

На правах рукописи

Голубев Сергей Александрович

ОТДАЛЁННЫЕ ЭТАПЫ ЮНОШЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИИ
(клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические
аспекты)

14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Каледа Василий Глебович

Официальные оппоненты:

Ткаченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, отдел судебно-психиатрических экспертиз в уголовном процессе, руководитель.

Иванов Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, отделение биологической терапии психически больных, руководитель.

Петрова Наталия Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, кафедра психиатрии и наркологии, заведующий.

Ведущая организация:

«Научно-исследовательский институт психического здоровья» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится «__» февраля 2022 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34, и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru>

Автореферат разослан «__» ноября 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Никифорова И.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема изучения шизофрении на протяжении многих десятилетий не теряет своей актуальности. При этом в современных исследованиях акцент делается на мультимодальном подходе к её изучению с использованием широкого спектра как традиционных клинико-психопатологических и катамнестических подходов, так и современных параклинических методов. Особо значимыми становятся вопросы, связанные с определением предикторов отдалённого прогноза уже на ранних этапах развития данного заболевания [Тиганов А.С., 2015; Смулевич А.Б. с соавт., 2020; Каледа В.Г., 2017, 2021; Immonen J. et al., 2017; Narrow M. et al., 2018]. Высокая частота манифестации шизофрении в юношеском возрасте [Ротштейн В.Г. с соавт., 2014; Алфимов П.В. с соавт., 2019; Häfner H. et al., 2019] и большой процент инвалидизации данных пациентов [Drake R.E. et al., 2012; Fakorede O. et al., 2020] обуславливает необходимость прицельного изучения данной возрастной группы. По данным ряда авторов [Addington J. et al., 2017; Upthegrove R. et al., 2017], такие пациенты наиболее часто клинически проявляли выраженную утрату основных психических функций и были наименее социально адаптированы [Волкова И.П., 2011; Vita A. et al., 2018; İpçi K. et al., 2020; Schlimme J.E. et al., 2020]. При этом у ряда из них после манифестного психотического приступа формируются ремиссии высокого качества. Необходимо отметить, что большинство современных исследований, посвящённых изучению отдалённых этапов шизофрении [Gebra B. et al., 2011; Holla B. et al., 2015; Goldsmith D.R. et al., 2018], проводились на пациентах смешанных возрастных групп, без учета явлений общего и лекарственного патоморфоза, оказывающих существенное влияние на характер течения заболевания и функционирование пациентов [Софронов А.Г. с соавт., 2017; Шацберг А.Ф. с соавт., 2017].

На современном этапе развития науки особый акцент делается на изучении этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе эндогенных расстройств [Клюшник Т.П. с соавт., 2018; Смулевич А.Б., 2020; Иванов М.В., 2020; Петрова Н.Н., 2020; García-Gutiérrez M. et al., 2020], как с целью поиска терапевтических мишеней, так и для выявления прогностического значения данных механизмов.

Несмотря на большое количество эпидемиологических, молекулярно-генетических, иммунологических, нейропсихологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований шизофрении, проведенных в последнее десятилетие [Клюшник Т.П. с соавт., 2014; Голимбет

В.Е. с соавт., 2019; Лебедева И.С. с соавт., 2020; Ткаченко А.А., 2020, 2021; van Erp et al., 2016; Krug A. et al., 2020], до настоящего времени отсутствует понимание целостной картины её течения на всём протяжении при начале в юношеском возрасте с позиций анализа динамических характеристик.

Мультимодальное исследование отдалённого катамнеза общей невыборочной популяции пациентов с манифестацией заболевания в юношеском возрасте является подходом, позволяющим получить наиболее объективные представления о траектории течения шизофрении, её исходах, позволит выявить некоторые клинико-патогенетические закономерности и прогностические параметры.

Степень разработанности проблемы исследования

Большинство исследований [Бархатова А.Н., 2005; Голубев С.А., 2010; Омельченко М.А., 2011; Каледва В.Г., 2008, 2015], проведённых на юношеской когорте больных, посвящены психопатологическому и клинико-биологическому изучению манифестного приступа, а также следующих за ним этапов развития заболевания (протяжённостью не более 15 лет), при этом отдалённые этапы шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, зачастую оставались вне поля зрения авторов.

Дименсиональные структуры, определяющие психопатологическое пространство шизофрении (негативные и позитивные расстройства), по мнению ряда авторов [Andreasen N.C., 1982; Crow T.J., 1980; Kirkpatrick B et al., 2008], разделены в рамках отдельных форм заболевания (позитивная, негативная шизофрения). При этом, негативная симптоматика рассматривается ими как «ключевой домен психопатологии шизофрении» [Marder S.R. et al., 2017; Patel R., 2015; Szkultecka-Dębek M., 2015], который, как полагают некоторые исследователи, включает в себя два ряда явлений – проявления собственно дефекта и характерологическую трансформацию [Коцюбинский А.П. с соавт., 2017; Galderisi S. et al., 2018; El-Bilsha M., 2020], причём «эмоциональный фактор» ассоциирован с худшим социальным исходом, а «волевой фактор» – с худшим ролевым функционированием. Однако, данные модели не учитывают влияние продуктивных психопатологических расстройств на характер формирующихся на отдалённых этапах состояний. В то же время другие исследователи [Бохан Н.А. с соавт., 2019; Tandon R. et al., 2017; Bruijnzeel D. et al., 2017] считают, что позитивные и негативные расстройства имеют относительно независимые траектории развития, которые, однако, объединены сложной системой коморбидных соотношений. В частности, в одной из наиболее современных клинико-биологической модели шизофрении [Смулевич А.Б. и соавт., 2020; Ключник Т.П. с соавт., 2021], позитивные и негативные расстройства не разъединяются в рамках отдельных форм

(позитивная и негативная шизофрения), а рассматриваются как патогенетически самостоятельные дименсии, имеющие собственные траектории развития, симультанно (синхронно) формирующиеся по относительно независимым, но взаимосвязанным молекулярным механизмам и определяющие общее клиническое пространство шизофрении.

Исследователями выявлены некоторые взаимосвязи между преморбидными личностными аномалиями, длительностью течения инициального этапа, типом манифестного психоза, характером формирующихся негативных расстройств и общим исходом заболевания [Тихонов Д.В., 2020, Murru A. et al., 2018; Malla A., 2018; Moreno-Küstner B. et al., 2018; Wu G. et al., 2019]. Однако, выявленные закономерности являются недостаточными для построения индивидуального прогноза, что препятствует проведению персонифицированной терапии; кроме того, отсутствуют чёткие клиничко-биологические предикторы, указывающие на степень прогрессивности процесса, а также определяющие текущий этап его динамики.

В рамках клиничко-биологических исследований особое внимание уделяется клиничко-генетическому изучению, при этом влияние генетических факторов исследовалось на уровне отдельных генов-кандидатов [Резник А.М. с соавт., 2016; Ткаченко А.А., 2018; Harrison P.; et al., 2015; Wang S. et al., 2013]. Однако, современные подходы, основанные на полногеномном поиске ассоциаций (GWAS), предполагают анализ показателя полигенного риска (ППР), основанный на индивидуальных эффектах тысяч генетических вариантов. Ранние исследования связи ППР и синдромов шизофрении показали отрицательный результат [Derks E.M. et al., 2012]; в более поздних работах обнаружены положительные корреляции, в том числе с баллами по шкале GAF, оценивающей общее функционирование пациента [Иванова С.А., 2020; Santoro M.L. et al., 2018].

В качестве важнейшего патогенетического параметра, отражающего прогрессивность и исход шизофрении рассматриваются различные факторы воспаления [Клюшник Т.П. с соавт., 2014, 2021; Сарманова З.В. с соавт., 2016; Зозуля С.А. с соавт., 2020; Uptegrove R. et al., 2014; Rodrigues-Amorim D. et al., 2017]. Важное значение имеют показатели активности лейкоцитарной эластазы, являющейся маркером активации нейтрофилов, участвующей в нарушении проницаемости сосудистой стенки, а также $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора, ограничивающего её протеолитическую активность. При этом, имеющиеся результаты зачастую носят противоречивый характер, выявляемые закономерности разнятся [Зозуля С.А. с соавт., 2021; Groutas W. et al., 2011].

При этом исследование иммунологических факторов на поздних этапах шизофрении не проводилось.

Результаты нейровизуализационных исследований обнаруживают снижение толщины или объема коры практически во всех тестируемых корковых зонах [Лебедева И.С. с соавт., 2017; Иванов М.В. и соавт., 2018; van Erp et al., 2016; Zhao Z. et al., 2021;], а также отклонения относительно подкорковых структур [van Erp et al., 2016; Haukvik U.K. et al., 2018; Chen J., et al., 2019], установлена связь прогрессирования структурных изменений с длительностью заболевания [Puri В.К., 2010]. Однако, в других исследованиях [Bachmann L.M. et al., 2007] не обнаружено влияния отклонений в структуре головного мозга на качество исхода. Имеющиеся данные носят гетерогенный характер, непосредственная архитектура взаимосвязей между структурной патологией и развитием психопатологического комплекса, определяющего нозологию, до конца не ясна, а исследований данных параметров на поздних этапах шизофрении не проводилось.

При проведении нейрофизиологического изучения больных шизофренией неоднократно обнаруживали повышенную спектральную мощность дельта, тета- и бета-активности, и сниженную – альфа-активности, особенно в альфа2 диапазоне [Мельникова Т.С. с соавт., 2013; Ткаченко А.А. и соавт., 2017; Begić D. et al., 2011; Wichniak A. et al., 2015], связывая это с нарушением функционального состояния головного мозга, в том числе аномалиями соотношения процессов торможения\возбуждения. В то же время другие авторы [Kim J. et al., 2015] не находили отличий по бета-активности, а также выявляли повышение мощности не только дельта-тета и бета-, но и альфа-диапазонов [Narayanan et al., 2014], однако целенаправленного изучения нейрофизиологических параметров на отдаленных этапах шизофрении не проводилось.

Проведение комплексного мультидисциплинарного клиничко-биологического исследования позволит выявить клинические и патогенетические характеристики течения шизофрении у больных с манифестацией процесса в юношеском возрасте, которые будут способствовать верификации предикторов исходов заболевания на отдаленных этапах, разработке современных терапевтических и социореабилитационных тактик, включая действенные программы психокоррекции.

Цель исследования - определение психопатологических особенностей отдалённых этапов юношеской шизофрении, установление траектории течения, выявление значения клиничко-психопатологических и биологических (патогенетических) факторов в их формировании.

На решение были поставлены следующие задачи:

1. Определение клинико-психопатологической структуры состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении.
2. Разработка типологии состояний, формирующихся на отдалённых этапах, определение её клинической валидности и обоснование целесообразности выделения.
3. Анализ факторов предикции и патокинетических механизмов формирования различных типов состояний на отдалённых этапах с установлением траектории течения юношеской шизофрении.
4. Определение уровня и особенностей структуры клинико-функционального исхода заболевания с позиций комплексной биопсихосоциальной оценки состояний.
5. Верификация комплекса патогенетических закономерностей, выявление биологических маркёров, являющихся предикторами формирования выделенных типов состояний на отдалённых этапах.
6. Установление взаимосвязи особенностей состояний на этапе отдалённого катамнеза с паттерном когнитивных нарушений.

Научная новизна исследования

Впервые, в отличие от применявшихся ранее подходов (Мельникова Т.С. с соавт., 2013; Резник А.М. с соавт., 2016; Bachmann L.M. et al., 2007; Upthegrove R. et al., 2014; Harrison P. et al., 2015), разработан и обоснован современный комплексный мультидисциплинарный подход в изучении и квалификации состояний на отдалённых этапах шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, с учётом взаимодействия явлений процессуальной и постпроцессуальной личностной динамики, негативных и позитивных психопатологических расстройств в их структуре с использованием современных психометрических, молекулярно-генетических, иммунологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и нейропсихологических методов. В дополнение к результатам проводившихся ранее исследований (Цуцукловская М.Я. с соавт., 2003; Каледа В.Г., 1998, 2010; van der Werf M., 2014; Malla A., 2018; Girolamo G. et al., 2019; Häfner H., 2019) определены особенности доманифестных и манифестных этапов заболевания, характеристики их динамики, обнаружившие отчётливую взаимосвязь с формирующимися на отдалённом этапе течения состояниями с учётом патопластического влияния возраста начала заболевания. Проведённая работа позволила, в отличие от ранее представленных разрозненных исследований (Carpenter W.T. et al., 1985; Strauss G.P. et al., 2018; Nuechterlein K.H. et al., 2011; Holla B. et al., 2015; Rangaswamy T., 2020), установить комплексные закономерности, отражающие взаимосвязь между типом состояния на отдалённых этапах и особенностями адаптивного поведения,

