

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

Голубев Сергей Александрович

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

Специальность: 14.01.06 – психиатрия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени доктора

медицинских наук

Научный консультант -
доктор медицинских наук
В.Г. Каледа

МОСКВА - 2022

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	20
Глава 2. Характеристика материала и методы исследования	74
Глава 3. Типологические разновидности состояний, определяющие клинико – психопатологическую картину юношеской шизофрении на отдалённых этапах	92
3.1. Состояния с преобладанием личностной динамики	96
3.2. Состояния с преобладанием негативных расстройств	105
3.3. Состояния с позитивными и негативными расстройствами	111
Глава 4. Клинико-динамические характеристики юношеской шизофрении	119
4.1. Особенности течения шизофренического процесса при различных типологических разновидностях состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении	119
4.2. Особенности течения шизофренического процесса при различных подтипах состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении	136
4.2.1. Состояния с преобладанием личностной динамики	136
4.2.2. Состояния с преобладанием негативных расстройств	143
4.2.3. Состояния с позитивными и негативными расстройствами	149
Глава 5. Особенности психосоциальной адаптации больных и исходы юношеской шизофрении на отдалённых этапах	157
Глава 6. Клинико-патогенетические аспекты формирования	

состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении	186
6.1. Молекулярно-генетические характеристики	186
6.2. Иммунологические характеристики	191
6.3. Нейровизуализационные характеристики	198
6.4. Нейрофизиологические характеристики	208
6.5. Нейропсихологические характеристики	218
Заключение	228
Выводы	262
Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы	269
Список используемых сокращений	271
Список литературы	272

Введение

Актуальность 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 катamnестических 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 [162]; Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [148]; Каледа В.Г., 2017, 2021 [60; 57]; Immonen J. et al., 2017 [344]; Narrow M. et al., 2018 [325]). Высокая частота манифестации шизофрении в юношеском возрасте (Ротштейн В.Г. с соавт., 2014 [134]; Алфимов П.В. с соавт., 2019 [1]; Girolamo G. et al., 2019 [297]; Häfner H. et al., 2019 [320]) и большой процент инвалидизации данных пациентов (Arnautovska U. et al., 2020 [197]; Drake R.E. et al., 2012 [268]; Fakorede O. et al., 2020 [274]) обуславливает необходимость прицельного изучения данной возрастной группы. По данным ряда авторов (Addington J. et al., 2017 [181]; Upthegrove R. et al., 2017 [555]), такие пациенты наиболее часто клинически проявляли выраженную утрату основных психических функций и были наименее социально адаптированы (Волкова И.П., 2011 [18]; Ahmed A. et al., 2015 [184]; Rossi A. et al., 2017 [497]; Vita A. et al., 2018 [564]; İpçi K. et al., 2020 [346]; Schlimme J.E. et al., 2020 [507]). 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 [295]; Holla B. et al., 2015 [335]; Goldsmith D.R. et al., 2018 [301]), проводились на пациентах смешанных возрастных групп, без учета явлений общего и лекарственного патоморфоза, оказывающих существенное влияние на характер течения заболевания и

функционирование пациентов (Тиганов А.С., 2015 [162]; Софронов А.Г. с соавт., 2017 [159]; Шацберг А.Ф. с соавт., 2017 [169]).

На современном этапе развития науки особый акцент делается на изучении этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе эндогенных расстройств (Клюшник Т.П. с соавт., 2018 [71]; Смулевич А.Б., 2020 [148]; Полтавская Е.Г., 2020 [129]; García-Gutiérrez M. et al., 2020 [294]), 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 [67]; Голимбет В.Е. с соавт., 2019 [34]; Лебедева И.С. с соавт., 2020 [91]; van Erp et al., 2016 [559]; Krug A. et al., 2020 [390]), 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 клиничко-патогенетические закономерности и прогностические параметры.

Разработанность проблемы исследования

Большинство исследований (Бархатова А.Н., 2005 [6]; Голубев С.А., 2010 [37]; Омельченко М.А., 2011 [121]; Вдовенко А.М., 2011 [15]; Каледа В.Г., 2015 [61]), проведённых на юношеской когорте больных, посвящены психопатологическому и клиничко-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. В настоящее время изучение отдалённых этапов шизофрении находится в фокусе внимания ряда исследователей (Volavka J. et al., 2018 [565]; Mason P. et al., 1995 [425]; Searles H.F., 2018 [510]).

Дименсиональные структуры, определяющие психопатологическое пространство шизофрении (негативные и позитивные расстройства), по мнению ряда авторов (Andreasen N.C., 1982 [191]; Crow T.J., 1980 [248]; Kirkpatrick B et al., 2008 [375]), 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 [422]; Patel R., 2015 [472]; Szkultecka-Dębek M., 2015 [541]), который, как полагают некоторые исследователи, включает в себя два ряда явлений – проявления собственно дефекта и характерологическую трансформацию (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [78]; Galderisi S. et al., 2018 [292]; El-Bilsha M., 2020 [270]), 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 (Tandon R. et al., 2017 [544]; Bruijnzeel D. et al., 2017 [225]) 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 клинко-биологической модели шизофрении (Смулевич А.Б. и соавт., 2020 [148]; Ключник Т.П. с соавт., 2021 [68]), 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. Их формирование является результатом единого процесса – нейровоспаления. Данные дименсии дифференцированно воздействуют на конституционально обусловленные и нажитые патохарактерологические структуры (расстройства личности), также представляющие собой облигатную составляющую психопатологического пространства шизофрении, коррелируют с ними.

Исследователями выявлены некоторые взаимосвязи между преморбидными личностными аномалиями, длительностью течения инициального этапа, типом манифестного психоза, характером формирующихся негативных расстройств и общим исходом заболевания (Голубев С.А., 2020 [36]; Тихонов Д.В., 2020 [163], Murru A. et al., 2018 [453]; Malla A., 2018 [420]; Moreno-Küstner B. et al., 2018 [447]; Wu G. et al., 2019 [579]). 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, влияние генетических факторов исследовалось на уровне отдельных генов-кандидатов (Резник А.М. с соавт., 2016 [132]; Harrison P.; et al., 2015 [323]; Wang S. et al., 2013[568]). 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 [257]); в более поздних работах обнаружены положительные корреляции, в том числе с баллами по шкале GAF, оценивающей общее функционирование пациента (Santoro M.L. et al., 2018 [503]).

В качестве важнейшего патогенетического параметра, отражающего прогрессивность и исход шизофрении рассматриваются различные факторы воспаления (Клюшник Т.П. с соавт., 2014, 2021 [67,68]; Сарманова З.В. с соавт., 2016 [137]; Зозуля С.А. с соавт., 2020 [53]; Upthegrove R. et al., 2014 [554]; Rodrigues-Amorim D. et al., 2017 [493]). 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. Лейкоцитарно-ингибиторный индекс в существенной степени определяет течение и исход воспалительной реакции (Парамонова Н.С. с соавт., 2017 [125]; Симонов А.Н. с соавт., 2020 [142]). При этом, имеющиеся результаты зачастую носят противоречивый характер, выявляемые закономерности разнятся (Зозуля С.А. с соавт., 2021 [54]; Groutas W. et al., 2011 [315]). 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 (van Erp et al., 2016 [559]; Zhao Z. et al., 2021 [584]; Лебедева И.С. с соавт., 2017 [89]), а также отклонения относительно подкорковых структур (van Erp et al., 2016 [559]; Haukvik U.K. et al., 2018 [328]; Chen J., et al., 2019 [237]), установлена связь прогрессирования структурных изменений с длительностью заболевания (Puri V.K., 2010 [482]). Однако, в других исследованиях (Bachmann L.M. et al., 2007 [201]) 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 [104]; Begić D. et al., 2011 [204]; Wichniak A. et al., 2015 [575]), 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) [373]) 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) [456]), однако целенаправленного изучения нейрофизиологических параметров на отдаленных этапах шизофрении не проводилось.

Проведение комплексного мультидисциплинарного клинико-биологического исследования позволит получить 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.

Целью настоящего исследования являлось определение психопатологических особенностей отдалённых этапов юношеской шизофрении, установление траектории течения, выявление значения клинико-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.

Объект исследования

Больные шизофренией с манифестацией процесса в юношеском возрасте (16-25 лет) с длительностью последующего катамнеза 20-25 лет, впервые обратившихся за психиатрической помощью по поводу данного заболевания в ПНД №1 г. Москвы в период с 1990 по 1998 год.

Предмет исследования

Состояния, сформировавшиеся на отдалённых этапах юношеской шизофрении, определяющиеся профилем сопряженности негативных, продуктивных расстройств и конституционально-личностных девиаций процессуального генеза.

Общая гипотеза

Выявление определённых особенностей клинико-динамической сопряженности и патогенетических корреляций в рамках мультимодального подхода на различных этапах течения юношеской шизофрении позволяет строить прогнозы в отношении клинико-психопатологической структуры состояний, формирующихся на её отдалённых этапах по различным патогенетическим механизмам и проявляющихся разным соотношением дименсиональных структур - позитивных и негативных психопатологических расстройств, находящихся во

взаимодействии с конституционально обусловленными и нажитыми патохарактерологическими структурами, в совокупности определяющими общее психопатологическое пространство шизофрении и уровень клинико-функционального исхода заболевания.

Частные гипотезы

1. Явления процессуальной и постпроцессуальной личностной динамики, негативные расстройства или продуктивная психопатологическая симптоматика способны выходить на первый план в картине состояний, формирующихся на отдалённых этапах юношеской шизофрении, определяя собой ключевой паттерн развития заболевания и отражая его эндофенотип.
2. Особенности состояний на отдалённых этапах заболевания коррелируют с характеристиками инициального этапа заболевания, длительностью нелеченного психоза, структурой манифестного и повторных психотических состояний, типом течения шизофрении, что позволит выявить комплекс предикторов отдалённого клинико-функционального исхода.
3. Прогноз течения заболевания может быть установлен на основании комплексной оценки клинико-психопатологических и клинико-патогенетических параметров.
4. Клинико-функциональные проявления отдалённых этапов юношеской шизофрении коррелируют с рядом биологических аномалий, которые могут быть установлены при проведении параклинических исследований.

Научная новизна исследования

Впервые, в отличие от применявшихся ранее подходов (Мельникова Т.С. с соавт., 2013 [104]; Резник А.М. с соавт., 2016 [132]; Bachmann L.M. et al., 2007 [201]; Urthegrove R. et al., 2014 [554]; Harrison P. et al., 2015 [323]), 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 (Цуцельковская М.Я. с соавт., 2003 [167]; Каледа В.Г., 1998 [58], 2010 [62]; van der Werf M., 2014 [556]; Malla A., 2018 [420]; Girolamo G. et al., 2019 [297]; Häfner H., 2019 [320]) 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 [233]; Strauss G.P. et al., 2018 [534]; Nuechterlein K.H. et al., 2011 [463]; Holla B. et al., 2015 [335]; Rangaswamy T., 2020 [485]), 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, [31]; Walters J.T. et al., 2010 [566]; Wang S. et al., 2013 [568]; Vázquez-Bourgon J. et al., 2015 [560]; Heilbronner U. et al., 2015 [329]; Mezquida G. et al., 2016 [437]), 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 [67]; Зозуля С.А. с соавт., 2019 [52]; Khandaker G.M. et al., 2015 [370]; Müller N., 2018 [452]; Marques T.R. et al., 2019 [424]), впервые выделены иммунологические параметры, свидетельствующие об

уменьшении степени прогредиентности 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 [104]; Begić D. et al., 2011 [204]; Wichniak A. et al., 2015 [575]; Kim J. et al. (2015) [373]). В дополнение к проводившимся ранее исследованиям (Орлова В.А. с соавт., 2015 [123]; Лебедева И.С. с соавт., 2017 [88]; Rao J., 2013 [487]; Nemani K. et al., 2015 [457]; Dietsche V. et al., 2017 [264]) установлена взаимосвязь особенностей топографии структурно-функциональных аномалий головного мозга с клинико-психопатологическими характеристиками состояний на отдалённых этапах. Более чётко определена специфичность нейрокогнитивного дефицита у больных юношеской шизофренией на отдалённом этапе её течения, оказывающая влияние на особенности их познавательной деятельности, личностные характеристики и параметры функционирования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты, полученные в настоящем исследовании, существенно расширяют понимание клинико-патогенетических механизмов формирования состояний отдалённых этапах шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, 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-катamnестических исследований с учётом комплексного мультидисциплинарного подхода к обобщению данных. Полученные в процессе настоящего исследования результаты позволяют решать практические задачи, касающиеся ранней диагностики и определения персонального прогноза течения шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, что имеет особое значение с учётом важности данного возрастного

периода. 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

Настоящее исследование выполнено в период с января 2011 по декабрь 2020 гг. в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н., проф. В.Г. Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – д.м.н., проф. Т.П. Ключник). Общая численность пациентов, включённых в исследование с диагнозом юношеская шизофрения, составила 367 человек, впервые обратившихся по поводу данного заболевания в ПНД №1 г. Москвы в период с 1990 по 1998 год с длительностью последующего катамнеза 20-25 лет (средняя длительность - $22 \pm 2,9$ лет). Из 367 человек, 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, из которых 196 больных (61,2 %) к моменту проведения исследования продолжали активно наблюдаться в ПНД, 124 (38,8 %) пациента находились вне поле зрения ПНД, однако были приглашены для участия в исследовании; также был проведён детальный ретроспективный анализ медицинской документации всех больных. Синдромальная и нозологическая квалификация состояний на момент обследования производилась в соответствии с критериями МКБ-10. Оценка состояний на этапе отдалённого катамнеза

осуществлялась с позиций анализа выраженности различных компонентов – проявлений процессуальной личностной динамики, негативных и продуктивных психопатологических расстройств с использованием комплексного мультидисциплинарного подхода.

