. [109]).

По некоторым наблюдениям, проявления гипофронтальности более выражены у пациентов с параноидной формой шизофрении (Paulman R. et al. [137]). Есть предположение, что явления гипофронтальности препятствуют эффективной обработке информации (Baker J. et al. [36]), что в свою очередь лежит в основе таких симптомов, как бред и галлюцинации (Andreasen N.C. et al. [30]; Semkovska M. et al. [158]; Hill K. et al. [78]).

В литературе представлены данные исследований, посвященных изучению влияния фармакологической терапии на динамику нейрофизиологических показателей префронтальных отделов мозга. Было показано, что прием антипсихотических препаратов в целом способствует уменьшению проявлений гипофронтальности (Novak B. et al. [132]). При этом изучающий этот вопрос исследователь A.C. Ehliis полагает, что атипичные антипсихотики более эффективны в этом отношении по сравнению с типичными нейролептиками (Ehliis A.C. et al. [55, 57]). В работах того же автора есть данные о том, что эффекты допамин-серотониновых блокаторов несколько более выражены и в отношении остаточных психотических феноменов (Ehliis A.C. et al. [56]).

Предполагается, что именно гипофронтальность может обуславливать резистентность к терапии, в том числе и парциальную, создавая, таким образом, условия для поддержания резидуальных психотических симптомов (Elkis H. et al. [58]). Возможно, именно этим обусловлена эффективность перевода с типичных нейролептиков на атипичные антипсихотики в случаях резистентности вообще (Wardenier M. et al. [175]; Kane J. et al. [86]). Имеющиеся в литературе данные как о способности антипсихотических препаратов второго поколения в целом (Fink-Jensen et al. [64]; Lui S. et al. [114]), так и рисперидона в частности (Miller D. et al. [123]; Lee S.M. et al. [103]; Sarpal D. et al. [152]), изменять функциональное состояние коры головного мозга также свидетельствуют в пользу этого предположения.

Всего в исследование было включено 15 больных (8 мужчин, 7 женщин). Возраст на момент начала исследования составил $49,1 \pm 10,3$ лет. Длительность заболевания составила $18,6 \pm 10,5$ лет. Возраст на момент начала заболевания составил $31,4$ года $\pm 12,7$ лет. Перевод на терапию рисперидоном с типичного нейролептика (галоперидола, зуклопентиксола, трифлуоперазина) осуществлялся путем постепенного (в течение двух недель) снижения дозировок препаратов предшествующей терапии. Одновременно с этим в терапию вводился рисперидон, с титрованием дозы до терапевтической (от 4 до 6 мг/сут, средняя доза $4,62 \pm 1,35$). Период монотерапии рисперидоном в стабильной дозировке составил 2 месяца. Оценка по шкале PANSS проводилась в начале (до введения в терапевтическую схему рисперидона) и в конце исследования.

Таблица №8. Динамика суммарных и отдельных показателей шкалы PANSS

Шкалы, пункты шкалы.	Средние показатели - начало	Средние показатели - окончание	Разница в показателях между первым и последним наблюдением	Статистическая значимость различий
Позитивная подшкала	$15,7 \pm 3,3$	$10,7 \pm 3,3$	$5,1 \pm 3,1$	0,00
P1. Бред	$3,1 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,6$	$0,3 \pm 0,9$	0,18
P3. Галлюцинации	$2,5 \pm 1,1$	$1,9 \pm 1,1$	$0,6 \pm 1,0$	0,04
Негативная	$25,1 \pm 5,0$	$25,7 \pm 6,6$	$-0,6 \pm 3,7$	0,54

подшкала				
Шкала общей психопатологии	40,7±10,4	36,8±9,3	3,9±5,1	0,01
Суммарный балл	81,5±16,0	73,1±17,0	8,3±9,6	0,00

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Данные таблицы №8 показывают, что перевод больных с резидуальными психотическими симптомами в ремиссии с терапии типичными нейролептиками на атипичный антипсихотик рисперидон приводил к значимому уменьшению выраженности общей психопатологической картины, а также к редукции психотической симптоматики. Негативная симптоматика оставалась неизменной. Из резидуальных психотических симптомов положительной динамике подверглась только галлюцинаторная симптоматика. Бредовые расстройства не изменили своей выраженности.

Корреляционный анализ (таблица №9) показал, что динамика показателей позитивной подшкалы PANSS, характеризующая психотический компонент клинической картины, была связана только с динамикой общего балла по шкале PANSS, отражающего психопатологическую картину в общем.

Таблица №9. Данные корреляционного анализа шкалы PANSS

	Дельта PANSS позитивный	Дельта PANSS Негативный	Дельта PANSS Общая психопатология	Дельта PANSS Суммарный балл
Дельта PANSS позитивный	1,00	0,29	0,47	0,69
Дельта PANSS Негативный	0,29	1,00	0,52	0,76
Дельта PANSS Общая психопатология	0,47	0,52	1,00	0,89
Дельта PANSS Суммарный балл	0,69	0,76	0,89	1,00

При использовании разработанных критериев ответа (редукция галлюцинаторной и/или бредовой симптоматики до 1-2 баллов по шкале PANSS), оказалось, что из 15 человек, завершивших исследование, ответ по тому или иному пункту наблюдался у 7 пациентов (46,7%) и, соответственно,

у 8 человек (53,3%) не отмечалось ответа ни по одному из показателей. Ухудшения симптоматики зафиксировано не было.

Клозапин

Гипотеза. Являясь препаратом выбора для лечения резистентных форм шизофрении и в связи с уникальным спектром нейрофизиологического действия, клозапин будет эффективен и в отношении резидуальных психотических симптомов.

Клозапин был выбран для смены терапии, так как он, являясь одним из самых мощных антипсихотических препаратов, обладает уникальным рецепторным профилем, отличаясь от других антипсихотиков относительно слабым антагонизмом в отношении D2 рецепторов, сильным аффинитетом к 5HT_{2a} рецепторам (Мосолов С.Н. [13]; Leucht S. et al. [106]) в сочетании с воздействием на другие типы допаминовых (D₁, D₃ и D₄), серотониновых 5-HT₁-, 5-HT₃-, 5-HT₆-, 5-HT₇-рецепторов, особенно в мезокортикальной и мезолимбической отделах мозга, и глутаматную систему. Именно воздействием на эту систему некоторые исследователи объясняют антидефицитную активность клозапина (Chen L., Yang C.R. [46]). Другим не менее важным и уникальным свойством клозапина является его способность к быстрой диссоциации. Он считается самым быстро диссоциирующим блокатором допаминовых рецепторов второго типа, что препятствует развитию таких тяжелых осложнений, как поздняя дискинезия и пролактинемия (Kapur S., Seeman P. [88-89]; Seeman P. [157]; Vauquelin G. et al. [169]; Sahlholm K. et al. [151]). Было показано, что в отличие от других атипичных антипсихотиков клозапин восстанавливает некоторые важные психофизиологические функции у больных шизофренией, в частности значительно улучшает способность адаптироваться к новой сенсорной стимуляции с учетом предыдущего опыта (sensory gating). Нарушение этой адаптации лежит в основе перцептивных искажений, что может являться одним из патогенетических факторов стойких психотических расстройств

(Micoulaud-Franchi J.A. et al. [122]). Возможно, именно поэтому активность клозапина отличается от эффектов других антипсихотиков, в частности он оказывается эффективным в случаях резистентности к другим антипсихотикам (Kane J. et al. [87]; Tuunainen A. et al. [166]).

Всего было обследовано 25 пациентов обоего пола (мужчин 7, женщин 18), средний возраст составил 41 ± 11 лет, длительность заболевания $13 \pm 8,6$ лет, возраст начала заболевания $28 \pm 7,4$ лет. Доза препарата подбиралась в соответствии с клиническим впечатлением и терапевтическим анамнезом пациента, а также инструкцией по применению препарата в диапазоне от 100 до 600 мг. Средняя доза ко второму визиту составила $226,3 \pm 109,8$ мг. Как уже упоминалось, эта выборка имела особенности – допускалась выраженность бредовой или/и галлюцинаторной симптоматики выше 4 баллов по шкале PANSS для пунктов P1 и P3 в момент начала исследования.

Таблица №10. Динамика суммарных и отдельных показателей шкалы PANSS.

Шкалы	Средние показатели-начало	Средние показатели-окончание	Разница в показателях между первым и последним наблюдением	Статистическая значимость различий
Позитивная подшкала	$23,2 \pm 5,1$	$17,4 \pm 3,7$	$6,8 \pm 6,1$	0,00*
P1. Бред	$4,5 \pm 1,1$	$3,3 \pm 1,1$	$1,4 \pm 1,3$	0,00*
P3. Галлюцинации	$3,9 \pm 1,2$	$2,7 \pm 0,9$	$0,8 \pm 1,2$	0,01*
Негативная подшкала	$24,2 \pm 4,0$	$22,7 \pm 4,4$	$1,4 \pm 1,4$	0,00*
Шкала общей психопатологии	$47,6 \pm 8,0$	$42,0 \pm 5,7$	$7,3 \pm 6,5$	0,00*
Суммарный балл	$94,9 \pm 14,0$	$82,0 \pm 12,0$	$15,6 \pm 13,5$	0,00*

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Полученные данные показывают, что перевод больных с резидуальными психотическими симптомами значительной выраженности с рутинной антипсихотической терапии на клозапин сопровождался значительным улучшением состояния пациентов во всех аспектах. Следует отметить, что психотическая симптоматика, регистрируемая позитивной подшкалой PANSS, редуцировалась в 4 раза сильнее, чем негативная

симптоматика. Бредовые расстройства были более выражены в начале исследования и претерпевали более значительную положительную динамику, чем галлюцинаторные нарушения.

Была проанализирована связь изменений различных аспектов состояния больных.

Таблица №11. Данные корреляционного анализа шкалы PANSS

	Дельта PANSS позитивный	Дельта PANSS Негативный	Дельта PANSS Общая психопатология	Дельта PANSS Суммарный балл
Дельта PANSS позитивный	1,00	0,86	0,80	0,96
Дельта PANSS Негативный	0,86	1,00	0,75	0,88
Дельта PANSS Общая психопатология	0,80	0,75	1,00	0,91
Дельта PANSS Суммарный балл	0,96	0,88	0,91	1,00

При исследовании содружественной динамики психопатологической картины оказалось, что позитивные и негативные симптомы редуцировались совместно. Это дает основание предполагать, что редукции подверглись только вторичные негативные расстройства, которые были тесно связаны с психотическими нарушениями.

При использовании разработанных критериев ответа (редукция галлюцинаторной и/или бредовой симптоматики до 1-2 баллов по шкале PANSS), оказалось, что из 19 человек, завершивших исследование, редукция бредовой и/или галлюцинаторной симптоматики была обнаружена у 7 человек (36,8%) из группы. У 12 человек (63,2%) не отмечалось ответа ни по одному из показателей. Ухудшения галлюцинаторно-бредовой симптоматики зафиксировано не было.

4.2. Комбинированная терапия

Ипидакрин

Гипотеза. Одним из элементов патогенеза резидуальных психотических симптомов может быть когнитивная дисфункция в виде нарушения процесса переработки информации вследствие угнетения холинергической системы.

Предполагается, что формирование некоторых продуктивных симптомов при психозе может быть обусловлено дисфункцией холинергических структур, выражающейся в снижении способности больного к «фильтрации», «подавлению» отвлекающих факторов («шума»). (Sarter M. et al. [153-154], Sarter M., Bruno J.P. [156]; Sarter M. [155]). Экспериментальные данные показали, что активизация холинергической системы оказывает положительное влияние на каскадные процессы переработки информации у больных шизофренией (Guillem F. et al. [73]). Иными словами, влияние на холинергическую систему может оказывать позитивное воздействие на предполагаемый патогенетический механизм устойчивого нарушения процесса переработки информации, который возможно клинически проявляется резидуальными психотическими расстройствами.

В результате ряда работ получены результаты, подтверждающие положительные эффекты сочетанной терапии атипичными антипсихотиками и антихолинэстеразными препаратами. Так, в исследовании S.K. Erickson обнаружено положительное влияние сочетанной терапии низких доз донепезила с антипсихотической терапией на вербальное обучение (слухоречевая память – непосредственное и отсроченное воспроизведение) пациентов, страдающих шизофренией (Erickson S.K. et al. [59]). В исследовании Z. Nahas (Nahas Z. et al. [130]) было показано положительное влияние донепезила на клиническую картину больных шизофренией, которое

проявлялось улучшением функционального состояния лобных долей мозга, а, следовательно, уменьшением феномена гипофронтальности, который также может принимать участие в формировании психотических остаточных расстройств.

В качестве агента, усиливающего тонус холинергической системы, был выбран препарат ипидакрин. Помимо обратимого ингибирования холинэстеразы в синапсах, ипидакрин оказывает непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса по нервным волокнам, межнейрональным синапсам ЦНС и периферической нервной системы. Именно за счет активации холинэргической системы ипидакрин способен улучшать произвольное внимание, что способствует большей гибкости мыслительных процессов и улучшению социального интеллекта (Karvat G., Kimchi T. [91]). В результате проведенного нами ранее исследования получены данные, подтверждающие положительное влияние ипидакрин у больных с преобладанием в клинической картине признаков псевдоорганического дефекта (Морозова и др. [12]).

Всего в данное исследование было включено 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин). Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 11,6$ лет. Средний возраст начала заболевания составил $27,2 \pm 12,7$ лет, и средняя продолжительность заболевания составила $19,3 \pm 11,7$ лет. На момент включения в исследование все пациенты находились на стабильной терапии рисперидоном минимум в течение последних 2х месяцев. Из всех прочих антипсихотических препаратов рисперидон был выбран в связи с отсутствием его воздействия на холинергическую систему. Начальная суточная доза ипидакрин составляла 20 мг/сутки, средняя суточная доза составила $37,8 \pm 9,4$ мг.

Продолжительность исследования составила 2 месяца.

Таблица №12. Динамика суммарных и отдельных показателей шкалы PANSS.

Шкалы	Средние показатели-начало	Средние показатели-окончание	Разница в показателях между первым и последним наблюдением	Статистическая значимость различий
Позитивная подшкала	15,0±2,7	13,4±3,2	1,6±4,1	0,14
P1. Бред	2,9±0,7	2,6±1,1	0,3±0,70	0,22
P3. Галлюцинации	2,1±1,1	1,9±1,1	0,06±1,06	0,68
Негативная подшкала	23,1±5,3	19,4±6,1	3,4±5,7	0,03*
Шкала общей психопатологии	35,9±9,1	36,7±8,6	-1,6±12,6	0,62
Суммарный балл	73,9±14,9	69,5±13,6	3,4±18,0	0,45

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

В результате проведенной терапии не было зафиксировано сколь либо значимой динамики по позитивной подшкале, подшкале общей психопатологии и суммарному баллу шкалы PANSS. Значимая динамика ($p=0,03$) была выявлена по показателям динамики негативной подшкалы. Однако показатель стандартного отклонения ($3,4\pm5,7$) показывает, что этот эффект отмечался только у части больных, другие же пациенты, напротив, демонстрировали отрицательную динамику этого показателя.

Была проанализирована связь изменений различных аспектов состояния больных к моменту завершения исследования (таблица №13).

Таблица №13. Данные корреляционного анализа шкалы PANSS

	Дельта PANSS позитивный	Дельта PANSS Негативный	Дельта PANSS Общая психопатология	Дельта PANSS Суммарный балл
Дельта PANSS позитивный	1,00	0,28	0,60	0,74
Дельта PANSS Негативный	0,28	1,00	0,26	0,56
Дельта PANSS Общая психопатология	0,60	0,26	1,00	0,92
Дельта PANSS Суммарный балл	0,74	0,56	0,92	1,00

Как видно из результатов корреляционного анализа, содружественная динамика показателей отмечалась в отношении позитивной подшкалы и общего балла. Динамика показателей позитивной и негативной подшкал происходила независимо друг от друга.

При анализе доли респондеров было установлено, что из 16 человек, завершивших исследование, респондерами по бредовой и/или галлюцинаторной симптоматике оказались 6 человек (37,5%) из группы. У 10 человек (62,5%) не отмечалось ответа ни по одному из показателей. В группе были отмечены ухудшения у двух пациентов за счет усиления галлюцинаторной симптоматики.

Мемантин (Акатинол Мемантин)

Гипотеза. Так как дисфункция глутаматергической системы лежит в основе шизофренического процесса в целом, модуляция активности глутаматергической нейротрансмиссии может оказать позитивное влияние на резидуальные психотические симптомы.

Вследствие функционального изменения глутаматергической системы происходят соответствующие каскадные изменения функционального состояния допаминовой нейротрансмиссии, что приводит к улучшению функционирования нейрональных цепей (Povysheva N.V., Johnson J.W. [140]), в том числе восстановлению баланса между возбуждением и торможением в префронтальной зоне коры. В психологическом плане это может служить фактором, изменяющим направление и цель психической деятельности пациента с аутистического (регулирующегося внутренними процессами) на конвенциональные (регулирующиеся средой). Такое изменение проявляет себя, в том числе, и в улучшении показателей социального интеллекта (Fakhri et al. [61]; Uribe E. et al. [167]). Предполагается, что эти описанные механизмы могут играть существенную роль в поддержании или снижении выраженности психотических нарушений.

В качестве агента влияния на глутаматергическую систему был выбран акатинол мемантин, являющийся неконкурентным антагонистом NMDA рецепторов. Данный агент преимущественно связывается с NMDA рецепторами, регулирующими функцию катионных каналов. Препарат разрешен для применения в большинстве стран мира в качестве средства для лечения болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени тяжести. Дополнительно было проведено несколько исследований, направленных на изучение эффективности присоединения мемантина в терапевтическую схему больных с разными психопатологическими состояниями в случаях, когда рутинная терапия оказывалась недостаточной. Так же исследователями было предпринято несколько попыток использовать этот препарат и для лечения резистентных психотических нарушений. Результаты экспериментов были неоднозначны. В исследовании J.A. Lieberman с коллегами (Lieberman J.A. et al. [111]) использовали 20 мг мемантина в течение 8 недель в качестве добавочного средства к терапии атипичными антипсихотиками, но не клозапином. Результат исследования оказался негативным – мемантин не отличался от плацебо ни по одному из показателей эффективности. В другом плацебо-контролируемом исследовании у больных с резистентной формой шизофрении, получающих клозапин, при присоединении 20 мг мемантина было зарегистрировано улучшение как позитивных, так и негативных расстройств (Fernandes B.S. et al. [62]). Похожие данные получены в исследовании S.R. Veerman, где назначение мемантина пациентам, принимающим клозапин, привело к редукции негативной симптоматики и улучшению некоторых аспектов когнитивного функционирования (Veerman S.R. et al. [171]).

В данное исследование было включено 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин), средний возраст на момент начала исследования составил $49,87 \pm 9,11$ лет, средняя длительность заболевания $22,1 \pm 7,5$ лет, средний возраст начала болезни составил $27,5 \pm 8$ лет. На момент включения в исследование все пациенты находились на стабильной антипсихотической

терапии как типичными, так и атипичными антипсихотиками как минимум в течение последних 2х месяцев. Начальная суточная доза акатинола мемантина составляла 5 мг мг/сут, доза в ходе исследования у всех больных была 20 мг/сут. Психометрические показатели оценивались после получения больным терапевтической дозы акатинола мемантина.

Таблица №14. Динамика суммарных и отдельных показателей шкалы PANSS.

Шкалы	Средние показатели-начало	Средние показатели-окончание	Разница в показателях между первым и последним наблюдением	Статистическая значимость различий
Позитивная подшкала	18,8±2,6	15,4±7,1	3,5±7,5	0,1
P1. Бред	3,3±0,46	2,4±1,2	0,79±1,05	0,03*
P3. Галлюцинации	2,3±0,8	1,9±1,4	0,42±1,3	0,2
Негативная подшкала	30,3±4,3	27,8±5,6	2,71±5,2	0,07
Шкала общей психопатологии	49,3±8,2	41,3±11,2	7,79±11	0,02*
Суммарный балл	98,4±12,9	84,4±22,4	14,0±22	0,03*

* статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$

Полученные данные показывают, что присоединение мемантина к антипсихотической терапии приводило к статистически значимой динамике по показателю P1 (Бред), но не по показателю P3 (Галлюцинаторное поведение). Значительное улучшение отмечалось в отношении суммарного балла по шкале PANSS, отражающего общее состояние больных. Как кажется, это происходило в основном за счет влияния не на психотические нарушения, а другой спектр расстройств, учитывающийся подшкалой общей психопатологии. Были проанализированы динамические изменения признаков, составляющих эту подшкалу. Обнаружилось, что статистически значимой положительной динамике подверглись следующие симптомы: депрессия ($p=0,01$), моторная заторможенность ($p=0,03$), нарушение внимания ($p=0,006$) и загруженность ($p=0,03$).

Была проанализирована связь изменений различных аспектов состояния больных к моменту завершения исследования (таблица №15).

Таблица №15. Данные корреляционного анализа шкалы PANSS

	Дельта PANSS позитивный	Дельта PANSS Негативный	Дельта PANSS Общая психопатология	Дельта PANSS Суммарный балл
Дельта PANSS позитивный	1,00	0,97	0,93	0,99
Дельта PANSS Негативный	0,97	1,00	0,87	0,95
Дельта PANSS Общая психопатология	0,93	0,87	1,00	0,98
Дельта PANSS Суммарный балл	0,99	0,95	0,98	1,00

Результаты корреляционного анализа показывают, что динамика всех аспектов клинической картины происходит содружественно, как будто бы препарат влиял на некоторый общий для всех психопатологических проявлений механизм. При исследовании связи динамики бреда с динамикой других статистически значимо редуцирующихся нарушений обнаружилось, что содружественные изменения происходили только в отношении бреда и суммарного показателя негативных расстройств ($r=0,67$).

При анализе доли респондеров было установлено, что из 14 человек, завершивших исследование, респондерами по бредовой и/или галлюцинаторной симптоматике оказались 10 человек (71,4%) из группы. У 4 человек (28,6%) не наблюдалось ответа ни по одному из показателей. В группе были отмечены ухудшения у двух пациентов за счет усиления галлюцинаторной симптоматики, а у одного из этих пациентов так же усилилась бредовая симптоматика.

Ависетрон

Гипотеза: дополнительное влияние на 5HT₆ рецепторы может способствовать редукции резидуальных психотических симптомов.

Gasquet и соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что применения оланзапина как антипсихотика с высокой антагонистической

активностью к 5-HT₆ рецепторам, способствует достижению более стабильной и полной ремиссии по сравнению с нейролептиками и антипсихотиками, не обладающими таковой активностью (Gasquet I. et al. [70]). Оланзапин усиливает эффекты ингибиторов обратного захвата серотонина через антагонистическое действие на 5HT₆ рецепторов дорсального ядра шва продолговатого мозга (Asaoka N. et al. [33]). Клозапин также оказывает влияние на эту область, демонстрируя уникальное сочетание эффектов в виде снижения стойкой психотической симптоматики в случаях резистентных состояний, улучшает когнитивные функции пациентов с шизофренией (Tuunainen A. et al. [166]; Micoulaud-Franchi J.A. et al. [122]). Было замечено, что и сертиндол, также являющийся антипсихотиком с антагонистическим влиянием на 5HT₆ рецепторы, улучшает когнитивные дисфункции на животных моделях (Idris N. et al. [82]). Было проведено несколько исследований, в которых добавление антагонистов 5HT₆ рецепторов потенцировало эффекты основной терапии. Так, R. Abraham продемонстрировал, что применение препарата PRX-07034, обладающего антагонистическим действием в отношении 5HT₆ рецепторов, одновременно с малыми дозами блокатором альфа-1 рецепторов празозином, вызывает антипсихотический эффект у животных (Abraham R. et al. [26]).