показателями социального функционирования и качества жизни пациентов, а также комплексным уровнем исхода, позволяющие оценить совокупный биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума и осуществлять персонифицированный подход к психофармакотерапевтическим интервенциям и психосоциореабилитационным мероприятиям. В отличие от имевшихся ранее отдельных результатов исследований (Голимбет с соавт., 2018; Walters J.T. et al., 2010; Wang S. et al., 2013; Vázquez-Bourgon J. et al., 2015; Heilbronner U. et al., 2015; Mezquida G. et al., 2016), впервые создан мультигенный тест, обладающий высокими предиктивными способностями и специфичностью, позволяющий определять возможный клиничко-функциональный исход в отдалённом периоде болезни. Несмотря на ранее проводившиеся исследования (Клюшник Т.П. с соавт., 2014; Зозуля С.А. с соавт., 2019; Khandaker G.M. et al., 2015; Müller N., 2018; Marques T.R. et al., 2019), впервые выделены иммунологические параметры, свидетельствующие об уменьшении степени прогрессивности заболевания и о его переходе в резидуальную стадию. Определены нейрофизиологические особенности для больных, длительно страдающих юношеской шизофренией, установлены корреляции между данными особенностями и клиническими характеристиками заболевания на отдалённых этапах заболевания, в отличие от исследований, проводившихся ранее на контингенте больных с меньшей продолжительностью катamnестического наблюдения (Мельникова Т.С. с соавт., 2013; Wichniak A. et al., 2015; Kim J. et al., 2015). В дополнение к проводившимся ранее исследованиям (Орлова В.А. с соавт., 2015; Лебедева И.С. с соавт., 2017; Nemani K. et al., 2015; Dietsche V. et al., 2017) установлена взаимосвязь особенностей топографии структурно-функциональных аномалий головного мозга с клиничко-психопатологическими характеристиками состояний на отдалённых этапах. Более чётко определена специфичность нейрокогнитивного дефицита у больных юношеской шизофренией на отдалённых этапах, оказывающая влияние на особенности их познавательной деятельности, личностные характеристики и параметры функционирования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В проведённом исследовании решена научная проблема, касающаяся диагностики и определения персонального прогноза развития шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, как на ранних, так и на последующих этапах её течения, что имеет особое значение с учётом важности данного возрастного периода. Полученные результаты существенно расширяют понимание клиничко-патогенетических механизмов формирования состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении, параметров их внутренней динамики, и позволяют обосновать предпосылки для дальнейших исследований в данной области. Верификация структуры данных состояний способствует

консолидации и систематизации результатов проведённых ранее клинико-катамнестических исследований с учётом комплексного мультидисциплинарного подхода к обобщению данных. Выявленные в процессе изучения особенности развития клинико-психопатологических проявлений и динамики шизофренического процесса, манифестирующего в юности, специфичные для него иммунологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, молекулярно-генетические и нейропсихологические показатели будут способствовать наиболее точному решению вопросов диагностики и прогноза заболевания, а также изучению биологических основ шизофренического процесса. Детальный анализ механизмов психической адаптации, клинико-социальных и функциональных параметров на отдалённых этапах болезни способствует выбору оптимальных персонифицированных подходов к психофармакотерапии данных состояний, а также адекватных комплексных социореабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в период с января 2011 по декабрь 2020 гг. в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г. Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – д.м.н., проф. Т.П. Ключник).

Общая численность пациентов, страдающих юношеской шизофренией, с длительностью последующего катамнеза 20–25 лет (средняя длительность - $22 \pm 2,9$ лет), впервые обратившихся по поводу данного заболевания в ПНД №1 г. Москвы в период с 1990 по 1998 год, составила 367 человек. Из 367 пациентов на момент проведения исследования 12 человек (3,2 %) сменили место жительства, 11 больных (3,0 %) умерли и о 24 пациентах (6,5 %) сведения отсутствовали. В общей сложности, лично автором были обследованы 320 пациентов.

Применялись клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический (PANSS, SANS, PSP, QLS), статистический, а также, совместно с соответствующими лабораториями ФГБНУ НЦПЗ, молекулярно-генетический, иммунологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический методы.

Формирование выборок осуществлялось в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения

Начало заболевания в пределах подростково-юношеского возраста, манифестация первого приступа шизофрении в период юношеского возраста (от 16 до 25 лет), длительность катамнеза больных к моменту обследования от 20 до 25 лет, установленный на момент манифестации или в процессе первых 5

лет течения заболевания диагноз «шизофрения» (в рамках нозологических рубрик 295.xx по МКБ-9; F20 по МКБ-10).

Критерии невключения

Наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, начало заболевания в детском возрасте, манифестация заболевания в возрасте больных до 16 и старше 25 лет, наличие клинически значимых хронических сопутствующих соматических, неврологических и инфекционных заболеваний, затрудняющих исследование.

Исследование соответствовало Хельсинской декларации 1975 г. и её пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 231 от 23.07.2015). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинико-психопатологическая картина состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении определяется различными клинико-патогенетическими механизмами, представляет собой континуум состояний характеризующихся преобладанием явлений процессуальной личностной динамики, негативных расстройств или совокупностью позитивной и негативной психопатологической симптоматики.

2. Особенности доманифестных этапов, периода манифестации и дальнейшей динамики юношеской шизофрении тесно коррелируют с параметрами состояний на отдалённых этапах, вследствие чего прогноз на начальных этапах развития заболевания должен строиться с учётом всей совокупности клинико-психопатологических и клинико-патогенетических параметров.

3. Для отдалённых этапов юношеской шизофрении характерны различные показатели адаптивного поведения, социального функционирования и качества жизни, причём наиболее благоприятная комплексная картина отмечается при состояниях с преобладанием личностной динамики, наименее благоприятная – в рамках состояний с позитивными и негативными расстройствами, за исключением показателей субъективного качества жизни, которые могут быть в этих случаях несколько выше, чем при состояниях с преобладанием негативных расстройств.

4. Клинико-психопатологические характеристики состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении определяются различной картиной сформировавшихся структурно-функциональных аномалий головного мозга, коррелирующих с рядом особенностей на генетическом уровне, а также особенностями активации иммунной системы.

5. На отдалённых этапах юношеской шизофрении в ряде случаев имеет место формирование резидуальных состояний, характеризующихся остановкой прогрессивности эндогенного процесса с формированием феномена «истощения клеточного звена иммунного ответа».

6. Развитие юношеской шизофрении сопровождается формированием и нарастанием нейрокognитивных нарушений, имеющих различную конфигурацию и динамику, взаимосвязанных с типами состояний на этапе отдалённого катамнеза.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью выборки с достаточным объемом клинического материала (320 больных), комплексом примененных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам, а также последующей оценкой степени достоверности полученных результатов с помощью статистического метода. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности «Психиатрия».

Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на Всероссийской научно-практической конференции «Социальная интеграция психически больных (психиатрические, психологические и психотерапевтические аспекты)», 23-29 ноября 2016 г. (г. Москва); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы», 30 октября 2017 года (г. Москва); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы», 24 октября 2019 года (г. Москва); 23-th World Congress of the International Association For Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Jul 23–27, 2018, Prague; The Lancet Summit: Inflammation and Immunity in Disorders of the Brain and Mind, November 15-17, 2018, Barcelona, Spain; на XVII Съезде психиатров России «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15-18 мая 2021 года (г. Санкт-Петербург); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Первый психотический эпизод: клиника, диагностика, организация медицинской помощи», 31 мая – 1 июня 2021 года (г. Москва).

Публикации результатов исследования

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 38 публикациях, из них – 1 патент на изобретение, 26 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 18 опубликованы в журналах,

индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а также в методических рекомендациях для врачей-психиатров («Основные современные принципы и подходы к терапии эндогенных приступообразных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте»).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, филиалов ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 1», «Психоневрологический диспансер № 21», филиалов ГБУЗ «ПКБ № 13 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 11» (филиал № 1), «Психоневрологический диспансер № 12» (филиал № 2), а также ГБУ Рязанской области «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова».

Апробация диссертации состоялась 22 июня 2021 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Личный вклад автора в работу

Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку его дизайна и методологии, анализ теоретической основы и литературных источников, создание практической базы проведения работы, формулировка целей и задач исследования, критериев включения и невключения. Лично автором проведён набор пациентов в исследование, все больные обследованы как клинико-психопатологическим, так и психометрическим методом, произведён ретроспективный анализ всей имеющейся медицинской документации. Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими и биологическими показателями больных, а также проведён анализ всех этапов течения заболевания и применявшихся терапевтических подходов. Лично автором оценена степень комплаентности больных и причины преждевременного отказа от лечения. Отбор всех выборок больных для параклинических исследований, их клинико-психопатологическое и психометрическое обследование также осуществлено автором. Автор лично применял статистический метод для верификации полученных результатов и установления их степени достоверности. Все данные изложены в тексте диссертации.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 339 страницах текста (основной текст – 271 страница) и содержит введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, список используемых сокращений, список цитированной литературы из 585

источников (из них 179 отечественных, 406 иностранных). Диссертация содержит 28 рисунков и 42 таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведённое изучение когорты больных юношеской шизофренией на отдалённых этапах позволило выделить ряд типичных с точки зрения клинических параметров состояний. При этом, на одном полюсе континуума находятся состояния, картина которых определяется в первую очередь личностной динамикой с относительно высоким уровнем социально-трудовой адаптации, на другом полюсе – состояния, подверженные аутохтонной динамике, в рамках которых доминирующую роль играет персистирующая продуктивная психопатологическая симптоматика в сочетании с относительно стойкими расстройствами негативного полюса и низкими показателями социально-трудовой адаптации. Промежуточное положение в данном континууме заняли состояния, картина которых определяется преимущественно доминированием негативной симптоматики на фоне фактического отсутствия или минимальной представленности её динамических изменений на протяжении длительного времени.

Состояния на отдалённых этапах юношеской шизофрении (320 чел.)

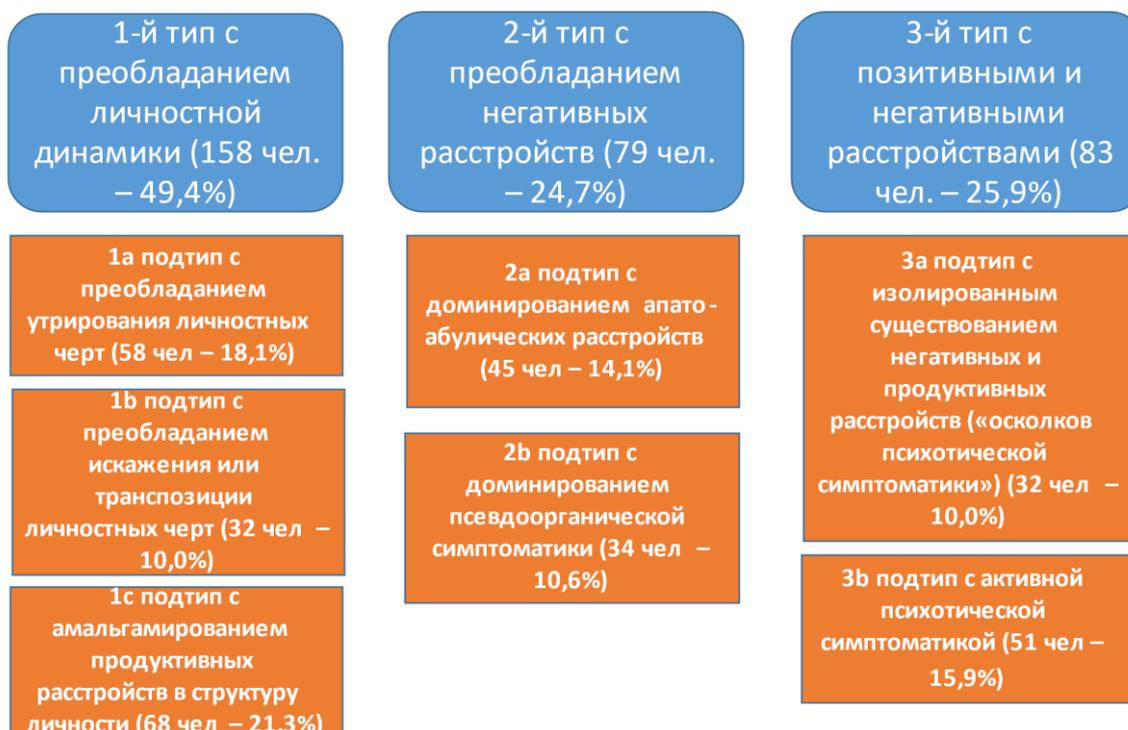


Рисунок 1. - Типология состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении

Первый тип – *состояния с преобладанием личностной динамики* (49,4%), для них характерно преобладание явлений личностной постпроцессуальной динамики на фоне фактического отсутствия или рудиментарного характера продуктивной психопатологической симптоматики, сохраняющейся в стёртом виде, а также разной степени представленности изменений негативного полюса. У пациентов с первым типом состояний были обнаружены наиболее низкие показатели позитивной, негативной подшкал и подшкалы общей психопатологии, а также общего балла PANSS (9,2±1,5, 15,2±4,7, 26,8±4,6, 51,2±5,9). Также для них были характерны наиболее низкие общие значения по шкале SANS (34,1±8,3). Первый тип включал в себя три подтипа состояний: *подтип 1.1 – состояния с преобладанием утрирования личностных черт, 1.2 – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт и 1.3 – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности*. Наиболее низкие баллы по всем субшкалам PANSS и по общему баллу, в особенности по негативной субшкале, отмечались при первом подтипе состояний (8,5±1,4, 11,9±5,3, 23,4±4,8, 43,8±5,6), наиболее высокие – при третьем подтипе (9,8±1,8, 17,8±4,2, 29,7±4,4, 57,3±6,2), второй подтип занимал промежуточное положение (9,3±1,3, 15,9±4,6, 27,3±4,6, 52,5±5,9). При оценке по шкале SANS получены данные о наименьшей степени выраженности негативной симптоматики у пациентов с первым подтипом состояний («ангедония-асоциальность» (6,9±2,1)) и несколько более высокой представленности у больных со вторым («аффективное уплощение» (7,3±2,2), «апат-абулические расстройства» (7,8±1,3) и «ангедония-асоциальность» (10,3±2,1)) и третьим («аффективное уплощение» (8,9±2,9)) подтипом состояний

- Подтип 1.1 - состояния с преобладанием утрирования личностных черт - (18,1%) характеризовались преобладанием проявлений характерологического сдвига, выражающихся в усилении, утрировании характеристик личности, присущих ей на преморбидном этапе в результате модифицирующего влияния эндогенного процесса. Клиническая картина этих состояний исчерпывалась психопатоподобными нарушениями, сопоставимыми с аномалиями шизоидного круга. Происходила существенная нивелировка одних и усиление других, в основном, ранее акцентуированных черт, вызванные изменениями базисных свойств личности – структуры активности и эмоциональности. Формировались состояния в рамках «гиперстенического» типа дефицита (10,9%) со «сменой личностных доминант» [по Kretschmer E., 1930] и смещением патохарактерологических свойств к стеническому полюсу с усилением анестетических черт или «астенического» типа дефицита (7,2%) с

псевдоневрастений [по Berze J., 1914], накоплением сензитивных, ананкастных и тревожно-мнительных черт, усилением тревожного радикала.