При проведении настоящего исследования в качестве **основных методов** были выбраны: клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический (PANSS, SANS, PSP, QLS), молекулярно-генетический, иммунологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, нейропсихологический, статистический.

Комплексное использование перечисленных методов исследования в сочетании с оценкой степени достоверности полученных результатов с помощью статистического метода, а также достаточный объём выборки больных юношеской шизофренией на этапе отдалённого катамнеза обеспечивают достоверность и репрезентативность полученных результатов.

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.

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 некоторых случаях 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 и взаимосвязанных с типами состояний на этапе отдалённого катамнеза.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации 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 («Основные современные принципы и подходы к терапии эндогенных приступообразных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте»).

Внедрение результатов исследования

Данные, полученные при ретроспективном изучении особенностей отдалённых этапов юношеской шизофрении нашли применение в работе 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 РО «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова».

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.

Глава 1

Обзор литературы

Изучение шизофрении в контексте прогнозирования её течения и отдалённых перспектив до настоящего времени остаётся актуальной проблемой.

Уже на начальных этапах становления психиатрии как клинической и научной дисциплины был установлен тот факт, что для определения объективной картины развития шизофрении важным является длительный период наблюдения, а также оценка всего спектра вариантов её динамики, для чего необходимо применение клинико-катамнестического подхода, являющегося незаменимым для решения прогностических вопросов (Краепелин Е., 1896 [386]; Bleuler Е., 1911[211]).

При этом сопоставление результатов различных клинико-катамнестических исследований является крайне затруднительным в силу большой разницы методологических подходов – в частности, критериев включения, продолжительности катамнеза, а также диагностических представлений в отношении исследуемых состояний. В существенной степени варьирует возраст пациентов как на момент манифестации заболевания, так и на момент катамнеза, терапевтические тактики.

Тем не менее, сравнительный анализ результатов клинико-катамнестических исследований представляет большой интерес.

Важной проблемой, которая становится очевидной в процессе анализа источников, является разность подходов исследователей к оценке и определению состояний на отдаленных этапах заболевания, на момент катамнеза, которые рассматриваются с совершенно разных как синдромологических, так и клинико-динамических подходов.

В начале XIX века подходы к определению состояний на отдалённых этапах течения процесса были весьма условны, выделялось лишь четыре их вида - выздоровление, смерть, неизлечимость с хроническим течением психоза, а также формирование вторичного слабоумия (Бутковский П.А., 1834 [14]). По мере

развития психиатрии как науки и клинической дисциплины, взгляды на оценку данных состояний становились всё более дифференцированными. Так, Эскироль (Esquirol J., 1838 [271]) выделял помимо выздоровления также «неполное выздоровление» (la guerison relative), под которым понимал как склонность к рецидивам, так и нарушение функционирования мозга и рассудка. Эту точку зрения разделял В. Morel (1859) [446], а также П. П. Малиновский (1960) [98], описывавший совершенное (полное) выздоровление и несовершенное. «Несовершенно выздоровевшими» он называл пациентов, утративших прежнюю «силу мысли». «Он не бредит, не говорит вздора, но у него уже не достаёт ни ума, ни соображения для занятий несколько важных, для дел, для должностей, которые он прежде хорошо выполнял»¹. Таким образом, уже на ранних этапах развития психиатрии как клинической дисциплины исследователи подчёркивали важное значение степени социально-трудового восстановления больных при дифференциации исхода.

Спектр состояния больных на отделенных этапах течения шизофрении весьма широк и охватывает собой континуум состояний от фактического клинико – социального «выздоровления» (recovery – выздоровление / восстановление) до тяжёлых конечных состояний, при которых невозможным является проживание пациентов за пределами специализированных учреждений закрытого типа (Rap M.S. et al., 2015 [484]; Seeman M.V., 2020 [512]).

Остановимся более подробно на различных вариантах исходов шизофрении на отдаленных этапах. Критерии формирования стойких благоприятных исходов при шизофрении до настоящего времени окончательно не определены. Принципиальная возможность благоприятных исходов шизофренического процесса отвергалась многими исследователями. Е. Блейлер (1911) [211] утверждал, что диагноз выздоровления чаще всего устанавливается в тех случаях, в которых психиатр не исследовал больного сам или не имел достаточно времени для длительного исследования. G. Langfeldt (1937) [400] и К. Kleist (1943) [380] считали, что диагноз шизофрении требует пересмотра, если состояние

¹ П. П. Малиновский. Помешательство, описанное так, как оно представляется врачу в практике. М., 1960, стр. 128.

«выздоровления» наблюдается в течение более чем 10 лет. Sterz (1903) [531] и А.Н. Молочек (1944) [107] полагали, что при шизофрении восстановление до первоначального уровня (*restitutio ad integrum*) является в принципе невозможным.

Необходимо отметить, что вопросы «выздоровления» при шизофрении преимущественно рассматриваются в контексте ремиссионных состояний, а не с позиций течения заболевания в целом, поскольку обычно бывает трудно с уверенностью судить о завершении течения болезненного процесса. При шизофрении «выздоровление» понимается исследователями в наибольшей степени не с позиций полного восстановления преморбидного уровня личности, а с функциональной точки зрения, оно подразумевает возможность функционировать на высоком уровне в обществе как в социальном, так и в профессиональном контексте (Коцюбинский А.П., 2017 [78]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Drake R.E. et al., 2012 [267]; Ran M.S. et al., 2016 [483]). Вследствие этого выздоровление понимается как состояние, для которого необходима большая продолжительность и большее число признаков, чем для ремиссии. При этом, в ряде случаев уровень функционального выздоровления может быть ниже, чем при ремиссии высокого качества (Kiviniemi M. et al., 2014 [379]).

В исследовании 369 больных, перенесших первый эпизод шизофрении, через 3 года после манифестации заболевания симптоматические ремиссии высокого качества отмечались в 40% случаев, при этом доля неблагоприятных исходов на отдалённом этапе (15-20 лет) была высокой и составляла 25% (Lambert M. et al., 2008 [399]). Сходные данные получены и в исследовании 428 пациентов, перенесших манифестацию шизофренического процесса (Henry L.P. et al., 2010 [332]) – 30,5% из них на этапе катамнеза (10-15 лет) находились в ремиссии высокого качества, но лишь 18% попадали под критерии функционального выздоровления. По данным анализа различных исследований, частота и уровень выздоровления варьируют в зависимости от критериев включения различных выборок.

Необходимо отметить, что термин «исход» многие авторы используют при оценке состояния на разных этапах заболевания, в том числе на сравнительно ранних, когда патологический процесс ещё продолжается (Remberk B. et al., 2014 [489]; Wils R.S., 2017 [576]). Результаты других исследований позволили установить, что и на этапе отдалённого катамнеза процесс может сохранять свою активность (Juola P. et al., 2013 [356]).

Однако, анализ данных некоторых клинико-катамнестических и эпидемиологических исследований позволяет с большой степенью вероятности судить о том, что прогрессивный этап заболевания ограничен во времени, и в определённый момент развивается относительно стабильное состояние, которое может быть квалифицировано как «исход» (Huber G. et al., 1979 [341]; Jääskeläinen E. Et al., 2013 [348]; Shibre T. et al., 2015 [522]). При этом данное состояние может иметь существенные отличия как по выраженности психопатологической симптоматики, так и по уровню социального функционирования.

Ряд исследователей (Гурович И.Я., 1978 [43]; Ковалёв В.В., 1984 [72]) описывали длительные ремиссионные состояния, характеризовавшиеся отсутствием продуктивной психопатологической симптоматики и слабой степенью выраженности негативных расстройств, не являвшихся помехой для высокого уровня социально-трудовой адаптации; данные состояния описывались ими как «интермиссия».

Вопросы затухания динамики шизофренического процесса, завершения периода его активного течения с переходом в резидуальное состояние до настоящего времени являются дискуссионными. Периоды редукции симптоматики активного болезненного процесса исторически рассматривались через призму ремиссий. Исследователи выделяли «неактивные» (Berze J., 1929 [208]), «длительные» (Schneider K., 1930 [509]), «заключительные» (Штернберг Э.Я., 1981 [175]) ремиссии, имевшие место на отдалённых этапах шизофрении, однако подчёркивали, что данные определения носят во многом условный характер, так как даже на фоне длительных и сверхдлительных ремиссий остаётся возможность возобновления приступообразования, а судить на основании

преобладания в структуре ремиссии тех или иных симптомов об остановке болезненного процесса крайне сложно в связи с недостаточным разграничением процессуальных и дефектных симптомов. Тем не менее, очевидным является факт, что при длительном течении заболевания нередко возникают многолетние периоды затухания болезненного процесса, консолидации дефекта, в рамках которых картина состояний определяется сочетанием резидуальных процессуальных симптомов, дефицитарных расстройств, а также их взаимодействием с компенсаторными образованиями (Смулевич А.Б. с соавт., 2017 [153]; Häfner H. et al., 2019 [320]).

На сегодняшний день в отношении динамических характеристик течения шизофрении существует ряд мнений – одни авторы (McGorry P.D. et al., 2010 [432]) рассматривают ремиссии и резидуальные состояния как психопатологически однородные состояния, другие (Смулевич А.Б. с соавт., 2005, 2017 [149, 153]; Ключник Т.П. с соавт., 2021[68]) выделяют характерные для шизофрении резидуальные состояния различной степени тяжести, динамика которых возможна лишь в узких рамках, как правило, под влиянием неблагоприятных экзогенных воздействий и противопоставляют их ремиссиям, подвижным структурам, подверженным риску сдвигов и эксацербаций. По их мнению, формирование резидуальных состояний означает смену стереотипа развития заболевания, при котором происходит уменьшение деструктивных тенденций с переходом к эволюции, сопоставимой с динамикой расстройства личности.

Необходимо отметить, что ранее в ряде исследований описывались модели, в рамках которых отражалась взаимосвязь благоприятно протекающих эндогенных заболеваний и расстройств личности. Авторы подчёркивали, что развитие заболевания в таких случаях выходит за рамки закономерностей течения эндогенных психозов, выделяли особые состояния, занимающие промежуточные позиции между конституциональными и процессуальными формами, в частности, эндогенный невроз, психопатофрения и др. (Смулевич А.Б. с соавт., 2017 [153]). Данные систематики, однако, носили достаточно спорный характер, и зачастую

сводились к «переносу» определённых групп психопатологических симптомов из одной нозологической рубрики в другую.

Ряд исследователей (Ким А.С. с соавт., 2018 [64]) выделяют резидуальную шизофрению в качестве отдельной формы заболевания, описывая остаточные явления, сохраняющиеся после одного или нескольких имевших место в анамнезе шизофренических приступов и считая данные явления признаками остановки процесса, проявлениями новоприобретённой личностной структуры. А.К. Ануфриев (2003) [5] отмечал, что при резидуальной шизофрении личность характеризуется менее богатой психологической палитрой и обнаруживает тенденцию к патологическому развитию.

Таким образом, до настоящего времени фактически не разработаны критерии определения резидуальных состояний, одним из основных критериев является многолетнее отсутствие приступов, а также отсутствие яркости и изменчивости симптоматики. При этом психопатологическая оценка данных состояний, несомненно, должна дополняться оценкой объективных клинко-биологических параметров, отражающих затухание патологического процесса.

В классификации МКБ-10 производится разделение резидуальных состояний и состояний ремиссии. Резидуальная шизофрения (F20.5) описывается как хроническая стадия шизофрении, характеризующаяся длительно сохраняющимися негативными симптомами. В то же время состояния ремиссии определяются с помощью пятого знака с указанием непрерывного, эпизодического с нарастающим дефектом или со стабильным дефектом, ремиттирующего течения, либо тем же знаком может быть обозначено наличие полной или неполной ремиссии. Критерии выделения резидуальной шизофрении включают в себя наличие в прошлом хотя бы одного отчетливого психотического эпизода, отвечающего критериям шизофрении; наличие периода не менее 12 месяцев, при котором интенсивность и частота бредовых или галлюцинаторных расстройств были бы или минимальными или значительно редуцированными при наличии негативных шизофренических симптомов; присутствие минимум 4 из числа следующих "негативных" симптомов: 1) психомоторная заторможенность

или гипоактивность; 2) отчетливая эмоциональная сглаженность; 3) пассивность и отсутствие инициативы; 4) обеднение речи по объему или содержанию; 5) бедность невербального общения, определяемая по мимическому выражению лица, контактности во взгляде, модуляции голоса или позы; 6) низкая социальная продуктивность или плохой уход за собой.

Таким образом, до настоящего времени отсутствует целостное понимание признаков, позволяющих судить о том, что шизофренический процесс прекратил своё течение. Их выделению способно, помимо прочего, помочь установлению адекватных критериев своевременного снятия диспансерного наблюдения за пациентами в условиях амбулаторной психиатрической службы. Вследствие этого, очевидной является необходимость разработки надёжных клинико-биологических критериев оценки активности процесса.

Ещё одним весьма распространённым направлением, широко разрабатываемым отечественными и зарубежными авторами, является комплексный биопсихосоциальный подход к анализу состояний на этапе отдалённого катамнеза. Данный подход применяется авторами преимущественно в рамках концепции функционального диагноза. Первоначально данный подход был сформулирован в рамках задач врачебно-трудовой экспертизы (Вовси М.С., 1960 [17]; Мелехов Д.Е., 1977 [103]) и использовался для определения социально-трудового прогноза пациентов посредством определения параметров компенсации и динамики психического дефекта у больных в конкретных производственных условиях.