Помимо этого, добавление к терапии антагонистов 5-HT₆ рецепторов значительно усиливает антипсихотическое действие клозапина и рисперидона у крыс, что не наблюдается при совместном назначении с галоперидолом (Fijał K. et al [63]).

Резидуальные психотические симптомы являются не единственными остаточными проявлениями шизофренического процесса в ремиссии. Такие пациенты испытывают дефицит рабочей памяти и планирования, при том, что у больных с полной ремиссией показатели этих сфер сравнимы со здоровыми (Braw Y. et al. [41]). Так же у пациентов с неполной ремиссией отмечается значительное ухудшение социального функционирования (Karow A. [90]).

Ависетрон является новым препаратом, в настоящее время находящимся на этапе ранних клинических исследований и представляет собой специфический ингибитор серотониновых рецепторов 6го типа, оказывая положительное влияние на когнитивные функции, а также демонстрируя антипсихотический потенциал (Morozova M.A. et al. [126, 128]). Для публикации полученных в результате исследования данных было получено разрешение от лица, которому принадлежат права на разработку и коммерциализацию данного препарата (Компания ООО «НИИ ХимРар»).

В настоящее исследование было включено 34 пациента обоего пола (16 мужчин и 18 женщин), средний возраст на момент начала исследования составил $35,6 \pm 10,6$ лет, средняя длительность заболевания $14,5 \pm 11,5$ лет, средний возраст на момент манифестации заболевания составил $20,5 \pm 8,8$ лет. На момент включения в исследование все пациенты находились на стабильной антипсихотической терапии как типичными, так и атипичными антипсихотиками как минимум в течение последних 3 месяцев. Начальная суточная доза ависетрона составляла 4 мг/сутки, терапевтическая доза в ходе исследования у всех больных была 8 мг/сут. Продолжительность терапии ависетроном составила 1,5 месяца. Оценка по шкале PANSS проводилась в начале (до введения в терапевтическую схему ависетрона) и в конце исследования.

Таблица №16. Динамика суммарных и отдельных показателей шкалы PANSS

	Средние показатели-начало	Средние показатели-окончание	Разница в показателях между первым и последним наблюдением	Статистическая значимость различий
Позитивная подшкала	$17,4 \pm 3,0$	$15,4 \pm 3,3$	$2,6 \pm 2,6$	0,00001*
P1. Бред	$3,5 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,9$	$0,5 \pm 0,7$	0,0001*
P3. Галлюцинации	$2,5 \pm 1,2$	$2,1 \pm 1$	$0,4 \pm 0,9$	0,006*
Негативная подшкала	$21,7 \pm 3,6$	$20,4 \pm 3,7$	$1,5 \pm 2,9$	0,0003*
Шкала общей психопатологии	$36,9 \pm 4,5$	$33,6 \pm 5,4$	$4,1 \pm 4,5$	0,0001*
Суммарный балл	$76,1 \pm 8,1$	$69,3 \pm 10$	$8,2 \pm 7,7$	0,00001*

Полученные данные показали, что достоверная динамика была зарегистрирована для обоих видов резидуальной психотической симптоматики, а также для показателей всех подшкал и общего балла по шкале PANSS. Однако обращает на себя внимание, что величина изменений мала, а разброс значительный, а в некоторых случаях превосходит среднюю величину. Это может говорить о том, что у части пациентов добавление ависетрона к рисперидону вызывает значительное улучшение, но у части – наоборот усугубление имеющихся расстройств. В целом можно предположить, что повышенная активность 5HT₆ рецепторов играют существенную роль в поддержании резидуальной психотической симптоматики.

Таблица №17. Данные корреляционного анализа шкалы PANSS

	Дельта PANSS позитивный	Дельта PANSS Негативный	Дельта PANSS Общая психопатология	Дельта PANSS Суммарный балл
Дельта PANSS позитивный	1,00	0,19	0,38	0,63
Дельта PANSS Негативный	0,19	1,00	0,42	0,70
Дельта PANSS Общая психопатология	0,38	0,42	1,00	0,88
Дельта PANSS Суммарный балл	0,63	0,70	0,88	1,00

Корреляционный анализ не обнаружил связи динамики позитивных и негативных расстройств, что показывает независимость влияния препарата на эти аспекты состояния пациентов.

При анализе доли респондеров было установлено, что из 34 человек, завершивших исследование, респондерами по бредовой и/или галлюцинаторной симптоматике оказались 10 человек (29,4%) из группы. У остальных 24 человек (70,6%) не наблюдалось ответа ни по одному из показателей. Ухудшения симптоматики отмечено не было.

Лапрепирдин

Гипотеза. Улучшение функционального состояния глутаматергической и серотонинергической систем в сочетании с улучшением митохондриального функционирования может клинически проявлять себя редукцией резидуальных психотических расстройств.

Помимо дисфункции нейротрансмиттерных систем, в последние годы всё больше внимания уделяется изучению нейроморфологического состояния мозга. Растущий объем данных свидетельствует о том, что митохондриальная дисфункция является одной из важных составляющих в патогенезе шизофрении, при этом, возможно, именно митохондриальные проблемы обуславливают плохой ответ на проводимую терапию. Все более актуальным становится поиск веществ, способных влиять на структуры, регулирующие функциональное состояние мозга, а не угнетающие его.

В качестве причин, обуславливающих митохондриальную дисфункцию, рассматриваются такие, как структурные изменения самих митохондрий, их функциональные изменения, приводящие к изменению процессов окислительного фосфорилирования, а также нарушения экспрессии генов, ответственных за митохондриальные белки (Ben-Shachar D., Laifenfeld D. [37]).

По данным ряда исследований, более чем у половины обследованных пациентов с диагнозом «шизофрения» обнаружены нарушения митохондриальных функций (Prabakaran S. et al. [141]). При аутопсии мозговой ткани больных шизофренией (Kung L., Roberts R.C. [101]) было выявлено снижение числа митохондрий во фронтальной коре, хвостатом ядре и скорлупе головного мозга, при этом оно было менее выражено у больных, получавших нейролептики. В связи с этим, авторы сочли возможным говорить о нормализации митохондриальных процессов в мозге под влиянием нейролептической терапии. Эти данные позже были подтверждены в исследовании S.H. Joo с коллегами, где авторы подчеркивают лучшее

состояние энергетического метаболизма митохондрий у пациентов, получающих антипсихотическое лечение (Jou S.H. et al. [84]). В работе Н.А. Урановой установлена большая выраженность изменений клеточных элементов, в частности, ультраструктурной патологии митохондрий, у пациентов с непрерывной формой заболевания в сравнении с приступообразно-прогредиентной шизофренией (Уранова Н.А. [25]).

Приведенные результаты позволили выдвинуть предположение, что митохондриальная дисфункция играет немаловажную роль в патогенезе шизофрении. В качестве препарата, нормализующего митохондриальную и глутаматергическую функции, был выбран латрепердин. Помимо блокады гистаминовых, м-холино- и серотониновых рецепторов, этот препарат обладает способностью повышать митохондриальную активность в нейронах, таким образом выступая в роли нейропротектора (Бачурин С.О., Шевцова Е.Ф. [1]). Такое действие обусловлено способностью латрепердина повышать внутриклеточный уровень АТФ, улучшать транслокацию глюкозы к плазматической мембране клетки, а также снижать нейрональную возбудимость (Weisová P. et al. [177]). Эти результаты были дополнены данными о том, что латрепердин повышает устойчивость митохондрий к стрессу, таким образом поддерживая жизнеспособность нейронов (Zhang S. et al. [179]). Одновременно с этим, установленная антагонистическая активность в отношении 5HT-6 рецепторов (Rossé G., Schaffhauser H. [149]) предполагает, что действие латрепердина может внести весомый вклад в общий терапевтический ответ.

Было обнаружено, что блокада 5HT₆ рецепторов на фоне блокады допаминовых рецепторов антипсихотиками способствует снижению выраженности резидуальных психотических симптомов (Morozova M.A. et al. [128]).

В исследование было включено 38 пациентов мужского пола, средний возраст $34,0 \pm 12,3$ лет, у которых длительность заболевания на момент исследования составила $10,8 \pm 8,8$ лет и возраст начала заболевания $23,1 \pm 6,3$

года. На момент включения в исследование все пациенты находились на стабильной монотерапии рисперидоном минимум в течение последних 2х месяцев. Суточная доза латрепирдина была фиксированной для всех больных и составила 20 мг (10 мг утром, 10 мг вечером). Доза рисперидона определялась индивидуально для каждого пациента в диапазоне от 4 до 6 мг в сутки, в зависимости от его клинического состояния, не менялась в течение исследования. Продолжительность приема латрепирдина на фоне рисперидона составила 2 месяца.

Таблица №18. Динамика суммарных и отдельных показателей шкалы PANSS

	Средние показатели-начало	Средние показатели-окончание	Разница в показателях между первым и последним наблюдением	Статистическая значимость различий
Позитивная подшкала	16,6±3,7	12,7±4	4,1±3,4	0,00*
P1. Бред	3,3±0,6	2,3±1	1,0±0,97	0,00*
P3. Галлюцинации	2,8±0,9	2,1±1	0,8±0,9	0,00*
Негативная подшкала	22,5±5,2	19,2±6,1	3,1±4,4	0,00*
Шкала общей психопатологии	39,3±7,5	31,7±8,2	7,4±8,8	0,00*
Суммарный балл	78,3±13,2	63,5±17,7	14,6±14,4	0,00*

Полученные данные показывают, что присоединение димебона к рисперидону вызывало значимую редукцию резидуальных психотических симптомов, а также значительно и гармонично влияло на все аспекты психопатологической картины большинства больных.

Таблица №19. Данные корреляционного анализа шкалы PANSS

	Дельта PANSS Позитивный	Дельта PANSS Негативный	Дельта PANSS Общая психопатология	Дельта PANSS Суммарный балл
Дельта PANSS позитивный	1,00	0,35	0,64	0,73
Дельта PANSS Негативный	0,35	1,00	0,65	0,79
Дельта PANSS Общая психопатология	0,64	0,65	1,00	0,96
Дельта PANSS Суммарный балл	0,73	0,79	0,96	1,00

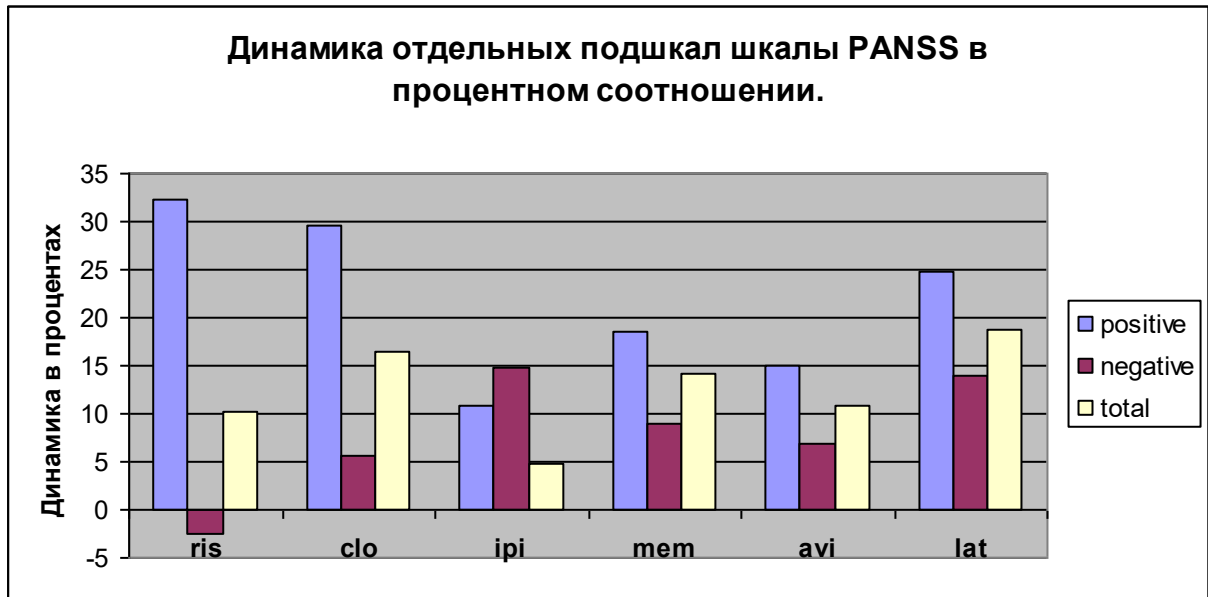
Корреляционный анализ показывает, что общий показатель состояния больных проделывал сходную динамику как с динамикой позитивных, так и негативных симптомов, при этом негативные и позитивные симптомы изменялись независимо друг от друга. Можно предположить, что динамика состояния была обусловлена влиянием на различные механизмы, участвующие в патогенезе расстройства.

При анализе доли респондеров было установлено, что из 33 человек, завершивших исследование, респондерами по бредовой и/или галлюцинаторной симптоматике оказались 19 человек (57,6%). У 14 человек (42,4%) не наблюдалось ответа ни по одному из показателей. В данной группе не наблюдалось ухудшения галлюцинаторно-бредовой симптоматики.

4.3. Сравнение эффективности терапевтических подходов

По результатам проведенных исследований, пациенты всех групп проделали клинически значимую положительную динамику, выражающуюся, в том числе, в ослаблении галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Наибольшая динамика позитивной симптоматики (выраженная в процентном соотношении динамики позитивной подшкалы PANSS) была зафиксирована в группах антипсихотических препаратов – рисперидона (32,2%) и клозапина (29,5%). В группах комбинированного лечения наилучшие результаты были получены при введении в схему латрепердина (24,7%), а наименьшие – в группе ипидакрина (10,9%) (рис.3).

Рисунок 3



ris – рисперидон, clo – клозапин, ipi – ипидакрин, mem – мемантин, avi – ависетон, lat – латрепердин.

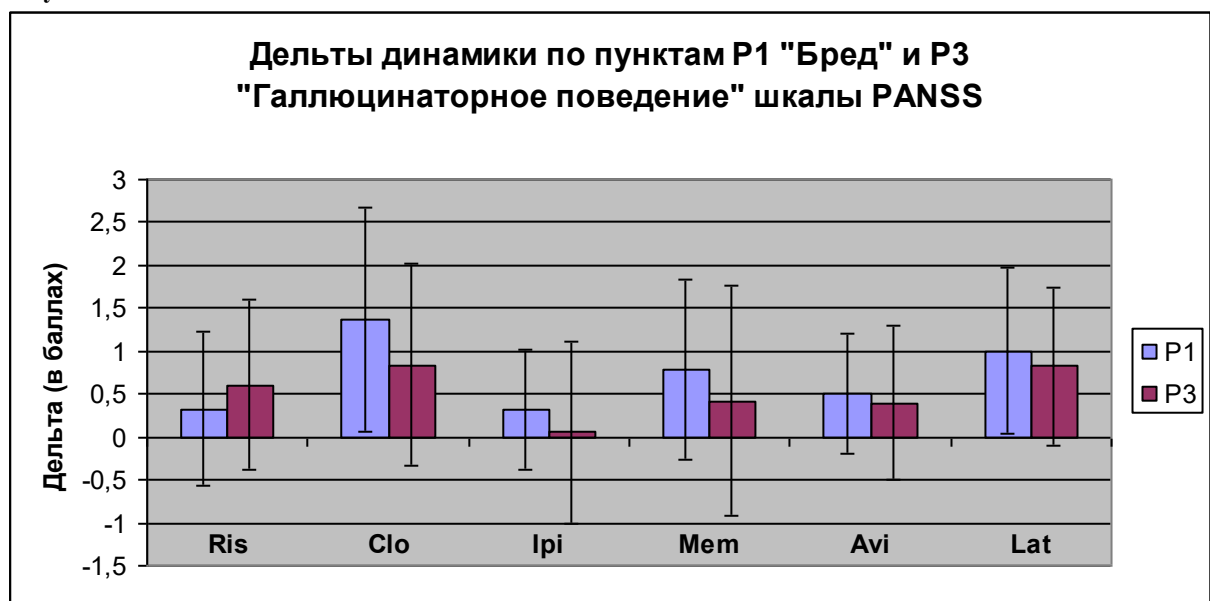
Негативная симптоматика также проделала определенную динамику. В противоположность к динамике позитивной симптоматики, в данном случае наибольшее улучшение было достигнуто в группах с комбинированным лечением, где максимальное снижение по негативной подшкале PANSS было достигнуто у пациентов в группе ипидакрина (14,7%) и латрепердина (13,9%). В группе антипсихотических препаратов динамика негативных показателей была наименьшей (2,4% в группе рисперидона и 5,7% в группе клозапина).

Суммируя полученные данные, можно говорить о следующем.

Рисперидон продемонстрировал свою эффективность в отношении резидуальных психотических расстройств за счет редукции галлюцинаторной симптоматики. Обращает на себя внимание размах показателей стандартного отклонения в оценках произошедшей динамики ($0,6 \pm 0,99$ для РЗ «Галлюцинаторное поведение» и $8,33 \pm 9,57$ для суммарного балла шкалы PANSS), где отклонение превосходит средний балл. По этим показателям зафиксирована достоверная положительная динамика, но такое стандартное отклонение говорит и о значительной гетерогенности группы – у части пациентов наблюдалось ухудшение состояния. Значимой динамики по негативной подшкале за исследуемый период продемонстрировано не было.

Несколько иные результаты получены в группе пациентов, которые были переведены на терапию клозапином, и у которых наблюдалась положительная динамика по всем подшкалам, и где балл стандартного отклонения не перекрывал значение показателя, за исключением пункта P3 «Галлюцинаторное поведение» ($0,84 \pm 1,17$) (рис.4). Корреляционный анализ выявил совместную динамику позитивных и негативных показателей, что дает основания предполагать о преимущественных изменениях лишь вторичных негативных расстройств.

Рисунок 4

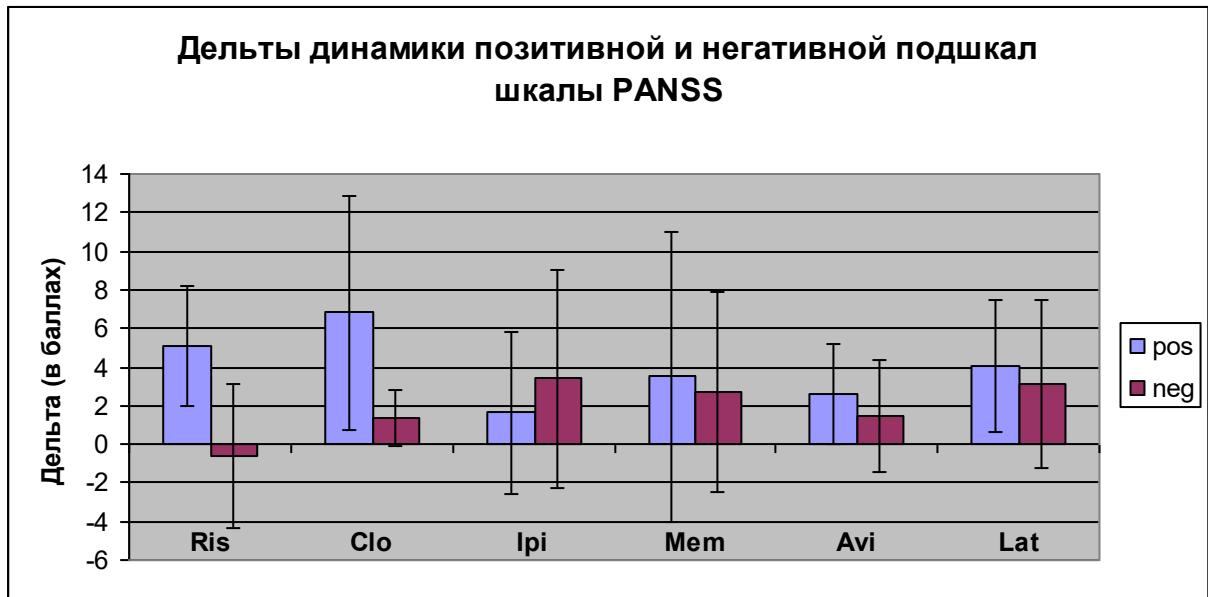


ris – рисперидон, clo – клозапин, ipi – ипидакрин, mem – мемантин, avi – ависетон, lat – латрепердин.

Таким образом, влияние выбранных нами способов на резидуальную симптоматику оказалось неравноценным: отмечалось преобладание динамики выраженности бредовых расстройств над выраженностью галлюцинаторных нарушений во всех группах, кроме пациентов, получавших рисперидон. Наибольшая динамика редукции выраженности резидуальных психотических симптомов отмечалась в группе получавших клозапин и латрепердин. Ипидакрин не оказывал практически никакого влияния на галлюцинаторную симптоматику. Обратная ситуация отмечалась в группе получавших рисперидон, где значительно преобладало влияние именно на этот вид психотических нарушений.

В отношении позитивных нарушений максимальный эффект отмечался в группе получавших клозапин и рисперидон, наиболее выраженный противодефицитарный эффект был зарегистрирован у пациентов, получавших ипидакрин, мемантин и латрепердин (рис.5). Наиболее гармоничное воздействие на тот и другой комплекс расстройств было обнаружено в двух группах – получавших мемантин и латрепердин.