- Подтип 1.2 - состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт (10,0%) характеризуются патологическим характером постпроцессуального реагирования с искажением базовых личностных характеристик и особенностей, присущих на преморбидном этапе с формированием вычурных сверхценных образований и патологических форм поведения. Преобладание изменений личностной девиации становится определяющим в клинико-психопатологической картине заболевания, кардинального изменяя доманифестную личность. Были возможны различные варианты динамики – при клинической картине, сходной с психопатическими состояниями (2,8%) происходило нарастание эксплозивности, конфликтности на фоне эгоцентризма, манерности и аффективного уплощения. При развитии по типу «Verschrobene» (2,5%) формировались вычурные сверхценные интересы и увлечения, отчасти связанные с «компенсацией» утраченных интересов и навыков. В ряде случаев (1,6%) происходило нарастание ригидности, разрушение морально-этических норм со склонностью к девиантному поведению, расторможением влечений («синдром дефектной эротомании» по А.Б. Смулевичу, 2018). У некоторых пациентов изменения личности формировались за счёт накопления вычурных истерошизоидных черт («синдром злокачественной истерии») [Smith J.M. et al., 2014] со склонностью к магическому мышлению, метафизическим рассуждениям гротескного характера на фоне регрессивной синтонности, манипулятивности, утрированной демонстративности. В ряде случаев (1,2%) картина состояния определялась преобладанием сверхценного ипохондрического комплекса («моральная ипохондрия» по J. Falret, 1866), в картине которого определяющим являлось сверхценное стремление восстановить утраченный уровень доболезненного функционирования.

- Подтип 1.3 - состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности (21,3%) характеризовались слиянием психотического опыта с личностью с сохранением признаков того строя мыслей и сферы интересов, которые определялись прежними бредовыми построениями, что формирует своеобразное «мировоззрение» больного («амальгамирование» по Ястребову В.С., 1987), постпроцессуальная же динамика реализуется по механизму личностных изменений. Личностные особенности, подвергающиеся в процессе непрерывного течения болезни заметной акцентуации за счет усиления шизоидных черт, постепенно сливались с редуцирующимися позитивными расстройствами (развитие по типу «новой» (по Mayer-Gross W.,

1920), «второй» (по Vie J., 1935) жизни), и могли приобретать разные формы в зависимости от доминирующего психопатологического радикала. При ипохондрическом развитии личности (11,9%) происходило формирование стойкого ипохондрического радикала с элементами обсессивно-фобических расстройств, телесных сенсаций, утративших связь с исходной первопричиной, парадоксально сочетающегося с безразличием пациентов к гигиене и собственному виду. При изменениях личности по типу паранойяльного развития (9,4%) происходила разработка и выход на передний план сутяжных установок с формированием соответствующих структуре паранойяльных идей поведенческих стереотипов на фоне ослабления мотивационной сферы, искажения психэстетической пропорции, тенденции к асоциальности, манипулятивному поведению.

Второй тип – состояния с преобладанием негативных расстройств (24,7%) характеризовался преобладанием проявлений негативной симптоматики, отражающих истощение ресурса волевых и интеллектуальных психических функций. Результаты психометрической оценки по шкале PANSS коррелировали с выявленными путём клинико-психопатологической оценки особенностями состояний ($10,8 \pm 2,2$, $26,4 \pm 4,6$, $31,9 \pm 2,7$, $69,1 \pm 5,1$) и были выше, чем у пациентов с 1-ым типом состояний, однако, не достигали показателей, обнаруженных у больных с 3-м типом состояний. Показатели негативной подшкалы PANSS здесь находились на более высоком уровне, чем при всех других выделенных типах состояний, что подтверждало их клиническую сущность. Общие показатели по шкале SANS при 2-ом типе состояний были существенно выше ($51,0 \pm 9,0$), преимущественно за счёт нарушений апато-абулического ряда («аффективное уплощение» ($14,0 \pm 2,7$), «апато-абулические расстройства» ($13,1 \pm 2,1$)).

Второй тип включал в себя два подтипа состояний: *подтип 2.1 – состояния с доминированием апато-абулических расстройств* и *подтип 2.2 – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики*. Показатели по шкале PANSS - как баллы позитивной, негативной субшкал и субшкалы общей психопатологии, так и общий балл, - были более высокими при подтипе состояний 2.2 ($11,4 \pm 2,5$, $28,1 \pm 4,7$, $33,4 \pm 2,9$, $72,9 \pm 5,4$) в сравнении с подтипом 2.1 ($10,2 \pm 1,9$, $24,7 \pm 4,5$, $30,4 \pm 2,5$, $65,3 \pm 4,8$). При оценке по шкале SANS установлена сходная суммарная степень выраженности негативной симптоматики при первом ($50,5 \pm 8,2$) и втором ($51,5 \pm 9,8$) подтипах, при этом при подтипе 2.1 преобладали расстройства по кластерам «аффективное уплощение» ($15,4 \pm 2,8$) и «апато-абулические расстройства» ($14,1 \pm 1,8$). При

подтипе 2.2 чаще были представлены высокие баллы по кластерам «нарушения речи» ($8,9 \pm 2,7$) и «ангедония-асоциальность» ($12,8 \pm 1,3$).

- Подтип 2.1 - состояния с доминированием апато-абулических расстройств (14,1%) характеризовались стойким падением психической активности, а также выраженным обеднением двигательной, когнитивной и мотивационной сферы с явлениями псевдобрадифрени, падением побуждений, аспонтанностью. Клинически данные нарушения проявлялись слабостью, вялостью, быстрой утомляемостью, общим снижением энергетического потенциала. Сформировавшийся астенический дефект (аутохтонная астения) выражался в стойком снижении активности собственного «Я». Резко снижался уровень межперсональных коммуникаций, зачастую приобретавший характер социальной отгороженности. Нарушения когнитивной сферы носили характер стойкой ригидности, инкогерентности, затруднения ассоциативных процессов, интенсивность проявления личностных черт нивелировалась снижением интеллектуальной продуктивности. Следствием реализации компенсаторных механизмов личности являлись поведенческая и эмоциональная отгороженность от реальности, стремление к осознанному ограничению коммуникаций.

- Подтип 2.2 - состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики (10,6%) определялись негативными симптомами, представленными эмоционально-волевым снижением на фоне нарушений мышления в сочетании с расстройствами псевдоорганического характера. Пациентам была свойственна ригидность психических процессов, утрата прежних знаний и навыков, снижение уровня личности, нивелирование её особенностей, выраженные нарушения мышления и познавательной деятельности, сопровождавшиеся трудностями осмысления и усвоения новой информации, опыта и навыков. Отмечались трудности принятия решений, ведомость, пациенты в различных жизненных ситуациях руководствовались «штампами» или чужим мнением. В ряде случаев на первый план выступала патологическая вязкость, обстоятельность или персеверативность мышления. В некоторых случаях клиническая картина имела выраженное сходство с психоорганическим синдромом и была близка к классическому описанию состояний «шизофренического слабоумия» с распадом аффективно-мотивационной сферы и грубыми интеллектуально-мнестическими нарушениями, тяжёлой эмоциональной нивелировкой.

Третий тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами (25,9%) характеризовался сосуществованием в клинической картине наряду с негативными расстройствами продуктивной психопатологической

симптоматики. Результаты оценки по шкале PANSS продемонстрировали ($17,1 \pm 1,9$, $23,5 \pm 2,3$, $35,1 \pm 2,0$, $75,7 \pm 3,5$), что у данных пациентов помимо большей выраженности позитивной симптоматики, отмечается также и большая выраженность общих психопатологических симптомов, тогда как негативная симптоматика по своей выраженности находилась на более низком уровне, чем при состояниях 2-го типа. Данный тип состояний имел наибольшие в изученной когорте значения SANS ($58,2 \pm 15,8$), в основном за счёт кластеров «аффективное уплощение» ($17,3 \pm 5,2$) и «нарушения речи» ($11,4 \pm 4,7$).

Третий тип включал в себя два подтипа состояний: *подтип 3.1 - состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»)* и *подтип 3.2 - состояния с активной психотической симптоматикой*. Показатели по шкале PANSS находились на более высоком уровне при втором подтипе состояний ($19,1 \pm 1,9$, $24,9 \pm 2,1$, $36,3 \pm 2,2$, $80,3 \pm 3,6$). В рамках сравнительного анализа показателей шкалы SANS у пациентов с первым и вторым подтипами состояний было установлено, что между ними существовали статистически значимые различия. При подтипе 3.2 общий балл по шкале SANS был выше ($61,3 \pm 9,0$), чем при подтипе 3.1 ($55,1 \pm 8,3$) преимущественно за счёт более высоких показателей в кластерах «аффективное уплощение» ($18,7 \pm 6,5$), «нарушения речи» ($12,9 \pm 4,3$) и «апато-абулические расстройства» ($12,9 \pm 3,7$). При подтипе 3.1 в большей степени была выражена ангедония-асоциальность ($12,1 \pm 2,0$), что косвенно свидетельствовало о большей степени сохранности психического функционирования таких пациентов.

- Подтип 3.1 - состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики») (10,0%) характеризовались сочетанием постпроцессуальной личностной динамики, проявлений синдрома дефицита и субпсихотических психопатологических расстройств острого периода заболевания, которые, сепарируясь от личности, формировали стабильные изолированные образования резидуального уровня («осколки психотической симптоматики»). Клиническая картина выражалась наличием редуцированных галлюцинаторных и бредовых расстройств, сохраняющихся в резидуальном виде на фоне выраженного снижения уровня психического функционирования, нарастания негативных расстройств. Их отличительной особенностью являлись однообразие, стереотипность, стойкость и бедность (монотематичность) болезненных проявлений, отсутствие аффективной окраски и тенденции к расширению или модификации проявлений на протяжении многих лет («параноидные ремиссии с резидуальным бредом», «дискинетические ремиссии» (Смулевич А.Б., 2005)). Отношение к расстройствам носило

формально критический характер («диссимилиация и ассимиляция» по Зеневичу Г.В., 1964), или происходило разграничение болезненных переживаний и сферы реальности («двойственная оценка патологических переживаний» (Сальникова Л.И., 1995), или трактовка бредовых переживаний распространялась исключительно на прошлое («отставники бреда» [Dide M., Guiraud P., 1922; Vie J., 1939]. Отмечалась диссоциация между имеющейся симптоматикой и сохраняющимися социально приемлемыми формами поведения. Данные состояния являлись проявлениями длительного, порой многолетнего периода затихания эндогенного процесса.

- *Подтип 3.2 - состояния с активной психотической симптоматикой* (15,9%) - в качестве превалирующей симптоматики выступали продуктивные расстройства психотического регистра, которые в процессе заболевания достигали достаточно выраженного уровня и стабилизировались на нём, или же претерпевали максимальную прогрессивную динамику, достигая парафренного полюса. Данные подвижные психопатологические структуры были подвержены непрерывной аутохтонной динамике или периодическим экзацербациям. По мере удаления от манифестации их картина приобретала черты инертности. В периоды экзацербаций увеличивалась интерпретативная разработка идей, повышалась их актуальность, возникала тенденция к расширению фабулы и включению в неё явлений окружающей ситуации и обстановки. Продуктивная симптоматика выступала в роли «фасада» для негативных расстройств, во многом маскируя их, особенно во время психотических эпизодов.

Полученные результаты являются развитием одной из наиболее современных и актуальных на сегодняшний день концепций, описывающей клинико-биологическую модель шизофрении [Смулевич А.Б., 2020; Ключник Т.П. с соавт., 2021]. В рамках данной концепции позитивные и негативные расстройства рассматриваются как самостоятельные паттерны, симультанно (синхронно) формирующиеся по относительно независимым, но взаимосвязанным молекулярным механизмам и определяющие общее клиническое пространство шизофрении, при этом подчёркивается их взаимосвязь с патохарактерологическими структурами.

Высокая степень гетерогенности картины состояний пациентов на отдалённых этапах юношеской шизофрении обусловила необходимость более детального анализа клинических и клинико-патогенетических параметров, характеризующих весь период течения заболевания с самых ранних его этапов, и определяющих эту гетерогенность. В результате сопоставления полученных данных для каждого из выделенных типов состояний были установлены

статистически значимые различия, касающиеся клинико-динамических характеристик заболевания.