В.М. Воловик (1980) [19] рассматривал функциональный диагноз через призму системного анализа уровня и характеристик дисфункции, проявляющейся в виде нарушения адаптивного поведения и социального функционирования больного. На практике данный подход не лишён недостатков из-за чрезмерной детализации учитываемых параметров. Так, согласно работе В.Д. Вида (2008) [16], функциональный диагноз включает в себя 560 различных переменных, систематика которых проводится по трём диагностическим измерениям – психопатологической оси, психодинамической оси и психосоциальной оси.

Развивая данную концепцию, А.В. Рустанович с соавт., (2001) [135] выделяют четыре диагностические оси: феноменологическую (включает психопатологические характеристики заболевания), уровневую (отражает степень тяжести психических расстройств), функциональную (определяет характер особенностей индивидуального характерологического и поведенческого реагирования) и психосоциальную (изучает качество социальной адаптации).

Функциональный диагноз, по определению А.П. Коцюбинского (2017) [79], представляет собой систему целостной клинической оценки психического состояния больного, реализуемую в рамках триединого подхода (биологический блок, психологический блок, социальный блок), каждая составляющая которой формулируется в присущих ей компактных диагностических категориях. В контексте данного подхода, термин исход (outcome) понимается в двух значениях – как исход заболевания на отдаленных этапах в целом (Andreasen N.C. et al., 2005 [192]), а также как исход отдельного эпизода или этапа заболевания, который может выражаться как в виде ухудшения, вплоть до рецидива, так и улучшения, с формированием ремиссии или выздоровления (Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Kane J., 2006 [358]). Подобное понимание термина «исход» широко распространено в зарубежной литературе.

По мнению N.C. Andreasen (2005) [192], данный подход к определению исхода является не вполне достаточным, так как требует более детальной разработки подходов к оценке психосоциальной и когнитивной функции пациента. Сходную позицию приводит W. Gaebel (2009) [291]. По его мнению, детерминация исходов шизофрении, включая неблагоприятные исходы (poor Outcome) и очень плохие исходы (very poor Outcome, extremes of Outcome in Schizophrenia) остаётся не вполне ясной, так как в приоритете в течение последних десятилетий остаётся определение краткосрочных результатов, обусловленных применением психофармакологических препаратов. Это находит своё отражение в чёткой дефиниции понятий, используемых для определения краткосрочной динамики шизофренического процесса: улучшение (improvement), ухудшение (worsening), рецидив (relapse), реакция/ответ (response), ремиссия

(remission). В этом ряду понятие «исход» шизофрении выглядит как «наименее определённое и трактуемое с разных позиций», в отношении которого существует «достаточно запутанная картина» (Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]).

Нельзя забывать, что исход шизофрении на отдаленных этапах является результатом взаимодействия многих факторов, среди которых, помимо клинической редукции симптомов под воздействием психофармакотерапии, большую роль играет способность личности реагировать как на лечение, так и противостоять заболеванию в целом, вне контекста медикаментозных интервенций. Необходимо отметить, что ряд исследователей (Bleuler M., 1972 [212]; Kolb L., 1973 [381]; Снежневский А.В., 1975 [155]) широко обсуждали компенсаторно – приспособительное происхождение некоторых продуктивных психопатологических расстройств, в том числе галлюцинаторно – бредовой симптоматики.

Ф. Нюсс, Ц. Тессьер (2012) [118] подчёркивают, что общая тяжесть исходов шизофрении на отдаленных этапах определяется не только продуктивной и негативной психопатологической симптоматикой, но и социальными последствиями заболевания, которое разрушает привычное пациенту семейное и социально-трудовое функционирование, ставит под угрозу его существование как целостной личности. Авторы выделяют три отдельных «измерения» социально-личностных компонентов при шизофрении, к которым относят функциональный исход (социально-трудовое функционирование), качество жизни и когнитивное функционирование. При этом, когнитивная дисфункция, продуктивная и негативная симптоматика осложняют субъективную оценку качества жизни. В настоящее время отсутствуют унифицированные критерии оценки качества жизни, при этом каждый исследователь формулирует собственные критерии, руководствуясь задачами проводимого изучения и особенностями выборки.

Адаптационно – компенсаторные образования рассматриваются как результат сложного и длительного взаимодействия преморбидных черт личности, проявлений собственно болезненного процесса, а также индивидуального адаптационно – компенсаторного потенциала.

В качестве важной составляющей адаптационно-компенсаторного потенциала авторы определяют понятие приспособительного поведения (Гурович И.Я. с соавт., 2015 [39]; Keefe R.S., 2006 [363]; Lysaker P.H. et al., 2014 [415]), в которое вкладывают представления о сложных интрапсихических процессах, выражающихся в приспособительном реагировании на средовые изменения и согласование своих потребностей с требованиями окружения (Воловик В.М., 1981 [20]; Коцюбинский А.П., 2017 [78]).

Г.В. Логвинович (1990) [95] описывает 6 типов приспособительного поведения: пластический, гипертонический, гипотонический, атонический, избирательно-эгоцентрический и искажённо-тонический. В основу данной типологии положены такие базовые характеристики, как социальная ориентированность, эгоцентричность, морбидозависимость.

Г.В.Логвинович и А.В. Семке (1995) [94] выделяет 4 типа компенсаторно-приспособительной защиты: «гуттаперчевая защитная капсула», «экологическая ниша», «социальная оппозиция», «укрытие под опекой». Базовым принципом данного деления является взаимодействие конституциональных и трансформированных заболеванием приспособительных возможностей личности с влиянием на индивидуума среды и социума.

А.П. Коцюбинский (2017) [78] базирует свою типологию адаптивного поведения на многолетних клинических исследованиях адаптационно-компенсаторных тенденций личности в формировании социального поведения (Воловик В.М. с соавт., 1984 [21]). Авторы выделяют три типа приспособительного поведения: конструктивный (социальный и гиперсоциальный варианты), регрессивный (защитно-ограждающий, искажённо-деятельный и зависимый варианты) и морбидный. Особенности типологии приспособительного поведения тесно взаимосвязаны с такими важными психологическими характеристиками, как мотивация к психосоциальной реабилитации, уровень комплайенса и уровень самостигматизации.

Таким образом, в основе существующих систематик приспособительного поведения лежат существенно различающиеся базовые принципы, кроме того,

они ориентированы на широкий спектр нозологических форм психической патологии, не ограничивающийся исключительно шизофренией.

Другим важным понятием, во многом отражающим характер существующих адаптационно-компенсаторных образований, является качество жизни. Данный термин всё шире используется (Bobes-Bascaran M.T. et al., 2016 [213]; Awad G. et al., 2016 [200]), отражая попытки исследователей сформировать целостный образ страдающего психическим заболеванием индивидуума. Качество жизни может существенно ухудшаться вследствие различных нарушений взаимодействия личности и среды, которые приводят к напряжению существующих адаптивных механизмов и могут привести к их дестабилизации. Оценка качества жизни возможна как с объективных позиций, когда она осуществляется посторонним лицом, так и с позиций субъективных, когда она производится непосредственно самим пациентом. При объективной оценке, осуществляющейся врачом, возможно искажение показателей в связи с недостоверностью сведений, предоставляющихся пациентом, страдающим шизофренией. С другой стороны, субъективная оценка, дающаяся пациентом, может отражать в том числе и ощущение благополучия, удовлетворённости жизни, детерминированные искажённым восприятием в рамках болезненного процесса, или же сводиться к оценке субъективного функционального статуса индивидуума. С целью объективизации данных о качестве жизни, исследователи и клиницисты используют ряд оценочных шкал, содержащих валидизированные индикаторы как объективных, так и субъективных показателей качества жизни (SF-36, WHOQOL-100, LQOLP, ПКЖ2Ф).

Таким образом, по мнению исследователей (Шмуклер А.Б., 2017 [173]; Isjanovski V. et al., 2016 [347]), качество жизни является надёжным параметром, отражающим характер личностно-социальных взаимодействий и адаптации пациентов к болезненному процессу, который необходимо использовать в научных и практических целях. При этом, все существующие на сегодняшний день методики оценки качества жизни имеют те или иные недостатки.

Объективным отражением адаптационно-компенсаторных возможностей индивидуума, его соответствия существующим в обществе нормам. является уровень социально-трудового функционирования (Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]). Пациенты, страдающие шизофренией, помимо реального урона, наносимого их психике болезнью, подвержены также стигматизирующему воздействию имеющегося заболевания психиатрического профиля. Данные явления приводят к нарушению их повседневного функционирования. Кроме того, актуальная болезненная симптоматика – в частности, страх, тревога, аффективные и паранойяльные расстройства могут приводить к формированию у пациентов избегающего поведения.

Количественная оценка параметров социального функционирования проводится с помощью различных формализованных шкал (GAF, SOFAS, PSP, SBS), отражающих преимущественно объективную оценку состояния больных, а также, в некоторой степени – динамику данных показателей. При этом, существенным недостатком большинства формализованных шкал является чрезмерно обобщённая оценка состояния больных, не позволяющая верифицировать нюансы их функционирования. В то же время важность изучения различных аспектов социального функционирования с целью решения вопросов эффективности терапевтических стратегий, а также трудоустройства и реабилитации пациентов упоминалась многими исследователями (Захарова Н.В., 1990 [49]; Гурович И.Я. с соавт., 1998 [41]).

Коцюбинский А.П. с соавт. (2013) [81] оценивают социальную адаптацию по степени успешности пациента в различных социальных сферах. Авторы выделяют семь таких основных сфер: производственная, межличностных отношений, супружеских отношений, воспитания детей, отношений с родителями, организации быта, сексуальных отношений.

Динамическое изучение социальной адаптации на этапе 10-15 летнего катамнеза (Crumlish N. et al., 2009 [249]; Zipursky R.V. et al., 2014 [585]) позволяет установить, что около 40% больных шизофренией достигают социального и функционального выздоровления, что меняет представления о неуклонном

снижении уровня социального функционирования по мере возрастания продолжительности заболевания.

Таким образом, совокупное представление об уровне социальной адаптации на отдаленных этапах шизофрении может быть получено только при детальном анализе его показателей в различных сферах с учётом их сопоставления с максимально достигнутым пациентом уровнем социальных достижений. Эти данные позволяют судить о результатах, полученных в процессе применения различных психофармакотерапевтических и социореабилитационных тактик, а также решать вопросы трудоустройства больных.

В целом, лишь комплексная оценка совокупности биологических, психологических и социальных факторов, основанная на едином подходе к изучению различных аспектов функционирования пациента, позволяет системно судить о характеристиках состояний на отдалённых этапах катамнеза, а также персонифицировано подходить к лечению и реабилитации пациентов в рамках комплексного биопсихосоциального подхода.

1.1. Понятия «дефект», «дефицитарные расстройства» и «негативная симптоматика»

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что негативные расстройства являются патогномичными для шизофрении, во многом определяют картину заболевания, в том числе на отдаленных этапах.

Д.Е. Мелехов (1962) [102], рассуждая о сущности понятия «шизофренический дефект», писал, что применительно к нему «говорят о состоянии психической слабости, снижении психической активности, снижении уровня личности, психической хрупкости, преждевременном психическом одряхлении, упадке душевной жизни, душевном калечестве, преимущественно негативных симптомах процесса и т. д. Но все эти термины либо громоздки, либо обозначают лишь часть, отдельный вариант изменения и поэтому не используются в повседневной практической работе».

Экспертами ВОЗ (2011) [24] приводится следующее определение изменений, возникающих при шизофрении: «...прогрессирующее снижение

когнитивных, адаптивных способностей, произвольных волевых и эмоциональных реакций, мотивации, социальных навыков, которое имеет место у больных шизофренией спустя различные периоды времени после начала болезни».

Многими авторами негативная симптоматика понимается как «ключевой домен психопатологии шизофрении» и фактический синоним понятия «шизофренический дефект» (Kelley M.E. et al., 1999 [365]; Kirkpatrick B., 2011 [378]). По данным R. Patel с соавт. (2015) [472], у 50-90% пациентов негативная симптоматика выявляется уже в период манифестации эндогенного процесса. При этом, она отличается стойкостью и у 20—40% больных персистирует после первого эпизода шизофрении (Szkulicka-Dębek M., 2015 [541]), у 16-50% отмечается в течение года по его миновании (Chang W.C., et al., 2011 [235]) и у 35% в течение 2-х лет после перенесённого манифестного психотического состояния (Galderisi S. et al., 2013 [293]).

Интересной является эволюция воззрений различных авторов в отношении анатома – физиологической сущности шизофренического дефекта. В исторически сформировавшихся взглядах на сущность дефекта можно выделить два основных направления, различающихся в зависимости от понимания путей формирования негативных нарушений и их клинического выражения. Первое направление берёт своё начало с концепции J. Jackson (1858) [350], описывающей диссолюцию психической деятельности, и в последующем развивается другими авторами (Strauss J. et al., 1974 [536]; Carpenter W. et al., 1988 [232]). В соответствии с данной концепцией, первоначальное формирование дефицитарных изменений изначально происходит в онтогенетически более поздних слоях психики, а затем, по мере нарастания, происходит их распространение на низшие психические функции. Указанная концепция получила развитие в органодинамической теории Н. Еу (1962) [273] и психофизиологической концепции I. Mazurkiewicz (1980) [430]. Многие отечественные исследователи (Сухарева Г. Е., 1933 [161]; Эдельштейн А. О., 1938 [177]; Снежневский А. В., 1970, 1983 [156,157]; Поляков Ю. Ф., 1974 [130]; Пантелеева Г. П. с соавт., 1986 [124]) также рассматривали

формирование дефекта как последовательность нарастающих негативных нарушений, претерпевающих прогрессивную динамику от лёгких деформаций склада личности за счёт присоединения интеллектуально – мнестических, эмоционально – волевых расстройств, признаков редукции энергетического потенциала.