Рисунок 5

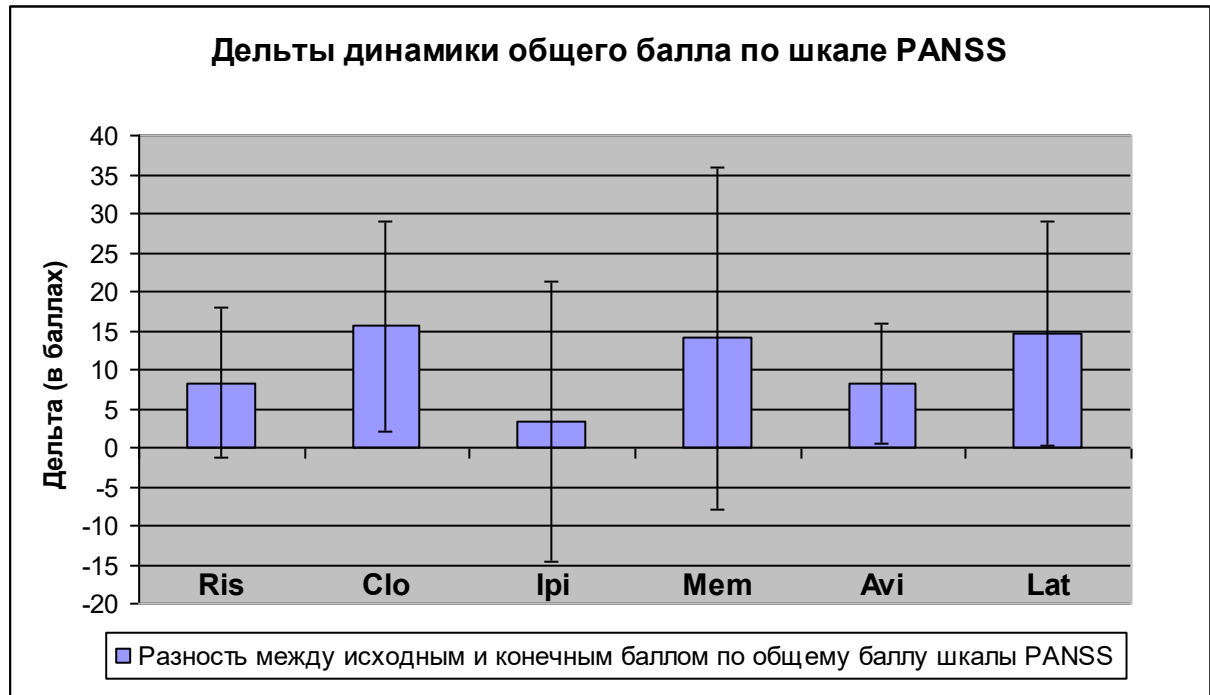


ris – рисперидон, clo – клозапин, ipi – ипидакрин, mem – мемантин, avi – ависетон, lat – латрепердин.

Таким образом, можно предположить, что влияние на глутаматергическую систему для этой категории больных является важным фактором для достижения наиболее полного терапевтического эффекта.

Это соображение подтверждается и данными о динамике общего балла по шкале PANSS, отражающими общее психопатологическое состояние больных: наибольший эффект был достигнут в группах, получавших мемантин и латрепердин, а также клозапин, общий эффект которого все же скорее опосредовался выраженным влиянием преимущественно на психотическую симптоматику (рис.6). Кроме того, в группе клозапина были некоторые отличия в тяжести резидуальной психотической симптоматики, которая была самой тяжелой по сравнению с другими группами.

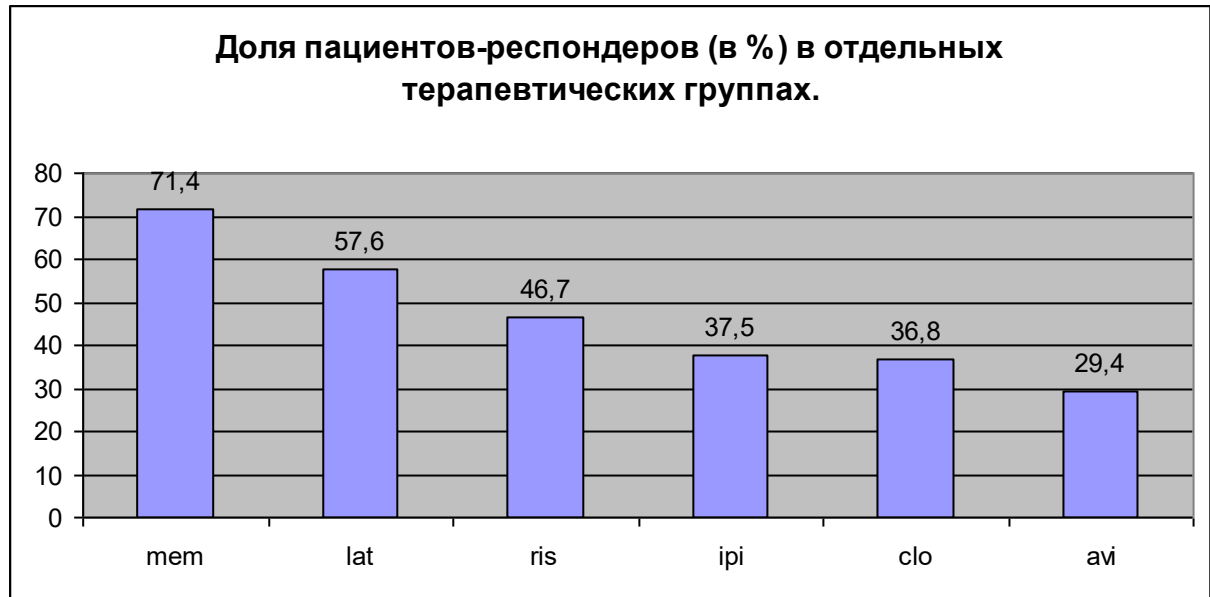
Рисунок 6



ris – рисперидон, clo – клозапин, ipi – ипидакрин, mem – мемантин, avi – ависетон, lat – латрепердин.

Отдельно был проведен сравнительный анализ количества респондеров по сформулированным нами критериям в каждой из групп. Оказалось, что наибольшая доля респондеров наблюдалась в группах, получавших мемантин и латрепердин, и наименьшее их число – в группе, получавших ависетрон. Сравнительные данные количества респондеров при использовании различных подходов к влиянию на резидуальные психотические симптомы представлены на рисунке №7.

Рисунок 7



mem – мемантин, lat – латрепердин, ris – рисперидон, ipi – ипидакрин, clo – клозапин, avi – ависетон.

Обобщая полученные данные, можно предположить, что резидуальная психотическая симптоматика имеет сложную патогенетическую структуру. Один аспект резидуальных психотических расстройств может быть представлен «осколками» пережитого острого периода, персистирование которых, возможно, обусловлено чрезмерной блокадой допаминовой системы во всех регионах мозга. Эти нарушения уменьшают свою выраженность при смене антипсихотика с меньшим сродством к допаминным рецепторам, меньшей рецепторной адгезией и большей избирательностью в отношении отделов мозга, в частности меньшей блокадой лобных отделов.

Другой аспект предположительно обусловлен психическим дефицитом, о чем свидетельствует накопление случаев хорошего терапевтического ответа в случае одновременной, но независимой динамики и позитивных, и негативных симптомов на фоне присоединения к атипичному антипсихотику препаратов, влияющих на глутаматергическую систему. Так как при такой комбинированной терапии не обнаруживалось связи между динамикой негативных и позитивных расстройств, можно предположить, что имеет место независимое воздействие на то и другое психопатологическое

образование. Наблюдаемый особенно полный эффект комбинированной терапии с присоединением к рисперидону латрепердина (последний воздействует не только на глутаматергическую систему, но ещё и на состояние митохондриальной активности) косвенным образом подтверждает участие митохондриальной дисфункции в формировании резидуальных психотических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие исследователи выделяли психотические подтипы ремиссии при шизофрении. Наиболее дифференцированно эти клинические состояния описывались в работах А.Б. Смулевича и С.Н. Мосолова. Неоднократно предпринимались попытки выявить причину формирования остаточных психотических образований при удовлетворительном в целом ответе на терапевтические мероприятия. Некоторые исследователи предполагали, что в основе формирования этих состояний лежит недостаточное влияние на допаминовые структуры из-за нерегулярного приема пациентом допаминных блокаторов. Само улучшение комплаентности в отношении антипсихотической терапии больных может стать достаточным фактором, препятствующим формированию резидуальных расстройств. Другие считали, что в основе этих нарушений лежит иной патогенетический процесс и требуется влияние на иные, чем остром периоде, биологические структуры.

В целом, как представляется на сегодняшний день, все суждения оказываются справедливыми. Вероятно, формирование резидуальных психотических симптомов происходит у разных больных по разным причинам. Если исключить внешние факторы (нерегулярность приема антипсихотиков, недостаточные дозы препаратов, неправильный диагноз, неадекватная терапевтическая схема и т.д.) убедительные для нас факты позволяют предположить, что патогенез острых и резидуальных психотических проявлений различен.

В результате нашего исследования было показано, что психопатологическая картина больных с резидуальными психотическими симптомами отличается от психопатологической картины пациентов, в структуре которых нет клинически очевидных резидуальных продуктивных симптомов. В целом группа больных шизофренией с резидуальной психотической симптоматикой в ремиссии характеризовалась следующим:

- в преморбидном периоде не отмечалось грубых нарушений когнитивной сферы;
- у всех пациентов, кроме больных первого варианта, наблюдался продолжительный продромальный период, на этом этапе характерно было развитие идей отношений,
- манифестный психоз был затяжным, выход из него был длительным,
- резидуальные психотические проявления отмечались уже в первой ремиссии,
- на фоне постоянной терапии обострения были редкими,
- дефицитарные расстройства были выражены умеренно, апато-абулический синдром был выражен минимально,
- изменения личности проявлялись в виде заострения шизотипальных или шизоидных черт,
- пациенты могли формировать продуктивный терапевтический союз.

Несмотря на разную степень тяжести расстройств, все виды остаточной психотической симптоматики негативно влияли на социальное функционирование больных, ограничивая некоторые виды их деятельности, в частности затормаживая профессиональный рост и сужая круг общения. Эти симптомы не воспринимались больными с достаточной для коррекции поведения критикой, при том что критика к пережитым психотическим нарушениям в острый период болезни могла быть устойчивой. Резидуальные психотические симптомы даже при их незначительной выраженности, например как в первом, галлюцинаторном, варианте, препятствовали реабилитации больных. Таким образом эти виды расстройства свидетельствовали о значительном снижении адаптационных ресурсов больных.

Удалось выделить 4 варианта клинической картины больных с резидуальными психотическими симптомами: галлюцинаторный

(отрывочные элементарные галлюцинаторные нарушения, приближающихся к иллюзиям), бредовой (устойчивая искаженная интерпретация мотивов и цели поступков окружающих людей, легко возникающие идеи отношения), галлюцинаторно-бредовой (параллельно существующие два ряда расстройств: устойчивые бредовые идеи и стабильные, не связанные по содержанию с бредом, псевдогаллюцинационные расстройства), псевдогаллюцинаторный.

При последующем анализе оказалось, что эти варианты отличаются между собой и особенностями течения заболевания. Наиболее, часто резидуальная психотическая симптоматика была представлена галлюцинаторно-бредовыми расстройствами. Несколько реже встречались пациенты с резидуальной бредовой симптоматикой без клинически очевидных признаков нарушения восприятия. Наиболее редки были случаи исключительно галлюцинаторной симптоматики без какой-либо бредовой разработки. В первом варианте в клинической картине преобладают отрывочные элементарные обманы восприятия, не несущие какой-либо смысловой нагрузки, зачастую приближающиеся к иллюзиям (телефонный звонок, звонок в дверь, звон в одном ухе, оклик на улице), а также эпизодические функциональные галлюцинации в сочетании с ипохондрической тревогой. Второй вариант характеризовался остаточными бредовыми проявлениями в виде устойчивой искаженной интерпретации мотивов и целей поступков окружающих людей, легким возникновением идей отношения. В третьем варианте, который был определен как галлюцинаторно-бредовой, в ремиссии одновременно присутствовали два ряда расстройств – устойчивые бредовые идеи и стабильные, не связанные с ними по содержанию, псевдогаллюцинационные расстройства. Для четвертого варианта клиническая картина ремиссии определялась стойкими вербальными обманами восприятия различной интенсивности, приобретающие для больного обыденный характер.

Одним их отличий пациентов с разными вариантами был разный уровень психической зрелости на момент осмотра, которая проявлялась:

- способностью адаптироваться к жизненным изменениям
- строить свою жизнь в соответствии с имеющимися ограничениями в связи с болезнью и другими обстоятельствами
- адекватно оценивать свои возможности
- строить стабильные отношения с лицами противоположного пола, в том числе и создавать собственные семьи
- ответственно относиться к своему лечению, в том числе и уметь оценивать некоторые изменения своего состояния и корректировать тактическую терапию, например, холинолитики, транквилизаторы или снотворные средства в зависимости от текущего состояния.

При сравнении исследуемой группы (пациентов с резидуальной психотической симптоматикой) и контрольной группы (пациентов без резидуальной психотической симптоматики) были выявлены существенные различия. У пациентов с резидуальной психотической симптоматикой отмечалась клинически значимая большая выраженность психопатологических симптомов, что отразилось в статистически значимо более высоком показателе шкалы CGI-S. Помимо большей выраженности позитивной симптоматики в исследуемой группе, что в значительной мере определяется критериями отбора, отмечается также и большая выраженность общих психопатологических симптомов, тогда как негативная симптоматика в обеих группах значительно не отличалась. Оказалось, что группы различаются по ряду других признаков позитивной подшкалы. Так, в исследуемой группе были статистически значимо выше показатели пунктов «Концептуальная дезорганизация мышления»; «возбуждение», «подозрительность», «враждебность». По показателям подшкалы общей психопатологии исследуемая группа отличалась большей выраженностью тревоги, напряженностью, необычным содержанием мыслей, худшей

критикой к состоянию, большей импульсивностью, загруженностью психическими переживаниями, активной социальной отстраненностью.

При том, что общий балл по негативной подшкале значимо не отличался между группами, все же были выявлены достоверные отличия по таким пунктам, как «Плохой раппорт» и «Нарушения абстрактного мышления». Оба этих показателя были хуже в исследуемой группе.

При исследовании показателей PANSS с использованием факторов Мардера было показано, что по четырем факторам (позитивному, дезорганизации, напряжения и тревоги-депрессии) группа пациентов с резидуальной психотической симптоматикой демонстрирует статистически значимо большую выраженность симптомов, тогда как по негативному фактору отличий между группами нет. Сравнительный анализ показателей шкалы NSA не обнаружил достоверных отличий между группами по общему баллу и подшкалам. Сравнение особенностей социального функционирования, измеренной шкалами GAF и PSP, и способности к автономному существованию, измеренной при помощи шкале автономии, у пациентов обеих групп выявило следующее. По шкале PSP достоверных отличий обнаружены не было. По другой шкале, более обобщенно оценивающей функционирование больных, (GAF) пациенты с резидуальными психотическими симптомами продемонстрировали худшее функционирование.

Способность к автономному функционированию значительно не отличалась у пациентов обеих групп, за исключением пункта о способности строить социальную сеть, в котором большую автономность продемонстрировали пациенты с резидуальными психотическими симптомами. Стоит отметить, что абсолютный показатель суммы по шкале автономии оказался больше в исследуемой группе, хотя разница и не достигла статистической значимости. Анализ когнитивных расстройств, оценка которых проводилась по шкале BACS, не выявил достоверных

различий между группами, хотя абсолютные показатели были выше в исследуемой группе, чем в группе сравнения.

Анализ показал, что в группе пациентов с резидуальными психотическими симптомами было выделено четыре фактора, наилучшим образом описывающих полученные данные. Первый фактор описывал как психотические, так и дефицитарные нарушения, включая экспериментально полученные показатели когнитивного функционирования. Таким образом, выявилась характерная для этой группы больных связь между психопатологическими расстройствами и их когнитивным функционированием, при этом показатели социального функционирования оставались независимым признаком. Можно предположить, патогенетически значимую роль именно когнитивных нарушений в формировании психотической резидуальной симптоматики у этой категории больных. Второй фактор, названный нами «фактором дезорганизации», так как он включал в себя признаки нарушения подвижности идеаторных процессов. Третий фактор – фактор бредового расстройства, описывал связь бредовых расстройств с критикой к своему состоянию. Четвертый фактор – аффективный, определялся депрессивными расстройствами.

Таким образом оказалось, что в состоянии больных исследуемой группы выявлялись четкие структурные элементы. В контрольной группе факторный анализ показал иные результаты: было выделено только два фактора. Первый фактор указывал на тесную связь разнообразных проявлений негативных расстройств, а также на их прямую связь с низким уровнем социального функционирования. Второй фактор выявлял прямую связь клинических признаков расстройства мышления, но не когнитивных нарушений, как в исследуемой группе. Таким образом, структура состояния у больных контрольной группы была значительно более аморфной, чем у больных исследуемой группы, где удалось выявить отдельные симптомокомплексы. Обращает на себя внимание независимость показателей социального функционирования и психопатологических проявлений. Если в

исследуемой группе уровень социального функционирования не зависел от психопатологической картины, то в контрольной группе обнаруживалось тесная взаимосвязь негативных расстройств и уровня социального функционирования.

Таким образом, основываясь на полученных результатах, можно констатировать факт значительного отличия пациентов с резидуальными психотическими симптомами от пациентов, у которых в период ремиссии не отмечается бреда и галлюцинаций. Обращает на себя внимание гомогенность исследуемой группы в сравнении с контрольной, что подтверждается большим количеством обобщающих факторов и меньшими средними квадратическими отклонениями большинства показателей психометрических шкал. Это подтверждает правомерность выделения и прицельного изучения особенностей именно этой группы пациентов. Кроме того, учитывая тот факт, что пациенты обеих групп имели в предшествующем настоящей ремиссии психотическом эпизоде острую психотическую симптоматику, полученные отличия поддерживают предположение о том, что острые и резидуальные психотические симптомы могут иметь различный патогенез и требовать различных психофармакологических подходов.

Были предприняты попытки изучить возможности фармакологического влияния на резидуальную психотическую симптоматику двумя путями: сменой основной терапии и адъювантной терапией. Пациенты, получавшие лечение типичными нейролептиками, действие которых характеризуется мощной допаминовой блокадой, были переведены на атипичные антипсихотические препараты (рисперидон и клозапин). Таким образом, была снижена блокирующая нагрузка на D2 рецепторы, в особенности в лобных отделах мозга, а также перераспределение воздействия на другие нейротрансмиттерные структуры, что могло благоприятно сказаться на профиле, как основного действия, так и побочных эффектов, а также могло усилить собственные адаптационные ресурсы больных; внесением в схему лечения дополнительных терапевтических агентов, не являющихся

антипсихотическими препаратами (нейромидин, мемантин, ависетрон и латрепирдин), влияющих на иные, чем допаминовые, структуры мозга, но также способствующие расширению компенсаторных и адаптационных ресурсов больного.

По результатам проведенных исследований, пациенты всех групп проделали клинически значимую положительную динамику, выражающуюся, в том числе, в ослаблении галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Наибольшая динамика позитивной симптоматики была зафиксирована в группах антипсихотических препаратов – рисперидона (32,2%) и клозапина (29,5%). В группах комбинированного лечения наилучшие результаты были получены при введении в схему латрепердина (24,7%), а наименьшие – в группе ипидакрина (10,9%). Негативная симптоматика также проделала определенную динамику. В противоположность к динамике позитивной симптоматики, в данном случае наибольшее улучшение было достигнуто в группах с комбинированным лечением, где максимальное снижение по негативной подшкале PANSS было достигнуто у пациентов в группе ипидакрина (14,7%) и латрепердина (13,9%). В группе антипсихотических препаратов динамика негативных показателей была наименьшей (2,4% в группе рисперидона и 5,7% в группе клозапина).

Рisperидон продемонстрировал свою эффективность в отношении резидуальных психотических расстройств за счет редукции галлюцинаторной симптоматики. Обращает на себя внимание размах показателей стандартного отклонения в оценках произошедшей динамики ($0,6 \pm 0,99$ для РЗ «Галлюцинаторное поведение» и $8,33 \pm 9,57$ для суммарного балла шкалы PANSS), где отклонение превосходит средний балл. По этим показателям зафиксирована достоверная положительная динамика, но такое стандартное отклонение говорит о том, что на фоне терапии обнаружилась гетерогенность группы – у части пациентов наблюдалось ухудшение состояния. Значимой динамики по негативной подшкале за исследуемый период

продемонстрировано не было. Несколько иные результаты продемонстрировала группа пациентов, которые были переведены на терапию клозапином, и которые проделали положительную динамику по всем подшкалам, и где балл стандартного отклонения не перекрывал значение показателя, за исключением пункта РЗ «Галлюцинаторное поведение» ($0,84 \pm 1,17$). Корреляционный анализ выявил совместную динамику позитивных и негативных показателей, что дает основания предполагать о преимущественных изменениях лишь вторичных негативных расстройств. Таким образом, влияние выбранных нами способов на резидуальную симптоматику оказалось неравноценным: отмечалось преобладание динамики выраженности бредовых расстройств над выраженностью галлюцинаторных нарушений во всех группах, кроме группы получавших рисперидон. Наибольшая динамика редукции выраженности резидуальных психотических симптомов отмечалась в группе получавших клозапин в качестве монотерапии и латрепердин в качестве адъювантной терапии. Ипидакрин не оказывал практически никакого влияния на галлюцинаторную симптоматику. Обратная ситуация отмечалась в группе получавших рисперидон, где значительно преобладало влияние именно на этот вид психотических нарушений. Исходя из сказанного, можно заключить, что наиболее широкое влияние на психопатологическую симптоматику больных шизофренией с резидуальными психотическими симптомами оказывали агенты с отчетливым иным, недопаминергическим, влиянием на нейротрансмиттерные структуры. В частности, значительное расширение поля терапевтических эффектов на психопатологическую картину в целом у этой категории больных было отмечено при усилении воздействия на глутаматную систему и на митохондриальную функцию. Смена антипсихотиков с большей или меньшей аффинности к допаминным рецепторам (смена галоперидола на рисперидон) лишь ограниченно влияла на психопатологическую картину пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Больные шизофренией с резидуальными психотическими симптомами в ремиссии имеют отличительные особенности преморбидного и продромального периода, течения заболевания, а также выраженности дефицитарных нарушений:
 - в преморбидном периоде обнаруживались псевдоневротические нарушения, но не отмечалось грубых нарушений когнитивной сферы;
 - продромальный период отличался большой длительностью,
 - манифестный психоз был затяжным, выход из него - длительным;
 - резидуальные психотические проявления отмечались уже в первой ремиссии;
 - на фоне постоянной терапии, которая, как правило, была продолжением терапии острого периода, обострения были редкими, но резидуальная психотическая симптоматика не менялась;
 - дефицитарные расстройства были выражены умеренно;
 - наблюдались умеренно выраженные изменения личности по шизофреническому типу (нарастание выраженности шизотипальных или шизоидных черт)
2. Больные с резидуальной психотической симптоматикой в ремиссии отличались между собой особенностями этой симптоматики. Выделено 4 варианта резидуальных психотических нарушений: галлюцинаторный, бредовой, галлюцинаторно-бредовой, псевдогаллюцинаторный.
3. Каждый из выделенных вариантов имел особенности не только актуальной клинической картины, но и преморбидного периода, течения болезни и уровня социальной адаптации.
4. Резидуальные психотические расстройства сохраняются на фоне терапии антипсихотиками, несмотря на то, что острая психотическая симптоматика у этих больных на этой терапии редуцировалась.

5. Эффективными, но различными по профилю воздействия на клиническую картину в целом, подходами к лечению резидуальных психотических расстройств оказались как смена допаминовых блокаторов на серотонин-допаминовые блокаторы, так и комбинация серотонин-допаминовых блокаторов с иными агентами, действие которых направлено на коррекцию возможных патогенетических механизмов формирования этих нарушений:

- смена терапии с допаминовых блокаторов на серотонин-допаминовый блокатор (рисперидон) приводила к редукции резидуальной психотической симптоматики, но негативная симптоматика оставалась неизменной,

- смены терапии с допаминовых блокаторов на мультирецепторный агент с низкой активностью в отношении допаминовых рецепторов (клозапин) подвергались редукции резидуальные позитивные и вторичные негативные симптомы,

- комбинация серотонин-допаминового блокатора с холиномиметиком (ипидакрин) вызывала противоречивые изменения психопатологической картины – резидуальная психотическая симптоматика нарастала, в то время как негативные нарушения редуцировались,

- комбинация серотонин-допаминового блокатора и модулятором глутаматергической нейротрансмиссии (мемантин) приводила к редукции резидуальной бредовой симптоматики и некоторому снижению выраженности негативных симптомов,

- комбинация серотонин-допаминового блокатора и 5НТ6 блокатора (ависетрон) приводила к редукции как резидуальных психотических, так и негативных нарушений,

- комбинация серотонин-допаминового блокатора и препарата, модулирующего глутаматергическую нейротрансмиссию и

восстанавливающего митохондриальную активность (латрепердин), была отмечена редукция всех психопатологических нарушений.