К общим особенностям инициальных этапов при всех трёх типах состояний можно отнести выраженность и атипичность проявлений депрессивного аффекта, невротической и соматоформной симптоматики, а также расстройств поведения и различных разновидностей нарушения влечений на фоне высокого полиморфизма, проявлений психического инфантилизма. Установлено, что средняя продолжительность инициального этапа ниже при первом типе состояний, что является прогностически благоприятным признаком, и выше при состояниях с позитивными и негативными расстройствами, что является прогностически неблагоприятным признаком. Зафиксировано накопление случаев инициального этапа с проявлениями психопатологических расстройств более тяжёлых регистров – в частности, негативных и паранойяльных, у пациентов со 2-ым (25,3% и 12,7%) и 3-им (12,0% и 33,7%) типом состояний, в то время как более лёгкий уровень поражений – психопатоподобные (22,8%), аффективные (31,6%) был верифицирован у больных с 1-ым типом состояний. Полученные данные согласуются с позицией авторов [Цуцуйковская М.Я. с соавт., 1986; Сергеева О.Е., 2013; Cannon T., et al., 2008; Lichenstein D. et al., 2016; Malla A., 2018], подчёркивающих специфику инициальных этапов шизофренического процесса, манифестирующего в юношеском возрасте и описывающих корреляции между тяжестью расстройств на инициальном этапе и клинико-психопатологической картиной заболевания на различных этапах его динамики.

Манифестные психотические приступы аффективно-бредовой структуры наиболее часто встречались у пациентов с 1-ым типом состояний (51,9%), существенно реже – у больных с состояниями 2-го типа (24,1%), и наиболее редко – при состояниях 3-го типа (18,1%). Галлюцинаторно-бредовые манифестные психозы встречались у пациентов со 2-ым типом состояний в 29,1% случаев, и значительно реже были представлены у больных с 1-ым (15,2%) и 3-им (21,7%) типами состояний. Манифестные психозы с преобладанием параноидной симптоматики наиболее часто встречались у пациентов с 3-им типом состояний (42,2%), существенно реже – при состояниях 1-го (17,1%) и 2-го типа (25,3%). Средняя продолжительность манифестных психозов параноидной структуры была достоверно выше таковой для всех других типов психотических дебютов заболевания. Частота представленности манифестных приступов с кататоно-бредовой/кататоно-параноидной симптоматикой была наименьшей при состояниях 1-го типа (15,8%), при этом она не обнаружила статистически достоверных различий между состояниями 2-

го и 3-го типа (21,5% и 18,1%). В исследованной когорте пациентов в целом они встречались наиболее редко по сравнению с другими вариантами психотических дебютов. В процессе статистического анализа полученных данных было установлено, что согласно критерию χ^2 Пирсона, тип состояния на отдалённых этапах с высоким уровнем достоверности коррелировал с психопатологической структурой манифестного психотического состояния; так, на высоком уровне статистической значимости обнаруживались различия в структуре манифестного психоза при сравнении пациентов 1 и 2 типов ($p < 0,001$) и при сравнении пациентов 1 и 3 типов ($p < 0,01$). Согласно t-критерию Стьюдента, статистически значимые различия по продолжительности манифестного приступа обнаруживаются среди пациентов 1 и 3 типов состояний на отдаленных этапах ($p = 0,037$). Накопление случаев развития аффективно-бредовых манифестных приступов при 1-ом типе свидетельствует о более лёгком течении болезни у данных пациентов, в то время как высокая частота развития параноидных психозов и приступов с кататонической симптоматикой при 3-ем типе состояний свидетельствует о менее благоприятной динамике заболевания. При 2-ом типе происходило накопление случаев развития галлюцинаторно-бредовых приступов, по степени тяжести занимающих промежуточное положение. Полученные результаты коррелируют с данными, описанными в ряде исследований [Вдовенко А.М., 201; Каледа В.Г., 2010, 2015; Бархатова А.Н., 2016], посвящённых анализу различных типов манифестных психотических эпизодов в рамках юношеской шизофрении и их прогностическому значению для дальнейшего течения; при этом, получены качественно новые сведения, так как большинство ранее проводившихся исследований охватывали катамнестический период протяжённостью не более 10-ти - 15-ти лет.

Наименьшая средняя длительность нелеченного психоза ($18,2 \pm 4,4$ нед.) была зафиксирована у больных с 1-ым типом состояний на отдалённых этапах. Данный показатель коррелировал с меньшей длительностью инициального этапа у данных пациентов, сравнительно высоким уровнем их преморбидного функционирования, а также с накоплением случаев острого развития психотических состояний, в том числе с превалированием аффективно-бредовых расстройств, которые влекли за собой незамедлительное обращение за психиатрической помощью. Наибольшие показатели длительности нелеченного психоза были зафиксированы у пациентов со 2-ым ($29,5 \pm 6,5$ нед.) и 3-им типом состояний ($39,4 \pm 5,7$ нед.). Данная ситуация связана с худшим качеством преморбидного функционирования данных больных, большей длительностью и степенью выраженности расстройств на инициальном этапе заболевания, а также их низким образовательным статусом, что в совокупности

влечёт за собой отсроченное обращение за квалифицированной психиатрической помощью в специализированное профильное учреждение. Эти данные согласуются с представлениями о факторах, влияющих на длительность нелеченного психоза, отражёнными в ряде современных исследований [Penttila M. et al., 2014; Fusar-Poli P., 2016; Connor C. et al., 2016]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отрицательной предиктивной роли высокой длительности нелеченного психоза для степени выраженности функциональных нарушений на этапе отдалённого катамнеза.

Среднее количество перенесённых психотических эпизодов у пациентов с 3-им типом состояний было наиболее высоким ($p < 0,05$) во всей изученной когорте ($9,8 \pm 6,7$), наименьшее их число было зафиксировано у больных с 1-ым типом состояний ($4,6 \pm 3,1$), у лиц со 2-ым типом состояний в среднем насчитывалось $6,9 \pm 5,2$ рецидивов за период катамнестического наблюдения. Как следует из ряда работ [Nuechterlein K.H. et al., 2011; Holla V. et al., 2015; Rangaswamy T., 2020], минимальное количество психотических эпизодов относится к факторам, предполагающим благоприятный исход. Установлено, что в наиболее короткие сроки затухание болезненного процесса происходит при 1-ом типе состояний (наибольшая частота приступообразования в течение первых 7-ми лет с последующим снижением его частоты), в то время как при состояниях с преобладанием негативных расстройств, наряду с большим средним количеством рецидивов за катамнестический период, отмечался повторный период повышения активности процесса на 10-ом – 12-ом году его течения. Наибольшая активность процесса была зафиксирована при 3-ем типе состояний (пик приходился на 5-ый – 8-ой год катамнеза, после чего частота приступообразования несколько снижалась), что также свидетельствует о неблагоприятном стереотипе развития шизофренического процесса в этих случаях.

При 1-ом типе состояний было зафиксировано наибольшее число одноприступного (30,4%) и регрессиентного (34,2%) вариантов течения заболевания, в то время как при 2-ом и 3-ем типах происходило накопление прогрессиентных форм динамики (20,2% и 37,3%), кроме того, 3-ий тип характеризовался частым переходом течения болезни в непрерывное (42,2%), что также служит подтверждением взаимосвязи активности болезненного процесса с выделенными типами состояний на отдалённых этапах. Необходимо отметить, что ранее авторами, занимавшимися изучением юношеской шизофрении, в качестве благоприятного признака отмечалась тенденция к развитию повторных приступов с сохранением психопатологической структуры, идентичной манифестному психотическому эпизоду, с периодом

интенсивного приступообразования в первые десять лет катамнеза [Бархатова А.Н., 2005; Каледа В.Г., 2010; Tordesillas-Gutierrez D. et al., 2015].

Полученные результаты достоверно свидетельствуют о том, что установленное типологическое деление состояний на этапе отдалённого катамнеза представляет собой континуум, в рамках которого выраженность психопатологической симптоматики и динамических параметров течения шизофренического процесса ранжированы по степени тяжести. При этом, накопление наиболее благоприятных признаков и параметров было зафиксировано для вариантов болезненного процесса, характеризовавшихся формированием на этапе отдалённого катамнеза состояний 1-го типа, наиболее неблагоприятных – для вариантов болезненного процесса, при которых формировались состояния 3-го типа. Варианты, при которых шизофренический процесс приводил к развитию состояний 2-го типа, занимали промежуточное положение.

Наряду с клиническими характеристиками заболевания на отдалённых этапах течения процесса, а также его динамическими особенностями, большой интерес представляют вопросы адаптации к болезни, социального функционирования и качества жизни пациентов, длительно страдающих шизофренией [Гурович И.Я. с соавт., 2016; Шмуклер А.Б., 2020; Lincoln S.H. et al., 2021].

В настоящей работе было использовано деление на качественные и количественные характеристики для оценки психосоциальной адаптации психически больных [Коцюбинский А.П. с соавт., 2017; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020; Henriksen M.G. et al., 2016]. Был проведен анализ качественных характеристик, выражающихся в типе адаптивного поведения, отражающем основные механизмы реагирования личности на болезненный процесс, её функционирование в условиях, изменённых болезнью [Петрова Н.Н. с соавт., 2007; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020] важнейшим компонентом которого является уровень комплаенса (приверженности пациента терапии). Также были проанализированы количественные характеристики, отражающие уровень функционирования индивидуума в социуме с точки зрения общепринятых норм. Оценивались как их объективные параметры - уровень социального функционирования, достигнутого индивидуумом в условиях искажённого болезнью взаимодействия с внешней средой, так и субъективный параметр – показатели качества жизни пациента [Su C.T. et al., 2014; Flückiger R. et al., 2016; Ang M.S. et al., 2019].

Для верификации особенностей адаптивного поведения при шизофрении была сформулирована их отдельная типология, в рамках которой в качестве основных по принципу качественного реагирования были выделены три

варианта адаптивного поведения: консолидационный, диссоциативный и диссолюционный.

Консолидационный вариант адаптивного поведения (34,1%) характеризовался сохранностью основных социальных стремлений и установок. Пациенты сохраняли адекватную самооценку и мотивацию к достижению целей, а также к поддержанию достигнутых на преморбидном уровне социальных позиций и их дальнейшему развитию, стремление к восстановлению от последствий заболевания. В основе данных состояний лежала компенсация ощущения собственной эмоциональной несостоятельности, фактическая попытка подменить её деятельностью, что в ряде случаев негативно сказывалось на иных сторонах функционирования таких больных.

Диссолюционный вариант адаптивного поведения (40,0 %) характеризовался ослаблением социальных установок, стойким снижением мотивационной активности. Пациенты осознавали невозможность восстановления до доболезненного уровня, при этом либо сохраняли попытки вовлечения в иные, в том числе привнесённые болезнью, занятия и интересы, формировали новый круг общения в соответствии с изменившимися условиями функционирования, либо принимали позицию активного «ухода от проблем», сознательно сужая объём контактов с внешним миром. Больным свойственны «уход в болезнь», «отказ от борьбы».

Диссоциативный вариант адаптивного поведения (25,9%) характеризовался искажением основных социальных и поведенческих установок. Отмечалось общее снижение продуктивности, некорректная оценка собственных реальных возможностей, сопровождавшаяся построением невыполнимых планов на фоне снижения уровня мотивации. При этом, деятельность могла приобретать иррациональный, не соответствующий требованиям социума характер. В ряде случаев, помимо механизмов психологической адаптации, могли присоединяться компенсаторные механизмы органического уровня. Выработанная типология вариантов адаптивного поведения, в отличие от ряда существующих универсальных классификаций [Семке А.В., 1995; Коцюбинский А.П. с соавт., 2013; Морозова М.А. с соавт., 2015], позволяет прицельно верифицировать его особенности именно в рамках шизофренического процесса с учётом компенсаторных особенностей личностного реагирования и использования в целях адаптации личности развившихся изменений дефицитарного профиля.

Для пациентов с 1-ым типом состояний на этапе отдалённого катамнеза наиболее характерным являлся консолидационный вариант адаптивного поведения (57,0%), в 25,9% случаев отмечался диссолюционный и наиболее

редко – диссоциативный вариант адаптивного поведения (17,1%). Таким образом, наиболее часто отмечались черты приспособительного поведения, в стержневых своих чертах сходного с поведением здоровых людей. При состояниях 2-го типа происходило накопление случаев, в которых имели место диссолюционный (59,5%) и диссоциативный варианты адаптивного поведения (26,6%). В целом, данная картина коррелировала с накоплением дефензивных черт, явлений аутизации и редукции энергетического потенциала, присущих больным с данным типом состояний. Наконец, для состояний 3-го типа характерным было увеличение числа случаев диссоциативного варианта приспособительного поведения (42,2%). Зачастую это было связано с прямым или косвенным влиянием резидуальных психопатологических расстройств, дефицитарной симптоматики и расстройств когнитивной сферы.