Второе направление в известной мере отражает противоположные взгляды исследователей, в его рамках шизофренический дефект рассматривается в свете теории К. Conrad (1958) [245] и G. Huber (1966) [340] о редукции энергетического потенциала. По мнению авторов, сущность шизофренического дефекта определяется степенью редукции энергетического потенциала, сопоставимой по клиническим проявлениям с симптоматикой психоорганического синдрома, в рамках которой происходит падение уровня побуждений, снижение спонтанности, сужение круга интересов. Таким образом, в рамках данной концепции негативные изменения затрагивают главным образом проявления высшей нервной деятельности, отражающие уровень психической активности (Kirkpatrick В.Т., 2011 [378]).

Можно выделить два исторически сформировавшихся основных существующих подхода к клинической систематике шизофренического дефекта. Один из них подразумевает деление дефекта на структурно однородные «монотетические» формы, где на одном полюсе находятся изменения преморбидной структуры личности (дисгармония личностного склада, деформация её структуры), а на другом - снижение психической активности (редукция энергетического потенциала, явления астенизации) (Снежневский А.В., 1970 [156]; Huber G. et al., 1980 [338]; Janzarik W., 1983[351]; Brenner H.D. et al., 2018 [223]). Второй подход можно обозначить как «политетический», данная модель предусматривает существование «единого» дефекта сложной структуры (Carpenter W.T. et al. 1988 [232]; Strauss J.S. 1985 [535]; Andreasen N.S., 1995 [193]; Morrison A.P. et al., 2021 [448]; Gupta T. et al., 2021 [548]), который включает как проявления психопатоподобных изменений (дефекта шизоидной структуры), так и явления псевдоорганического дефекта.

Эта модель психического дефекта детально разрабатывалась в работах В.Ю. Воробьева (1988) [22], который констатирует, что шизофренический дефект во всех случаях имеет сложную интегративную структуру и включает в себя как шизоидные, так и псевдоорганические компоненты. Используя соотношение данных компонентов, исследователи (Иванов М.В. с соавт., 2008 [56]) выделяют две основные типологические формы дефицитарности: тонический и органоидный типы дефекта.

По мнению Коцюбинского А.П. (2017) [78], негативные расстройства являются обширным понятием, и включают в себя два ряда явлений – проявления собственно дефекта и характерологическую трансформацию. В рамках симптомокомплекса дефекта авторы выделяют «энергетический» компонент, выражающийся в снижении или искажении жизненного тонуса, тимический компонент, проявляющийся недостаточностью эмоциональной выразительности и притуплённости аффекта, инициативный (волевой) компонент, проявляющийся в снижении сознательной саморегуляции субъектом собственной деятельности и поведения, и когнитивный компонент, отражением которого служит нарушение познавательных (информационных) процессов.

Для описания же характерологической трансформации исследователи используют концепцию, предложенную А.Б. Смулевичем (2011) [79], в рамках которой выделяются два варианта воздействия эндогенного процесса на структуру характерологических особенностей – деформация врождённых черт характера без нарушения преморбидных осевых конституциональных личностных свойств, то есть возникновение процессуально обусловленного расстройства личности, и деформация врождённых черт характера с изменением преморбидных осевых конституциональных личностных свойств и формированием нажитых, ранее не свойственных, психопатологических (патохарактерологических) проявлений (псевдопсихопатий). В соответствии с данным подходом, А.Б. Смулевич (2017) [153] выделял три основные типа дефекта – психопатия (становление которого происходит путем перекрывания дименсий, характерных для расстройств личности и негативных расстройств уже на инициальных этапах

(или в преморбиде) болезни, псевдоорганический ((астенический, олигофреноподобный, псевдобрадифрения и пр.), формирующийся на разных этапах течения эндогенного процесса) и психопатоподобный ((нажитая психопатия по типу «новой» жизни, не связанной с преморбидными патохарактерологическими особенностями личности), со становлением на поздних этапах течения эндогенного процесса).

Дальнейший анализ корреляций структуры дефекта с характерологическими аномалиями на уровне завершённой психопатологической модели проводился А.Б. Смулевичем с соавт. (2018) [151]. По мнению исследователей, негативные феномены при шизофрении выступают не в «чистом» виде, а принимают форму усугубляющихся личностных черт и образуют с патохарактерологическими расстройствами «общие синдромы». При этом, в процессе их формирования происходит определённая трансформация патохарактерологических проявлений, развивающаяся либо путём амплификации уже сформированных черт, либо путём генерализации ранее латентных не определявших личностный профиль особенностей («минус-радикалы» по Н. Sjobring, 1973 [525]), приобретающих доминирующее положение в структуре синдрома. Авторами (Смулевич А.Б. с соавт., 2018 [15]) были выделены три группы ассоциированных с расстройствами личности дефицитарных состояний — «общих синдромов», причём данные группы были ассоциированы с выделенными в DSM-5 кластерами расстройства личности – А, В и С. Кластер А соотносится с «общими синдромами» дефензивной шизоидии по типу дефицитарных шизоидов и экспансивной - по типу фершробен; кластер В - с синдромами патологического истероинфантилизма, злокачественной истерии и дефектной эротомании; кластер С - с синдромами псевдопсихастении и патологического рационализма. Несмотря на выделенное типологическое многообразие форм расстройства личности, авторы подчёркивают, что их распределение подчинено определенным, отражающим дихотомию структуры базисного дефекта закономерностям, выраженным в пространстве эмоционального дефекта и апатоабулических расстройств.

По результатам психометрической оценки в структуре каждого из рассматриваемых «общих синдромов» присутствует как волевой апато - абулический дефект, так и черты эмоционального дефекта, то есть обе составляющие, отражающие дихотомическую структуру дефицитарных расстройств; при этом, распределение их удельного веса в клиническом пространстве «общих синдромов» представлено неравномерно.

Необходимо отметить, что данные модели, несмотря на их высокую ценность и информативность, имеют некоторые ограничения в отношении их экстраполяции на все формы течения шизофренического процесса, поскольку в качестве объекта исследования в них фигурируют случаи бедной позитивными симптомами шизофрении. При этом, влияние продуктивных психопатологических расстройств, широко распространённых в повседневной клинической практике, на характер формирующихся на этапе отдалённого исхода состояний является несомненно значимым и требует своего отражения в систематике данных состояний.

Большой интерес у исследователей вызывает также хронодинамический аспект существования дефицитарной симптоматики.

Ряд авторов (Berze J., 1929 [208]; Mayer-Gross W., 1932 [428]) полагали, что состояние дефекта появляется в условиях стабилизации или полной остановки шизофренического процесса. Исходные состояния, по мнению А.О. Эдельштейна (1938) [177], можно определить как далеко зашедший дефект, приводящий к тотальному поражению личности.

Напротив, А.И. Молочек (1944) [107], изучавший структуру дефицитарных состояний, утверждал, что они являются динамическими образованиями.

Широкое признание получила концепция А.В. Снежневского (1970,1975) [156,155], согласно которой формирующиеся дефицитарные расстройства различаются по степени тяжести и отражают определённую этапность процесса формирования шизофренического дефекта. Автор выделял среди симптомов дефекта преходящие и стойкие, не употребляя термины «первичные» и «вторичные», которые получили широкое распространение в последние годы. А.

Маринов (1971—1974) [175] описал отдалённые этапы течения непрерывной и шубообразной шизофрении, отметив при этом частичную обратимость симптоматики, характерной для конечных состояний. В 1968 г. W. Janzarik [352] также подчеркнул частичную обратимость «застывшей констелляции дефекта» в исходных состояниях шизофрении.

Частичную обратимость дефицитарных расстройств на этапе отдалённых стойких ремиссий подчёркивал Э.Я. Штернберг (1981) [175], который отмечает, в частности, положительную динамику признаков снижения психической активности, а также бытового поведения, определявшегося Д.Е. Мелеховым как «дезорганизация целенаправленной деятельности». Д.Е. Мелехов (1981) [101] также выступал против тезиса о тотальной необратимости дефицитарных расстройств, считая необходимым разделять «дефицитарные» и «негативные» расстройства, относить к первым тяжёлые и стабильные проявления дефекта, а ко вторым – преходящие (обратимые) проявления.

Вслед за Д.Е. Мелеховым, С.Н. Мосолов (2012, 2020) [114, 113] высказывает мнение о том, что критерии стойкости и необратимости дефицитарных расстройств в современных условиях не представляются уже столь строгими и считает необходимым разделение с клинической точки зрения негативной симптоматики и дефицитарных расстройств. К дефицитарным расстройствам автор при этом относит устойчивые на протяжении всех стадий заболеваний специфические нарушения, а негативную симптоматику понимает исключительно с дескриптивных, феноменологических позиций, безотносительно её динамики в течение заболевания.

В 80-х годах прошлого века Т. Crow (1980) [248] сформулировал дихотомическую концепцию шизофрении, в рамках которой выделил два независимых патологических процесса – шизофрению с преобладанием негативной симптоматики и шизофрению с доминированием позитивных синдромов. Необходимо отметить, что ранее А.В. Снежневский (1970) также разграничивал негативные и позитивные расстройства, отмечая закономерности их взаимосвязи в динамике. Автор подчёркивал, что позитивные синдромы

формируются не в изолированном виде, а в комплексе с феноменами упадка психической деятельности.

N.C. Andreasen (1982) [191] развивала данную концепцию, однако, в отличие от Т. Crow, она пришла к заключению о существовании континуума промежуточных форм шизофрении со смешанной симптоматикой.

В рамках разработанной клинико-биологической модели шизофрении Т.П. Ключник с соавт. (2021) [68] рассматривают позитивные и негативные расстройства как самостоятельные дименсии, симультантно (синхронно) формирующиеся по относительно независимым молекулярным механизмам и определяющие общее психопатологическое пространство шизофрении. При этом, исследователи не разделяют траектории их развития в рамках отдельных форм негативной и позитивной шизофрении.

В литературе концепция негативной шизофрении основывается на выделении данной категории как самостоятельного клинического образования, имеющего собственные клинико-патогенетические механизмы и стереотип развития (Мосолов С.Н., 2011 [112]; Kirkpatrick В., 2011 [378]). Частью данной модели является концепция первичных персистирующих негативных расстройств (persistent negative symptoms) (Galderisi S., et al., 2013 [293]; Mucci A. et al., 2017 [450]). Они включают два типа клинически гетерогенных феноменов, различающихся по патофизиологическим механизмам развития и функциональному исходу – дефицит мотивации (абулия (avolition)) и эмоциональный дефицит (expressive deficits) (Messinger J.W. et al., 2011 [436]; Gruber O., 2014 [317]; Mucci A. et al., 2017 [450]). При этом эмоциональный дефицит относится авторами к ядерным проявлениям шизофренического дефекта.

В настоящее время широко признанной является концепция, в рамках которой выделяется первичная и вторичная негативная симптоматика (Смулевич А.Б., 2017 [153]; Мосолов С.Н. с соавт., 2020 [113]; Andreasen N. et al., 1994 [190]; Kirkpatrick В., 2014 [377]; Mucci A. et al., 2017 [450]), в отечественной психиатрической школе определявшаяся Д.Е. Мелеховым (1981) [101] как дефицитарные и негативные расстройства. Первичные негативные расстройства

относятся к устойчивым признакам, представляющим собой дезинтеграцию различных областей психической деятельности, вызваны непосредственно процессом деструкции мозгового субстрата и характеризуются более высокой резистентностью к психофармакотерапии (Иванов М.В. с соавт., 2008 [56]; Galderisi S. et al., 2013 [293]; Patel R. et al., 2015 [472]). При этом, возникать они могут уже на продромальном этапе, выражаясь в снижении уровня адаптации, потере интереса к жизни, нарушениях личной гигиены (Мосолов С.Н. с соавт., 2012 [114]; Бархатова А.Н., 2016 [7]; Galderisi S. et al., 2018 [292]). Вторичные негативные расстройства являются следствием других факторов, таких как депрессивная симптоматика (постпсихотическая или медикаментозная), побочные эффекты психофармакотерапии, продуктивные психопатологические расстройства (ограничение контактов с окружающими как следствие наличия персекуторных бредовых идей), социальная депривация больных (Коцюбинский А.П., 2017 [78]; Carpenter W.T. et al., 1985 [233]; Strauss G.P. et al., 2018 [534]). Отличительной чертой вторичной негативной симптоматики является обратимость, связанная с редукцией проявлений, лежащих в её основе.

Таким образом, в процессе анализа имеющегося материала становится очевидным, что взгляды на возникающий при шизофрении дефект варьировали в широких пределах – от сужения его понимания пределами исключительно негативных расстройств до диффузного расширения данного понятия в соответствии со взглядами конкретного исследователя. В свете этого, изолированное изучение структуры дефекта без учёта совокупности прочих параметров, таких, как патокинез, нозологическая специфичность, адаптация и социальный исход, представляется несостоятельным. Кроме того, несмотря на существование перечисленных моделей, по-прежнему остаются неясными вопросы, связанные с факторами, обуславливающими формирование тех или иных типов дефектов психики в результате развития шизофренического процесса.