6. Введение в схему лечения препаратов, влияющих на иные, не допаминовые, нейротрансмиттерные механизмы, расширяет спектр эффектов у больных с резидуальной психотической симптоматикой в ремиссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бачурин, С.О., Возможные мишени для создания лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера: новые аспекты / С.О. Бачурин, Е.Ф. Шевцова // Психиатрия. – 2008. – №. 4-6. – С. 43-47.
2. Блейхер, В.М. Толковый словарь психиатрических терминов / В.М. Блейхер, И.В. Крук.- Воронеж, НПО "МОДЭК", 1995. – 640 с.
3. Гуревич, М.О. Учебник психиатрии / М. О. Гуревич, М. Я. Серейский // Медгиз, 1946. – 439 с.
4. Зеневич, Г.В. Ремиссии при шизофрении / Г.В. Зеневич. – Л.: Медицина, 1964. – 216 с.
5. Крепелин, Е. Психиатрия. Учебник для студентов и врачей. Перевод врачей больницы Св. Николая Чудотворца МВ Игнатьева, ЛГ Оршанского, ПИ Павловского, ГС Сарачова, НА Сокальского, МЛ Фалька и ЛО Финкельштейна с согласия и с предисловием автора с немецкого пятого, совершенно переработанного издания (1896) / СПб.: Государственная типография, 1898. – 293 с.
6. Лазарев, И. В. Катамнез шизофреников, поступивших в Харьковскую психиатрическую больницу в 1907 г. / И.В. Лазарев, Т.И. Юдин // Советская психоневрология.- 1934.- С. 6.
7. Лифшиц, А.Е. Социально-трудовая адаптация больных с тяжелыми формами психической патологии и проблема их реабилитации / А.Е. Лифшиц // Новое в теории и практике реабилитации психически больных. Л., 1985. - С.93-95.
8. Малиновский, П.П. Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике (1847) / П.П. Малиновский.– М.: Медгиз, 1960. – 215 с.
9. Мелехов, Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении / Д.Е. Мелехов. – М.: Медицина, 1963.- 198 с.

10. Морозов, В.М. Некоторые типы спонтанной ремиссии при шизофрении / В.М. Морозов, Ю.К. Тарасов // Журн невропатол и психиат. – 1951. – Т. 20. – №. 4. – С. 44..
11. Морозова, М.А. Новая шкала для оценки автономии у больных шизофренией (описание и исследование валидности) / М. А. Морозова, Г. Е. Рупчев // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 1. – С. 53-57.
12. Морозова, М.А. Эффекты антихолинестеразного препарата нейромидин у больных шизофренией с выраженными признаками шизофренического дефекта (двойное слепое, плацебо контролируемое исследование комбинированной терапии нейромидином и рисперидоном или плацебо и рисперидоном) / М.А. Морозова, А.Г. Бениашвили, Г.Е. Рупчев и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2008. – Т. 108. – №. 11. – С. 28-35.
13. Мосолов, С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейропатологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов / С.Н. Мосолов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - Т. 110, № 6. - С. 4-12.
14. Мосолов, С.Н. Разработка и валидизация стандартизированных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении / С.Н. Мосолов, А.В. Потапов, А.А. Шафаренко и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – №. 3. – С. 2-6.
15. Муратов, В.А. Периодическое помешательство в клиническом судебно-медицинском и патологоанатомическом отношениях / В.А. Муратов // Ж. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 1903.- №5.- С. 902-940.
16. Саркисян, Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка

- когнитивных функций у пациентов с шизофренией»(BACS) / Г. Р. Саркисян, И. Я. Гурович, Р. С. Киф // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20. – №. 3.
17. Сербский, В. П. Руководство к изучению душевных болезней / В. П. Сербский.- М.: Медицина. – 1906.- 654 с.
 18. Серейский, М.Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний / М.Я. Серейский.- М.: Труды Института имени Ганнушкина, 1939.- 347 с.
 19. Смулевич, А.Б. Критерии эффективности терапии шизофрении / А. Б. Смулевич, В. Н. Козырев, Э. Б. Дубницкая // Методические рекомендации. М. – 2006. – Т. 28..
 20. Смулевич, А.Б. Клиника, систематика и терапия ремиссий при шизофрении / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Л.К. Павлова // Психиатрия. – 2008. – №. 2 (32). – С. 7-15.
 21. Смулевич, А.Б. Проблема ремиссий при шизофрении: клинко-эпидемиологическое исследование / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова // Журн. неврологии и психиатрии. - 2007. - Т. 107, № 5. - С. 4-15.
 22. Суханов, С.А. Семиотика и диагностика душевных болезней / С.А. Суханов.–М.: Товарищество типографии А.И. Мамонтова. – 1904.- 679 с.
 23. Тиганов, А.С. Эндогенные психические заболевания в адаптированной для использования в Российской Федерации версии международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ–10) / А.С. Тиганов, Г.П. Пантелеева, М.Я. Цуцульковская // Психиатрия. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 17–25.
 24. Тиганов, А.С. Руководство по психиатрии в 2 томах / А.С. Тиганов (под ред.). – М.: Медицина, 1999. – 1495 с.

25. Уранова, Н.А. Дофаминергическая система мозга при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.06 / Уранова Наталья Александровна. М., 1995. – 171 с.
26. Abraham, R. Low-dose prazosin in combination with 5-HT6 antagonist PRX-07034 has antipsychotic effects / R. Abraham, R. Nirogi, A. Shinde, S. Irupannanavar // Canadian journal of physiology and pharmacology. – 2014. – Т. 93. – № 1. – С. 13-21.
27. Alenius, M. Treatment response in psychotic patients classified according to social and clinical needs, drug side effects, and previous treatment; a method to identify functional remission / M. Alenius, M. Hammarlund-Udenaes, P. Hartvig, S. Sundquist, L. Lindström // Comprehensive psychiatry. – 2009. – Т. 50. – № 5. – С. 453-462.
28. Allen, R. M. Phencyclidine-induced psychosis / R. M. Allen, S. J. Young // The American journal of psychiatry. – 1978. – Vol. 135. – № 9. – С. 1425-1428.
29. Anderson, G. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects / G. Anderson, M. Maes // Metabolic brain disease. – 2012. – Т. 27. – № 2. – С. 113-119.
30. Andreasen, N.C. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. N.C. Andreasen, D.S. O'leary, M. Flaum, P. Nopoulos, G.L. Watkins, L.L.B. Ponto, R.D. Hichwa // The Lancet. – 1997. – Т. 349. – № 9067. – С. 1730-1734.
31. Andreasen, N.C. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus / N. C. Andreasen, W.T. Carpenter Jr, J.M. Kane, R.A. Lasser, S.R. Marder, D.R. Weinberger // American Journal of Psychiatry. – 2005. – Т. 162. – № 3. – С. 441-449.

32. Andreasen, N.C. Schizophrenia: the fundamental questions / N.C. Andreasen // *Brain Research Reviews*. – 2000. – T. 31. – № 2-3. – С. 106-112.
33. Asaoka, N. Olanzapine augments the effect of selective serotonin reuptake inhibitors by suppressing GABAergic inhibition via antagonism of 5-HT₆ receptors in the dorsal raphe nucleus / N. Asaoka, K. Nagayasu, N. Nishitani, M. Yamashiro et al. // *Neuropharmacology*. – 2015. – T. 95. – С. 261-268.
34. Asevedo, E. N-acetylcysteine as a potentially useful medication to prevent conversion to schizophrenia in at-risk individuals / E. Asevedo, G.R. Cunha, A. Zugman, R.B. Mansur, E. Brietzke // *Reviews in the Neurosciences*. – 2012. – Vol. 23. - № 4. – С. 353-362.
35. Axelrod, B. N. Validation of the 16-item negative symptom assessment / B.N. Axelrod, R.S. Goldman, L.D. Alphs // *Journal of psychiatric research*. – 1993. – Vol. 27. – № 3. – С. 253–258.
36. Baker, J.T. Disruption of Cortical Association Networks in Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder / J.T. Baker, A.J. Holmes, G. A. Masters, B.T. Yeo, F. Krienen, R.L. Buckner, D. Öngür // *JAMA psychiatry*. – 2014. – T. 71. – № 2. – С. 109-118.
37. Ben-Shachar, D. Mitochondria, synaptic plasticity, and schizophrenia / D. Ben-Shachar, D. Laifenfeld // *International review of neurobiology*. – Academic Press, 2004. – T. 59. – С. 273-296.
38. Bleuler E. Die Prognose der Dementia praecox (Schizophrenie-Gruppe) // *Allg Z f Psychiat Psychisch-Gerichtliche Medizin*. – 1908. – T. 65. – С. 436-464.
39. Bleuler, E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien / E. Bleuler // *Aschaffenburgs. Handbuch der Psychiatrie*. – Wien, 1911.
40. Bottlender, R. Association between psychopathology and problems of psychosocial functioning in the long-term outcome of patients diagnosed

- with schizophrenic, schizoaffective and affective disorders / R. Bottlender, A. Strauss, H.J. Möller // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. – 2013. – T. 263. – № 2. – C. 85-92.
41. Braw, Y. Executive functioning during full and partial remission (positive and negative symptomatic remission) of schizophrenia / Y. Braw, A. Benozio, Y. Levkovitz // *Schizophrenia research*. – 2012. – T. 142. – № 1. – C. 122-128.
 42. Bulbul, F. Are oxidative stress markers useful to distinguish schizoaffective disorder from schizophrenia and bipolar disorder? / F. Bulbul, O. Virit, G. Alpak, A. Unal et al. // *Acta neuropsychiatrica*. – 2014. – T. 26. – № 2. – C. 120-124.
 43. Bumb, J. M. Drug repurposing and emerging adjunctive treatments for schizophrenia / J.M. Bumb, F. Enning, F.M. Leweke // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2015. – T. 16. – № 7. – C. 1049-1067.
 44. Carlsson, A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3 - methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain / A. Carlsson, M. Lindqvist // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 1963. – T. 20. – № 2. – C. 140-144.
 45. Chaudhry, I.B. Add-on clinical effects of simvastatin and ondansetron in patients with schizophrenia stabilized on antipsychotic treatment: pilot study / I.B. Chaudhry, N. Husain, R. Drake et al. // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2014. – T. 4. – № 3. – C. 110-116.
 46. Chen, L. Interaction of dopamine D1 and NMDA receptors mediates acute clozapine potentiation of glutamate EPSPs in rat prefrontal cortex / L. Chen, C.R. Yang // *Journal of Neurophysiology*. – 2002. – T. 87. – № 5. – C. 2324-2336.

47. Conley, R.R. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia / R.R. Conley, R.W. Buchanan // *Schizophrenia Bulletin*. – 1997. – Vol. 23. – № 4. – С. 663–674.
48. Crow, T.J. The two-syndrome concept: origins and current status / T.J. Crow // *Schizophrenia bulletin*. – 1985. – Т. 11. – № 3. – С. 471.
49. de Bartolomeis, A. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia / A. de Bartolomeis, C. Sarappa, S. Magara, F. Iasevoli // *European journal of pharmacology*. – 2012. – Т. 682. – № 1-3. – С. 1-11.
50. De Berardis, D. The role of intranasal oxytocin in the treatment of patients with schizophrenia: a systematic review / D. De Berardis, S. Marini, F. Iasevoli, C. Tomasetti, A. de Bartolomeis, M. Mazza, A. Valchera, M. Fornaro, M. Cavuto, V. Srinivasan, G. Sepede, G. Martinotti, M. Di Giannantonio // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2013. – Т. 12. – № 252264. – С. 20.
51. Diagnostic and statistical manual of mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. – 886p.
52. Dickerson, F.B. Double blind trial of adjunctive valacyclovir in individuals with schizophrenia who are seropositive for cytomegalovirus / F.B. Dickerson, C.R. Stallings, J.J. Boronow, A.E. Origoni, A. Sullens, R.H. Yolken // *Schizophrenia research*. – 2009. – Т. 107. – № 2. – С. 147-149.
53. Dickerson, F.B. Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia / F.B. Dickerson, J.J. Boronow, C.R. Stallings, A.E. Origoni, R.H. Yolken // *American Journal of Psychiatry*. – 2003. – Т. 160. – № 12. – С. 2234-2236.
54. Do, K.Q. Targeting oxidative stress and aberrant critical period plasticity in the developmental trajectory to schizophrenia / K.Q. Do, M. Cuenod, T.K. Hensch // *Schizophrenia bulletin*. – 2015. – Т. 41. – № 4. – С. 835-846.

55. Ehlis, A.C. Improvement of prefrontal brain function in endogenous psychoses under atypical antipsychotic treatment / A.C. Ehlis, M. Herrmann, P. Pauli, G. Stoeber, B. Pfuhlmann, A. Fallgatter // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – T. 32. – № 8. – C. 1669.
56. Ehlis, A.C. Beneficial effect of atypical antipsychotics on prefrontal brain function in acute psychotic disorders / A.C. Ehlis, J. Zielasek, M.J. Herrmann, T. Ringel, C. Jacob, A.J. Fallgatter // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. – 2005. – T. 255. – № 5. – C. 299-307.
57. Ehlis, A.C. Hypofrontality in schizophrenic patients and its relevance for the choice of antipsychotic medication: an event-related potential study / A.C. Ehlis, P. Pauli, M.J. Herrmann, M.M. Plichta, J. Zielasek, B. Pfuhlmann, A.J. Fallgatter // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2012. – T. 13. – № 3. – C. 188-199.
58. Elkis, H. Therapy-resistant schizophrenia / H. Elkis, H. Y. Meltzer – Basel : Karger Medical and Scientific Publishers, 2010.- 224 стр.
59. Erickson, S.K. Efficacy and tolerability of low-dose donepezil in schizophrenia / S.K. Erickson, S.B. Schwarzkopf, D. Palumbo, J. Badgley-Fleeman, A.M. Smirnow, G.A. Light // *Clinical neuropharmacology*. – 2005. – T. 28. – № 4. – C. 179-184.
60. Esquirol, J.É.D. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal / J.É.D. Esquirol. – Paris, J.-B. Baillière, 1838. – 689 стр.
61. Fakhri, A. Memantine enhances the effect of olanzapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study / A. Fakhri, S. Pakseresht, M.R. Haghdooost, N. Hekmatkhah, M. Torkashvand, B. Ghorbanzadeh // *Acta Medica Iranica*. – 2016. – T. 54. – № 11. – C. 696-703.

62. Fernandes, B.S. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine / B.S. Fernandes, D. de Lucena, M. Berk, S. et al. // *The journal of clinical psychiatry*. – 2009. – T. 70. – № 10. – C. 1416-1423.
63. Fijał, K. Co-administration of 5-HT₆ receptor antagonists with clozapine, risperidone, and a 5-HT_{2A} receptor antagonist: effects on prepulse inhibition in rats / K. Fijał, P. Popik, A. Nikiforuk // *Psychopharmacology*. – 2014. – T. 231. – № 1. – C. 269-281.
64. Fink-Jensen, A. Novel pharmacological approaches to the treatment of schizophrenia / A. Fink-Jensen // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2000. – T. 54. – № 4. – C. 298-299.
65. Flatow, J. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia / J. Flatow, P. Buckley, B.J. Miller // *Biological psychiatry*. – 2013. – T. 74. – № 6. – C. 400-409.
66. Foussias, G. Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making / G. Foussias, G. Remington // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2010. – T. 55. – № 3. – C. 117-125.
67. Fraile, M.G. Switching to ziprasidone in the clinical practice setting: an open-label study / M.G. Fraile, J.J. de la Gándara Martín, J.B. García // *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. – 2013. – T. 45. – № 2. – C. 125-142.
68. Ganguli, R. Assessment of strategies for switching patients from olanzapine to risperidone: a randomized, open-label, rater-blinded study / R. Ganguli, J.S. Brar, R. Mahmoud, S.A. Berry, G.J. Pandina // *BMC medicine*. – 2008. – T. 6. – № 1. – C. 17.
69. Garay, R.P. Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical

- trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries / R.P. Garay, L. Citrome, L. Samalin, C.C. Liu, M.S. Thomsen, C.U. Correll, A. Hameg, P.M. Llorca // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2016. – T. 17. – № 7. – C. 921-936.
70. Gasquet, I. Remission in the outpatient care of schizophrenia: 3-year results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study in France / I. Gasquet, J.M. Haro, S. Tcherny-Lessenot, F. Chartier, J.P. Lépine // *European Psychiatry*. – 2008. – T. 23. – № 7. – C. 491-496.
 71. González-Rodríguez, A. Effectiveness of long-acting injectable antipsychotics in delusional disorders with nonprominent hallucinations and without hallucinations / A. González-Rodríguez, O. Molina-Andreu, R. Penadés, M. Bernardo, R. Catalán // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2014. – T. 29. – № 3. – C. 177-180.
 72. Griesinger, W. Душевные болезни. Перевод со 2-го нем. издания / W. Griesinger. – СПб, 1867. – 748 стр.
 73. Guillem, F. Are cholinergic enhancers beneficial for memory in schizophrenia? An event-related potentials (ERPs) study of rivastigmine add-on therapy in a crossover trial / F. Guillem, S. Chouinard, J. Poulin, R. Godbout, P. Lalonde, P. Melun, L.A. Bentaleb, E. Stip // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2006. – T. 30. – № 5. – C. 934-945.
 74. Haro, J. M. The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia / J.M. Haro, S. A. Kamath, S.O. Ochoa, D. Novick, K. Rele, A. Fargas, P.B. Jones // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 107. – № s416. – C. 16–23.
 75. Hegarty, J.D. One Hundred Years of Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Outcome Literature / J.D. Hegarty, R.J. Baldessarini, M. Tohen, C.

- Waternaux, G. Oepen // *The American Journal of Psychiatry*. – 1994. – T. 151. – C. 10.
76. Helfer, B. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / B. Helfer, M.T. Samara, M. Huhn, E. Klupp, C. Leucht, Y. Zhu, R.R. Engel, S. Leucht // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – T. 173. – № 9. – C. 876-886.
 77. Hiemke, C. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 / C. Hiemke, P. Baumann, N. Bergemann, A. Conca, O. Dietmaier, K. Egberts et al // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Vol. 44. – № 6. – C. 195–235.
 78. Hill, K. Hypofrontality in schizophrenia: a meta - analysis of functional imaging studies / K. Hill, L. Mann, K. Laws, C. Stephenson, I. Nimmo-Smith, P. McKenna // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2004. – T. 110. – № 4. – C. 243-256.
 79. Hoirsch-Clapauch, S. Improvement of psychotic symptoms and the role of tissue plasminogen activator / S. Hoirsch-Clapauch, A.E. Nardi // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – T. 16. – № 11. – C. 27550-27560.
 80. Honer, W.G. Diagnostic reassessment and treatment response in schizophrenia / W.G. Honer, G.N. Smith, G.W. MacEwan, L. Kopala, S. Altman, N. Yorkston, T.S. Ehmann, A. Smith, M. Lang // *The journal of clinical psychiatry*. – 1994. – T. 55. – № 12. – C. 528-532.
 81. Howes, O.D. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway / O.D. Howes, S. Kapur // *Schizophrenia bulletin*. – 2009. – T. 35. – № 3. – C. 549-562.
 82. Idris, N. Sertindole improves sub-chronic PCP-induced reversal learning and episodic memory deficits in rodents: involvement of 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor mechanisms / N. Idris, J. Neill, B. Grayson, B. Bang-Andersen,

- L.M. Witten, L.T. Brennum, J. Arnt // *Psychopharmacology*. – 2010. – T. 208. – № 1. – C. 23.
83. Jauhar, S. European Federation of Psychiatric Trainees' Research Group. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? / S. Jauhar, S. Guloksuz, O. Andlauer, G. Lydall et al. // *BMC Psychiatry*. – 2012. – Vol. 12. – C. 27.
 84. Jou, S.H. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders / S.H. Jou, N.Y. Chiu, C.S. Liu // *Chang Gung Med J*. – 2009. – T. 32. – № 4. – C. 370-379.
 85. Kahn, R.S. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial / R.S. Kahn, W.W. Fleischhacker, H. Boter // *The Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – № 9618. – C. 1085–1097.
 86. Kane, J. A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia / J. Kane, S. Potkin, D. Daniel, P. Buckley // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2011. – T. 72. – № 2. – C. 194-204.
 87. Kane, J. Clozapine for the treatment-resistant / J. Kane, G. Honigfeld, J. Singer, H. Meltzer // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1988. – T. 45. – C. 789-796.
 88. Kapur, S. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action / S. Kapur, P. Seeman P // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2000. – T. 25. – № 2. – C. 161-166.
 89. Kapur, S. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis / S. Kapur, P. Seeman // *American Journal of Psychiatry*. – 2001. – T. 158. – № 3. – C. 360-369.
 90. Karow, A. Remitted but still impaired? Symptomatic versus functional remission in patients with schizophrenia / A. Karow, S. Moritz, M. Lambert,

- D. Schöttle, D. Naber // *European Psychiatry*. – 2012. – T. 27. – № 6. – С. 401-405.
91. Karvat, G. Acetylcholine elevation relieves cognitive rigidity and social deficiency in a mouse model of autism / G. Karvat, T. Kimchi // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – T. 39. – № 4. – С. 831.
 92. Kay, S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // *Schizophrenia Bulletin*. – 1987. – № 13(2). – P. 261–276.
 93. Keefe, R.S. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) / R.S. Keefe, P.D. Harvey, T.E. Goldberg, J.M. Gold, T.M. Walker, C. Kennel, K. Hawkins // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 102. – № 1–3. – С. 108–115.
 94. Kianimehr, G. Raloxifene adjunctive therapy for postmenopausal women suffering from chronic schizophrenia: a randomized double-blind and placebo controlled trial / G. Kianimehr, F. Fatehi, S. Hashempoor, M.R. Khodaei-Ardakani, F. Rezaei, A. Nazari, S. Akhondzadeh // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – T. 22. – № 1. – С. 55.
 95. Kinon, B.J. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study / Kinon B.J., Volavka J., Stauffer V. et al. // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2008. – T. 28. – № 4 – С. 392-400.
 96. Kishi, T. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia / T. Kishi, N. Iwata // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2014. – T. 17. – № 2. – С. 343-354.
 97. Koros, E. The selective mGlu5 receptor antagonist MTEP, similar to NMDA receptor antagonists, induces social isolation in rats / E. Koros, H. Rosenbrock, G. Birk et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – T. 32. – № 3. – С. 562.