В настоящем исследовании приверженность пациентов лечению была оценена с помощью Шкалы оценки соблюдения режима терапии MARS (Medication Adherence Rating Scale, Thompson K. et al., 1999). Оценка проводилась для пациентов, которым на момент проведения исследования назначалась психофармакотерпия (1 тип - 61 чел., 2 тип – 57 чел., 3 тип - 68 чел.). Наиболее высокий уровень приверженности терапии был зафиксирован у пациентов с 1-ым типом состояний (высокий уровень комплаенса – 45,9%, средний уровень комплаенса – 42,6%). Показатели низкого комплаенса здесь были наименьшими (11,5%) среди всех трёх выделенных типов состояний. При втором типе состояний пациенты существенно чаще обнаруживали низкий уровень комплаенса (28,1%). Высокий и средний уровень комплаенса при этом отмечались практически в равном числе случаев (36,8% и 35,1%, соответственно). Данные показатели обусловлены существенной степенью выраженности негативной симптоматики у данных больных, которая негативно влияла на понимание необходимости приёма поддерживающей терапии и соблюдение терапевтических схем. Третий тип состояний характеризовался полярными показателями, отражавшими клиническую сущность психопатологической картины заболевания. С одной стороны, при данном типе состояний наиболее часто был представлен низкий уровень комплаенса (39,7%), с другой – число больных с высоким уровнем комплаенса (39,7) было выше, чем при втором типе состояний. Средний уровень комплаенса здесь встречался наиболее редко (20,6%) во всей изученной когорте. Пациенты или относились к своему состоянию с частичной критикой, сформированной за многие годы болезни и аккуратно принимали терапию, или, напротив, относились к собственным болезненным переживаниям без критики и нарушали приём лекарственных средств, не считая его необходимым. Согласно современным данным [Bitter I. et al., 2015; Phan S.V., 2016; Gray R. et al., 2018],

высокий уровень приверженности терапии подчёркивает активную партнёрскую роль пациента в лечебном процессе и косвенно свидетельствует о вероятности хорошего социального исхода [Бурыгина Л.А., 2013; Коцюбинский А.П., 2015]. Полученные данные подтверждают результаты ряда современных исследований [Петрова Н.Н. с соавт., 2020; Иванов М.В. с соавт., 2020; Ritsner M. Et al., 2003; Росса Р., 2008], согласно которым большая выраженность как продуктивной, так и негативной психопатологической симптоматики обуславливает более низкий уровень комплаенса, в первом случае за счёт негативного отношения к терапии, во втором – в связи с отсутствием мотивации к выполнению режима лекарственных назначений.

При оценке уровня социального функционирования в рамках выделенных типов состояний на отдалённых этапах было выявлено наличие статистически значимых отличий по таким показателям, как уровень образования, трудовая деятельность, семейное положение, наличие группы инвалидности. Показатели социального функционирования при 1-ом типе состояний были наиболее высокими, многие пациенты имели незаконченное высшее и высшее образование (34,8%). Зачастую их трудовая занятость соответствовала полученному уровню образования (25,3%) или была связана с работой, не требующей специальной квалификации (24,7%). Несмотря на это, около половины пациентов не работали (50%). Показатели семейного статуса при данном типе также были наиболее высокими: треть индивидуумов состояли в браке (32,3%), менее половины никогда не вступали в брак (39,9%). Более половины пациентов на момент проведения исследования не имели группы инвалидности по психическому заболеванию (55,1%). Параметры социального функционирования при 2-ом типе состояний были существенно ниже, чем при первом. Большинство больных здесь имели среднее специальное (35,4%) и среднее образование (44,3%), при этом на момент проведения обследования не были трудоустроены (76,0%) или занимались низкоквалифицированным трудом (13,9%), большая часть из них имеет инвалидность различных групп (77,2%). Также обращают на себя внимание данные семейного статуса, 84,8% таких больных не состоят в браке. Показатели социального функционирования при 3-ем типе состояний были самыми низкими. Несмотря на то, что 55,4% пациентов имели высшее или среднее специальное образование, большая часть из них не были трудоустроены, лишь 16,8% работали, занимаясь преимущественно низкоквалифицированным трудом. Инвалидность различных групп была установлена у большинства больных (85,5%). Подавляющее большинство таких больных не состояли в браке (90,4%).

При анализе социального функционирования с помощью шкалы PSP у больных с 1-ым типом состояний отмечались наиболее высокие показатели –

70,7±4,2 баллов, причём лучшие показатели социального функционирования были зафиксированы во всех четырёх основных областях. Показатели по шкале PSP при 2-ом типе - 56,2±4,2 баллов, что существенно ниже, чем при первом типе состояний, при этом данные пациенты имеют более низкие показатели социального функционирования во всех четырёх основных областях, чем больные с 1-ым типом состояний. При 3-ем типе состояний по шкале PSP отмечались наиболее низкие показатели (48,2±6,2), пациенты данной группы имели самые низкие во всей обследованной когорте показатели социального функционирования во всех четырёх основных кластерах. Таким образом, полученные результаты отличаются в худшую сторону от данных ряда исследований, посвящённых изучению социального функционирования на этапе 10-15 летнего катамнеза [Crumlish N. et al., 2009; Zipursky R.V. et al., 2014], согласно которым около 40% больных шизофренией фактически достигают социального и функционального выздоровления.

Для субъективной оценки показателей качества жизни пациентов была использована шкала QLS. При оценке качества жизни пациентов с 1-ым типом состояний с помощью шкалы QLS показатели были максимальными во всей изученной когорте, средний балл составил 71,4±12,3. Таким образом, у данных пациентов были отмечены высокие показатели как в отношении объективного параметра - уровня социального функционирования, так и параметра субъективного – удовлетворённости качеством жизни, между данными параметрами были установлены прямые корреляции. У больных со 2-ым типом состояний средний балл по шкале QLS был существенно ниже и составлял 59,2±11,7; таким образом, были отмечены более низкие в сравнении с 1-ым типом показатели уровня социального функционирования и удовлетворённости качеством жизни. У больных с 3-им типом состояний парадоксальным образом показатели по шкале QLS были лишь немногим ниже, чем при состояниях с актуальной негативной симптоматикой, и составили 56,2±13,1, что связано с большей степенью выраженности негативных расстройств у таких пациентов, в результате чего уровень фактической адаптации падает, а уровень субъективной удовлетворённости качеством жизни возрастает в связи с нарушением критических способностей. Подобные закономерности, связанные с проблемами при прямой самооценке больным с выраженным снижением мотивации и уровня эмоционального реагирования собственного качества жизни ранее упоминались рядом авторов [Незнанов Н.Г. с соавт., 2020; Ritsner M. et al., 2003].

Отдельно была проведена обобщённая интегративная оценка состояния пациентов на этапе отдалённого катамнеза, обозначенная как «исход», отражающая суммарную совокупность функционально – динамических

характеристик биопсихосоциальной адаптации, существующих на этапе отдалённого катамнеза [Каледа В.Г., 2010].

«Благоприятный» исход формировался после однократного или серийных приступов, либо на фоне стойкой ремиссии высокого качества и высоким уровнем социально-трудовой адаптации (18,4% пациентов). «Относительно благоприятный» исход характеризовался сохранением приступообразования по типу «клише» или постепенной утратой тенденции к приступообразованию и ремиссиями высокого качества с некоторым снижением уровня социальной адаптации, умеренной степенью выраженности негативных расстройств (25,6% пациентов). «Относительно неблагоприятный» исход характеризовался сохранением тенденции к приступообразованию, течением заболевания по типу «клише» или прогрессивным течением процесса с нарастанием негативных изменений, зачастую с утратой трудоспособности (33,1% пациентов). «Неблагоприятный» исход характеризовался прогрессирующим усложнением картины психотических состояний или переходом заболевания к хроническому психотическому течению с выраженными негативными изменениями, грубыми нарушениями социально-трудовой адаптации (22,9% пациентов).

Для состояний 1-го типа суммарно в 70,3% случаев характерными являлись «благоприятный» и «относительно благоприятный» уровни исходов, «неблагоприятные» исходы отмечались в единичных случаях (7,6%). При состояниях 2-го типа «благоприятный» и «относительно благоприятный» уровни исходов отмечались лишь в 30,4%, в то время как происходило накопление относительно неблагоприятных (39,2%) и неблагоприятных исходов (30,4%). Наиболее низкие показатели были выявлены при состояниях 3-го типа, здесь наиболее часто встречались «относительно неблагоприятный» (48,2%) и «неблагоприятный» уровни исходов (44,6%). При этом, «относительно благоприятный» исход был зафиксирован лишь у 7,2% больных, случаев благоприятного исхода зафиксировано не было.

В целях изучения динамики отдалённых этапов юношеской шизофрении было проведено сравнение уровня исходов в двух когортах больных – данных, представленных в настоящей работе, а также материалов, полученных свыше 10 лет назад в сходном исследовании, проведённом В.Г. Каледой (2010) в клинике ФГБНУ НЦПЗ. Сравнимые выборки больных не имели между собой статистически значимых отличий по возрасту к началу и манифестации заболевания ($p=0,04$). Различная продолжительность катамнеза (20-25 и 15 лет, соответственно) позволила определить динамику изменений функционального исхода заболевания на его отдалённых этапах, по миновании активного периода течения. Установлено, что «благоприятный» исход был зафиксирован в одинаковом количестве случаев (18,7% и 18,4%), в то время как по остальным

уровням исхода заболевания установлены статистически достоверные отличия ($p < 0,05$): «относительно благоприятный» исход отмечался в 33,8% и 25,6%, «относительно неблагоприятный» - в 30,2% и 33,1%, «неблагоприятный» - в 17,3% и 22,9%. Таким образом, очевидным является уменьшение числа случаев относительно благоприятных исходов на этапе отдалённого катамнеза, а также дальнейшее накопление численности относительно неблагоприятных и неблагоприятных исходов. Данная динамика свидетельствует о том, что даже на этапе длительного течения юношеской шизофрении во многих случаях активность болезненного процесса сохраняется, что приводит к дальнейшему снижению качества клинико-функциональных исходов.

Для установления патогенетических механизмов формирования состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении и выявления биологических аномалий, подтверждающих полученные клинические данные, проведены мультимодальные исследования с применением молекулярно-генетического, иммунологического, нейровизуализационного, нейрофизиологического и нейропсихологического методов.

Задачей *клинико-генетического* фрагмента исследования¹ явилось создание мультигенной панели, тестирование ее предиктивной способности относительно отдаленного функционального исхода болезни. Все обследованные пациенты ($n=101$) вошли в общую когорту, на которой было проведено данное исследование. Генотипирование осуществляли в соответствии с методиками, описанными и апробированными ранее [Габаева М.В. с соавт. 2018, Голимбет В.Е. с соавт. 2019]. В качестве кандидатов для создания мультигенной панели выбраны гены, которые связаны с выраженностью основных симптомов шизофрении, а также ее течением и тяжестью. Это гены рецептора серотонина типа 2а (5-HT_{2A}), переносчика серотонина (5-НТТ), С-реактивного белка (CRP), рецептора ангиотензина II типа 1 (AGTR1), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Расчет показателя мультигенного риска (МГР) проводили путем суммирования всех аллелей риска, носителем которых являлся конкретный пациент. Для каждого полиморфизма носители генотипа, гомозиготного по аллелю высокого риска, имели показатель 2, гетерозиготного – 1, гомозиготного по аллелю низкого риска – 0. Таким образом, показатель МГР для пациента мог варьировать в пределах от 0 до 10 аллелей риска.

Как показали результаты проведённого генотипирования, в исследуемой выборке не оказалось пациентов с числом аллелей риска более 7. Среди больных с состояниями 1-го типа отсутствовали носители 6 и более аллелей

¹ Данный фрагмент исследования проводился совместно с сотрудниками лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. В.Е.Голимбет.

риска, а число носителей менее 5 аллелей превышало 50%. При состояниях 2-го типа число носителей ≥ 6 аллелей риска составляло 19,4%, а при 3-ем типе состояний (группа 3) – 31,7%. При этом, при 2-ом и 3-ем типе отсутствовали носители 0-2 аллелей риска, в то время как среди пациентов с 1-ым типом их число составляло 20,7%. Значимые межгрупповые различия обнаружены при сравнении числа носителей 0-4 аллелей риска с носителями 5-7 аллелей риска. 1-ый тип состояний отличался от 2-го и 3-го типа, различия между состояниями 2-го и 3-го типа носили характер статистической тенденции. Таким образом, полученные результаты молекулярно-генетического исследования подтверждают правильность предложенной типологии. При построении ROC-кривой и расчете показателя AUC оказалось, что при сравнении типа 1 с типом 2 величина AUC составила 0.78 (Estimated std. error = 0.06), а с типом 3 - 0.83 (Estimated std. error = 0.05), что указывает на высокую точность моделей и, соответственно, на высокую прогностическую значимость выбранного показателя.

Для расчета показателей чувствительности и специфичности в качестве порогового значения была выбрана величина ≥ 5 аллелей риска. При сравнении типа 1 и 2 чувствительность составила 51.6 %, специфичность 86.2 %, позитивное предсказательное значение (PPV) 80%, негативное предсказательное значение (NPV) 62.5%. При сравнении типа 1 и 3 чувствительность составила 56.1 %, специфичность 86.2%, позитивное предсказательное значение (PPV) 85.2 %, негативное предсказательное значение (NPV) 58.1 %. При сравнении типа 1 и объединенных типов 2 и 3 чувствительность составила 52.8 %, специфичность 86.2%, позитивное предсказательное значение (PPV) 90.4 %, негативное предсказательное значение (NPV) 42.4 %.

Таким образом, предложенный мультигенный тест обладает высокой специфичностью, указывающей, что в случае низкой представленности аллелей риска (0-4) у индивидуума с высокой вероятностью можно предсказать формирование состояния 1-го типа в отдаленном периоде болезни. В то же время у носителей высокого риска (5-7 аллелей) формирование состояний 2-го и 3-го типа можно прогнозировать лишь в 53% случаев. Необходимо отметить, что ранее влияние генетических факторов исследовалось на уровне отдельных генов-кандидатов [Wang S. et al., 2013]. Современные подходы, с использованием GWAS позволили получить интегральную оценку риска, основанную на индивидуальных эффектах многих тысяч генетических вариантов, которая получила название показатель полигенного риска (ППР). Ранние исследования связи ППР и синдромов шизофрении (позитивные, негативные, дезорганизация, мания, депрессия) показали отрицательный

результат [Derks E.M. et al., 2012]. В более поздних работах, в которых использовали ППР, рассчитанный на основании результатов более информативного GWAS (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014), обнаружены положительные корреляции между симптомами возбуждения (фактор возбуждения по шкале PANSS), а также баллами по шкале GAF, оценивающей общее функционирование пациента [Santoro M.L. et al., 2018]. Результаты настоящего исследования, основанные на суммарной оценке влияния нескольких вариантов риска, позволили получить новые данные, отражающие взаимосвязь показателей ППР с психопатологической картиной юношеской шизофрении.