1.2. Ремиссии на отдалённых этапах шизофрении

Состояния ремиссии представляют собой наиболее значимые по времени и частоте периоды среди неманифестных этапов шизофренического процесса. До

настоящего времени, однако, отсутствует чёткая позиция, которая бы позволила однозначно квалифицировать данные состояния с позиций многоосевой диагностики. Существующие многочисленные типологические систематики ремиссионных состояний не только основаны на клинически и диагностически неоднородном материале, но и имеют под собой различные методологические и концептуальные подходы.

Первым понятие о ремиссиях и интермиссиях ввёл в психиатрическую науку Эскироль (Esquirol, 1838 [271]). При этом, на протяжении всей истории развития психиатрической науки отношение исследователей к взаимосвязи понятий «дефект» и «ремиссия» в существенной степени варьировало, данное соотношение легло в основу многих систематик. Так, И.В. Лазарев и Т.И. Юдин (1934) [87] связывали понятие ремиссии исключительно с восстановлением работоспособности больных, не включая в него состояния с признаками дефицитарных расстройств.

В.А. Гиляровский (1935) [26] и Г.В. Зеневич (1964) [51], напротив, отождествляли понятия «ремиссия» и «выздоровление с дефектом». В целом, большинство отечественных и зарубежных исследователей считали возможным присутствие дефицитарных расстройств различной степени выраженности в картине ремиссионных состояний на фоне того или иного уровня социально-трудовой адаптации. Например, В.М. Морозов и Ю. К. Тарасов (1951) [108] для определения понятия сформировавшейся ремиссии считали необходимой «такую степень компенсации, когда больной может самостоятельно жить и работать». В свою очередь, Г.В. Зеневич (1964) [51] в качестве облигатного признака ремиссии выделял обязательное наличие компенсации с восстановлением социально – трудовой приспособляемости.

По мнению современных авторов, критерии ремиссии требуют малой выраженности позитивных и негативных симптомов (Lieberman R.P. et al., 2002 [409]; Andreasen N.C. et al., 2005 [192]).

Другие авторы (Серейский М.Я., 1939 [141]), напротив, в качестве ремиссий выделяли даже такие состояния, как случаи внутрибольничного улучшения у

пациентов с непрерывным течением заболевания, а также ремиссии со слабоумием и полной потерей трудоспособности.

Д.Е. Мелехов (1962) [102], вслед за В.М. Морозовым, различает в структуре ремиссий резидуальные симптомы психотических состояний, симптомы дефекта (негативные симптомы шизофрении), сохранившиеся качества преморбидной личности и компенсаторные образования. По мнению Г.В. Зеневича (1964) [51], дефект также является одним из компонентов ремиссии.

Таким образом, на протяжении длительного времени, начиная с середины 20 века, во многих исследованиях, как отечественных, так и зарубежных, состояние пациентов на этапе отдалённого катамнеза квалифицировалось именно через призму ремиссий.

Можно выделить несколько основных направлений оценки ремиссий – в частности, ремиссии верифицировались с позиций соотношения в их структуре позитивных и негативных психопатологических расстройств, их взаимосвязи с симптомами активного процесса, а также характеристик социального функционирования и реадaptации пациентов. Существуют и подходы, в соответствии с которыми происходит комплексная оценка всех перечисленных позиций в пространстве функционального диагноза (Зеневич Г.В., 1964 [51]; Коцюбинский А.П. с соавт., 2013 [81]).

Изучением ремиссий на этапе отдалённого катамнеза с позиций соотношения позитивных и негативных расстройств детально занимался Э.Я. Штернберг (1981) [175], выделявший их в группу длительных («заключительных») ремиссий. Автор отмечал, что ремиссии, формирующиеся на отдалённых этапах заболевания, наступившие после формального «затухания» приступов, в существенной степени отличаются от ремиссий у пациентов с продолжающимся активным течением процесса. Имела место меньшая представленность в структуре «заключительных» ремиссий резидуальных продуктивных расстройств, при этом, отмечалась широкая вариабельность степени выраженности дефицитарной симптоматики от практически полного её отсутствия до наличия выраженных изменений, более глубоких, чем при

кратковременных ремиссиях в рамках продолжающегося активного приступообразования. Э.Я. Штернберг подчёркивал и частое отсутствие прямых корреляций между степенью выраженности продуктивной психопатологической симптоматики в приступах и тяжестью дефицитарных расстройств на этапе отдалённых ремиссий. Им был выделен ряд состояний, при которых прогрессивность процесса главным образом определялась развитием отчётливой негативной симптоматики. Существенным недостатком данного подхода к систематике является то, что он фиксирует лишь уровень дезорганизации личности вследствие болезни, при этом фактически отсутствует возможность построения прогноза процессуально обусловленной динамики личности с учётом её адаптационного потенциала.

А.Б. Смулевич с соавторами (2006) [147], основываясь на принципе деления ремиссий по соотношению негативной и продуктивной симптоматики, делит их на неполные ремиссии (с соучастием резидуальных позитивных расстройств) и полные (с негативными изменениями), выделяя внутри данных групп ряд промежуточных вариантов. Кроме того, в данную систематику дополнительно вводится ориентировка на динамический аспект в виде противопоставления устойчивых ремиссий неустойчивым. Однако при этом в достаточной мере не отражается связь формирующихся ремиссий с особенностями процессуального заболевания.

Перспективным в этом отношении представляется разработанная А.Б. Смулевичем с соавт. (2006, 2007) [147, 152] концепция о дифференциации ремиссий в зависимости от характера их связи с предшествующей психопатологической симптоматикой активного периода заболевания. В том случае, когда психопатологическая симптоматика в период ремиссии в определенной, хотя и сглаженной форме, отражает остаточную симптоматику предшествующего этапа заболевания, ремиссии квалифицируются как симптоматические. В том же случае, когда такая связь с симптоматикой активного периода заболевания не прослеживается, ремиссии квалифицируются

как синдромальные, исчерпывающиеся дефицитарной негативной симптоматикой и личностными нарушениями.

Развивая свою концепцию с учётом клинически переосмысленной концепции организации личности О. Kernberg [366], (что, по мнению автора, делает типологию ремиссий более широкой и позволяет оценивать уровень функционирования личности на разных этапах шизофренического процесса) А.Б. Смулевич (2008) [145] соотносит имеющиеся расстройства с уровнем развития личности. В зависимости от степени представленности продуктивной симптоматики, а также изменений личности, автор выделяет ремиссии с остаточными субпсихотическими расстройствами, соответствующие психотическому уровню развития личности; ремиссии с явлениями диспсихофобии, определяемые как невротический уровень развития; ремиссии с явлениями «моральной ипохондрии» и «малой жизни», которые соотносятся с дефицитарным уровнем развития личности, а также ремиссии по типу псевдопсихопатии, которые определяются преобладанием нажитых расстройств личности. При этом исследователь подчёркивает, что первые две разновидности ремиссий подвержены риску эксацербаций состояния за счёт относительного высокого удельного веса продуктивной симптоматики в их структуре, в то время, как третья и четвёртая разновидности фактически являют собой основную тенденцию негативной шизофрении – клиническую инертность проявлений, вследствие чего трансформация их картины возможна лишь в узких рамках, что также обусловлено доминированием негативных расстройств в их структуре.

Развивая данную концепцию, выстраивает свою типологию и А.Н. Бархатова (2016) [7], представляющая соотношение дефицитарных и личностных расстройств с параметрами ремиссий, развивающихся после первого перенесённого психотического эпизода.

К недостаткам данных подходов можно отнести некоторую недооценку динамических параметров формирования ремиссионных состояний и развития заболевания в целом, а также отсутствие критериев эффективности

психофармакотерапевтического воздействия, имеющих немаловажную, а подчас и ключевую роль в процессе становления и поддержания ремиссии.

Таким образом, становится очевидной необходимость применения помимо традиционного клинико-описательного подхода также методов количественной оценки ремиссионных состояний. В отличие от отечественных авторов, зарубежные исследователи в качестве отправной точки обращаются к дименсиональной концепции шизофрении, в рамках которой рассматривают стандартизованные количественные характеристики ремиссий, визуализированные с помощью оценочных шкал.

В 2003 и 2005 г.г. членами рабочих групп под руководством N. Andreasen [192], ремиссия была определена как состояние, в котором у пациентов отмечается улучшение основных симптомов до такой степени, что любые остаточные симптомы заболевания имеют столь слабую выраженность, что не оказывают значимого влияния на поведение пациента, при этом выраженность этих симптомов ниже того порога, который обычно необходим для постановки начального диагноза шизофрении. В основу был положен формализованный метод оценки с использованием наиболее актуальных и валидных оценочных шкал. В качестве определяющего фактора для квалификации симптоматических ремиссий использовались стабильно низкие показатели уровня симптоматики – эквивалентные или меньшие лёгкой степени тяжести по показателям шкал PANSS, SAPS, SANS, BPRS в течение минимум 6 месяцев по трём категориям симптомов шизофрении: психотические проявления, дезорганизация и негативные симптомы. Таким образом, в качестве неотъемлемого параметра ремиссии, авторы вводят временной критерий. Кроме того, рабочая группа включила в определение ремиссии симптоматические, функциональные (повседневная активность, социальные отношения, трудовая занятость, качество жизни) и когнитивные параметры. Был сделан вывод, что только комплексная оценка в рамках понятия симптоматической ремиссии является валидной для оценки реального состояния пациентов.

В настоящее время многие эксперты (Carpenter W. et al., 2016 [231]; Kumari S. et al., 2017 [395]) рекомендуют для использования шкалы оценки негативных симптомов BNSS (The Brief Negative Symptom Scale) и CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms). Обе шкалы охватывают весь спектр негативных симптомов, позволяют провести как объективную, так и субъективную их оценку. В дополнение к врачебным оценочным шкалам существуют опросники для самооценки НС (SNS и MAP-SR), которые являются перспективными инструментами для рутинного клинического скрининга (Llerena K. et al., 2013 [413]; Dollfus S. et al., 2016 [266]). Однако, до настоящего времени данные шкалы и опросники не валидизированы для использования в РФ.

Таким образом, в основе дименсиональной концепции лежит математический и статистический понятийный аппарат, обобщающий и формализующий имеющиеся клинические данные, но оставляющий несколько в стороне практическую область. Одним из недостатков данного подхода является использование в качестве основного оценочного инструмента формализованных психометрических шкал, применение которых в повседневной клинической практике носит эпизодический характер. Критерии ремиссии также не определены и в международной классификации болезней 10-го пересмотра. Обращает на себя внимание тот факт, что данный подход зачастую малоприменим в случае изучения ремиссий на отдалённых этапах шизофренического процесса. Дефиниции, выдвинутые рабочими группами, пригодны лишь для описания сравнительно благоприятных вариантов ремиссий, при которых отмечается «уменьшение выраженности основных симптомов ниже минимального порога, исходно необходимого для установления диагноза». Ремиссии же на этапе отдалённого катамнеза зачастую бывают сопряжены с сохраняющейся редуцированной продуктивной симптоматикой и выраженными негативными изменениями, влекущими стойкую социально-трудовую дезадаптацию.

1.3. Клинико -динамические параметры течения шизофрении

В ряде существующих исследований шизофрения рассматривается как единое заболевание с единообразными проявлениями, течением и исходом. При этом, внутренняя сущность данных процессов гораздо сложнее и складывается из многих переменных, динамически взаимодействующих друг с другом. В частности, в DSM-5 [188] выделено 8 дименсий (включая когнитивные нарушения), которые в конкретном клиническом случае могут проявляться в различных соотношениях.

Развитие клинической картины заболевания начинается с появления продромальных явлений, представляющих собой подпороговые психопатологические проявления различного круга, предшествующие непосредственно манифестации заболевания (Armando M. et al., 2015 [196]; Carrion R. et al., 2016 [234]). По мнению Н.К. Демчевой (2015) [45], данные явления могут укладываться в рамки шизофренического продрома, в основе которого лежит «шизофреническая» триада – интенциональные расстройства, аутизм и дискордантность, а также в рамки аффективного продрома, проявляющегося в виде «аффективной» триады – астенических расстройств, эмоциональной лабильности и депрессивных эпизодов. Данное деление, однако, представляется нам достаточно условным, так как в структуре продромальных эпизодов, как правило, присутствует сложное сочетание различных симптомокомплексов.

При этом, исследователи отмечали существенные трудности, связанные с тем, что психические особенности юношеского периода могут расцениваться как симптомы начала шизофренического процесса, и, напротив, проявления инициального этапа эндогенного процесса могут приниматься за утрированные черты пубертатного возрастного криза (Цуцуйковская М.Я. с соавт., 1986 [166]; Каледа В.Г., 2010 [62]; Бархатова А.Н., 2016 [7]; Cannon T., et al., 2008 [229]; Lichenstein D. et al., 2016 [410]; Malla A., 2018 [420]). К таковым, например, относятся делинквентные эквиваленты депрессивных и маниакальных состояний, когда поведенческие нарушения являются фасадом, маскирующим аффективные

расстройства с невыраженным собственно тимическим компонентом (Личко А.Е., 1989 [93]).

Важным для оценки показателем является преморбидный конституциональный статус пациентов (Мелехов Д.Е., 1963 [100]; Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [78]; Незнанов Н.Г., 2020 [116]; Schmael C. et al., 2007 [508]). Преморбидный статус, как правило, рассматривается с позиций наличия признаков расстройства личности, которые, по данным различных авторов, при шизофрении встречаются в 4-7 раз чаще, чем в общей популяции (Смулевич А.Б., 2007 [152]; Solano J. et al., 2005 [530]).