98. Kraepelin E. Psychiatrie, vol. 3 // Leipzig: Barth. – 1913.
99. Kubera, K. M. Source-based morphometry of gray matter volume in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations / K.M. Kubera, F. Sambataro, N. Vasic et al. // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2014. – T. 50. – C. 102-109.
100. Kundu, P. S. Current social functioning in adult-onset schizophrenia and its relation with positive symptoms / P.S. Kundu, V.K. Sinha, S.E. Paul, P. Desarkar // Industrial psychiatry journal. – 2013. – T. 22. – № 1. – C. 65.
101. Kung, L. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study / L. Kung, R.C. Roberts // Synapse. – 1999. – T. 31. – № 1. – C. 67-75.
102. Lee, M.R. Effects of adjunctive intranasal oxytocin on olfactory identification and clinical symptoms in schizophrenia: results from a randomized double blind placebo controlled pilot study / M.R. Lee, H.J. Wehring, R.P. McMahon et al. // Schizophrenia research. – 2013. – T. 145. – № 1. – C. 110-115.
103. Lee, S.M. Effects of haloperidol and risperidone on cerebrohemodynamics in drug-naive schizophrenic patients / S.M. Lee, Y.H. Chou, M.H. Li, F.J. Wan, M.H. Yen // Journal of psychiatric research. – 2008. – T. 42. – № 4. – C. 328-335.
104. Lerner, V. The retinoid X receptor agonist bexarotene relieves positive symptoms of schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / V. Lerner, C. Miodownik, A. Gibel et al. // The Journal of clinical psychiatry. – 2013. – T. 74. – № 12. – C. 1224-1232.
105. Lerner, V. Vitamin B6 as add-on treatment in chronic schizophrenic and schizoaffective patients: a double-blind, placebo-controlled study / V.

- Lerner, C. Miodownik, A. Kaptan, H. Cohen, U. Loewenthal, M. Kotler // The Journal of clinical psychiatry. – 2002. – T. 63. – № 1. – C. 54-58.
106. Leucht, S. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia / S. Leucht, K. Komossa, C. Rummel-Kluge et al. // American Journal of Psychiatry. – 2009. – T. 166. – № 2. – C. 152-163.
 107. Leucht, S. Lithium for schizophrenia / S. Leucht, B. Helfer, M. Dold, W. Kissling, J.J. McGrath // The Cochrane Library. – 2015.
 108. Leza, J.C. Inflammation in schizophrenia: a question of balance / J.C. Leza, B. García-Bueno, M. Bioque et al. // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2015. – T. 55. – C. 612-626.
 109. Liddle, P.F. Regional brain abnormalities associated with specific syndromes of persistent schizophrenic symptoms / P.F. Liddle // Clinical neuropharmacology. – 1992. – T. 15. – № Part A. – C. 401A-402A.
 110. Lieberman, J.A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia / J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy et al. // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353. – № 12. – C. 1209–1223.
 111. Lieberman, J.A. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia / J.A. Lieberman, K. Papadakis, J. Csernansky, J. et al. // Neuropsychopharmacology. – 2009. – T. 34. – № 5. – C. 1322.
 112. Lindenmayer, J.P. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response / J.P. Lindenmayer, H. Liu-Seifert, P.M. Kulkarni et al. // The Journal of clinical psychiatry. – 2009. – T. 70. – № 7. – C. 990-996.
 113. Lindenmayer, J.P. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study / J.P.

- Lindenmayer, P. Czobor, J. Volavka et al. // The Journal of clinical psychiatry. – 2002. – T. 63. – № 10. – C. 931-935.
114. Lui, S. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naive first-episode schizophrenia revealed by “resting state” functional magnetic resonance imaging / S. Lui, T. Li, W. Deng et al. // Archives of general psychiatry. – 2010. – T. 67. – № 8. – C. 783-792.
 115. Marder, S.R. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American trials / S.R. Marder, J.M. Davis, G.J. Chouinard // The Journal of clinical psychiatry. – 1997. – T. 58. – № 12. – C. 538-546.
 116. Marx, C.E. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence / C.E. Marx, D.W. Bradford, R.M. Hamer, J.C. Naylor et al. // Neuroscience. – 2011. – T. 191. – C. 78-90.
 117. Marx, C.E. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia / C.E. Marx, R.S. Keefe, R.W. Buchanan, R.M. Hamer et al. // Neuropsychopharmacology. – 2009. – T. 34. – № 8. – C. 1885-1903.
 118. Mayer-Gross, W. Die Klinik der Schizophrenie. In: O.Bumke (Ed.) // Handbuch der Geisteskrankheiten. – Vol. IX – Berlin, Springer. – 1932. – C. 293-578.
 119. Meltzer, H.Y. Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia / H.Y. Meltzer, B.W. Massey, M. Horiguchi // Current pharmaceutical biotechnology. – 2012. – T. 13. – № 8. – C. 1572-1586.
 120. Menezes, N.M. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis / N.M. Menezes, T. Arenovich, R.B. Zipursky // Psychological medicine. – 2006. – T. 36. – № 10. – C. 1349-1362.

121. Micallef, J. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression / J. Micallef, E. Fakra, O. Blin // *L'Encephale*. – 2006. – T. 32. – № 2 Pt 1. – C. 263-269.
122. Micoulaud-Franchi, J.A. Effects of clozapine on perceptual abnormalities and sensory gating: a preliminary cross-sectional study in schizophrenia / J.A. Micoulaud-Franchi, M. Aramaki, P.A. Geoffroy et al. // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2015. – T. 35. – № 2. – C. 184-187.
123. Miller, D. Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia / D. Miller, N. Andreasen, D. O'Leary, G. Watkins et al. // *Biological Psychiatry*. – 2001. – T. 49. – № 8. – C. 704-715.
124. Moreno-Iñiguez, M. Regional cerebral blood flow SPECT study, at rest and during Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance, in schizophrenia naive patients or treated with atypical neuroleptics / M. Moreno-Iñiguez, F. Ortuño, J. Arbizu et al. // *Actas espanolas de psiquiatria*. – 2005. – T. 33. – № 6. – C343-351.
125. Morosini, P.L. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM - IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning / P.L. Morosini, L. Magliano, L. Brambilla, S. Ugolini, R. Pioli // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2000. – T. 101. – № 4. – C. 323-329.
126. Morozova, M. 5-HT₆ Receptor Antagonist as an Adjunct Treatment Targeting Residual Symptoms in Patients With Schizophrenia: Unexpected Sex-Related Effects (Double-Blind Placebo-Controlled Trial) / M. Morozova, D. Burminskiy, G. Rupchev et al. // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2017. – T. 37. – № 2. – C. 169-175.
127. Morozova, M.A. Double-blind placebo-controlled randomized efficacy and safety trial of add-on treatment of dimebon plus risperidone in schizophrenic patients during transition from acute psychotic episode to remission / M.A.

- Morozova, A.G. Beniashvili, T.A. Lepilkina, G.E. Rupchev // *Psychiatria Danubina*. – 2012. – T. 24. – № 2. – C. 159-166.
128. Morozova, M.A. Add-on clinical effects of selective antagonist of 5HT₆ receptors AVN-211 (CD-008-0173) in patients with schizophrenia stabilized on antipsychotic treatment: pilot study / M.A. Morozova, T.A. Lepilkina, G.E. Rupchev, D.S. Burminskiy et al. // *CNS spectrums*. – 2014. – T. 19. – № 4. – C. 316-323.
 129. Mossaheb, N. Polyunsaturated fatty acids in emerging psychosis / N. Mossaheb, M. Schloegelhofer, M.R. Schaefer et al. // *Current pharmaceutical design*. – 2012. – T. 18. – № 4. – C. 576-591.
 130. Nahas, Z. Augmenting atypical antipsychotics with a cognitive enhancer (donepezil) improves regional brain activity in schizophrenia patients: a pilot double-blind placebo controlled BOLD fMRI study / Z. Nahas, M.S. George, M.D. Horner, J.S. Markowitz et al. // *Neurocase*. – 2003. – T. 9. – № 3. – C. 274-282.
 131. Noto, C. Oxidative stress in drug naïve first episode psychosis and antioxidant effects of risperidone / C. Noto, V.K. Ota, A. Gadelha, M.N. Noto et al. // *Journal of psychiatric research*. – 2015. – T. 68. – C. 210-216.
 132. Novak, B. Early effects of treatment on regional cerebral blood flow in first episode schizophrenia patients evaluated with 99Tc-ECD-SPECT / B. Novak, M. Milcinski, M. Grmek, M. Kocmur // *Neuroendocrinology Letters*. – 2005. – T. 26. – № 6. – C. 685-690.
 133. Novick, D. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study / D. Novick, J.M. Haro, D. Suarez, E. Vieta, D. Naber // *Schizophrenia Research*. – 2009. – T. 108. – № 1. – C. 223-230.
 134. Novick, D. Symptomatic remission in previously untreated patients with schizophrenia: 2-year results from the SOHO study / D. Novick, J.M. Haro, D. Suarez et al. // *Psychopharmacology*. – 2007. – T. 191. – № 4. – C. 1015.

135. Otreba, M. Melanogenesis and antioxidant defense system in normal human melanocytes cultured in the presence of chlorpromazine / M. Otreba, D. Wrześniok, A. Beberok, J. Rok, E. Buszman // *Toxicology in Vitro*. – 2015. – T. 29. – № 1. – C. 221-227.
136. Ozyurt, H. Potential role of some oxidant/antioxidant status parameters in prefrontal cortex of rat brain in an experimental psychosis model and the protective effects of melatonin / H. Ozyurt, B. Ozyurt, M. Sarsilmaz et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2014. – T. 18. – № 15. – C. 2137-2144.
137. Paulman R. Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function / R. Paulman, M. Devous, R. Gregory et al. // *Biological Psychiatry*. – 1990. – T. 27. – № 4. – C. 377-399.
138. Pedersen, C.A. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia / C.A. Pedersen, C.M. Gibson, S.W. Rau, K. Salimi et al. // *Schizophrenia research*. – 2011. – T. 132. – № 1. – C. 50-53.
139. Popović, I. First generation antipsychotics switch with Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients / I. Popović, D. Ravanić, V. Popović, S. Vladejić et al. // *Psychiatria Danubina*. – 2011. – T. 23. – № 4. – C. 384-388.
140. Povysheva, N. V. Effects of memantine on the excitation-inhibition balance in prefrontal cortex / N.V. Povysheva, J.W. Johnson. // *Neurobiology of disease*. – 2016. – T. 96. – C. 75-83.
141. Prabakaran, S. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress / S. Prabakaran, J.E. Swatton, M.M. Ryan, S.J. Huffaker et al. // *Molecular psychiatry*. – 2004. – T. 9. – № 7. – C. 684-697.

142. Prasad, K.M. Antiherpes Virus–Specific Treatment and Cognition in Schizophrenia: A Test-of-Concept Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial / K.M. Prasad, S.M. Eack, M.S. Keshavan, R.H. Yolken et al. // *Schizophrenia bulletin*. – 2012. – T. 39. – № 4. – C. 857-866.
143. Raffa, M. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients / M. Raffa, F. Atig, A. Mhalla, A. Kerkeni, A. Mechri // *BMC psychiatry*. – 2011. – T. 11. – № 1. – C. 124.
144. Raveendranathan, D. Beneficial effects of add-on raloxifene in schizophrenia / D. Raveendranathan, V. Shivakumar, N. Jayaram et al. // *Arch Womens Ment Health*. – 2012. – T. 15. – № 2. – C. 147-148.
145. Read, J. The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review / J. Read, R. Bentall // *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. – 2010. – T. 19. – № 4. – C. 333-347.
146. Ritsner, M.S. Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as an adjunctive treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, randomized, controlled, 2-center, parallel-group trial / M.S. Ritsner, A. Gibel, T. Shleifer, I. Boguslavsky et al. // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2010. – T. 71. – № 10. – C. 1351-1362.
147. Robinson, D.G. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder / D.G. Robinson, M.G. Woerner, M. McMeniman, M. Mendelowitz et al. // *American Journal of Psychiatry*. – 2004. – T. 161. – № 3. – C. 473-479.
148. Rosenblat, J.D. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / J.D. Rosenblat, R. Kakar, R.S. McIntyre // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – T. 19. – № 2.

149. Rossé, G. 5-HT₆ receptor antagonists as potential therapeutics for cognitive impairment / G. Rossé, H. Schaffhauser // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2010. – T. 10. – № 2. – C. 207-221.
150. Rummel, C. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia / C. Rummel, W. Kissling, S. Leucht // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. – T. 3. – № 3.
151. Sahlholm, K. The fast-off hypothesis revisited: A functional kinetic study of antipsychotic antagonism of the dopamine D₂ receptor / K. Sahlholm, H. Zeberg, J. Nilsson, S.O. Ögren et al. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – T. 26. – № 3. – C. 467-476.
152. Sarpal, D. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia / D. Sarpal, D. Robinson, T. Lencz et al. // *JAMA psychiatry*. – 2015. – T. 72. – № 1. – C. 5-13.
153. Sarter, M. Basal forebrain afferent projections modulating cortical acetylcholine, attention, and implications for neuropsychiatric disorders / M. Sarter, J.P. Bruno, J. Turchi // *Annals of the new York Academy of Sciences*. – 1999. – T. 877. – № 1. – C. 368-382.
154. Sarter, M. Cortical cholinergic transmission and cortical information processing in schizophrenia / M. Sarter, C.L. Nelson, J.P. Bruno // *Schizophrenia Bulletin*. – 2005. – T. 31. – № 1. – C. 117-138.
155. Sarter, M. Neuronal mechanisms of the attentional dysfunctions in senile dementia and schizophrenia: two sides of the same coin? / M. Sarter // *Psychopharmacology*. – 1994. – T. 114. – № 4. – C. 539-550.
156. Sarter, M. Trans-synaptic stimulation of cortical acetylcholine and enhancement of attentional functions: a rational approach for the development of cognition enhancers / M. Sarter, J.P. Bruno // *Behavioural brain research*. – 1997. – T. 83. – № 1-2. – C. 7-14.

157. Seeman, P. Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic / P. Seeman // ACS chemical neuroscience. – 2013. – T. 5. – № 1. – C. 24-29.
158. Semkovska, M. Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives / M. Semkovska, M. Bédard, E. Stip // L'encephale. – 2001. – T. 27. – № 5. – C. 405-415.
159. Sharif, Z.A. Treatment refractory schizophrenia: How should we proceed? / Z.A. Sharif // Psychiatric quarterly. – 1998. – T. 69. – № 4. – C. 263-281.
160. Smesny, S. Effects of omega-3 PUFA on the vitamin E and glutathione antioxidant defense system in individuals at ultra-high risk of psychosis / S. Smesny, B. Milleit, M.R. Schaefer, U.C. Hipler et al. // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA). – 2015. – T. 101. – C. 15-21.
161. Sommer, I.E. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update / I.E. Sommer, R. van Westrhenen, M.J. Begemann, L.D. de Witte et al. // Schizophrenia bulletin. – 2013. – T. 40. – № 1. – C. 181-191.
162. Spironelli, C. Language-related gamma EEG frontal reduction is associated with positive symptoms in schizophrenia patients / C. Spironelli, A. Angrilli // Schizophrenia research. – 2015. – T. 165. – № 1. – C. 22-29.
163. Tarrier, N. A trial of two cognitive-behavioural methods of treating drug-resistant residual psychotic symptoms in schizophrenic patients: I. Outcome / N. Tarrier, R. Beckett, S. Harwood, A. Baker et al. // The British Journal of Psychiatry. – 1993. – T. 162. – № 4. – C. 524-532.
164. Terevnikov, V. Randomized controlled trials of add-on antidepressants in schizophrenia / V. Terevnikov, G. Joffe, J.H. Stenberg // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2015. – T. 18. – № 9.
165. Tsuang, M.T. Stability of psychiatric diagnosis: Schizophrenia and affective disorders followed up over a 30-to 40-year period / M.T. Tsuang, R.F.

- Woolson, G. Winokur, R.R. Crowe // *Archives of General Psychiatry*. – 1981. – T. 38. – № 5. – C. 535-539.
166. Tuunainen, A. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials / A. Tuunainen, K. Wahlbeck, S. Gilbody // *Schizophrenia Research*. – 2002. – T. 56. – № 1. – C. 1-10.
 167. Uribe, E. Neonatal Administration of Memantine Enhances Social Cognition in Adult Rats Subjected to Early Maternal Deprivation / E. Uribe, E. Sánchez-Mendoza, N. Nieves, G. Merchor // *Experimental neurobiology*. – 2016. – T. 25. – № 6. – C. 328-332.
 168. van Os, J. Schizophrenia / J. van Os, S. Kapur // *Lancet*. – 2009. – T. 374. – № 9690. – C. 635–645.
 169. Vauquelin, G. Clozapine, atypical antipsychotics, and the benefits of fast-off D₂ dopamine receptor antagonism / G. Vauquelin, S. Bostoen, P. Vanderheyden, P. Seeman // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. – 2012. – T. 385. – № 4. – C. 337-372.
 170. Veerman, S.R. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis / S.R. Veerman, P.F. Schulte, M.J. Begemann et al. // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – T. 47. – № 06. – C. 185-194.
 171. Veerman, S.R. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study / S.R. Veerman, P.F. Schulte, J.D. Smith, L. de Haan // *Psychological medicine*. – 2016. – T. 46. – № 9. – C. 1909-1921.
 172. Vernon, J.A. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia—A systematic review and meta-analysis / J.A. Vernon, E. Grudnikoff, A.J. Seidman, T.W. Frazier et al. // *Schizophrenia research*. – 2014. – T. 159. – № 2. – C. 385-394.

173. Volavka, J. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder / J. Volavka, P. Czobor, B. Sheitman, J.P. Lindenmayer et al. // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – T. 159. – № 2. – C. 255-262.
174. Wang, Y. Valproate for schizophrenia / Y. Wang, J. Xia, B. Helfer, C. Li, S. Leucht // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – T. 24. – № 11.
175. Wardenier, M. Efficacy of risperidone, olanzapine and clozapine in the treatment of therapy resistant schizophrenia / M. Wardenier, C. Slooff, J. Arends // *Acta neuropsychiatrica*. – 2000. – T. 12. – № 4. – C. 183-192.
176. Weiner, E. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine / E. Weiner, R.R. Conley, M.P. Ball, S. Feldman et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – T. 35. – № 11. – C. 2274.
177. Weisová, P. Latrepirdine is a potent activator of AMP-activated protein kinase and reduces neuronal excitability / P. Weisová, S.P. Alvarez, S.M. Kilbride, U. Anilkumar et al. // *Translational psychiatry*. – 2013. – T. 3. – № 10. – C. e317.
178. Xu, X.J. Niacin-respondent subset of schizophrenia—a therapeutic review / X.J. Xu, G.S. Jiang // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2015. – T. 19. – № 6. – C. 988-997.
179. Zhang, S. Dimebon (latrepirdine) enhances mitochondrial function and protects neuronal cells from death / S. Zhang, L. Hedskog, C.A. Petersen, B. Winblad, M. Ankarcrona // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2010. – T. 21. – № 2. – C. 389-402.

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение 1.****ИНДИВИДУАЛЬНАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА**

Резидуальные психотические расстройства в ремиссии шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением: клиническая типология и терапевтические подходы

Инициалы пациента, номер _____

Дата рождения _____ Пол _____

Информированное согласие, дата _____

Диагноз по МКБ 10 _____

Возраст начала заболевания _____

Длительность заболевания (лет) _____

Длительность настоящей ремиссии _____

Поддерживающая терапия основного заболевания

Сопутствующие заболевания

Пациент принимает участие в терапевтической части исследования ?

Да / Нет

Проведенная коррекция терапии:

Пациент переведен / пациенту дополнительно назначено

в суточной дозе _____

дата начала новой терапии _____

PANSS [Kay, S.R., 1987]

Дата визита 1 _____

Позитивная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P1 Бред	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 . Расстройства мышления	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Галлюцинаторное поведение	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Возбуждение	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Идеи величия	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Подозрительность/идеи преследования	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Враждебность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Общий балл _____

Негативная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
H1 Приглушенный аффект	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H2 Эмоциональная отгорожен.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H3 Трудности в общении (малоконтактность, некоммуникабельность)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H4 Пассивно-апатическая социальная отгороженность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H5 Нарушения абстрактного мышления	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H6 Нарушение спонтанности и плавности речи.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H7 Стереотипное мышление.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Общий балл _____

Общая психопатология	1	2	3	4	5	6	7
P1 Сомат. озабоченность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Тревога	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Чувство вины	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Напряженность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Манерность и позирование	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Депрессия	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Моторная заторможенность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P8 Малоконтактность (отказ от сотрудничества, малообщительность)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P9 Необычное содержание мыслей	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P10 Дезориентированность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P11 Нарушение внимания	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P12 Снижение критичности к своему состоянию	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P13 Расстройство воли	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P14 Ослабление контроля импульсивности(агрессивность)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P15 . Загруженность психическими переживаниями	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P16 Активная социальная устранимость	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Общий балл по общей психопатологии _____

Общая сумма баллов по всей шкале _____

Факторы Мардера [Marder et al., 1997]

Фактор	Входящие в состав пункты шкалы PANSS
Продуктивные симптомы	1 (бред), 3 (галлюцинации), 5 (идеи величия), 6 (подозрительность/идеи преследования), 23 (необычное содержание мыслей)
Негативные симптомы	8 (притупленный аффект), 9 (эмоциональная отгороженность), 10 (трудности в общении), 11 (пассивная/апатическая социальная отгороженность), 13 (нарушение спонтанности и плавности речи), 21 (моторная заторможенность), 30 (активная социальная устраненность)
Симптомы дезорганизации	2 (дезорганизация мышления), 12 (нарушение абстрактного мышления), 14 (стереотипное мышление), 24 (дезориентированность), 25 (нарушение внимания), 29 (загруженность аутистическими переживаниями)
Симптомы возбуждения	4 (возбуждение), 7 (враждебность), 15 (соматическая озабоченность), 22 (малоконтактность), 28 (ослабление контроля импульсивности)
Тревога и депрессия	16 (тревога), 17 (чувство вины), 18 (напряженность), 19 (манерность и позирование), 20 (депрессия), 26 (снижение критичности к своему состоянию)

[illegible]

CGI-S (Haro J.M., 2003)

Шкала оценки тяжести заболевания

Учитывая собственный клинический опыт, определить выраженность симптомов у пациента на прошлой неделе (по сравнению с другими пациентами, имеющими тот же диагноз)?

1. Норма, не болен (отсутствие симптомов, нет заболевания)
2. Пограничное состояние (минимальные симптомы, сохранение способности к эффективной деятельности)
3. Легкое заболевание (слабая выраженность симптомов, субъективное недомогание, незначительное нарушение или сохранение функций)
4. Средняя тяжесть заболевания (некоторые симптомы выражены, умеренное нарушений функций)
5. Выраженное заболевание (явные симптомы, очень значительные функциональные нарушения)
6. Тяжелое заболевание (очень заметные симптомы, неспособность выполнять функции в большинстве сфер деятельности)
7. Относится к пациентам с наивысшей тяжестью заболевания (крайне выраженные симптомы, полная нетрудоспособность, необходимость в постороннем уходе)

GAF (DSM-IV, 1994)

100-80: нет снижения, высокий уровень функционирования; работает с полным напряжением и выполняет все, что ожидается, поддерживает отличные отношения по работе, эффективно продвигается в своей карьере.