Иммунологическое исследование² проводилось для комплексной оценки ряда показателей состояния иммунитета. Согласно современным концепциям [Клюшник Т.П. с соавт., 2014; Müller N., 2018; Marques T.R. et al., 2019], вовлеченность иммунной системы в патофизиологию шизофрении отражает тяжесть эндогенного патологического процесса. В плазме крови пациентов определяли ряд иммунологических показателей. Обследовано 45 человек, включая 34 пациента с шизофренией, манифестировавшей в юношеском возрасте (вошедших в общую когорту, на материалах которой было проведено настоящее исследование) и 11 психически здоровых испытуемых. Установлено, что все типологические разновидности состояний характеризуются значимым повышением активности синтезируемого печенью острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ в плазме крови по сравнению с контролем ($p < 0,01$). У пациентов с 1-м типом (с преобладанием личностной динамики) наблюдается также значимое повышение другого воспалительного маркера – активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) ($p < 0,01$), секреторного белка нейтрофилов, являющейся важнейшей составляющей воспалительных реакций. При этом, несмотря на выраженные различия по клиническим признакам, статистически значимых межгрупповых отличий по уровню или активности изучаемых иммунологических показателей выявлено не было ($p > 0,05$), при каждой типологической разновидности наблюдался существенный разброс полученных значений. Выявленная вариабельность послужила основанием для разделения общей выборки пациентов на две иммунологические группы по уровню активации воспалительных реакций. В качестве основных показателей была выбрана активность лейкоцитарной эластазы и её ингибитора – острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ. В 1-ую группу (17 человек) вошли пациенты с умеренным провоспалительным статусом, характеризующимся повышением активности

² Данный фрагмент исследования проводился совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ, к.б.н. С.А. Зозулей (руководитель лаборатории - проф., д.б.н. Т.П. Клюшник).

хотя бы одного из вышеуказанных воспалительных маркеров выше 95 перцентиля контрольной группы. Остальные обследованные пациенты (17 человек) составили 2-ю группу и характеризовались сниженным провоспалительным статусом. Сниженный уровень воспалительных реакций, оцененных по активности воспалительных маркеров ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ, а также уровню аутоантител к нейроантигенам S-100B и ОБМ, сопряжен с большей выраженностью клинической симптоматики по шкале PANSS, включая в первую очередь негативные и общие психопатологические расстройства по сравнению с группой, характеризующейся умеренной активацией воспалительных реакций.

Показано, что обследованные группы пациентов с различными типологическими разновидностями состояний на отдаленных этапах юношеской шизофрении различаются по уровню активации иммунной системы (воспалительных реакций), что, предположительно, является отражением стадии динамики заболевания. Для большинства пациентов с 1 типом состояний (с преобладанием личностной динамики) (80%), относящихся к наиболее «благоприятной» катамнестической группе, характерен умеренный уровень активации воспаления, сопровождающийся повышением в крови активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ и отсутствием аутоиммунных реакций к нейроантигенам, что свидетельствует о меньшей степени прогрессивности шизофренического процесса у таких больных, либо об остановке болезненного процесса на ранних стадиях его течения. Пациенты 2 и 3 типологических разновидностей, ассоциированных с преобладанием позитивных и/или негативных расстройств, в большинстве случаев (60% и 66,7%) характеризуются низким уровнем активации иммунной системы, формированием феномена «истощения клеточного звена иммунного ответа», что свидетельствует о переходе динамики в резидуальную стадию с остановкой прогрессивности эндогенного процесса. При этом наибольшее число случаев с низким уровнем активации иммунной системы зафиксировано именно у пациентов со 2 типом состояний, характеризующихся преобладанием негативной симптоматики. Таким образом, представленные варианты катамнеза являются отражением различной прогрессивности заболевания, что находит отражение в различном уровне активации воспаления на отдаленных этапах. Необходимо отметить, что имеющиеся в литературе данные, касающиеся иммунологических сдвигов при шизофрении, получены преимущественно у недавно болеющих пациентов, переносящих острые психотические эпизоды [Щербакова И.В. с соавт., 2005; Костюк Г.П. с соавт., 2019; Ключник Т.П. с соавт., 2021]. Результаты ранее проводившихся исследований активности лейкоцитарной эластазы, а также $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора, в которых

была установлена их существенная роль в течение и исходе воспалительной реакции [Парамонова Н.С. с соавт., 2017; Зозуля С.А. с соавт., 2021; Groutas W. et al., 2011;] зачастую носили противоречивый характер. Связь со степенью прогрессивности в рамках длительного течения заболевания, установленная в настоящем исследовании, фактически выявлена впервые.

При проведении *нейровизуализационного* исследования³ с помощью МРТ была обследована группа из 81 человек, включавшая 46 мужчин с шизофренией, манифестировавшей в юношеском возрасте (вошедших в общую когорту больных данного исследования) и 35 психически здоровых испытуемых (группа контроля), сопоставимых по возрасту ($p>0,05$), полу (мужчины) и социально-демографическим характеристикам ($p>0,05$). Результаты исследования демонстрируют наиболее существенное снижение толщины серого вещества коры при 2-ом клиническом типе в среднем для обоих полушарий. Данный результат может свидетельствовать о том, что у больных 2-го типа наблюдается более выраженный неспецифический дефицит серого вещества коры больших полушарий, а также отражает более выраженную клиническую гомогенность 2-го типа по сравнению с двумя другими, что отражается и в меньшей вариабельности структурных показателей коры. При изучении подкорковых структур, в противоположность результатам, полученным по толщине коры, были обнаружены увеличение объемов скорлупы и бледного шара в обоих полушариях у больных 3-го типа по сравнению как с группой контроля, так и с 1-ым типом (также были зафиксировано увеличение по сравнению со 2-ым типом, не прошедшее коррекцию на множественность сравнений), а также увеличение третьего желудочка по сравнению с группой контроля. У пациентов 2-го типа было показано только увеличение бледного шара в левом полушарии по сравнению с группой контроля, а у пациентов 1-го типа межгрупповых различий с группой контроля выявлено не было. Данные результаты согласуются с отрицательными корреляциями, обнаруженными между объемами левой и правой скорлупы и показателем PSP у больных 3-го типа, а также во всей группе в целом и свидетельствуют, что наиболее выраженные изменения подкорковых образований, специфичные для шизофрении [van Erp T.G. et al., 2016], наблюдаются в 3-ем клиническом типе, промежуточное положение занимает 2-ой, а наиболее сохранным является 1-ый тип состояния больных на отдаленных этапах юношеской шизофрении. Обнаруженные различия и корреляции свидетельствуют о том, что увеличение объемов скорлупы может являться биологическим маркером механизма, вносящего вклад в клиническое течение и

³ Данный фрагмент исследования проводился совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. И.С. Лебедевой.

исход шизофрении, в том числе маркером процессов, ассоциированных с аномалиями дофаминэргической системы. Вывод о вкладе структурной вариабельности скорлупы в клиническое течение шизофрении дополнительно подтверждается тем, что у пациентов 1-го типа, характеризующихся наименьшей в изученной когорте степенью выраженности расстройств, показатели объемов скорлупы не отличались от контроля и были значимо ниже показателей больных 3-го типа, показывающих наибольшую степень выраженности нарушений и частый переход заболевания в непрерывную форму.

Таким образом, по итогам исследования методами структурной МРТ было обнаружено несколько анатомических маркеров структурно-функциональных изменений головного мозга при шизофрении. Так, маркером, потенциально свидетельствующем о неблагоприятном функциональном исходе, оказалось билатеральное увеличение объемов скорлупы – оно было наиболее выражено у пациентов 3-го типа и отличало их как от группы контроля, так и от пациентов 1-го типа (больные из 2 группы занимали промежуточное положение). В то же время, выявленное во всех группах снижение толщины серого вещества (гетерогенной локализации) по магнитуде было наиболее выражено у больных 2-го типа. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, согласно которым снижение толщины префронтальной коры [Каледа В.Г. с соавт., 2019; Dietsche V. et al., 2017; van Erp T.G. et al., 2016], а также увеличение бледного шара [van Erp T.G. et al., 2016] коррелируют с длительностью заболевания и выраженностью симптоматики. При этом, особый интерес вызывают установленные корреляции между структурной вариабельностью скорлупы и клинической картиной шизофрении.

Проведенный анализ особенностей *нейрофизиологических* показателей⁴ (обследовано 80 больных) в рамках трёх выделенных клинических типов обнаружил статистически значимо большую доминирующую частоту тета-ритма у больных с состояниями 3-го типа, меньшую – у пациентов с состояниями 1-го типа, состояния 2-го типа занимали промежуточное положение. При этом, величина доминирующей частоты тета-ритма прямо коррелировала с суммарной оценкой выраженности позитивных расстройств по шкале PANSS. В литературе есть сходные данные [Gross A. et al., 2004; Gomez- Pilar J. et al., 2018]. Очевидной является связь доминирующей частоты тета-активности как маркёра гиппокапально-префронтальных взаимодействий со степенью выраженности позитивных психопатологических расстройств. Нарастание спектральной мощности тета-активности (вместе с редукцией

⁴ Данный фрагмент исследования проводился совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. И.С. Лебедевой.

альфа-активности) является феноменом, регулярно регистрируемым при шизофрении и некоторых других заболеваниях [Newson J.J. et al., 2019], однако, в настоящей работе межгрупповые различия вовлекали не столько спектральную мощность тета-ритма, сколько его частоту. Возможная причина наблюдаемых нами корреляций связана с ролью тета-активности как маркера гиппокапально-префронтальных взаимодействий - на роль последних в механизмах позитивной симптоматики указано в ряде публикаций [Pittman-Polletta V. et al., 2015; Sigurdsson T. et al., 2016]. Также была установлена меньшая доминирующая частота альфа-ритма при 3-ем типе состояний, наиболее высоким данный показатель был для 1-го типа состояний, тип 2 занимал промежуточное положение. Таким образом, отчётливо прослеживается корреляция между показателями активности альфа-ритма и степенью выраженности нейрокогнитивного дефицита, в наибольшей степени представленного при состояниях 3-го типа и в наименьшей степени выраженного у больных с 1-ым типом состояний. Активность в альфа-диапазоне интерпретируют как отражение различных когнитивных процессов [Mizuki Y., 2010; Bosel R., 2019]. При этом замедление альфа-ритма достаточно устойчиво регистрируют при шизофрении [Small J. et al., 2014]. Статистически значимых различий при анализе данных слуховых вызванных потенциалов в парадигме oddball выявлено не было. Таким образом, проведенное нейрофизиологическое исследование выявило определенные различия между типами состояний со статистически значимым смещением средних частот в тета- и альфа-диапазонах у пациентов, характеризующихся максимальной выраженностью клинико-социальных отклонений.

При проведении нейропсихологического исследования⁵ был обследован 31 больной шизофренией и 18 респондентов без психических и/или неврологических заболеваний (контрольная группа). Установлено, что больные трёх типов различались по продуктивности выполнения субтеста “Сходство” теста Векслера (критерий Краскала-Уоллиса, $H(2) = 8,402$; $p = 0,015$). *Post hoc* анализ выявил следующие межгрупповые различия: тип 1 отличался от типа 3 ($U = 14,5$; $p = 0,013$; $Me_1 = 18,5$; $IQR_1 = 5,3$; $Me_3 = 12$; $IQR_3 = 8$) и типа 2 ($U = 28,5$; $p = 0,037$; $Me_2 = 14$; $IQR_2 = 5,5$), типы 2 и 3 не различались между собой ($U = 33$, $p = 0,132$). В клинической группе в целом продуктивность выполнения субтеста “Сходство” была значимо связана с баллом по шкалам негативных симптомов ($r_s = -0,493$; $p = 0,005$) и общей психопатологии PANSS ($r_s = -0,498$; $p = 0,004$); с баллом по шкале PSP ($r_s = 0,468$; $p = 0,008$). В дополнение, было проведено сравнение продуктивности выполнения субтеста “Сходство” в клинической и

⁵ Данный фрагмент исследования проводился совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. И.С. Лебедевой.

контрольной группам - были выявлены значимые различия ($U = 110$; $p < 0,001$; $Me_1 = 14$, $IQR_1 = 7$; $Me_2 = 19,5$; $IQR_2 = 5,5$ соответственно). В соответствии с полученными данными, уровень вербально-логического мышления (ВЛМ) снижался от типа 1 к типу 2, наконец, состояние ВЛМ при типе 3 было наихудшим. Следовательно, уровень ВЛМ логично отражает функциональное состояние в исследуемой клинической группе, что дополнительно подтверждается ассоциациями показателя состояния ВЛМ и клинических шкал (PSP, субшкалы негативных симптомов и субшкалы симптомов общей психопатологии PANSS). Кроме того, все пациенты с шизофренией отличались от здоровых респондентов более низким уровнем ВЛМ, что согласуется с данными отечественной и зарубежной литературы [Зейгарник Б.В., 1986; Dickinson D. et al., 2007].