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о том, что раннее терапевтическое вмешательство на начальных этапах развития шизофренического процесса имеет наилучшие результаты, а также способно улучшить прогноз течения и исхода заболевания (Goulding S. et al., 2013 [308]; Wu G. et al., 2019 [579]). Первый манифестный эпизод шизофрении является критическим периодом, своевременное назначение терапии при котором способно сыграть решающую роль в картине заболевания (Каледа В.Г., 2010 [62]; Болбат Н.С., 2014 [11]; Шмуклер А.Б., 2019 [174]; Fusar-Poli P. et al., 2017 [290]). При этом, оценки исследователей варьируют в широких пределах – так, длительность нелеченного психоза составляет по разным данным от 30 до 130 недель (Гурович И.Я. с соавт., 2003 [42]; Петрова Н.Н. с соавт., 2018 [128]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2018 [117]; Schennach R. et al., 2012 [505]).

Многие исследователи подчёркивают взаимосвязь между большей длительностью нелеченного психоза и худшими функциональными исходами как на этапе краткосрочного катамнеза (1-5 лет) (Костюк Г.П. с соавт., 2017 [77]; Tirupati N.S. et al., 2004 [549]; Sarpal D.K. et al., 2017 [504]), так и при увеличении его длительности (Kua J. et al., 2003 [392]; Krause M. et al., 2018 [388]). Однако, существует и противоположная позиция, в соответствии с которой длительность нелеченного психоза не оказывает влияния на качество ремиссий, тяжесть симптоматики и качество жизни пациентов (Friis S. et al., 2016 [288]; Millan M.J. et al., 2016 [439]). Кроме этого, используется также понятие «длительность

нелеченного заболевания», которое включает всё время течения болезни до начала терапевтических интервенций, включая продромальный период (Chong H.Y. et al., 2016 [240]).

Результаты, полученные в ходе крупных мультицентровых исследований (Harrison G. et al., 2001 [322]; Secher R.G. et al., 2015 [511]) показали, что доля времени, проведённого в психотическом состоянии в течение первых 2-х лет с момента манифестации заболевания, является лучшим предиктором клинико-функциональных нарушений на этапе отдалённого катамнеза. Исследователи выделяют широкий перечень факторов, от которых, по их мнению, зависит длительность нелеченного психоза. К таковым относят качество преморбидного функционирования, уровень образования, критика к состоянию, механизмы копинга, характеристики социальной интеграции, социо-экономический статус, культуральные особенности, существующая в обществе стигма, личностные характеристики пациента, стереотип развития заболевания, доступность психиатрической помощи (Thorup A. et al., 2006 [547]; Fusar-Poli P., 2017 [289]).

Широко распространено представление о «биологической токсичности» манифестного психоза, возрастающей вместе с увеличением его продолжительности, и являющейся следствием нейробиологических изменений в головном мозге (Penttila M. et al., 2014 [474]; Connor C. et al., 2016 [244]). По данным различных исследований, отмечена взаимосвязь между длительностью нелеченного психоза и проявлениями нейрокогнитивного дефицита - показателями нарушения внимания, ухудшением исполнительских функций, вербальной памяти и др. (Ruggeri M. et al., 2015 [499]; Kane J.M. et al., 2016 [359]).

При этом, ряд исследователей представляют диаметрально противоположные результаты – так, В.Р. Rund и соавт. (2004) [500] установили отсутствие взаимосвязи между длительностью нелеченного психоза и параметрами когнитивного функционирования, в том числе уровнем рабочей памяти, внимания и исполнительскими функциями. Аналогичного мнения придерживались и другие исследователи (Heydebrand G. et al., 2004 [333]).

Таким образом, чёткое понимание влияния длительности нелеченного психоза на течение и исходы заболевания, а также его взаимосвязи с когнитивной дисфункцией до настоящего времени не сформировано. Одной из причин этого может являться тот факт, что исследователи в основном анализируют нейропсихологические параметры, полученные в период манифестации заболевания, а также в период непродолжительного катамнеза (до 1 года), в то время как увеличение периода наблюдения позволит установить более очевидные корреляции.

Исследователями (Бархатова А.Н., 2005 [6]; Голубев С.А., 2010 [37]; Каледа В.Г., 2010 [62]; Вдовенко А.М., 2011 [15]) неоднократно подчёркивалась существенная гетерогенность психозов подростково-юношеского возраста, касающаяся как непосредственно клинко-психопатологической структуры манифестного эпизода, так и закономерностей течения и исхода заболевания. Так, в качестве одного из важных признаков часто упоминается присутствие расстройств аффективного спектра, большой удельный вес которых является специфичным для психозов юношеского возраста и служит благоприятным прогностическим фактором. Другие исследователи, напротив, подчёркивают отсутствие взаимосвязи между аффективным компонентом и динамикой течения болезненного процесса (Chiappelli J. et al., 2014 [239]; Krynicki C.R. et al., 2018 [391]).

Тип течения заболевания считается диагностическим параметром, определяемым характером болезни, который, наряду с другими клинко-биологическими характеристиками, является отражением особенностей развития шизофренического процесса. Одним из ключевых показателей здесь является степень прогрессивности заболевания (Снежневский А.В., 1970 [156]; Коцюбинский А.П., 2017 [78]). Тем не менее, закономерности динамики процесса также не являются абсолютными, и заболевание далеко не всегда течёт по одной траектории, нередко на том или ином этапе происходит изменение стереотипа его развития (Смулевич А.Б. с соавт., 2017 [153]; Moreno-Küstner V. et al., 2018 [447]).

Таким образом, клинико-психопатологические особенности шизофренического процесса играют важную роль на всём протяжении его течения. При этом, преобладание продуктивной симптоматики связано в первую очередь с реализацией острых проявлений прогрессивного эндогенного процесса (манифестация, эскалация), в то время как преобладание негативных расстройств отражает его медленное поступательное движение («ползучая прогрессивность») на неманифестных стадиях (Смулевич А.Б. с соавт., 2005 [149]). Данная модель, однако, является в существенной степени условной и применима в основном для поляризованных грубопрогрессивных и малопрогрессивных форм течения шизофрении, в связи с чем исследователи дополнительно выделяют «смешанные» синдромы, наиболее часто встречающиеся в повседневной клинической практике (непрерывное, шубообразное, рекуррентное течение заболевания). В структуре «смешанных» синдромов возможно присутствие большого количества других коморбидных составляющих.

Как следует из работ исследователей, (Nuechterlein К.Н. et al., 2011 [463]; Holla В. et al., 2015 [335]; Rangaswamy Т., 2020 [485]), к факторам, предполагающим благоприятный результат лечения и исход, относятся женский пол, семейный статус, раннее начало лечения, острое начало болезни, проживание в сельской местности, хорошие семейные отношения, слабая выраженность негативных расстройств, преобладание продуктивной симптоматики, малая продолжительность манифестного психоза, минимальное количество психотических эпизодов, уровень преморбидного функционирования. Неблагоприятные результаты лечения и исход чаще имеют место при наличии следующих факторов: мужской пол, отсутствие семьи, раннее начало заболевания, несоблюдение режима терапии, большая продолжительность первого психотического эпизода, недостаточная социальная поддержка, преобладание негативной симптоматики, наследственная отягощённость психической патологией, низкий уровень преморбидного функционирования, употребление алкоголя и наркотиков, неблагополучные семейные отношения.

Таким образом, список прогностических факторов содержит большое количество клинических, демографических и социальных переменных, которые, тем не менее, на практике не всегда ясно свидетельствуют о прогнозе заболевания. Кроме того, обращает на себя внимание недостаток информации, касающейся биологических детерминант. Данная нехватка тем более очевидна, что речь идёт об «эндогенном» заболевании, которое, как следует из самого названия, обусловлено в первую очередь биологическими факторами.

1.4. **Особенности течения шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте**

По данным различных авторов, до 42,6% всех случаев манифестации шизофренического процесса отмечается в возрасте, близком к пубертатному и юношескому (16-25 лет)² (Ротштейн В.Г. с соавт., 2014 [134]; Кекелидзе З.И. с соавт., 2019 [63]; Алфимов П.В. с соавт., 2019 [1]; Girolamo G. et al., 2019 [297]; Häfner H., 2019 [320]).

Юношеский возраст представляет собой кризовый этап, связанный со значимыми психоэмоциональными и биологическими модификациями, происходящими в организме, которые оказывают существенное влияние на возникновение и динамику эндогенного процесса. К данным процессам относятся эндокринные перестройки, носящие характер «гормональной бури», активный процесс созревания головного мозга, морфофункциональные перестройки внутренних органов, сопряжённые с частыми функциональными нарушениями. Особенности формирования процессов мышления и психоэмоционального созревания, создающие серьёзные проблемы для правильной диагностики и нозологической квалификации психозов юношеского возраста, выражаются в превалирующем влиянии воображения и эмоционально-чувственной сферы, нетипичном течении процессов познавательной деятельности (Цуцукловская

² По другим данным юношеский возраст определяется периодом 18-26 лет (Arroyo J. et al., 2013 [199]; Committee on Improving the Health, Safety, and Well-Being of Young Adults, 2015 [345]), рассматривается в рамках единого подростково-юношеского возраста с 10 до 24 лет (WHO, 2020 [23]; Bonati M., 2020 [214]) или определяется интервалом 13-30 лет (Woodberry K., 2016 [578])

М.Я. с соавт., 2003 [167]; Каледа В.Г., 1998 [58], 2010 [62]; Критская В.П. с соавт., 2015 [84]; van der Werf M., 2014 [556]; Malla A., 2018 [420]).

Указанные особенности определяют не только патопластическое, но и патогенетическое воздействие пубертатного возрастного фактора на клиническую картину состояний в рамках юношеского эндогенного психоза. Существуют многочисленные предположения, согласно которым данные психобиологические процессы имеют не просто существенную, но определяющую роль в патогенезе и клинической картине заболевания (Gomes F. et al., 2016 [306]; Chou I.J., 2017 [241]). Однако, несмотря на признание данной корреляции, мнения авторов в отношении перспектив прогноза и исхода шизофренического процесса, начавшегося в юношеском возрасте, в существенной степени разнятся.

Исследователи выделяют ряд особенностей, характерных для манифестных приступов шизофрении, развивающихся в юношеском возрасте (Голубев С.А., 2010 [37]; Вдовенко А.М., 2011 [15]; Каледа В.Г., 2010 [62], 2015 [61]; Бархатова А.Н., 2016 [7]). К ним относятся общий полиморфизм клинической картины на фоне незавершённости и фрагментарности психопатологической симптоматики; большой удельный вес аффективных расстройств, в том числе с атипичными проявлениями; частое развитие кататонического синдрома, как в виде явлений «малой кататонии», так и в генерализованной форме; преимущественное формирование острого чувственного бреда и бредоподобного фантазирования; «пубертатная» тематика бредовых и галлюцинаторных переживаний; затяжной характер приступа и длительное формирование ремиссии; высокая частота формирования суицидальных тенденций и т.д. (Каледа В.Г., 2015 [61]).

Ряд исследователей, занимавшихся изучением шизофрении, манифестировавшей в юношеском возрасте, отмечали большую степень прогрессивности заболевания и менее благоприятные прогнозы в сравнении со случаями, когда первые психотические эпизоды развивались в зрелом возрасте (Addington J. et al., 2017 [181]; Upthegrove R. et al., 2017 [555]). Также отмечается тенденция к развитию повторных приступов с сохранением психопатологической структуры, идентичной манифестному психотическому эпизоду, при этом период

наиболее интенсивного приступообразования приходится на первые пять - десять лет катамнеза (Бархатова А.Н., 2005, 2016 [8,7]; Голубев С.А., 2010 [37]; Каледа В.Г., 2015 [61]; Tordesillas-Gutierrez D. et al., 2015 [550]).

При этом, некоторые исследователи, напротив, отмечают высокую частоту представленности благоприятных прогнозов юношеской шизофрении с полной редукцией психопатологической симптоматики и высоким уровнем социально-трудовой адаптации, частота которых, по разным данным, составляет от 12 до 25 % случаев. Кроме того, во многих случаях (25 – 38,2%) развиваются повторные психотические состояния без нарастания тяжёлой негативной симптоматики в периоды ремиссий с небольшим снижением уровня социально-трудовой адаптации (Menezes N. et al., 2006 [435]; Mattsson M. et al., 2007 [426]; Lauronen E. et al., 2007 [403]).

Помимо этого, авторы выделяют ряд разновидностей атипичных пубертатных приступов в рамках малопрогрессирующей шизофрении, в частности – гебоидные приступы, приступы с явлениями «метафизической интоксикации», приступы с дисморфофобическими расстройствами, приступы с психастеноподобными расстройствами, приступы с юношеским сенситивным бредом отношения, приступы с «юношеской астенической несостоятельностью» (Копейко Г.И., 1987 [73]; Бильжо А.Г., 1987 [9]; Олейчик И.В., 1998 [120]; Этингоф А.М., 2003 [178]; Крылова Е.С., 2003 [85]). Для указанных типов атипичных пубертатных приступов свойственно затяжное, но при этом относительно благоприятное течение. Психотическое состояние не выходит за рамки юношеского возрастного периода, после его редукции формируется стойкая ремиссия высокого качества, несущая в себе лишь черты несущественной постпроцессуальной деформации структуры личности, таких как актуализация шизоидных черт, лёгкая эмоционально-волевая нивелировка, ригидность психических процессов. Пациенты, при этом, в течение жизни достигают хорошего уровня социально-трудовой адаптации (Личко А.Е., 1989 [93]; Крылова Е.С., 2003 [85]).