80-60: нет снижения, удовлетворительный уровень функционирования; работает на удовлетворительном уровне, хорошие отношения по работе, удовлетворительное продвижение в карьере.

60-40: незначительное снижение, легкие затруднения в функционировании; легкие затруднения в работе, учебе или домашнем хозяйстве, некоторые трудности в отношениях по работе, некоторые трудности в продвижении, есть прогулы на работе или в школе.

40-20: умеренное снижение, значительные затруднения в функционировании: значительные трудности в работе, учебе или домашнем хозяйстве, значительные трудности в отношениях, отсутствие продвижения, частые прогулы или постоянные опоздания или пренебрежение домашними обязанностями.

20-0: сильное снижение, практическая невозможность функционирования; практическая невозможность выполнять работу, учиться или заниматься домашним хозяйством, очень частые прогулы или полное пренебрежение домашним хозяйством.

Итоговый балл _____

Шкала автономии (Морозова М.А., 2015)

	Название пункта	1 плохо	2 удовл.	3 хорошо	4 отлично
1.	«Активность».				
2.	«Интенциональное поведение (целенаправленность)».				
3.	«Социальные контакты»				
4.	«Содержание беседы с врачом (медицинская конвенциональность)».				
5.	«Автономия».				

BACS (Keefe R.S., 2008)

Название теста.	Результат
Вербальная память	
Последовательность цифр	
Моторная ловкость	
«Шифровка»	
Плавность речи	
«Лондонская башня»	
BACS сумма	

PSP (Morosini P.L., 2000)

Оцените, пожалуйста, больного в соответствии с уровнем нарушения функционирования, наблюдавшимся у него/нее **за последние 7 дней**. В этой шкале оцениваются нарушения в 4 –х основных областях функционирования:

	Отсутствует	Слабое	Заметное	Значительное	Сильное	Очень сильное
a) социально полезная деятельность; включая работу и учебу	[]	[]	[]	[]	[]	[]
b) отношения с близкими и прочие социальные отношения	[]	[]	[]	[]	[]	[]
c) самообслуживание	[]	[]	[]	[]	[]	[]
d) беспокоящее и агрессивное поведение	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Степени выраженности для областей а-с

- (i) Отсутствует
- (ii) Слабо выражено: об этом известно только очень близким людям
- (iii) Заметно выражено: затруднения очевидны любому человеку из окружения больного, но не оказывают существенного негативного влияния на способность больного выполнять свои функции в этой области, учитывая социо-культурный статус больного, его возраст, пол и уровень образования
- (iv) Значительно выражено: затруднения сильно препятствуют выполнению функций в данной области; тем не менее, больной все еще способен функционировать без профессиональной или социальной помощи, хотя бы даже не всегда адекватно и/или эпизодически; при посторонней помощи он/она способен достичь предыдущего уровня функционирования
- (v) Сильно выражено: имеющиеся затруднения делают невозможным функционирование в этой области без профессиональной помощи, или ведут к деструктивному поведению, но тем не менее, опасность для жизни отсутствует
- (vi) Очень сильно выражено: нарушения и затруднения настолько выражены, что жизнь больного находится в опасности

Степени выраженности для области d

- (i) Отсутствует
- (ii) Слабо выражено: держится грубовато, замкнуто или постоянно жалуется
- (iii) Заметно выражено: например, говорит слишком громко или разговаривает с другими слишком фамильярно или принимает пищу социально неприемлемым образом
- (iv) Значительно выражено: публично оскорбляет других, ломает или портит вещи, поведение часто социально неприемлемо, но не опасно (например, публично оголяется или мочится)
- (v) Сильно выражено: частые вербальные угрозы или частое физическое насилие, без намерения или возможности нанести серьезный физический ущерб.
- (vi) Очень сильно выражено: определяется как частые агрессивные поступки с целью нанести серьезный физический ущерб, или как поступки, которые с большой вероятностью могут привести к серьезному физическому ущербу.

Инструкция по выставлению заключительного балла PSP

71-100	Баллы этого диапазона соответствуют только слабо выраженным затруднениям
31-70	Баллы этого диапазона соответствуют разным степеням ограниченного функционирования
1-30	Баллы этого диапазона соответствуют крайне выраженному ухудшению функционирования, при котором больной нуждается в активной поддержке или в надзоре.

Более подробные инструкции по выставлению баллов приведены в кратком описании шкалы PSP.

100-91	Полноценное функционирование во всех четырех основных областях. Положительные качества больного высоко оцениваются окружающими, он успешно справляется с повседневными проблемами, его интересы и деятельность разнообразны
90-81	Хороший уровень функционирования во всех четырех основных областях, наличие лишь таких проблем или затруднений, с которыми сталкиваются все люди
80-71	Небольшие затруднения в одной или более областях a-c
70-61	Заметные, но не достигающие значительного уровня затруднения в одной или более областях a-c или небольшие проблемы в области d
60-51	Значительные затруднения в одной из областей a-c или заметные проблемы в области d
50-41	Значительные затруднения в двух или более чем в двух областях a-c , или сильно выраженные затруднения в одной из областей a-c , сопровождающиеся или не сопровождающиеся заметными проблемами в области d
40-31	Сильно выраженные затруднения в одной и значительные затруднения, по крайней мере, в одной из областей a-c , или значительные проблемы в области d
30-21	Сильно выраженные затруднения в двух областях a-c или сильно выраженные проблемы в области d , сопровождающиеся или не сопровождающиеся нарушениями в областях a-c
20-11	Сильно выраженные нарушения во всех областях a-d или очень сильно выраженные проблемы в области d , сопровождающиеся или не сопровождающиеся нарушениями в основных областях a-c . Если больной реагирует на внешние стимулы, он попадает в интервал 20-16 баллов; если нет, то – в интервал 15-11 баллов.
10-1	Аспонтанность в сочетании с грубейшими нарушениями поведения без опасности для жизни больного (баллы 6-10) или с опасностью для жизни больного, например, угроза гибели вследствие голодания, обезвоживания, инфекций, неспособности оценить опасную ситуацию (баллы 5-1).

PANSS [Kay, S.R., 1987] Дата визита 2 _____

Позитивная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
P1 Бред	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 . Расстройства мышления	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Галлюцинаторное поведение	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Возбуждение	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Идеи величия	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Подозрительность/идеи преследования	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Враждебность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Общий балл

Негативная субшкала	1	2	3	4	5	6	7
H1 Притупленный аффект	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H2 Эмоциональная отгорожен.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H3 Трудности в общении (малоконтактность, некоммуникабельность)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H4 Пассивно-апатическая социальная отгороженность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H5 Нарушения абстрактного мышления	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H6 Нарушение спонтанности и плавности речи.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
H7 Стереотипное мышление.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Общий балл

Общая психопатология	1	2	3	4	5	6	7
P1 Сомат. озабоченность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Тревога	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Чувство вины	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Напряженность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Манерность и позирование	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Депрессия	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Моторная заторможенность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P8 Малоконтактность (отказ от сотрудничества, малообщительность)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P9 Необычное содержание мыслей	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P10 Дезориентированность	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P11 Нарушение внимания	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P12 Снижение критичности к своему состоянию	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P13 Расстройство воли	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P14 Ослабление контроля импульсивности(агрессивность)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P15 . Загруженность психическими переживаниями	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P16 Активная социальная устранимость	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Общий балл по общей психопатологии _____

Общая сумма баллов по всей шкале _____

Приложение 2.

Наблюдение №1. Галлюцинаторный вариант ремиссии с резидуальной психотической симптоматикой.

Больной Б., мужчина, 1968 г.р. Возраст на момент наблюдения 41 год.

Наблюдается амбулаторно в клинике ФГБНУ НЦПЗ с 2005 года.

Анамнез (со слов больного, матери больного и данной медицинской документации).

Наследственность манифестными психозами не отягощена.

Линия матери:

Бабка – проживала в селе, работала в колхозе дояркой, при этом вела домашнее хозяйство. По характеру была общительной, активной, трудолюбивой, обладала хорошим чувством юмора. Умерла в возрасте 72 лет от сердечного заболевания.

Дед – участник ВОВ, после войны женился, работал в колхозе трактористом. По характеру был тревожным, мнительным, с чрезмерным вниманием относился к своему здоровью; не пил и не курил. Много времени проводил с детьми, старался привить им понятие здорового образа жизни. Умер в возрасте 70 лет от сердечно-сосудистого заболевания.

Мать – 70 лет, до выхода на пенсию работала учителем младших классов, по характеру, мнительная, тревожная, заботливая, строго придерживалась здорового образа жизни, прививала понятие здорового образа жизни своим детям. Умела ладить с детьми, редко повышала голос. Среди учеников школы пользовалась уважением, некоторые из них до сих пор поддерживают с ней отношения.

Линия отца:

Бабка – умерла в возрасте 55 лет от онкологического заболевания (рак молочной железы), известно, что работала швеёй на фабрике, по характеру была малообщительной, эмоциональной, «с тяжелым характером».

Дед – информации нет

Отец – 73 года, имеет высшее техническое образование, до выхода на пенсию работал инженером на заводе. По характеру спокойный, уравновешенный, рассудительный. Любит читать, имеет дома большую библиотеку, эрудирован в различных областях.

Сестра – старше больного на 3 года. Замужем, воспитывает сына и дочь. По характеру активная, предприимчивая. Работает бухгалтером в одном из крупных предприятий.

Пациент родился от второй нормально протекавшей беременности и родов, младшим из двух детей в семье. До 8 месяцев вскармливался грудным молоком. Раннее развитие соответствовало возрастным нормам, перенес ряд детских инфекций без осложнений. Посещал детский сад, с легкостью адаптировался в детском коллективе. В группе сверстников старался доминировать, было значимо быть лучше других. Играя с детьми, с удовольствием хвастался своими игрушками и мог заплакать, если его вещи оказывались очевидно хуже, чем у других. Будучи кем-то обиженным, подолгу не мог простить обидчика, не разговаривал с ним, не принимал подарков, которые дарили в знак примирения. Одновременно с этим сам не любил извиняться, считал это унижением для себя. Отношения в семье были спокойными, родители физически не наказывали детей, старались обсуждать проблемы, действовать убеждением. В школе пошел 7 лет, учился хорошо, был «любимчиком» преподавателей по многим предметам. С легкостью давались как гуманитарные, так и точные науки. Оставался активным, подвижным, предприимчивым, легко овладевал разнообразными навыками (рыбалка, столярное дело и др.). Легко сходилась со сверстниками, имел много друзей, по-прежнему был очень чувствителен к вниманию других. Во дворе был «заводилой» - мог собрать компанию детей и увести их в лес на весь день. Любил походы, в том числе «одиочные путешествия», когда в десятилетнем возрасте мог самостоятельно и надолго уйти в лес за грибами, хорошо ориентировался на местности. В старших классах школы с легкостью заводил романтические отношения с девушками, было значимо ухаживать за наиболее популярной среди других мальчиков девочкой. Имели место единичные эпизоды курения марихуаны «за компанию, чтобы не выделяться»: во время опьянения испытывал неприятное ощущение отстраненности, которое казалось незнакомым, пугающим. После окончания 10ти классов школы предпринял попытку поступления в МИФИ, однако, недобрав один балл, не смог поступить. Устроился работать помощником токаря на один из заводов, параллельно самостоятельно готовился к поступлению. В возрасте 18 лет поступил в МИФИ. В студенческом коллективе адаптировался легко, был старостой группы. После окончания 2го курса был призван в армию, прослужил два года. Во время службы умел постоять за себя перед старослужащими, в дальнейшем гордился этим фактом. По возвращению из армии вернулся к обучению в институте. Обучение стало даваться сложнее по сравнению с первыми курсами, пропал былой интерес, приходилось больше времени уделять освоению материала. Стал пропускать занятия, появились

задолженности, в связи с чем был вынужден оформить академический отпуск; в дальнейшем перевелся на вечернюю форму обучения, параллельно работал на заводе токарем. В возрасте 23 лет (1991 год) познакомился с будущей женой, в 24 года оформил супружеские отношения. От брака есть дочь, 1993 года рождения. По инициативе супруги стал ходить в церковь, иногда соблюдал посты, однако в то время религиозным человеком себя не считал, в большей степени идя на поводу у супруги. После окончания института спустя (28 лет) продолжил работать на заводе, был переведен на должность старшего мастера. С 1999 года совместно с друзьями организовали фирму по оценке недвижимости, в которой работает по настоящее время.

Манифестация заболевания. Впервые изменение психического состояния было отмечено, когда больному было 34 года (весна 2002 год), когда узнал о наличии эндокринологического заболевания у матери (сахарный диабет), манифестировавший диабетической комой. Был очень встревожен, искал способы ее исцеления. Познакомился с «целителем», которому всецело доверился, считая его способным помочь в выздоровлении матери, а также помочь в бизнесе. Стал читать оккультную литературу, занимался различными мистическими практиками под руководством «целителя». Находился в полном подчинении этого человека. Нарастало напряжение, тревога, чувство, что что-то должно произойти. В декабре того же года во время прогулки в сумерках по улице «увидел» беса в виде темного силуэта с яркими глазами, ощутил, как бес «продавливает» мысль «иди и убивай» и указывает на проходящего мимо человека. Испугавшись увиденного побежал домой, где закрылся в своей комнате, совершал разного рода обряды. «Осознал» свою греховность, пошел в церковь и в течение двух дней практически не выходил оттуда, очень мало ел, много молился, за неделю похудел на несколько килограмм. Вернувшись домой, вновь закрылся у себя в комнате, непрерывно читал молитвы, резко ограничил себя в еде, считая, что таким образом «совершает подвиг», «искупает вину». Еще больше похудел. Стал слышать «голос» Бога, который сменялся голосом дьявола; «голоса» спорили между собой, то защищая, то обвиняя больного. Со слов пациента, «казалось, что я умер, всё вокруг – это другой мир, в котором никого, кроме меня, нет». В такие моменты практически не реагировал на окружающее, отказывался от еды, наблюдались элементы негативизма. Был консультирован психиатром, госпитализирован в психиатрическую клинику. В клинике находился на лечении в течение 4х месяцев, так как психотическая симптоматика редуцировалась медленно. Получал лечение большими дозами различных антипсихотических препаратов (галоперидол до 30 мг/сут, клоzapин до 300 мг/сут), улучшение отмечалось в ответ на назначение тиопроперазина до 40 мг/сут, когда стал самостоятельно есть, реагировать на

происходящее. Появилась частичная критика к заболеванию, считал перенесенный приступ проявлением болезни. После выписки из стационара принимал прописанную в стационаре поддерживающую терапию тиопроперазином (20 мг в сутки). В 2006 году обратился в лабораторию психофармакологии с запросом на коррекцию поддерживающей терапии. Был переведен на терапию оланзапином в дозе 10 мг. Сохранялась повышенная заинтересованность в вопросах религии, воцерковился, стал тщательно соблюдать религиозные обряды, регулярно посещать церковь. Свои отпуска проводит в паломнических поездках в различных монастырях, где с удовольствием подключается к работе по уходу за территорией. Охладел в отношениях с супругой, по инициативе с которой в 2004 году был оформлен развод, однако продолжает поддерживать с ней отношения по настоящее время, помогать дочери. В дальнейшем не женился, поддерживает отношения с женщиной, также религиозной, которой называет «другом по вере», «сестрой». Восстановился на работе, где постепенно адаптировался, к настоящему времени является руководителем небольшого подразделения, со своими обязанностями справляется. После перенесенного приступа сохранялись редкие обманы восприятия в виде окликов на улице, звонков в дверь, телефонных звонков. Такие явления воспринимались пациентом как реальные, заставляя его оглянуться/подойти к двери/взять трубку. Воспринимал их как болезненные проявления, опасался повторения приступа. В течение 4 лет стабильного состояния регулярно наблюдался психиатрами, с одной стороны доверял им, но с другой – опасался любых новых назначений, с осторожностью относится к изменениям в терапии. С июня 2014 года включен в исследование по теме диссертации.

Психический статус на 22 июня 2014 года (45 год), ремиссия 9 лет. Выглядит соответственно возрасту. Астенического телосложения. Одет соответственно сезону, аккуратен, ухожен. Охотно вступает в беседу, продуктивному контакту доступен. Ориентирован в месте и времени. Подчеркнуто вежлив, даже учтив. На вопросы отвечает подробно, в плане заданного вопроса, демонстрирует хороший словарный запас. Темп речи несколько замедлен; об интересующих врача событиях рассказывает обстоятельно, полно. С удовольствием рассуждает на религиозные темы, рассказывает о своих поездках в монастыри, общении с духовником. Считает, что вера в Бога во многом помогает ему, дает силы не падать духом, смиряться с существующими проблемами со здоровьем. Жалуется, что периодически, чаще в просоночном состоянии, слышит единичные звонки в дверь, телефонные звонки, которые кажутся пациенту реальными. Как правило, подходит к телефону или к двери, что бы убедиться в отсутствии пропущенного телефонного звонка или стоящего на лестничной клетке человека. Редко, с периодичностью один-два раза в

месяц на улице, слышит, будто кто-то окликает его по имени, оборачивается. Считает данные явления болезненными, следит за их интенсивностью, полагает, что эти явления могут быть знаками возможного ухудшения состояния, развития приступа. Аккуратен в приеме поддерживающей терапии, не допускает ее пропусков, соблюдает график посещения врача. Суицидальных мыслей не выявляется.

Анализ наблюдения. В семейном анамнезе психических расстройств не выявляется. Раннее психофизическое развитие в соответствии с возрастными нормативами. Психомоторное развитие на протяжении всего периода созревания личности происходит без особенностей, однако всё более проявляются нарциссические черты. Социальная адаптация больного сохраняется на достаточно высоком уровне вплоть до манифестации заболевания. Продромальные проявления отчетливо не выявляются, однако, сложности, возникшие в процессе обучения больного в ВУЗе (длительность обучения 10 лет, низкая успеваемость на последних курсах) с осторожностью можно расценить как проявление когнитивной дисфункции легкой степени, так как в школьном периоде обучение давалось легко. Манифестный приступ характеризуется острым началом и связью с психотравмирующей ситуацией (болезнь матери). Первый план клинической картины занимает острый чувственный бред на фоне психотического аффекта с онейроидными включениями на высоте приступа. Выход из манифестного эпизода постепенный на фоне массивной антипсихотической терапии (с применением больших доз высокопотентных антипсихотиков). Уже в процессе становления ремиссии наблюдается быстрая профессиональная реадaptация больного, когнитивное функционирование возвращается к доманифестному уровню. При этом обнаруживается резкое изменение жизненных установок в виде не свойственной ранее религиозности, пересмотра жизненных целей, этических, моральных и семейных ценностей («жертвенность», аскетизм, скрупулезное следование церковным правилам). В дальнейшем в ремиссии обнаруживается устойчивое изменение образа жизни, которое сопровождалось снижением интереса к профессиональному и социальному росту. Статус больного определяется элементарными галлюцинаторными расстройствами в виде слуховых галлюцинаций, а также тревогой о возможном ухудшении состояния. Галлюцинаторные расстройства остаются изолированными, воспринимаются пациентом как проявление болезни, требующее лечения. Расстройств мышления не выявляется, когнитивное функционирование остается высоким. Эмоциональные реакции несколько однообразны и сглажены и становятся более выраженными при разговоре на религиозные темы. Эмоциональные привязанности отличаются своеобразием, круг лиц, к которым привязан пациент, узок. Профессиональная адаптация с течением болезни сохраняется на

достаточно высокого уровня, однако интерес к росту отсутствует, в противоположность этому отмечается нарастание интереса к иной, не свойственной ему ранее, сфере жизни - религии, которая становится единственным реальным интересом пациента и определяет его жизненный уклад. Иными словами обнаруживается личностный сдвиг по типу «новой жизни».

Диагноз: шизофрения приступообразно-прогредиентная, состояние медикаментозной ремиссии с резидуальными психотическими нарушениями в виде элементарных слуховых обманов восприятия с незначительными негативными нарушениями, с умеренными изменениями личности по шизофреническому типу (нарастание шизоидии).

Наблюдение №2. Бредовой вариант ремиссии с резидуальной психотической симптоматикой.

Больная Г., женщина, 1984 г.р. Возраст на момент наблюдения 30 лет.

Наблюдается амбулаторно в клинике ФГБНУ НЦПЗ с 2005 года.

Анамнез (со слов больной, матери больной и данных медицинской документации).

Наследственность манифестными психозами неотягощена.

Линия матери:

Бабка – участник ВОВ, была войсковым поваром. После войны работала обходчиком железнодорожных путей. По характеру была доброй, тревожной, слезливой. Умерла в возрасте 78 лет от соматического заболевания.

Дед – участник ВОВ, после войны работал в селе участковым. По характеру был покладистым, отзывчивым, хозяйственным. Умер в возрасте 70 лет от сердечно-сосудистого заболевания.

Мать – 60 лет, по образованию строитель, в начале трудовой деятельности работала маляром, с 1994 года по настоящее время – уборщицей в одном из министерств. По характеру тревожная, мнительная, нерешительная. Отличается непрактичностью: потеряла наследство, после смерти мужа не переоформив на себя гараж и машину, а также утратив права на большой дом, доставшимся ей после смерти родителей.

Линия отца:

Бабка – проживала в сельской местности, работала разнорабочей в колхозе, вела домашнее хозяйство. По характеру была злопамятной, неулыбчивой, склонной к дисфорическим реакциям. Детей и внуков воспитывала в строгости, физически их

наказывала. Умерла в возрасте 82 лет от осложнений, последовавших после перелома шейки бедра.

Дед – информации о характере нет, умер в относительно молодом возрасте от онкологического заболевания.

Отец – имел высшее образование (закончил институт им. Плеханова), после работал инженером на овощной базе, был хорошим работником, была возможность служебного роста, но отказывался от продвижения по службе, так как опасался не справиться со сложными ситуациями. «По знакомству» устроился работать в одно из министерств строителем, неоднократно ездил в составе технической группы в командировки в разные страны. По характеру был покладистым, отзывчивым, добрым. Последние годы злоупотреблял алкоголем; быстро пьянел, засыпал. Умер, будучи в командировке от панкреонекроза.