Таким образом, в результате проведения исследования предложен и обоснован мультидисциплинарный подход в изучении и квалификации состояний на отдалённых этапах шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, с учётом взаимодействия явлений процессуальной и постпроцессуальной личностной динамики, негативных и позитивных психопатологических расстройств в их структуре, выполненный с использованием современных психометрических, молекулярно-генетических, клиничко-иммунологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и нейропсихологических методов. Определены особенности доманифестных и манифестных этапов заболевания, характеристики их динамики с учётом патопластического влияния возраста начала заболевания. Установлена взаимосвязь между типом состояния на этапе отдалённого катамнеза и особенностями адаптивного поведения, показателями социального функционирования и качества жизни пациентов, а также комплексным уровнем исхода, позволяющие оценить совокупный биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума. Выделены иммунологические показатели, позволяющие определить степень прогрессивности шизофренического процесса, установить этап его динамики, переход в резидуальную стадию. Определены нейрофизиологические особенности для больных, длительно страдающих юношеской шизофренией, установлены корреляции между данными особенностями и клиническими характеристиками заболевания. Установлена взаимосвязь особенностей топографии структурно-функциональных аномалий головного мозга с клиничко-психопатологическими характеристиками состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении. Создан мультигенный тест, обладающий высокими предиктивными способностями и специфичностью, позволяющий определять возможный клиничко-функциональный исход в отдалённом периоде болезни. Определена специфичность нейрокогнитивного дефицита у больных юношеской шизофренией на отдалённых этапах, оказывающая

влияние на особенности их познавательной деятельности, личностные характеристики и параметры функционирования. Результаты, полученные в настоящем исследовании, существенно расширяют понимание биологических основ шизофренического процесса, клинко-патогенетических механизмов формирования состояний на его отдалённых этапах, параметров их внутренней динамики и позволяют решать практические задачи, касающиеся ранней диагностики и определения персонального прогноза развития шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. На отдалённых этапах юношеской шизофрении имеет место континуум состояний, формирование которых обусловлено различными клинко-патогенетическими механизмами, что проявляется различным соотношением позитивной и негативной симптоматики, а также явлений процессуальной и постпроцессуальной личностной динамики, определяющих единое психопатологическое пространство заболевания.

2. Выделены следующие типы состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении: *1-ый тип – с преобладанием личностной динамики, 2-ой тип – с преобладанием негативных расстройств, 3-й тип – с позитивными и негативными расстройствами.*

2.1. 1-ый тип характеризуется преобладанием явлений личностной динамики на фоне фактического отсутствия или рудиментарного характера продуктивной психопатологической симптоматики, сохраняющейся в стёртом виде, а также разной степени представленности изменений негативного полюса. Характерны низкие показатели выраженности позитивных и негативных расстройств по PANSS ($9,2 \pm 1,5$, $15,2 \pm 4,7$) и SANS ($34,1 \pm 8,3$). Данный тип включал три подтипа: подтип 1.1 - с преобладанием утрирования личностных черт, подтип 1.2 - с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт и подтип 1.3 - с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности;

2.1.1. Состояния подтипа 1.1 определяются преобладанием проявлений характерологического сдвига, усилением, утрированием преморбидных черт личности на фоне полной редукции продуктивных симптомов активного периода заболевания.

2.1.2. Состояния подтипа 1.2 проявляются изменением базовых личностных характеристик и особенностей, нивелировкой и искажением черт, присущих на

преморбидном этапе с формированием вычурных сверхценных образований и патологических форм поведения.

2.1.3. Для состояний подтипа 1.3 свойственно слияние психотического опыта с личностью, сохранение признаков строя мыслей и интересов, определявшихся прежними бредовыми построениями, формирующими своеобразное «мировоззрение» больного на фоне редукции бредовых расстройств.

2.2. 2-ой тип состояний характеризуется преобладанием проявлений негативной симптоматики, отражающих истощение ресурса мотивационных и интеллектуальных психических функций. Отмечалась слабая выраженность позитивных расстройств и относительно высокая негативных расстройств по шкале PANSS ($10,8 \pm 2,2$, $26,4 \pm 4,6$) и SANS ($51,0 \pm 9,0$). Данный тип включал два подтипа - подтип 2.1 с доминированием апато-абулических расстройств и подтип 2.2 с доминированием псевдоорганической симптоматики.

2.2.1. Состояния подтипа 2.1 характеризуются стойким снижением психической активности, выраженным обеднением мотивационной, когнитивной и двигательной сферы с явлениями псевдобрадифрени, падением побуждений, аспонтанностью.

2.2.2. Состояния подтипа 2.2 определяются эмоционально-волевым снижением на фоне нарушений мышления в сочетании с расстройствами псевдоорганического характера, проявляющимися ригидностью психических процессов, утратой прежних знаний и навыков, снижением уровня личности, нивелированием её особенностей.

2.3. 3-ий тип состояний характеризуется преобладанием в клинической картине продуктивной психопатологической симптоматики на фоне негативных расстройств различной степени выраженности. Свойственны наиболее высокие показатели по PANSS ($17,1 \pm 1,9$, $23,5 \pm 2,3$) и SANS ($58,2 \pm 15,8$). Данный тип включал два подтипа - подтип 3.1 с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств и подтип 3.2 с активной психотической симптоматикой.

2.3.1. Состояния подтипа 3.1 определяются сочетанием личностной динамики, проявлений синдрома дефицита и субпсихотических психопатологических расстройств острого периода заболевания, которые формируют стабильные изолированные образования резидуального уровня («осколки психотической симптоматики»).

2.3.2. Состояния подтипа 3.2 характеризуются преобладанием продуктивных расстройств психотического регистра, стабилизировавшихся на определённом уровне без признаков дальнейшего их усложнения или претерпевших максимальную прогрессивную динамику с достижением парафренного этапа на фоне стойкой негативной симптоматики.

3. Сопоставление всей совокупности выявленных при изучении больных, страдающих юношеской шизофренией, клинико-психопатологических и клинико-патогенетических параметров позволило установить основные интегративные критерии формирования различных типов состояний на отдалённых этапах. В рамках описанного типологического деления состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении выраженность психопатологической симптоматики и динамических параметров течения шизофренического процесса ранжирована по степени тяжести; накопление наиболее благоприятных признаков зафиксировано для состояний 1-го типа, наиболее неблагоприятных – для состояний 3-го типа, состояния 2-го типа занимали промежуточное положение.

3.1. В качестве факторов, указывающих на формирование состояний 1-го типа, оказалось обоснованным ($p < 0,05$) рассматривать: острое начало заболевания после короткого инициального этапа аффективной или психопатоподобной структуры; аффективно-бредовую структуру манифестного приступа; наименьшая средняя длительность нелеченного психоза ($18,2 \pm 4,4$ нед.); наибольшая частота приступообразования в течение первых 7-ми лет с последующим снижением его активности; наибольшее число одноприступного и регрессиентного вариантов течения заболевания.

3.2. В качестве предикторов формирования состояний 2-го типа выступили: инициальный этап средней продолжительности с преобладанием негативных расстройств; галлюцинаторно-бредовая структура манифестного приступа; более высокая средняя длительность нелеченного психоза ($29,5 \pm 6,5$ нед.); большее среднее количество рецидивов за катамнестический период с повторным всплеском активности процесса на 10-ом – 12-ом году его течения; накопление случаев приступообразно-прогрессиентного варианта течения заболевания.

3.3. Для формирования состояний 3-го типа характерными оказались следующие параметры: длительные инициальные этапы заболевания с доминированием паранойяльной симптоматики; манифестные параноидные психозы и приступы с кататонической симптоматикой; наибольшие показатели длительности нелеченного психоза ($39,4 \pm 5,7$ нед.); наиболее высокое число повторных психотических эпизодов с пиком активности на 5-ом – 8-ом году катамнеза; накопление приступообразно - прогрессиентных форм динамики и частый переход течения болезни в непрерывное.

4. Установлены существенные особенности характеристик клинико-функционального исхода юношеской шизофрении на отдалённых этапах заболевания, коррелирующие с выделенными типами состояний. В качестве основных были выделены три варианта адаптивного поведения:

консолидационный (34,1 %) - характеризующийся сохранностью основных социальных стремлений и установок; диссолюционный (40,0 %) - характеризующийся ослаблением социальных установок, стойким снижением мотивационной активности; и диссоциативный (25,9 %) - характеризующийся искажением основных социальных и поведенческих установок с гипертрофией эгоистических черт.

4.1. Для состояний 1-го типа: наиболее характерным являлся консолидационный вариант адаптивного поведения, был зафиксирован наиболее высокий уровень приверженности терапии, отмечались наиболее высокие показатели как в отношении уровня социального функционирования, в том числе по шкале PSP ($70,7 \pm 4,2$), так и в отношении качества жизни по шкале QLS ($71,4 \pm 12,3$). В большей части случаев характерными являлись «благоприятный» и «относительно благоприятный» уровни исходов, «неблагоприятные» исходы отмечались в единичных случаях.

4.2. Для состояний 2-го типа: наиболее часто встречались диссолюционный и диссоциативный варианты адаптивного поведения. У 28,1% пациентов был зафиксирован низкий уровень комплаенса, высокий и средний уровень комплаенса отмечались практически в равном числе случаев (36,8% и 35,1%, соответственно). Были отмечены более низкие в сравнении с 1-ым типом показатели уровня социального функционирования (PSP - $56,2 \pm 4,2$ баллов) и удовлетворённости качеством жизни (QLS - $59,2 \pm 11,7$ баллов). «Благоприятный» и «относительно благоприятный» уровни исходов отмечались в трети случаев, происходило накопление «относительно неблагоприятных» и «неблагоприятных исходов».

4.3. Для состояний 3-го типа: характерным было увеличение числа случаев диссоциативного варианта приспособительного поведения и низкого уровня комплаенса, при этом доля больных с высоким уровнем комплаенса была выше, чем при втором типе состояний. Отмечались наиболее низкие во всей обследованной когорте показатели социального функционирования (PSP - $48,2 \pm 6,2$ баллов), при этом показатели по шкале QLS были лишь немногим ниже, чем при состояниях с актуальной негативной симптоматикой ($56,2 \pm 13,1$), что связано с большей степенью выраженности негативных расстройств, при которых уровень фактической адаптации снижается, а уровень субъективной удовлетворённости качеством жизни возрастает в связи с нарушением критических способностей. Наиболее часто встречались «относительно неблагоприятный» и «неблагоприятный» уровни исходов.

4.4. Сопоставление данных об уровне исхода на этапе катамнеза продолжительностью 20-25 лет с данными, полученными в исследовании, проведённом ранее (в 2010 году) на когорте пациентов с длительностью

катамнеза 15 лет обнаружило уменьшение числа случаев «относительно благоприятных» исходов на этапе более длительного катамнеза, а также дальнейшее накопление численности «относительно неблагоприятных» и «неблагоприятных» исходов. Данная динамика свидетельствует о том, что даже на этапе длительного течения юношеской шизофрении во многих случаях активность патологического процесса сохраняется, что приводит к дальнейшему снижению качества клинико-функциональных исходов.

5. У обследованных больных обнаружены молекулярно-генетические, иммунологические, нейровизуализационные и нейрофизиологические маркёры, детерминирующие особенности патологического процесса при различных типах клинико-функциональных исходов на отдалённых этапах юношеской шизофрении.

5.1. Сформирован мультигенный тест, состоящий из пяти генов (гены рецептора серотонина типа 2а (5-HTR2A), переносчика серотонина (5-НТТ), С-реактивного белка (CRP), рецептора ангиотензина II типа 1 (AGTR1), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF)), позволяющий с помощью анализа численности специфических аллелей риска у конкретного индивидуума прогнозировать формирование у него того или иного типа клинико-функционального исхода.

5.2. Пациенты с выделенными типами состояний различаются по уровню активации иммунной системы (воспалительных реакций), что, предположительно, является отражением стадии динамики заболевания. Для 1-го типа характерен умеренный уровень активации воспаления, сопровождающийся повышением в крови активности ЛЭ и α1-ПИ и отсутствием аутоиммунных реакций к нейроантигенам, что свидетельствует о меньшей степени прогрессивности шизофренического процесса у таких больных. 2-ой и 3-ий типы характеризуются низким уровнем активации иммунной системы, что отражает феномен «истощения клеточного звена иммунного ответа» на поздних этапах шизофрении и свидетельствует в ряде случаев об остановке прогрессивности эндогенного процесса с переходом его динамики в резидуальную стадию.

5.3. При нейровизуализационном исследовании обнаружено несколько структурно-анатомических маркеров головного мозга, ассоциированных с выделенными типами состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении. Маркером, потенциально отражающим неблагоприятный функциональный исход, является билатеральное увеличение объемов скорлупы, наиболее выраженное у пациентов 3-го типа, отличающее их как от группы контроля, так и от пациентов 1-го типа (больные с состояниями 2-го типа занимают промежуточное положение). В то же время, выявленное у всех

пациентов снижение толщины серого вещества (гетерогенной локализации) по магнитуде наиболее выражено у больных с состояниями 2-го типа.

5.4. Проведенный анализ особенностей нейрофизиологических показателей обнаружил статистически значимо большую доминирующую частоту тета-ритма и меньшую - альфа-ритма при 3-ем типе состояний (по сравнению с данными для 1-го типа в первом случае, по сравнению со данными для 1-го и 2-го типа – во втором). Также величина доминирующей частоты тета-ритма коррелировала с суммарной оценкой выраженности позитивных расстройств по шкале PANSS. Данные нейрофизиологические феномены связаны с нарушением гиппокампадно-префронтальных взаимодействий.

6. При нейропсихологическом исследовании установлено, что пациенты с различными типами состояний отличаются по показателю вербально-логического мышления (ВЛМ). Пациенты с более высоким функциональным статусом (1-ый тип) имеют лучшие показатели ВЛМ. Для всей группы пациентов был характерен дефицит ВЛМ по сравнению с нормой, а имеющиеся нарушения, в основном, соответствовали дефициту операционального компонента мыслительной деятельности в виде снижения уровня обобщения.