Таким образом, исследователи выделяют две основные тенденции, отмечающиеся в рамках юношеской шизофрении. С одной стороны, существует тенденция к более тяжёлому течению шизофренического процесса с высокой степени прогрессивности и неблагоприятным исходом, с другой – обращает на себя внимание широкая представленность благоприятных вариантов течения и хороших клинико-функциональных исходов, соответствующих в том числе критериям «выздоровления», которые отмечаются, как правило, при малопродвинутой, приступообразных и рекуррентных формах течения (Каледа В.Г., 2015 [61]). Необходимо отметить, что на сегодняшний день наименее изученными остаются именно особенности отдалённых этапов течения рекуррентной и приступообразной форм юношеской шизофрении.

Изучение отдалённых этапов течения юношеской шизофренией особенно актуально с учётом того, что для таких пациентов крайне важной является правильная и своевременная постановка диагноза и подбор адекватных терапевтических тактик, так как от этого, как и от правильных установок ближайшего окружения (родственники и т.д.) в существенной степени зависят перспективы их дальнейшей социально-трудовой адаптации.

1.5. Нейрокогнитивный дефицит

Многими авторами нейрокогнитивный дефицит рассматривается как одно из ключевых расстройств при шизофрении (Green M.F., 1996 [311]; Wykes T. et al., 2011 [580]; Lewandowski K.E. et al., 2011 [407]). Исследования подтверждают широкую его распространённость при данном заболевании, достигающую 70 % пациентов (Leeson V.C. et al., 2011 [404]). Характерным для шизофрении является генерализованный характер нейрокогнитивного дефицита, при котором происходит наиболее выраженное поражение таких функций как эпизодическая память, рабочая память; скорость обработки информации, вербальная беглость, внимание, исполнительная функция (Keefe R.S. et al., 2007 [364]).

В качестве причины нейрокогнитивного дефицита исследователи называют структурные изменения мозга больных шизофренией, вызванные деструкцией мозгового субстрата (Hartberg C.B. et al., 2011 [326]; Sanfilippo M. et al., 2002 [438];

Sheffield J. et al., 2018 [519]; Candini V., 2020 [228]). При этом, параметры его развития и динамики до настоящего времени остаются недостаточно изученными (MacCabe J. et al., 2013 [417]; Meier M. et al., 2014 [434]). Известно, что он обнаруживается уже на преморбидном этапе шизофрении с частотой до 50% случаев (Bora E. et al., 2014 [217]; Sanchez-Torres A.M. et al., 2018 [502]), нарастает преимущественно в течение первых 5 лет развития заболевания и выступает в роли неблагоприятного прогностического признака. Несколько научных обзоров указывают на стабильность нейрокогнитивного дефицита после возникновения первого психотического эпизода, при этом, сами авторы данных публикаций указывают на ряд существенных ограничений при анализе имеющихся работ (Зайцева Ю.С. с соавт., 2008 [48]; Cahn W. et al., 2006 [2006]).

В 13-летнем катамнестическом исследовании M. Oie и K. Sundet (2011) [467] были изучены пациенты с манифестацией шизофрении в юношеском возрасте, у них установлено отчётливое когнитивное снижение в сравнении с уровнем расстройств, отмечавшихся на этапе первого эпизода. В работе M.H.Meier (2014) [434] было зафиксировано значимое снижение когнитивных показателей среди выборки больных шизофренией, произошедший с течением их взросления с 13 до 38 лет.

A.J.Russell с соавт. (2012) [501], напротив, не выявили отличий между уровнем когнитивного функционирования пациентов, страдающих шизофренией, в подростковом возрасте и спустя 19 лет катамнеза. Более того, ими было зафиксировано улучшение когнитивных функций у больных преимущественно в течение первых лет после манифестного психоза, причём данные нарушения были зафиксированы по многим показателям – слуховой и зрительной памяти, исполнительной функции, скорости обработки информации. Однако, несмотря на то что авторы распространяют данные выводы на период отдалённого катамнеза, большая часть вошедших в анализ исследований касались катамнеза продолжительностью всего 1-2 года, и лишь в 4-х работах из 25 он составлял не менее 3-х лет. A. Vonner-Jackson с соавт. (2010) [215] также указывают на уменьшение уровня когнитивных нарушений по прошествии 2-х лет с момента

манифестации заболевания. При этом, дальнейших значимых изменений данной сферы на протяжении 20-летнего катамнестического наблюдения зафиксировано не было.

Кроме того, существуют исследования, которые оценивают изменение когнитивных функций у больных шизофренией не только на протяжении периода катамнестического наблюдения, но и в связи с фазой обострения или ремиссии психотического состояния.

В работе Goldberg T.E. с соавт. (2010) [299] установлено, что пациенты, находившиеся на момент обследования в психотическом состоянии, имели более высокую скорость обработки информации в сравнении с теми, у кого в данный период психоз не наблюдался.

В исследовании A.-K.Torgalsbøen с соавт. (2018) [551] верифицировались различия между когнитивными нарушениями в период манифестного психотического эпизода и ремиссии через 6 месяцев после начала лечения. Несмотря на то, что формально уровня ремиссии через 6 месяцев достиг только 61% больных, все пациенты обнаружили существенно более высокие по сравнению с исходным уровнем показатели общей когнитивной функции, внимания, визуального научения и социальной когниции; остальные функции имели тенденцию к улучшению, которое не достигало статистической значимости. При этом, в процессе сравнения когнитивных показателей у пациентов, достигших ремиссии, и не соответствующих ее критериям, у первых выявлены более высокие показатели.

J. Stirling с соавт. (2012) [532] провели анализ динамики когнитивных параметров в течение периода 9,5–12,5 лет (в среднем 10 лет и 7 месяцев) после манифестного психоза у 49 больных шизофренией. Исследователи обнаружили, что изучаемые показатели претерпевают изменения за время болезни: часть из них может соответствовать нормальным значениям на момент дебюта заболевания, а затем ухудшаться; другие же могут быть снижены вначале, но затем демонстрировать тенденцию к улучшению.

Существуют исследования, отражающие умеренное улучшение когнитивного функционирования при применении антипсихотической терапии (Breier A., 1999 [222]; Green M.F. et al., 2004 [312]).

Учитывая приведённые выше данные, была предложена дихотомическая концепция, в соответствии с которой когнитивные функции у больных шизофренией делятся на «статические» и «динамические» (Dickinson D., 2014 [262]). При этом, к «статическим» относятся те когнитивные функции, нейрональная основа для которой закладывается онтогенетически достаточно рано, позволяя им успешно сформироваться – в частности, общие знания и опыт. «Динамические» когнитивные функции развиваются постепенно, достигая своего пика в юношеском возрасте и постепенно снижаясь в дальнейшем. Связаны они в первую очередь со скоростью выполнения действий, абстрактным мышлением и возможностью решать новые проблемы, характеризуются независимостью от приобретённых в процессе жизнедеятельности знаний. Явления, отмечающиеся в когнитивной сфере у больных шизофренией, по мнению D. Dickinson [262], являются следствием взаимодействия «статических» и «динамических» когнитивных функций, а также компенсаторных механизмов, с учётом высокой гетерогенности клинических симптомов заболевания.

Обращает на себя внимание небольшая продолжительность указанных исследований. Так, в мета-анализе 53 лонгитудинальных исследований нейрокогнитивного функционирования при шизофрении (McGurk S.R. et al., 2007 [433]) средняя продолжительность изучения составляла всего 12 месяцев, а медиана – 4 месяца.

Представленные материалы свидетельствуют о существенной разнородности при оценке динамики нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией. С одной стороны, получены данные о постепенном ухудшении когнитивного функционирования с течением заболевания, с другой – имеются сведения о стабильности ряда когнитивных функций и даже их улучшении. Таким образом, требуется дальнейшее исследование динамики нейрокогнитивного дефицита при шизофрении.

1.6. Клинико-биологические показатели

На современном этапе изучения шизофрении, в процессе поиска прогностических переменных формирования, течения и исходов эндогенных психозов, всё большее внимание исследователей привлекает поиск биологических маркёров, которые позволили бы производить распознавание заболевания на ранних этапах, или же до момента его манифестации, обеспечивая этим большую эффективность профилактических мероприятий.

Шизофрения относится к заболеваниям, развитие и патогенез которых во многом обусловлены генетическими факторами. В то же время шизофрения представляет собой в высшей степени полиэтиологичное заболевание, различающееся по возрасту начала болезни, особенностям преморбидного этапа, степени непрерывности течения, качеству и длительности ремиссий, типу позитивных синдромов, выраженности негативной симптоматики и когнитивного дефицита. Изучению вопроса о вкладе генетических факторов в гетерогенность шизофрении уделяется значительное внимание. На важность наследственности в объяснении клинической гетерогенности шизофрении указывали данные исследований семей больных, в которых конкретные клинические подтипы шизофрении связывали с влиянием наследственности (Cardno A.G. et al., 2002 [230]; Ek M. et al., 2015 [269]; Krug A. et al., 2020 [390]) или же сравнивали сходство клинических особенностей болезни в парах близких родственников (Loftus J. et al., 2000 [414]).

Уже первые молекулярно-генетические исследования шизофрении показали, что варианты генов риска, обнаруженные путем анализа ассоциаций по типу случай-контроль, могут быть связаны также с клиническими особенностями этого заболевания, типом течения, ответом на терапию или функциональным исходом. Генотипирование отягощенных семей по полиморфизмам известных генов-кандидатов шизофрении показало, что определенные аллели или их комбинации обуславливают склонность к более или менее специфическим формам психических заболеваний. Так, аллели высокого риска в генах дисбиндина и переносчика дофамина значимо чаще передавались от родителей

пациентам с высоким уровнем негативных симптомов, а вариантов в полиморфных участках Val158Met гена катехол-О-метилтрансферазы и His452Tyr гена рецептора серотонина (5-HT_{2A}) - пациентам с высоким уровнем аффективных симптомов (Fanous A.H. et al., 2004 [277]; Fanous A.H. et al., 2005 [278]). Во многих молекулярно-генетических исследованиях обнаружена ассоциация гена 5-HT_{2A} с шизофренией. Роль этого рецептора в патогенезе заболевания продемонстрирована в ряде работ, проведенных на аутопсийных образцах головного мозга больных шизофренией и в прижизненных нейровизуализационных исследованиях (Selvaraj S. et al., 2014 [516]). Ген 5-HT_{2A} также оказался связан и с клиническими особенностями заболевания (Joober et al., 1999 [354]; Голимбет с соавт., 2018, 2000 [31, 34]; Segman et al 2002 [513]; Abdolmaleky et al., 2004 [180]; Golimbet et al 2007 [304]; Chen et al. 2009 [238]; Ni et al., 2013 [460]; Sujitha et al., 2014 [538]).

В европейских популяциях, в том числе и российской, генотип CC полиморфизма T102C был ассоциирован с тяжестью шизофрении: выраженностью негативной симптоматики, ранним началом болезни, ее длительностью и наследственной отягощенностью, а также с проявлением определенной совокупности психологических и нейрофизиологических признаков у больных, в частности, с сужением диапазона эмоциональных реакций, тенденцией к уменьшению продуктивности речевых ассоциаций и высоким болевым порогом (Голимбет В.Е., 2003 [29]). В катамнестических исследованиях обнаружен эффект гена-кандидата шизофрении DISC1 (ген с функцией, нарушенной при шизофрении от англ. *disrupted in schizophrenia gene*) на выраженность нейрокогнитивного дефицита у больных с неаффективными психозами (Vázquez-Bourgon J. et al., 2015 [560]).

Наряду с использованием так называемого кандидатного подхода к установлению генов риска заболевания, в последнее десятилетие активно развивается подход, который базируется на широкогеномном анализе ассоциаций (GWAS от англ. genome-wide association study). При этом подходе не требуется обоснования биологического механизма, в котором может быть задействован ген-

кандидат. Напротив, в GWAS не предусмотрено формулирование гипотезы, геном риска признается тот вариант, который при анализе ассоциаций по типу случай-контроль преодолел строгий порог вероятности при статистическом анализе данных о полиморфизмах, определенных по всему геному (обычно 500-600 тыс. полиморфизмов) с помощью специального биочипа. С использованием этого подхода к настоящему времени удалось обнаружить более 100 геномных участков (локусов), ассоциированных с шизофренией (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014 [506]). Для некоторых из выявленных в этих локусах генов также изучали ассоциацию с клиническими особенностями шизофрении. Одним из наиболее исследованных в этом аспекте является ген цинк пальцевого белка (ZNF804A от англ. *zinc finger protein 804A*), в котором с риском шизофрении ассоциирован аллель А полиморфизма rs1344706, обусловленного заменой аденина (А) на цитозин (С) (O'Donovan K. et al., 2008 [466]). Оказалось, что у носителей генотипа риска АА обнаружена большая выраженность позитивных симптомов, которую оценивали как по шкале SAPS (Wassink T.H. et al., 2012 [571]), так и PANSS (Walters J.T. et al., 2010 [566]). Выраженность маниакальных симптомов при исследовании выборки, включающей в себя больных шизофренией и аффективными расстройствами, также оказалась выше у носителей генотипа АА (Cummings E. et al., 2010 [250]). В исследовании, проведенном в большой группе (около тысячи больных шизофренией) из русской популяции, у носителей генотипа риска наблюдались более высокие баллы по всем субшкалам PANSS (Lezheiko T.V. et al., 2019 [408]). Еще один ген, выявленный в GWAS, относится к семейству генов кальциевых каналов (CACNA1C). Полиморфизм rs10774035 в этом гене оказывал модулирующее влияние на функциональный исход шизофрении, который оценивали по шкале GAF, а также на уровень психосоциального восстановления после эпизодов психоза, который рассчитывали как разницу между текущим баллом GAF (оценка последней ремиссии) и худшим баллом GAF за всю историю болезни. По данным этого исследования у больных шизофренией мужчин - носителей аллеля Т отмечены более высокие баллы GAF в трех временных точках (преморбидный,

самый худший, текущий). Напротив, у женщин с этим аллелем наблюдалось нарушение восстановления после психотического эпизода (Heilbronner U. et al., 2015 [329]). Заслуживающим внимания результатом GWAS явилось обнаружение ассоциации между шизофренией и геном, кодирующим микроРНК – молекулу, которая участвует в регуляции экспрессии ряда генов, связанных с развитием головного мозга. У носителей аллеля Т полиморфизма rs66642155 обнаружено повышение баллов по всем субшкалам PANSS, а также более поздний возраст начала болезни (Wang S. et al., 2013 [568]).