Пациентка единственный ребенок в семье. Беременность матери сопровождалась анемией, несколько раз «лежала на сохранении». Роды в срок. В младенчестве плохо ела, медленно набирала вес, плохо спала. Фразовая речь появилась к двум годам. Первые 3 года спала в комнате с родителями, в дальнейшем, когда появилась отдельная комната, боялась там спать, видела угрожающие образы в плохо освещенных предметах, могла прийти ночью в комнату родителей; лучше засыпала с ночником. Детские дошкольные учреждения посещала мало, так как часто болела простудными заболеваниями, отитами. По характеру росла избирательно общительной, ведомой, в детских компаниях старалась держаться на втором плане. Воспитывалась матерью, в школу пошла подготовленной, умела читать и считать. В школе с 7 лет. Первое время боялась ходить на занятия, чувствовала себя дискомфортно в присутствии большого количества детей. Родители были вынуждены ежедневно уговаривать больную идти в школу. В течение первой четверти практически ни с кем не общалась. В дальнейшем адаптировалась, предпочитала общаться с мальчиками, в компании с которыми принимала участие в подвижных мальчишеских играх, при этом оставалась подчиняемой, ведомой. В школе отличалась хорошими способностями, быстро овладела навыками письма, была пунктуальна, усидчива, училась на «отлично». Особенно хорошо давались точные науки. После 4го класса, в возрасте 10 лет в связи с командировкой отца вместе с родителями уехала в другую страну, где проживала в течение 3х лет, посещала школу при посольстве. В детском коллективе адаптировалась хорошо, быстро догнала класс по английскому языку, который там преподавали с первого класса. В группе посольских детей нередко путешествовала по другим городам, легко переносила разлуку с родителями. Отношения в семье, не смотря на частые алкоголизации отца, были хорошими, спокойными. По

возвращению в Россию (13 лет) вернулась в свою школу. Тяжело переживала контраст, в школе ни с кем не общалась, сверстники казались «глупыми и примитивными». Проживали в неблагополучном районе в доме без лифта, соседи этажом ниже занимались сбытом наркотических веществ, в подъезде имели место частые ссоры и драки. Плохо спала ночью, прислушивалась к происходящему, испытывала чувство уязвимости, боялась выходить в подъезд. Близких друзей не было, поддерживала формальные отношения с одной девочкой из класса, проживающей в ее дворе. Большую часть времени проводила дома, занималась уроками, помогала матери по хозяйству. Месячные с 14 лет, регулярные, сопровождались незначительными перепадами настроения. В это же время, на фоне месячных, во время занятия физкультурой случилось обморочное состояние, когда упала, ударившись подбородком. После этого ощутила «смещение челюсти», считала, что челюсть «неполноценно функционирует, «не так» смыкаются зубы». Стеснялась своего недостатка, о чем делилась с матерью; такое состояние сохранялось в течение нескольких месяцев. По совету родителей, замечавших ее трудности в обычной школе, перешла в школу с углубленным изучением английского языка. В новом коллективе почувствовала себя «в своей среде», появились новые знакомые, которые казались близкими по интересам и интеллектуальному развитию, охотно поддерживала инициативу одноклассников, оставалась ведомой. В равной степени общалась и с мальчиками и с девочками, романтических отношений не было. Дома по-прежнему была послушной, мать оставалась большим авторитетом. Школу закончила с золотой медалью в 2001 году (17 лет). По окончании школы не имела четких представлений о будущей профессии, «за компанию» с подругой сдала документы и успешно поступила в ведущий московский технический вуз. В группе, где учились преимущественно юноши, адаптировалась относительно легко, хотелось выделяться на их фоне хорошими успехами в учебе. Училась на «отлично». В компаниях принимала участие охотно, но близких дружеских отношений ни с кем не складывалось. В 2003 году (19 лет) появилась мысль, что она излишне полная, стала придерживаться строгой диеты, неоднократно взвешивалась, часто смотрелась в зеркало, подмечала свои недостатки. Настроение стало неустойчивым, могла легко заплакать без видимой причины, чувствовала себя никчемной, никому не нужной. Осенью 2004 года (20 лет) обратила внимание на юношу со своего потока, стала переписываться с ним чаще, чем с другими. Его повседневные короткие сообщения воспринимала как знаки внимания, влюбленности. Фантазировала о романтических отношениях с ним, в тайне считала себя с ним парой. При этом поведение молодого человека в реальной жизни оставалось нейтральным, что вызывало у больной недоумение, тревогу. Постепенно тревога нарастала.

Манифестация заболевания. Зимой 2004 - 2005 года стала жаловаться на давление, боль в области глаз, «сводило челюсть», постоянно анализировала отношения с молодым человеком. Появилось ощущение «неадекватности мышления», «каша в голове». В феврале 2005 года стала слышать чужие «говорящие мысли», чувствовала, что из тела (из груди) «поднимается кверху мелодия», часто смотрела в зеркало, видела, что у нее изменился цвет глаз. Окружающее казалось искусственно сделанным, как декорация. Чувствовала собственную измененность, мысли «шли слоями», ощущала их раздвоенность, отчуждение. Обратилась амбулаторно к психиатру, были назначены феназепам 1 мг в сутки, флювоксамин 50 мг в сутки, пирацетам 600 мг в сутки. На фоне терапии состояние продолжало ухудшаться: нарушился сон, усилилась тревожность. Стала слышать «голоса» незнакомых мужчин, которые давали ей приказы («иди пей чай»), управляли ее поступками, движениями тела. В связи с таким состоянием была осмотрена психиатром ПНД, по результату осмотра была госпитализирована в клинику НЦПЗ РАМН в июне 2005 года, где находилась на лечение в течение 5ти месяцев. В отделении возникла мысль, что госпитализация является частью ее обследования в рамках эксперимента. Полагала, что НЦПЗ – это аналитический центр, снабженный современной техникой исследования психики и поведения людей, которая позволяет постоянно отслеживать поведение больных. Была уверена, что о ней все известно врачам и другому персоналу, что её переписка в телефоне и компьютере известна врачам. Во время госпитализации получала лечение оланзапин до 20 мг/сут. На лечении состояние постепенно улучшилось: поведение стало более упорядоченным. Исчезли «голоса», сохранялось ощущение наблюдения за ней с целью анализировать ее состояние, помогать ей в жизни. Оставалось тягостное ощущение измененности, «мысли текли не как у всех», было трудно читать, понимать смысл телепередач, особенно юмор. Понимала, что во фразе заложен переносный смысл только после обсуждения с собеседником, когда ей подробно объясняли значение метафор. Настроение оставалось сниженным. Тревожилась о будущем, казалось, что перспективы у нее нет. После выписки оформила академический отпуск. До начала занятий ничем не занималась. Чувствуя свою измененность, практически ни с кем не общалась, т.к. считала, что другие могут заметить ее заторможенность. Тщательно соблюдала режим терапии, регулярно посещала ПНД, принимала длительные курсы терапии (арипипразол 30 мг\сутки, рисперидон 4 мг\сутки, оланзапин 20 мг\сутки, зуклопентиксол 15 мг\сутки), но улучшения не отмечала. Скрупулезно анализировала минимальные изменения в своем психическом состоянии. С начала нового учебного года пыталась вернуться к обучению, однако не справлялась с заданиями, не усваивала новой информации, казалось, что не может сосредоточиться, при

этом хорошо помнила телефоны, адреса, имена врачей. Жаловалась, на то, что потеряла творческие способности. Считала, что окружающие замечают ее «инакость», заторможенность, вследствие чего прекратила общение со знакомыми, практически не выходила из дома. Таковым состояние оставалось в течение 9 лет, несмотря на терапию. В 2014 году была включена в исследование по теме диссертации.

Психический статус на 17 декабря 2014 года (30 лет), ремиссия 9 лет. Выглядит соответственно возрасту. Одета опрятно, аккуратно. Косметикой не пользуется. Мимика, жестикуляция не выражены; выглядит усталой, сонливой. Настроение снижено. Темп речи несколько замедлен. На вопросы отвечает в плане заданного, по существу, при этом обнаруживает бедный словарный запас, часто использует слова-вставки «это самое», «ну короче», затрудняется в подборе слов для описания своего состояния. Ответы требуют уточнения. Жалобы на тягостное ощущение измененного процесса мышления – «мысли текут не так», «не могу думать, как все». Считает, что окружающие могут замечать ее заторможенность, «неадекватность»; такими расстройствами объясняет отсутствие друзей, невозможность учебы и трудоустройства. Большую часть времени проводит дома, изредка занимается вязанием, выполняет работу по дому. Сообщает, что не может сама планировать свою жизнь, во многом полагается на мать (оплата счетов, составление списка покупок). В дальнейшем в беседе удастся узнать, что больная уверена в наличии наблюдения за ней со стороны врачей, психологов, среднего медперсонала НЦПЗ с целью помочь ей, поддержать ее в жизни. Предполагала, что врач, пришедший к ней на беседу с незначительным опозданием, пришел из «аналитического центра», где ему рассказали о ее жизни за последний период времени. Замечает, что в социальных сетях существуют отдельные люди, работающие в клинике, которые помогают ей, корректируют ее комментарии. Уверена, что о всей её переписке знает лечащий врач, считает это нормальной составляющей лечебного процесса. В беседе часто оправдывается за то, что не оправдывает надежд, что не трудоустраивается. Целью терапии считает улучшение когнитивных процессов, при этом очевидной когнитивной дисфункции не выявляется. Суицидальные мысли отрицает.

Анализ наблюдения. В наследственности есть накопление случаев личностной патологии (бабка по линии матери, мать), а также алкоголизации (отец). В раннем возрастном периоде отмечаются некоторые особенности: детские страхи, умеренно выраженное нарушение процесса социализации, снижение иммунитета. Своеобразие стиля общения сохраняется и в школьном возрасте (в начальной школе – предпочтение мальчишеской среды, в средних классах – изоляция от сверстников по собственной инициативе). В пубертатном периоде отмечаются признаки предметсруального

напряжения в виде эмоциональной лабильности, а также эпизодом дисморфобических переживаний. Пубертатный криз протекает сглажено. Начиная с детского возраста, обращает на себя внимание сочетание хорошего интеллектуального развития и отставания в развитии эмоциональной сферы и инфантильности в социальных отношениях. Продромальный период характеризуется депрессивными расстройствами с дисморфобическими идеями и идеями малоценности. Манифестный психоз развивается с быстрой сменой и нарастанием тяжести симптоматики: начинается с дезорганизации мышления и сенестестезий, через короткое время эта симптоматика сменяется галлюцинаторно-бредовыми расстройствами (слуховые псевдогаллюцинации, зрительные галлюцинации, острый чувственный бред), затем присоединяется бред воздействия (синдром Кандинского-Клерамбо). На фоне терапии психотические симптомы редуцируются неравномерно: быстро исчезает галлюцинаторная симптоматика, бредовые же расстройства редуцируются медленно и частично. Часть бредовой симптоматики сохраняется, но уже не вызывает эмоциональной реакции и не влияет на поведение больной. Как в период становления ремиссии, так и в дальнейшем эти бредовые идеи особого (положительного) отношения и внимания к ней не меняются ни по выраженности, ни по содержанию, не идентифицируются больной как болезненные. Наряду с этим в уже в период становления ремиссии обнаруживаются признаки аллопсихической деперсонализации, проявляющей себя выраженным переживанием собственной измененности, особенно в отношении процессов мышления. Статус больной определяется двумя рядами расстройств: резидуальным бредом отношения (инвертированного по содержанию), который не влияет на поведение больной и не расценивается больной как болезненный признак, а также аллопсихической деперсонализацией в виде обеднения мыслительных процессов и снижения творческого потенциала, которая расценивается больной как единственное проявление болезни, ограничивающее ее социальное функционирование и требующее лечения. С этим расстройством тесно связаны депрессивные переживания и идеи малоценности. Клинически расстройства мышления выражены незначительно и проявляют себя обеднением словарного запаса. Отмечается умеренное сужение эмоционального репертуара и значительное стремление к социальной изоляции. Социальная адаптация фактически низкая, хотя инвалидности у больной нет.

Диагноз: шизофрения приступообразно-прогредиентная, состояние лекарственной ремиссии с резидуальными психотическими расстройствами в виде бредовых нарушений на фоне умеренно выраженных изменений личности по шизофреническому типу (нарастание шизотипальных черт).

Наблюдение №3. Галлюцинаторно-параноидный вариант ремиссии с резидуальной психотической симптоматикой.

Больной Х., 1976 г.р. Возраст на момент наблюдения 39 лет.

Наблюдается амбулаторно в клинике ФГБНУ НЦПЗ с 2005 года.

Анамнез: (со слов больного, матери больного и данной медицинской документации).

Линия матери:

Прадед – покончил жизнь самоубийством после пожара (сгорел недавно построенный дом).

Бабка – умерла в возрасте 72 лет от сердечного заболевания. Вела домашнее хозяйство, занималась воспитанием пятерых детей. По характеру была властной, упрямой, склонной к дисфорическим реакциям.

Дед – умер в возрасте 76 лет. Участник ВОВ, дослужился до звания капитана. Работал администратором на «Мосфильме». Воспитанию детей практически не уделял внимания. По характеру был спокойный, покладистый, рассудительный, медлительный.

Тетка – умерла в возрасте 48 лет от заболевания печени, систематически не работала, замужем не была, страдала алкоголизмом. После смерти осталась дочь, которая проживает с больным и его матерью по настоящее время.

Двое дядей страдали алкоголизмом, один из них на фоне семейной ссоры в состоянии алкогольного опьянения покончил жизнь самоубийством, второй умер от заболевания печени.

Мать – 67 лет на момент осмотра пациента. По характеру упрямая, стеничная, властная, склонна к бурным эмоциональным реакциям. В период расставания с отцом пациента, будучи беременной, предпринимала демонстративные суицидальные попытки, когда наносила неглубокие порезы в области локтевых сгибов. Затем на протяжении всей беременности сохранялись незначительные перепады настроения, отмечалась стойкая бессонница.

Линия отца:

Бабка, дед – данных нет.

Отец – известно, что умер в возрасте 60 лет от сердечно-сосудистого заболевания. По характеру был жесткий, прямолинейный, властный, интересовался политикой, называл себя «диссидентом». Не будучи в зарегистрирован браке с матерью больного, оставил ее после того, как узнал о ее беременности в ответ на отказ сделать аборт. В дальнейшем с сыном никогда не встречался. Известно, что последние годы жизни страдал перепадами настроения, «три года лежал в депрессии».

Пациент родился в Москве, единственный ребенок в семье, когда матери было 25 лет. Беременность и роды протекали нормально. Роды в срок, быстрые, в течение непродолжительного времени у ребенка наблюдался гипертонус нижних и верхних конечностей. По характеру рос тихим, замкнутым, ранимым. Детские дошкольные учреждения не посещал, воспитывался бабкой, для которой были характерны маломотивированные дисфорические реакции, по незначительным поводам могла накричать, наказать, оскорбить и унижить ребенка. Она уделяла внимание только самым элементарным потребностям (еда, одежда, безопасность) мальчика, но не занималась его развитием. Болел редко. Имел небольшой круг знакомых-соседей. К 7 годам был заметно крупнее сверстников, отличался моторной неловкостью. В школу пошел неподготовленным, не умел ни читать, ни считать, не умел завязывать шнурки, мог наизнанку надеть верхнюю одежду. Отношения с одноклассниками складывались сложно: с трудом находил общий язык, служил объектом насмешек по причине своей неуклюжести и излишнего веса, однако конфликтным не был, внешне не реагировал на обидные высказывания. Первые два года учился плохо, со слов пациента «наверстывал упущенное», в дальнейшем успеваемость улучшилась. Длительное время отставал в овладении навыками письма, не любил посещать уроки физкультуры, так как не мог справляться с заданиями из-за неуклюжести. С младших классов проявлял интерес к гуманитарным предметам, самостоятельно изучая их по учебникам старших классов, интересовался политическими событиями в мире. В средних классах знал биографии большинства политических деятелей, экономическое устройство разных стран, выписывал и читал газеты, разбирался в экономике. Рассказывает, как 1986 году (10 лет) с интересом смотрел трансляцию 27го Съезда ЦК КПСС, имел свою точку зрения, эмоционально высказывался по поводу ряда выступлений. После окончания 9 классов школы без какой-либо подготовки поступил в экономический лицей, сдав все на высшие баллы (экономику, историю). Продолжал занимать активную политическую позицию, ходил на митинги, принимал активное участие в августовском путче 1991 года, где был записан как член внешней обороны Белого Дома. При этом оставался малообщительным, самодостаточным, не разделял интересов сверстников. С девушками отношения не выстраивал, опасался их, но много фантазировал о возможных отношениях, воображая себя возлюбленным известных ведущих новостных передач. Впервые изменения психического состояния было отмечено, когда больному было 16 лет, когда стал жаловаться на бессонницу, физическую утомляемость, по причине чего самостоятельно обращался в ПНД по месту жительства, получал лечение ноотропами, антидепрессантами. Был обследован психологом военкомата и освобожден от службы в армии. Несмотря на

такое состояние, сохранялась хорошая успеваемость по гуманитарным предметам. Часто вступал с учителями в споры, считая, что они плохо разбираются в предмете, без учета ситуации высказывал альтернативные точки зрения; чрезмерно настойчиво, но аргументировано, отстаивал свою позицию. Так, на выпускном экзамене вступил в дискуссию с преподавателем, в результате чего был отправлен на пересдачу. После окончания лицея предполагал поступить в педагогический университет, но отказался от этой мысли из-за необходимости брать справку из ПНД, поэтому поступил в библиотечный техникум, где справка не требовалась. После окончания техникума предпринял безуспешную попытку поступить на исторический факультет МГУ (недобрал баллов). Трудоустраивался по специальности архивариуса, однако на работе не удерживался: его увольняли из-за особенностей характера - прямолинейности, неумения адаптироваться в коллективе. Увольнения воспринимал как несправедливость, не понимал причин, обижался. Появились перепады настроения, временами жаловался на апатию, безнадежность.

Манифест заболевания. В 19 лет стал замечать пристальное внимание людей к нему на улице, что сопровождалось тревогой, чувством дискомфорта. Появились трудности сосредоточения, стало трудно читать, усваивать новое, перестал за собой ухаживать. Активно боролся с данными ощущениями, совершал длительные прогулки в центр города. Ощущение напряжения нарастало, появилось чувство страха, казалось, что прохожие с пренебрежением отворачиваются от него, ухмыляются. Замечал, как окружающие переговариваются о нем за его спиной, обсуждают его. Считал, что причиной тому является воображаемый шрам на щеке, оставшийся, по мнению пациента, после небольшой царапины, полученный несколько лет назад во время конфликта со сверстником. Спустя 6 месяцев (20 лет) в связи с сохраняющимися жалобами обратился в ПНД по месту жительства, где получал лечение галоперидолом, кломипрамином с выраженными побочными эффектами в виде скованности, повышения массы тела. На фоне лечения состояние незначительно улучшилось, редуцировались идеи преследования. Оставался малообщительным, замкнутым. Переживал из-за лишнего веса, высокого роста и в целом внешнего вида, а также моторной неловкости. Не брился, стараясь таким образом скрыть воображаемый шрам, который, как считал, искажал его лицо, продолжал привлекать взгляды окружающих, обезображивал его. С противоположным полом не общался, пугало внимание со стороны девушек, считал себя недостойным их внимания. При этом не утратил желания продолжить образование и в 21 год поступил в историко-архивный университет. Учился хорошо, среди студентов отличался эрудицией, начитанностью. Несмотря на сохраняющееся ощущение шрама и подозрительности в

отношении окружающих («смотрят», «обсуждают внешность»), чувствовал себя хорошо. Очередное ухудшение состояния было отмечено спустя два года (23 года) на фоне самостоятельной отмены поддерживающей терапии. Стал больше фиксироваться на своем внешнем виде, вновь стал замечать, что студенты недоброжелательно, а иногда агрессивно обсуждают его. Во время одного из экзаменов заметил, что преподаватели переглядываются между собой, подают друг другу какие-то знаки, указывают на него. С трудом сдал экзамен, во время ответа пытался спорить с экзаменатором, высказывал убежденность в предвзятом к нему отношении. Продолжая замечать к себе внимание со стороны окружающих, стал делить людей на «хороших» и «плохих», различал их по «ауре», которую видел как особое свечение тела, различающееся по цвету и интенсивности. Стал замечать, что может воздействовать на людей со «слабой» аурой, при этом замечал на себе негативное воздействие от людей с «сильной» аурой. Во время просмотра информационных телепередач в словах Татьяны Митковой, одной из ведущих, замечал особые, адресованные ему, знаки внимания, стал ощущать с ней особую «энергетическую» связь. Слышал её голос внутри головы, мысленно общался с ней. Периодически испытывал ощущение «оргазма в голове», которое, как считал, вызывала эта женщина у него на расстоянии. Затем «голосов» стало больше, все они принадлежали знаменитым людям. Изменился в поведении, практически не выходил на улицу, не ходил на учебу, по причине чего был отчислен. Под воздействием одного из «голосов», убеждавшего больного, что мать мешает его духовному развитию, стал агрессивным по отношению к ней, предпринял попытку её отравления, когда подсыпал в еду истолченные таблетки галоперидола и клозапина. В связи с таким состоянием был впервые госпитализирован в психиатрическую больницу (24 года). На фоне длительного лечения (около 3х месяцев) отмечалась незначительная положительная динамика, появилась частичная критика, упорядочилось поведение, перестал замечать слежку со стороны окружающих. Одновременно с этим продолжал ощущать «энергетическую связь» с той же женщиной, которая иногда приводила к ощущению «оргазма в голове». После выписки из стационара продолжил прием поддерживающей терапии (трифлуперазин 15 мг/сут), самостоятельно контролировал прием терапии, регулярно посещал ПНД, была оформлена вторая группа инвалидности. Был склонен самостоятельно корректировать принимаемую терапию, изучал специальную литературу, в разное время к основной терапии добавлял транквилизаторы, антидепрессанты, ноотропы. Успешно закончил университет, устроился архивариусом в одну из научных библиотек, где с интересом занимался формированием каталогов, чтением книг библиотеки. В работе устраивало отсутствие необходимости частых контактов с людьми, формальность общения. В отношениях с коллегами оставался

прямолинейным, «говорил, что думаю», не умел строить доверительные отношения. Вел одинокий образ жизни, чем не тяготился. В свободное время активно интересовался политикой, философией, экономикой. Ходил на митинги. По-прежнему причиной многих своих неудач считал обезображенное шрамом лицо. Очередное ухудшение в возрасте 31 года (через 7 лет), на фоне самостоятельного внесения в терапию антидепрессанта (дулоксетин), когда вновь появились «голоса», которые принадлежали известным людям, политикам. Подмечал особый смысл в телепередачах, который, казалось, адресован к нему, отчетливо «слышал» голоса политиков в комнате. Самостоятельно обратился в ПНД по месту жительства, был госпитализирован в ПБ№14, где получал терапию галоперидол 15 мг/сут, хлорпромазин 100 мг/сут. Состояние быстро улучшилось, был выписан через 28 дней, продолжил прием галоперидола 10 мг/сутки. Восстановился на работе, постепенно вернулся к привычному для себя образу жизни. В течение последующих 3 лет сохранялись идеи отношения, по-прежнему отмечал пренебрежительное отношение к себе окружающих, обусловленное, по его мнению, дефектом его лица, сохранялись редкие обманы восприятия в виде «голосов» политиков, ведущих телевизионных передач, что не отражалось на поведении больного и было незаметно для родственников. Образ жизни больного и круг интересов оставались неизменными. Когда больной в очередной раз потерял работу по сокращению штатов, сразу принялся искать новую, ходил на собеседования, адаптировал свои запросы к возможностям работодателей. Не найдя работу по специальности, устроился на работу курьером, но продолжал искать работу по специальности, в том числе через агентства. Продолжал искать медицинской помощи с целью коррекции терапии «для устранения напряжения в присутствии других людей». Самостоятельно обратился в лабораторию психофармакологии НЦПЗ РАМН. Был включен в исследование по теме диссертации.