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Практические рекомендации

1. Выявление преобладания в клинической картине состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении проявлений личностной динамики, негативных расстройств или продуктивной психопатологической симптоматики позволяет установить тип данного состояния, необходимость его динамического контроля и отнести таких пациентов к определённой группе психиатрического наблюдения.

2. Тщательный анализ различных параметров юношеской шизофрении – варианта инициального этапа, длительности нелеченного психоза, типологической разновидности манифестного психотического приступа, характера формирующихся ремиссий, степени выраженности продуктивной и негативной симптоматики, особенностей динамики заболевания позволяет клиницисту определить траекторию его дальнейшего долгосрочного течения, а также характер формирующегося исхода.

3. Комплексная оценка качественных и количественных характеристик психосоциальной адаптации пациентов, длительно страдающих юношеской шизофренией, позволяет составить объективное представление об адаптационно-компенсаторных механизмах, решающим образом влияющих на

течение заболевания, и определить имеющийся социореабилитационный потенциал, а также пути и механизмы его наиболее эффективной реализации.

4. Использование в повседневной практике параклинических методик – разработанного мультигенного теста, «нейроиммунотеста», проведение МРТ-обследования, регистрация ЭЭГ и слуховых ВП, нейропсихологическое обследование позволяет осуществлять предположительную предикцию дальнейшего течения эндогенного процесса, в том числе с позиций перехода заболевания в резидуальную стадию, а также более точно верифицировать характеристики клинико-функционального исхода у конкретного пациента.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Результаты исследования когорты больных юношеской шизофренией на отдалённых этапах заболевания отражают полную картину его длительной динамики и могут применяться в мультидисциплинарных исследованиях как модель траектории его течения с целью разработки эффективных подходов к адресной терапии и поиска протективных факторов, направленных на приостановление или прекращение шизофренического процесса.

2. Последующее динамическое наблюдение за больными, страдающими юношеской шизофренией, даст возможность изучения течения заболевания в позднем возрасте, с учётом присоединения сосудистых и дисциркуляторных изменений, искажающих картину симптоматики.

3. Выявление комплекса биологических маркеров, включающих молекулярно-генетические, иммунологические, нейровизуализационные, нейрофизиологические и нейропсихологические признаки предоставляет обширные возможности для проведения различных корреляционных исследований с целью уточнения патогенетических механизмов развития шизофрении и поиска новых терапевтических мишеней.

4. Полученные результаты имеют перспективы для дальнейшего комплексного применения в рамках совершенствования персонифицированных подходов к лечению больных, страдающих шизофренией с учётом ключевых для каждого конкретного пациента факторов риска и протективных факторов, что будет способствовать улучшению качества оказания психиатрической помощи в целом, повышению эффективности терапевтических мероприятий, сокращению времени пребывания пациентов в круглосуточном стационаре с акцентом на оказание помощи в амбулаторных условиях, уменьшению социоэкономического бремени шизофрении в целом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1.1. Статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus

1. Голубев, С.А. Связь полиморфизма гена нейрегулина (NRG1) с когнитивными функциями у больных шизофренией и здоровых / М. В. Алфимова, Л. И. Абрамова, Е. В. Аксенова, С.А. Голубев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 6. – С. 53-57.
2. Голубев, С.А. Ряд электрофизиологических и гемодинамических характеристик процессов слухового избирательного внимания в норме и при шизофрении / И. С. Лебедева, Т. А. Ахадов, А. В. Петрайкин, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова, С.А. Голубев [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2011. – Т. 61. – № 5. – С. 573-581.
3. Golubev, S.A. Association between polymorphism of the neuregulin gene (NRG1) and cognitive functions in schizophrenia patients and healthy subjects / M. V. Alfimova, L. I. Abramova, E. V. Aksenova, S.A. Golubev [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2013. – Vol. 43. – No 1. – P. 70-75.
4. Golubev, S.A. Some electrophysiological and hemodynamic characteristics of the processes of auditory selective attention in health and schizophrenia / I. S. Lebedeva, V. G. Kaleda, A. N. Barkhatova, S.A. Golubev [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2013. – Vol. 43. – No 1. – P. 63-69
5. Голубев, С. А. Некоторые вопросы прогноза приступообразной шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте / С. А. Голубев // Психиатрия. – 2014. – № 3(63). – С. 32-32а.
6. Омельченко, М.А. Риск манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста / М.А. Омельченко, С.А. Голубев, И.Ю. Никифорова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. - №6. – с. 14-20.
7. Голубев, С.А. Течение и некоторые клинические характеристики юношеской шизофрении по результатам изучения отдалённого катамнеза (20-25 лет) / С.А. Голубев // Психиатрия (научно-практический журнал). – 2015. - № 4. – с. 56-57.
8. Голубев, С. А. Особенности адаптивного поведения больных юношеской шизофренией по итогам изучения отдаленного катамнеза / С. А. Голубев // Психиатрия. – 2016. – № 3(71). – С. 50-51а.
9. Голубев, С. А. Нейрофизиологический профиль больных шизофренией юношеского возраста с длительностью катамнеза 20-25 лет / И. С. Лебедева, С. А. Голубев // Психиатрия. – 2016. – № 4(72). – С. 27-32.

10. Голубев, С. А. Эффект взаимодействия полиморфизмов ANKK1/DRD2 TaqIA и HTR2C Cys23Ser на побудительную мотивацию у больных шизофренией и здоровых / М. В. Алфимова, Г. И. Коровайцева, Т. В. Лежейко, С.А. Голубев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 7. – С. 67-72.
11. Голубев, С. А. Связь полиморфизма rs7341475 и метилирования ДНК в гене рилина с проявлениями шизофрении / М. В. Алфимова, Н. В. Кондратьев, А. К. Голов, С.А. Голубев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 9. – С. 71-76.
12. Golubev, S. Serum immunological parameters as markers of remission quality in schizophrenia / G. Kostyuk, A. Galkina, O. Karpenko, S. Golubev // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29. – No S1. – P. 300-301.
13. Голубев, С.А. Клинико-психопатологические особенности шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, на этапе отдалённого катамнеза / С.А. Голубев // Психиатрия (научно-практический журнал). – 2019. - № 4. – с. 25-37.
14. Golubev, S.A. Effects of the Interaction of the ANKK1/DRD2 TaqIA and HTR2C Cys23Ser Polymorphisms on Approach Motivation in Schizophrenia Patients and Healthy People / M. V. Alfimova, G. I. Korovaitseva, T. V. Lezheiko, S.A. Golubev [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2019. – Vol. 49. – No 8. – P. 1032-1037
15. Голубев, С.А. Нейрофизиологическая характеристика больных юношеской шизофренией на этапе отдаленного катамнеза / И. С. Лебедева, С. А. Голубев, И. В. Ключкова, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 3. – С. 34-40.
16. Голубев, С.А. Особенности длительного течения заболевания у пациентов, страдающих юношеской шизофренией (клинико-катамнестическое исследование) / С.А. Голубев, В.Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020;120(6): 23-30.
17. Голубев, С.А. Клинико-эпидемиологическая и социально-демографическая характеристика пациентов с впервые установленным диагнозом «шизофрения» в 2013-2017 гг. Клинико-эпидемиологическая и социально-демографическая характеристика пациентов с впервые установленным диагнозом. / Л.А. Бурьгина, С.А. Голубев, Л.Л. Дрыкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020;120(6): 37-45.
18. Голубев, С.А. Оценка прогноза функционального исхода шизофрении с помощью мультигенного теста / С. А. Голубев, Т. В. Лежейко, Г. И. Коровайцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 7. – С. 70-76

1.2. Статьи в других рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

19. Голубев, С.А. Современные подходы и принципы в терапии приступообразной шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте / В. Г. Каледа, С. А. Голубев, М. А. Омельченко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 6(148). – С. 35-41.
20. Голубев, С.А. Анализ данных отдалённого катамнеза при шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте (обзор литературы) / С.А. Голубев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - №5 – с. 127-131.
21. Голубев, С. А. Некоторые клиничко-социальные особенности шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, по результатам изучения отдалённого катамнеза / С. А. Голубев // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 33-37.
22. Голубев, С.А. Анализ назначения нейролептической терапии при лечении шизофрении юношеского возраста на этапе отдалённого катамнеза (20-25 лет) в амбулаторных условиях / С.А. Голубев // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – с. 27-32.
23. Голубев, С.А. Эпидемиологические аспекты диагностики шизофрении в Москве / Г. П. Костюк, А. Б. Шмуклер, С. А. Голубев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27. – № 3. – С. 5-9.
24. Голубев, С.А. Анализ сплошной когорты пациентов с впервые в жизни верифицированным диагнозом "шизофрения" / Г. П. Костюк, Л. А. Бурьгина, А. В. Масыкин, С. А. Голубев // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15. – № 9(136). – С. 18-28.
25. Голубев, С.А. Юношеская шизофрения: роль адаптивного поведения в формировании исхода заболевания / С.А. Голубев, В.Г. Каледа // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – с. 115-126.
26. Голубев, С.А. Состояние когнитивных функций и нейробиологические показатели у пациентов на поздних этапах шизофрении: пилотажное исследование / Я. Р. Паникратова, С. А. Голубев, Е. Г. Абдуллина [и др.] // Психическое здоровье. – 2021. – № 6. – С. 13-24.

2. Патенты

27. Голубев, С.А. Способ прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода в отношении социального постпсихотического функционирования пациентов с эндогенными психическими заболеваниями / Г.П. Костюк, Т.П. Ключник, О.А. Карпенко, С.А. Зозуля, А.О. Галкина, И.Н. Отман, С.А. Голубев, Д.В. Целищев // Патент на изобретение RU 2706216 C1, 15.11.2019. Заявка № 2018144979 от 19.12.2018.

3. Статьи и тезисы в других периодических изданиях

28. Голубев, С.А. Особенности негативных расстройств при шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте (по данным катамнестического исследования) / С.А. Голубев // в сб. Всероссийской школы молодых учёных и специалистов в области психического здоровья. – Кострома. – 2014. – с. 177-181.
29. Голубев, С.А. Формирование дефицитарной симптоматики у пациентов, страдающих шизофренией, манифестирующей в юношеском возрасте, на этапе отдалённого катамнеза (по данным катамнестического исследования) / С.А. Голубев // Материалы научно-практической конференции, посвящённой 120-летию Психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева. – Москва. – 2014. – с. 79-83.
30. Голубев, С.А. Особенности негативных расстройств, формирующихся в картине шизофрении, манифестирующей приступами в юношеском возрасте (по данным катамнестического исследования) / С.А. Голубев // в сб. научных работ «Избранные вопросы психиатрии», посвящённый 100-летию со дня рождения профессора А.А. Портнова. – Москва. – 2014. – с. 68-70.
31. Голубев, С.А. Некоторые клинико-эпидемиологические характеристики шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, на этапе отдалённого катамнеза / С.А. Голубев // в сб. XII Всероссийской школы молодых психиатров. – Суздаль. – 2015. – с. 140-142.
32. Голубев, С.А. Типологические варианты, определяющие клинико-психопатологическую картину юношеской шизофрении на этапе отдалённого катамнеза / С.А. Голубев, В.Г. Каледа // В сб. «Религиозность и клиническая психиатрия». – 2017. – с. 81-84.
33. Голубев, С.А. Клинико-демографические характеристики больных с впервые диагностированной шизофренией / С.А. Голубев // В сборнике: Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы. Научно-практическая конференция. Сборник материалов. Под редакцией Г.П. Костюка. 2018. С. 165-177.
34. Голубев, С.А. Клинико-психопатологические особенности юношеской шизофрении на этапе отдалённого катамнеза / С.А. Голубев, В.Г. Каледа // В сборнике: Психиатрическая наука в истории и перспективе. Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 75-летию Научного центра психического здоровья. 2019. С. 81-84.
35. Голубев, С.А. Прогностическая значимость продолжительности нелеченного психоза в контексте изучения состояний на этапе отдалённого катамнеза

- юношеской шизофрении / С.А. Голубев // В сб. XVII Съезда психиатров России совместно с международным конгрессом ВПА «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (версия от 13 мая 2021 года)
36. Голубев, С.А. Метод предикции отдалённого клинико-функционального исхода шизофрении с помощью мультигенной панели / С.А. Голубев, Т.В. Лежейко, Г.И. Коровайцева [и др.] // В сб. XVII Съезда психиатров России совместно с международным конгрессом ВПА «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (версия от 13 мая 2021 года)
37. Голубев, С.А. МРТ-исследование структурных особенностей головного мозга при шизофрении с манифестацией в юношеском возрасте на этапе отдаленного катамнеза. / А.С. Томышев, И.С. Лебедева, Д.В. Тихонов [и др]. В сб. XVII Съезда психиатров России совместно с международным конгрессом ВПА «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (версия от 13 мая 2021 года)
38. Голубев, С.А. Вербально-логическое мышление на этапе отдаленного катамнеза шизофрении / Я.Р. Паникратова, Е.Г. Абдуллина, С.А. Голубев [и др.]. В сб. XVII Съезда психиатров России совместно с международным конгрессом ВПА «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (версия от 13 мая 2021 года)

4. Методические рекомендации

39. Голубев, С.А. Основные современные принципы и подходы к терапии эндогенных приступообразных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте / В.Г. Каледа, С.А. Голубев, А.Н. Бархатова, М.А. Омельченко // Методические рекомендации. – М. – ФГБНУ НЦПЗ – 2014. – 26 с. – URL: <http://www.ncpz.ru/stat/435> (дата публикации: 04.02.2014).