Психическое состояние на 12 апреля 2015 года (39 лет), ремиссия 8 лет. Выглядит соответственно возрасту. Высокого роста, повышенного питания. Ходит в развалку, походка замедленная, движения неловкие. Одет скромно, аккуратно, не по погоде легко. С охотой вступает в беседу; вежлив, учтив, соблюдает должное чувство дистанции. Ориентирован полностью. Темп речи несколько замедлен, модуляция не выражены, голос обычной громкости; изредка шумно вздыхает. Мимика и жестикуляция слабо выражены, соответствуют излагаемому. Ответы на вопросы в плане заданного, полные, по существу; обнаруживает богатый словарный запас. Настроение ровное, несколько сниженное. В беседе с удовольствием поддерживает разговор на не имеющие отношения к своей болезни темы; хорошо ориентирован о последних политических и других значимых событиях, на многие из них высказывает свою аргументированную

точку зрения. В беседе иногда извиняется за «неправильно сказанное», «наверное, я прошлый раз вас обидел – вы сегодня какой-то молчаливый?». Активно жалоб на психическое состояние не высказывает, при расспросе отмечает плохой сон, трудности в формировании новых связей с незнакомыми людьми. В настоящее время не работает, однако активно пытается трудоустроиться, рассылает резюме, ходит на собеседования. Причиной неудач считает свой внешний вид – «слишком большой, слишком неловкий», а так же шрам на левой щеке, делающий лицо ассиметричным (при осмотре данный шрам не обнаруживается). Считает данный дефект основной причиной, мешающей нормальной коммуникации, установлению дружеских контактов. Так же удается выяснить, что больной слышит женский голос внутри головы, который принадлежит известной телеведущей, комментирующего, восхваляющего характера; одновременно в этом голосом изредка, приблизительно раз в месяц, испытывает эротические переживания – «оргазм в голове», «мозговой оргазм». «Голос» не отражается на поведении больного, не реагирует на его появление, не прерывает его мыслительные процессы, «звучит где-то далеко», короткими фразами. Аппетит повышенный. Критика формальная, признает наличие болезненных явлений, однако ими не тяготится, не считает нужным что-либо предпринимать в настоящее время; просит о назначении лекарств «для настроения», «для сна», указывает желаемые препараты и дозы. Суицидальные мысли отрицает.

Анализ наблюдения. В семейном анамнезе отмечается накопление психических расстройств: хронический алкоголизм, расстройства личности, случаи самоповреждающего и суицидального поведения. Ранее развитие отмечено нетяжелой неврологической симптоматикой в виде билатерального гипертонуса в младенчестве. В дошкольном периоде выявляются признаки дизонтогенеза в виде задержки моторного развития, в частности, мелкой моторики, при соответствующем норме интеллектуальном развитии, а также педагогическая запущенность. В дальнейшем сохраняется значительное опережение интеллектуального развития при отставании развития моторных навыков. Моторные навыки остаются слабо развитыми на протяжении всей последующей жизни. Уже в раннем пубертатном периоде формируется аутистическая направленность мышления, когда интересы не соответствуют возрасту. Пубертатный криз протекает сглажено, в этот период обнаруживается выраженная склонность к аутистическому фантазированию. В это же время выявляются продромальные нарушения в виде физической истощаемости и перепадов настроения при сохранном уровне когнитивного функционирования. Эти симптомы дезадаптируют пациента, больной самостоятельно ищет помощи у психиатра. Это его первое обращение за психиатрической помощью. Манифестация заболевания приходится на поздний пубертатный период, характеризуется

постепенным началом, с поэтапным развитием симптоматики в течение полугода: вначале возникают признаки дезорганизации мышления, немотивированное психическое напряжение, сопровождающееся снижением активности. Затем присоединилась бредовая симптоматика в виде чувственного бреда. Несмотря на выраженность психопатологических расстройств на протяжении всего приступа социальная адаптация больного нарушается незначительно, состояние обходится амбулаторно. Первая ремиссия характеризуется еще большим заострением шизоидных личностных черт и резидуальной психотической симптоматикой в виде остаточного дисморфобического бреда и сензитивных идей отношения. Социальная адаптация не только возвращается к доманифестному уровню, но даже отмечается некоторый рост. Второй приступ характеризуется усложнением психопатологической картины: на фоне идей отношения возникает бред воздействия, физические автоматизмы, псевдогаллюцинаторная симптоматика (синдром Кандинского-Клерамбо). Критика к состоянию отсутствовала. Социальная адаптация резко снизилась. На фоне терапии редукция психотической симптоматики происходил медленно. В ходе второй ремиссии социальная адаптация быстро восстанавливается. Сохраняется прежняя резидуальная психотическая симптоматика. При этом наряду с прежними шизоидными чертами обнаруживаются некоторые новые особенности в личности больного – большая социальная активность. Третий приступ проявлял себя исключительно галлюцинаторной симптоматикой, частичная критика к болезненным проявлениям сохранялась на всем его протяжении, по длительности он значительно короче первых двух, быстро обходится на терапии. Статус больного определяется двумя рядами расстройств: бредовой симптоматикой в виде ипохондрического бреда, бреда воздействия и галлюцинаторной симптоматикой в виде зрительных галлюцинаций и слуховых псевдогаллюцинаций, которые в настоящее время не определяют повседневную жизнь больного. Очевидных нарушений мышления не выявляется, отмечается высокий уровень когнитивного функционирования. Эмоциональные реакции разнообразны только на некоторые события и узкие темы, интересующие пациента. В остальных ситуациях заметна бедность эмоционального репертуара. Отмечается отсутствие стремления к социальным контактам, интереса к переживаниям других людей. Учитывая данные анамнеза и статус больного, можно говорить о заострении присущих пациенту до болезни шизотипальных личностных черт.

Диагноз: шизофрения приступообразно-прогредиентная, состояние медикаментозной ремиссии с резидуальными психотическими нарушениями в виде галлюцинаторно-бредовых расстройств с умеренными изменениями личности по шизофреническому типу (нарастание шизотипальных черт).

Наблюдение №4. Псевдогаллюцинаторный вариант ремиссии с резидуальной психотической симптоматикой.

Больная П., 1971 г.р. Возраст на момент наблюдения 44 года.

Наблюдается амбулаторно в лаборатории психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ с 2014 года.

Анамнез (со слов больной, супруга и данной медицинской документации).

Линия матери:

Бабка – имела техническое образование, всю жизнь проработала на строительном предприятии технологом. Была человеком начитанным, эрудированным. Имела троих детей, стремилась дать им хорошее образование. В позднем возрасте развился сенильный психоз с идеями отношения, обкрадывания; умерла в возрасте 82 лет от соматического заболевания.

Дед – участник ВОВ, после войны работал бригадиром на стройке. Известно, что по характеру был спокойный, добродушный, трудолюбивый. Умер в возрасте 54 лет от сердечного заболевания, до рождения пациентки.

Мать – имела высшее образование, работала бухгалтером на одном из столичных предприятий. По характеру была требовательная, деспотичной. Опекая дочь, брала за нее инициативу в принятии важных решений. Умерла в возрасте 48 лет от сердечного заболевания.

Тетка – амбулаторно наблюдалась у психиатра с жалобами на депрессивные состояния.

Линия отца:

Бабка – работала разнорабочей на пищевом комбинате. После гибели мужа повторно вышла замуж. Злоупотребляла алкоголем. По характеру была тревожной, мнительной, подозрительной. Умерла в возрасте 70 лет от соматического заболевания.

Дед – погиб в возрасте 30 лет в результате несчастного случая на заводе, где работал слесарем, других данных нет.

Отец – умер в возрасте 64 лет (2010 год), в течение жизни неоднократно лечился в психиатрической больнице в связи с нелепым поведением, слышал «голоса».

Пациентка родилась и выросла в Москве, единственным ребенком в семье. В раннем развитии не отставала от сверстников. Перенесла ряд детских инфекций, без осложнений. С 2х лет посещала детские дошкольные учреждения, по характеру была спокойной, замкнутой, стеснительной; время предпочитала проводить в стороне от

шумных компаний, умела себя занять. В то же время не переносила одиночество, не могла оставаться дома одной; при такой необходимости родители отдавали ее соседям по подъезду. В школу пошла в 7 лет. Первые три класса, несмотря на то, что школа была очень близко от дома, ходила в сопровождении матери. Училась хорошо, при этом боялась выступать перед классом – в такие моменты потели руки, путалась в хорошо известном материале, не могла рассказать хорошо выученное стихотворение. По решению родителей поступила в музыкальную школу по классу фортепиано, где так же заметно волновалась на публичных выступлениях, начинала сбиваться, от чего еще больше волновалась. Росла «домашним ребенком» - на улицу выходила редко, имела несколько постоянных подруг, с которыми поддерживает отношения по настоящее время, которые приходили к ней в гости. Была послушной, выполняла все требования родителей. Их мнения никогда не оспаривала. Всегда выполняла домашние задания, не могла позволить себе пойти в школу не подготовленной. Мenses с 13 лет, в эти периоды становилась раздражительной, при этом в отношении с родителями оставалась покорной, легко подчиняемой, большую часть времени проводила дома или общалась с узким кругом подруг. Мальчиков сторонилась. Появились мысли о своей женской непривлекательности («слишком длинный нос»), временами казалось, что сверстники посмеиваются, глядя на ее нос. Настроение снизилось, было особенно плохим в утренние часы, появились сложности сосредоточения, снизилась успеваемость в школе, перестала посещать музыкальную школу. Таковым состояние оставалось в течение двух лет. По рекомендации знакомых несистематически принимала оксазепам (тазепам), с хорошим терапевтическим ответом в виде снижения раздражительности, уменьшения опасений. Окончила 10 классов, готовилась с репетиторами, поступила в ММА им. Сеченова, решив стать психиатром, «чтобы вылечить отца». Училась хорошо, но оставалась очень стеснительной, зависимой от мнения окружающих, было трудно сойтись с новыми людьми, однако была очень привязана к школьным подругам, слушала их советы. По-прежнему испытывала сильное напряжение при необходимости выступать перед аудиторией. В возрасте 20 лет (3 курс), в период наиболее сложной за все время обучения экзаменационной сессии отмечался период сниженного настроения, хуже воспринимать учебный материал, при напряжении мысли начинали путаться, появился страх сойти с ума. Самостоятельно обратилась к психиатру, был назначен этаперазин в дозе 16 мг/сутки. Состояние обошлось амбулаторно после успешной сдачи экзаменов. С этого времени и в течение последующих 6 лет самостоятельно принимала этаперазин в той же дозе. Окончила ВУЗ, поступила и закончила ординатуру в одном из научных учреждений психиатрического профиля, где и продолжила работать психиатром, состояние оставалось

ровным. С работой справлялась, занималась только экспертной работой, пользовалась уважением коллег. В 23 года познакомилась с мужчиной, пригласила его жить к себе. Перспектива оставить родительскую семью вызывала сильную тревогу. Не любила надолго разлучаться с матерью. Когда больной было 27 лет, мать умерла. В течение года отмечалось сниженное настроение, тоска с ощущением тяжести в груди, нарушения сна, подолгу не могла заснуть, просыпалась среди ночи, постоянно испытывала ощущение пустоты, «не могла ничего чувствовать, была «как робот»». При этом продолжала ходить на работу, с обязанностями справлялась, но с трудом. В это же время сожитель начал алкоголизироваться, искала, но не находила в нем поддержки, отношения в семье нарушились. Самостоятельно начала принимать этаперазин до 16 мг/сут, без значительного эффекта. В 2000 году (29 лет) решила начать «новую жизнь» и перешла из экспертной службы на клиническую работу в ПБ. С новой работой не справлялась, не могла сосредоточиться, терялась, когда нужно было квалифицировать статус больного, назначить терапию, считала, что причиной является отсутствие навыка курации психически больных, снизилось настроение. Отношения в коллективе не сложились, появились мысли, что к ней не только плохо относятся, но пытаются выжить с работы, организовали травлю, например прячут истории болезни. В семье по-прежнему не имела поддержки. С сожителем отношения испортились, общего языка не было. Самостоятельно уволилась и устроилась на работу по специальности в психосоматическое отделение одной из больниц, где также не справлялась с нагрузкой, испытывала сильную тревогу, напряжение, казалось, что на нее хотят завести уголовное дело, что изменяют ее назначения, вследствие чего больным, поступающим по ее дежурству, становится плохо. В это же время из-за постоянной алкоголизации мужа оставила его. Через три месяца (2001 год, больной 30 лет) вернулась на предыдущее место работы в психиатрическую больницу, но через год из-за мнительности, когда казалось, что коллеги подсиживают, вновь уволилась, перешла на работу врачом-психиатром в интернат для детей с умственной отсталостью. Там тоже казалось, что все что-то замышляют против нее, считала, что на ее место готовят замену, видела по мимике коллег, что они плохо к ней относятся, спустя год (2002 год, больной 31 год) уволилась.

Манифестация заболевания. Испытывая материальные затруднения, стала сдавать малознакомому мужчине одну из комнат в квартире, в которой проживала вместе с отцом. До лета 2003 года (32 года) принимала этаперазин, прием которого прекратила, т.к. «стала прибавлять в весе». Постепенно усилилась подозрительность, недоверие к людям, конфликтность. Осенью 2003 года (32 года) стала слышать «голос» квартиранта внутри головы, который то смешил ее, то угрожал убить ее, гипнотизировал, управлял ее

мыслями и поведением. Была растерянной, нарушился сон, вызывала милицию с просьбами оказать давление на квартиранта. Окружающее казалось подстроеным, разыгранным для нее. В связи с таким поведением была госпитализирована бригадой СМП в ПБ, где находилась в течение 5 месяцев, принимала галоперидол в дозе до 15 мг/сут. В отделении среди больных и персонала замечала двойников, «подставных», была выписана с незначительной положительной динамикой – упорядочилось поведение, снизилась тревожность, при этом сохранялись голоса комментирующего, императивного характера; по их «совету» могла принимать соннапакс от зубной боли, начать целовать кота, так как это приказывали «голоса». В связи с таким состоянием в конце 2003 года (32 года) по настоянию близких была госпитализирована в психиатрическую клинику при одном из медицинских институтов, где находилась на лечении в течение полугода, до мая 2004 года. Выписалась с улучшением: была спокойной, поведение стало упорядоченным, вернулась к привычному образу жизни, вела домашнее хозяйство, ухаживала за больным отцом, встречалась со школьными подругами, если они ее приглашали, то с удовольствием присоединялась к походам в театры, на концерты. При этом сохранялись обманы восприятия в виде «голоса» того же квартиранта, который съехал сразу после госпитализации больной. Чтобы «успокоить» «голос», была вынуждена отвечать ему, что старалась делать незаметно для окружающих, шепотом. «Голос» сохранялся в течение всего дня, сопровождал любые поступки больной, всегда носил комментирующий, поддерживающий характер или давал советы. Так, при переходе через дорогу «голос», говорил, что нужно пропустить машины. Иногда спорила с ним, считала этот спор полезным для себя (говорила «Одна голова хорошо, а две – лучше»). Осознавала, что «голос» является проявлением болезни, в связи с чем обратилась в ту же клинику (декабрь 2004 год), где в рамках исследования был назначен сертиндол до 28 мг в сутки. На фоне новой терапии «голос» стал менее интенсивным, но присутствовал постоянно. Была оформлена вторая группа инвалидности. В течение последующих 6 лет регулярно получала терапию сертиндолом в дозе 16 мг в сутки. В 2006 году устроилась на работу врачом-консультантом в благотворительных фондах. Успешно работала, в коллективе ей доверяли, легче было общаться с коллегами и пациентами. В 2009 году состояние отца значительно ухудшилось, в помощь к больной приехала тетка больной по линии матери. В январе 2010 году умер отец больной. Состояние значительно ухудшилось: изменилось качество «голоса», который стал громче, угрожал, пугал, давал указания, которым нельзя было не следовать, громко разговаривала с «голосом». Кроме того, появились не связанные с «голосом» страхи: стала опасаться, что дядя по линии отца завладеет квартирой. Продолжала то же лечение сертиндолом, но без значительного эффекта.

Через месяц в феврале того же года умерла тетка больной. Состояние еще более ухудшилось: усилился страх, стала нарастать растерянность, никому не говорила про смерть тетки - в течение недели труп оставался в квартире. Была госпитализирована в ПБ дядей по линии отца (пациентке 40 лет). Лечилась в течение 4-х месяцев, был назначаем галоперидол до 15 мг/сут. В июне 2010 года выписалась с улучшением. Сохранялся «голос», который только советовал и одобрял поступки больной. Сохранялась тревога о том, что потеряет квартиру, но теперь угрозу ощущала от соседей по лестничной клетке. Активно искала способы защиты квартиры, наиболее надежным считала замужество. В ПНД она познакомилась с женщиной, тоже пациентом, способствовала оформлению официальных брачных отношений. После замужества тревога значительно уменьшилась, мысли об опасности за квартиру исчезли, с удовольствием вместе с мужем ездила на дачу к мужу, где охотно занималась огородом и садом. В присутствии мужа чувствовала себя спокойно, могла заниматься домашними делами но если он хотя бы ненадолго оставлял ее, испытывала тревогу, становилась несобранной. Отношения со школьными подругами стали менее значимыми, встречалась с ними реже, не интересовалась их жизнью, на работу больше не вышла, круг интересов стал значительно уже. Продолжала слышать «голос», который теперь только комментировал ее поступки и поддерживал ее. Воспринимала «голос» как болезненное проявление, как и прежде, старалась «успокоить» его шепотом. Регулярно посещала ПНД, где получала галоперидол деканоат 50 мг в/м раз в 21 день, однако состояние оставалось неизменным. Обратилась в лабораторию психофармакологии с целью коррекции терапии.

Психический статус на 21 января 2015 года (44 года), ремиссия 5 лет. На приеме с супругом. Выглядит старше своих лет. Повышенного питания. Одета скромно, старомодно. Ориентирована в месте и времени. Охотно вступает в беседу, контакту доступна. Голос громкий, темп речи незначительно замедлен, тянет слова, вздыхает. Мимика, жестикация слабо выражены, мало информативны, движения замедленные. Ответы на вопросы в не всегда в плане заданного, неразвернутые, требуют постоянного уточнения. Иногда больная меняет тему разговора без понятных причин, приведенные по просьбе врача примеры жизненных обстоятельств не проясняют ситуации. Жалуется на утомляемость, слабость, говорит, что иногда бывает трудно сконцентрироваться на том, что делает. Значительно легче сосредоточиться в присутствии мужа. Если он отлучается хотя бы ненадолго, испытывает тревогу, мысли начинают путаться. Сообщает, что временами в течение дня слышит внутри головы голос бывшего квартиранта, который комментирует ее поступки и мысли, иногда дает советы, которые «помогают» больной, особенно если не с кем посоветоваться. Иногда бывает трудно различить, ее ли мысли в

голове или мысли бывшего квартиранта. Говорит, что к этим явлениям привыкла, считает их проявлением болезни, старается скрывать их от окружающих, но, однако, не может игнорировать их. При расспросе обнаруживается, что больная проявляет интерес лишь к ограниченному кругу тем, в основном касающихся ее непосредственных повседневных дел. Эмоциональных привязанностей обнаружить не удастся, но выявляются признаки значительной зависимости от мнения других – во время беседы постоянно следит за реакцией врача, тревожится, если врач не выказывает ясного одобрения и не подбадривает больную. Свое состояние не оценивает как психиатр, интерпретации происходящего с ней носят скорее бытовой характер. В процессе разговора признаков усталости не выявляется. Суицидальных мыслей не выявляется.

Анализ наблюдения: наследственность отягощена манифестными психозами, в процессе формирования личности больной обнаруживаются признаки личностного расстройства зависимого типа, со временем формируется склонность формировать симбиотические связи. В пубертатном периоде отмечается сглаженность проявлений, характерных для этого возраста в норме, появляется дисморфофобическая симптоматика с сензитивными идеями отношения и аффективными колебаниями. Продромальный период длительный (12 лет), начало его приходится на завершающий этап становления личности больной. Первые признаки психических нарушений возникают на фоне стрессовой ситуации, проявляются аффективными колебаниями, сопровождающимися дезорганизацией мышления. Нарушения выражены в такой степени, что требуют лечения (больная впервые начинает принимать антипсихотическую терапию). Состояние в целом обходится при разрешении стрессовой ситуации и на фоне терапии. На фоне тяжелых психотравмирующих ситуаций (смерть матери) вновь возникают психические расстройства, теперь уже в виде идей отношения и преследования, а также периодов дезорганизации мышления и аффективных колебаний. Описанные психопатологические проявления влияют на поведение больной: она часто меняет место работы в связи с ними, но при этом вплоть до манифестного психоза социальная адаптация формально остается удовлетворительной: продолжает работать по профессии. Манифестный психоз характеризуется полиморфной симптоматикой: псевдогаллюцинаторными и бредовыми расстройствами (бредом воздействия, инсценировки, двойников), моторными и идеаторными автоматизмами (синдром Кандинского-Клерамбо). Бредовая симптоматика по содержанию тесно связана с псевдогаллюцинаторной. Выход из психоза длительный: симптоматика редуцируется на фоне терапии в течение нескольких месяцев. Первая ремиссия характеризуется восстановлением социальной адаптации при сохранении остаточной

псевдогаллюцинаторной симптоматики в виде одиночного «голоса». Формируется неполная критика к резидуальной психотической симптоматике при достаточной критике к перенесенному приступу в целом. Второе обострение в целом повторяет первое. Психотическая симптоматика также представлена псевдогаллюцинаторными и бредовыми расстройствами. Обострение развивается на фоне тяжелой психотравмирующей ситуации, но тема стрессовых обстоятельств не звучит в содержании психотических переживаний. Приступ также затяжной. В рамках второй (текущей) ремиссии также выявляется резидуальная псевдогаллюцинаторная симптоматика. Резидуальная бредовая симптоматика обнаруживается только в период ее становления и быстро обходится при изменении жизненной ситуации (формирование новой симбиотической связи). Текущая ремиссия характеризуется нарастанием эмоционального и волевого дефицита. Социальная адаптация значительно снижается, наступила инвалидизация.

В статусе больной на первый план выходят признаки эмоционально-волевого дефицита, аутизации, снижение инициативности, самостоятельности (симбиотическая связь с мужем), а также расстройство мышления в виде конкретности, разноплановости и аморфности ассоциативного процесса. Резидуальная психотическая симптоматика в виде псевдогаллюцинаторных расстройств занимает второй план клинической картины, обнаруживается только в отчете пациентки, но не определяет ее поведение. Критика к болезненным переживаниям вообще и к резидуальной псевдогаллюцинаторной симптоматике в частности неполная формальная. С учетом анамнеза можно сказать о нарастании с течением заболевания изменения личности с усилением признаков шизоидии и заострением присущих пациентке изначально зависимых личностных черт.

Диагноз: шизофрения приступообразно-прогредиентная, состояние неполной ремиссии с резидуальной психотической симптоматикой в виде псевдогаллюцинаторных расстройств, умеренно выраженные признаки эмоционально-волевого дефицита, выраженные изменения личности по шизофреническому типу (нарастание шизоидии) .

* * *