Наряду с изучением генов риска шизофрении в аспекте ее клинической гетерогенности, накапливаются сведения том, что ряд генов может влиять на характеристики, связанные с заболеванием, не изменяя предрасположенности к самому заболеванию. Для их обозначения используют термины патопластичные гены или гены-модификаторы. В литературе, посвященной анализу ассоциаций генов с клиническими характеристиками шизофрении, как правило, не обсуждается принадлежность изучаемого гена к генам восприимчивости шизофрении или к генам-модификаторам. Однако в некоторых публикациях авторы специально делают акцент на модифицирующей роли гена (Lencz T. et al., 2009 [405]; Notaras M. et al., 2015 [462]). Это, прежде всего, относится к гену, кодирующему мозговой нейротрофический фактор (BDNF от англ. *brain-derived neurotrophic factor*) и полиморфному участку Val66Met в структуре этого гена. BDNF играет важную роль в нейрогенезе и синаптической пластичности взрослого мозга. Полиморфизм Val66Met связан с изменениями внутриклеточного транспорта и упаковки про-BDNF, что оказывает влияние на регуляцию секреции зрелого белка. Связь этого полиморфизма с шизофренией не была подтверждена ни в отдельных исследованиях (Skibinska M. et al., 2004 [526]; Watanabe Y. et al., 2006 [572]; Zakharyan R. et al., 2011 [583]; Golimbet V.E. et al., 2014 [303]), ни в мета-анализах (Naoe Y. et al., 2007 [455]; Gratacòs M. et al., 2007 [309]). В пользу того, что этот ген модифицирует клинические проявления шизофрении, свидетельствуют результаты исследований, которые показали, что полиморфизм связан с возрастом начала заболевания (Zakharyan R. et al., 2011 [583]; Numata S.

et al., 2007 [464]; Chao H.M. et al., 2008 [236]), аффективными (Lencz T. et al., 2009 [405]; Sun M-M. et al., 2013 [540]) и негативными симптомами у больных (Mezquida G. et al., 2016 [437]), их личностными и нейрокогнитивными особенностями (Голимбет В.Е. с соавт., 2014 [32]), а также типом течения шизофрении (Голимбет В.Е. с соавт., 2008 [35]).

Интерес также представляет полиморфизм 5-HTTLPR гена переносчика серотонина, находящийся в области промотора гена и представленный двумя вариантами: “L”(длинный) и “S” (короткий - с делецией). Полиморфизм является функциональным: наличие длинного аллеля обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина. В литературе неоднократно сообщалось об отсутствии связи между полиморфизмом 5-HTTLPR и шизофренией (Stöber G. et al., 1998 [533]; Kapelski P. et al., 2010 [360]; Konneker T.I. et al., 2010 [382]). В то же время, некоторые исследования показали, что 5-HTTLPR модулирует тяжесть симптомов у пациентов или связан с подтипом шизофрении. Так, аллель L был связан с большей выраженностью психотических симптомов в диагностически гетерогенной группе пациентов, в которую входили пациенты с шизофренией и аффективными расстройствами (Goldberg T.E. et al., 2009 [300]). В исследовании Malhotra et al. (1998) [418] носители генотипа LL имели значительно более высокие оценки по шкале BPRS, чем пациенты с генотипами LS или SS. Также распределение частоты генотипов 5-HTTLPR различалось в подгруппах шизофрении (шизопараноидная, шизоаффективная, резидуальная, кататоническая, недифференцированная шизофреническая форма и другие) (Kaiser R. et al., 2001 [357]). Модифицирующий эффект 5-HTTLPR на исход психоза отчетливо проявлялся при сравнении частоты генотипов 5-HTTLPR в группах больных шизоаффективным расстройством и приступообразной шизофренией (Голимбет В.Е. с соавт., 2007 [30]; Голимбет В.Е. с соавт., 2010 [28]). Отмечено, что генотип LL чаще встречался в случае приступообразной шизофрении, которая отличается более тяжелым течением и неблагоприятным функциональным исходом. Частота этого генотипа также возрастала в континууме биполярное аффективное расстройство с

психотическими симптомами - шизоаффективное расстройство – шизофрения с аффективным синдромом – шизофрения без аффективных нарушений (Golimbet V.E. et al., 2017 [305]).

В целом, можно предположить, что к генам-модификаторам можно отнести большие группы генов, вовлеченных в работу основных систем функционирования организма человека, в том числе, гены воспаления и иммунитета, липидного обмена, гемостаза, энергетического метаболизма, ренин-ангиотензиновой системы и т.п. В ряде исследований показано, что гены, кодирующие провоспалительные интерлейкины, ассоциированы с возрастом начала шизофрении (Kapeliski P. et al., 2015 [361]), тяжестью негативных симптомов (Голимбет В.Е. с соавт., 2012 [33]; Paul-Samojedny M. et al., 2013 [473]). В ряде работ сообщалось о связи содержания С-реактивного белка (CRP) в плазме крови больных с клиническими особенностями шизофрении, в частности, с выраженностью негативных симптомов (Fan X. et al., 2007 [276]; Boozalis T. et al., 2018 [216]). Среди полиморфизмов в гене CRP наиболее интересным с точки зрения ассоциации с шизофренией и ее тяжестью представляется локус -717A>G. Ранее в русской популяции обнаружена ассоциация между этим полиморфизмом и шизотипическими чертами личности (Алфимова М.В. с соавт., 2016 [2]), а также с возрастом манифестации шизофрении у больных, родившихся в зимние месяцы (Alfimova M.V. et al., 2020 [185]). В обеих работах аллель G (генотипы GG и AG) являлся вариантом риска. Также ранее нами обнаружена тенденция к повышению частоты генотипов, содержащих аллель G, в группе больных шизофренией мужчин с менее благоприятным функциональным исходом болезни по сравнению с группой с более благоприятным исходом (Голимбет В.Е. с соавт., 2019 [34]). В последнее время появляются свидетельства о вовлеченности центральной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патофизиологию шизофрении которые основаны на том, что РАС связана с нейровоспалительными процессами, а также нейротрансмиссией глутамата, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Ингибирование РАС ведет к снижению опосредованной глутаматом эксайтотоксичности, минимизации активации микроглии, связанной с дефицитом

дофамина, восстановлению активности ГАМК, уменьшению воспалительного ответа и оксидативного стресса. Ген *AGTR1* является частью PAC, описанный в гене полиморфизм A1166C ассоциирован с повышенной чувствительностью к ангиотензину II. При сравнении групп больных шизофренией с различной выраженностью личностных аномалий на этапе, предшествующем манифестации психоза, обнаружено значимое увеличение частоты генотипа AA в группе с выраженными аномалиями (Габаева М.В. с соавт. 2018 [25]). К возможным генам-модификаторам также можно отнести гены эстрогеновых рецепторов. Известна работа, в которой обнаружено влияние эстрогеновых рецепторов типа альфа на возраст начала болезни и психопатологические особенности у больных с параноидной шизофренией (Wang S. et al., 2013 [568]).

Описанное выше влияние генетических факторов исследовано на уровне отдельных генов, каждый из которых оказывает небольшой эффект на изучаемый признак. 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). ППР для шизофрении был рассчитан по результатам GWAS, проведенного на выборке, насчитывающей более 50000 пациентов и 100000 человек контрольной группы (Pardiñas A.F. et al., 2019 [470]). Ранние исследования связи ППР и синдромов шизофрении (позитивные, негативные, дезорганизация, мания, депрессия) показали отрицательный результат (Derks E.M. et al., 2012 [257]). В более поздних работах, в которых использовали ППР, рассчитанный на основании результатов более информативного GWAS (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. 2014 [506]), обнаружены положительные корреляции между ППР и симптомами депрессии (Sengupta S.M. et al., 2017 [517]) и возбуждения (фактор возбуждения по шкале PANSS), а также баллами по шкале GAF, оценивающей общее функционирование пациента (Santoro M.L. et al., 2018 [503]). Несмотря на значительный потенциал ППР в изучении генетических факторов шизофрении, его широкое использование

ограничивается необходимостью использовать GWAS, которое является финансово затратным методом.

Таким образом, информация о генетических факторах, лежащих в основе клинических проявлений шизофрении, в особенности касающаяся долгосрочного течения и исходов данного заболевания, носит разрозненный характер. При этом катамнестического изучения больных с манифестацией шизофрении в юношеском возрасте с использованием молекулярно-генетических подходов до сих пор не проводили. Важно отметить, что на современном этапе исследования клинических фенотипов шизофрении интерес представляет не только изучение отдельно взятых полиморфных участков в генах-кандидатах, но и суммарная оценка влияния нескольких вариантов риска. Такой подход недавно был использован в работе Koyama E. (2020) [385], в которой авторы тестировали полученную ими ранее панель из пяти генов, полиморфизмы которых были связаны с импульсивной агрессией, на выборке молодых мужчин для предсказания суицидального поведения. Таким образом, разработка мультигенной панели для прогноза функционального исхода шизофрении является актуальной задачей для настоящего диссертационного исследования.

В течение последних лет отмечается повышение внимания исследователей к значению роли воспалительных процессов в развитии шизофрении (Клюшник Т.П. с соавт., 2014, 2018, 2021 [67, 65, 68]; Сарманова З.В. с соавт., 2016 [137]; Зозуля С.А. с соавт., 2020 [55]; Upthegrove R. et al., 2014 [554]; Rodrigues-Amorim D. et al., 2017 [493]). Достоверно известно, что одним из патологических звеньев развития психотических эпизодов является нейровоспаление, взаимосвязанное с развитием воспалительных реакций в кровяном русле (Зозуля С.А. с соавт., 2020 [55]; Miller B. et al, 2017 [441]; Trovão N. et al., 2019 [553]). Важное значение имеют исследования активности лейкоцитарной эластазы, являющейся маркером активации нейтрофилов, участвующей в нарушении проницаемости сосудистой стенки, а также $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора, ограничивающего её протеолитическую активность. Соотношение протеаз и их ингибиторов – лейкоцитарно-ингибиторный индекс - в существенной степени определяет

течение и исход воспалительной реакции (Парамонова Н.С. с соавт., 2017 [125]; Симонов А.Н. с соавт., 2020 [142]). При этом, имеющиеся результаты зачастую носят противоречивый характер (Зозуля С.А. с соавт., 2021 [54]; Groutas W. et al., 2011 [315]). Изучение интерлейкинов у больных с шизофренией также представляет интерес в связи с их участием в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем. Сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8 и фактор некроза опухолей α повышаются на всех стадиях заболевания, в том числе и на поздних этапах (Perkins D. et al., 2015 [475]; Goldsmith D. et al., 2016 [302]). Вероятно, данный феномен генетически детерминирован и связан с основным комплексом гистосовместимости/человеческим лейкоцитарным антигеном МНС/HLA и локусом комплемента C4 (Schizophrenia working group, 2014 [506]; Sekar A. et al., 2016 [515]). Перспективным также является изучение аутоиммунных реакций, направленных против белка нервной ткани – фактора роста нервов (Клюшник Т.П. с соавт., 2015 [66]). Установлено, что актуализация продуктивной психопатологической симптоматики при шизофрении ассоциирована с повышением кровяных антител к фактору роста нервов, причём высокие титры антител выявляются в группах больных, страдающих приступообразно-прогредиентной и злокачественной формой шизофрении, в то время как в рамках малопрогрессирующей шизофрении и шизоаффективного психоза подобных аутоиммунных реакций не зафиксировано (Щербакова И.В. с соавт., 2005 [176]; Костюк Г.П. с соавт., 2017 [77]). Необходимо отметить, что данные, касающиеся иммунологических сдвигов при шизофрении, получены преимущественно у недавно болеющих пациентов, переносящих острые психотические эпизоды. В связи с этим, актуальным и обоснованным является верификация клинико-иммунологических корреляций в процессе обследования пациентов с большим сроком заболевания и длительным периодом приёма психофармакотерапевтических препаратов.

В.А. Гиляровский (1931) [27] уже в первой половине 20-го столетия рассматривал шизофрению как заболевание, протекающее с нарушением

структуры головного мозга. Внести некоторую дополнительную ясность в проблему понимания сущности состояний на отдалённых этапах шизофрении способны современные концепции, рассматривающие его как следствие нейродегенеративных процессов (Орлова В.А. с соавт., 2015 [123]; Лебедева И.С. с соавт., 2020 [91]; Millan M.J., 2014 [440]; Smelror L.E. et al., 2020 [528]). Их формирование становится возможным с привлечением к арсеналу диагностических средств различных нейровизуализационных методик, продемонстрировавших существование не только функциональных, но и структурных изменений головного мозга – как серого, так и белого вещества (Keshavan et al., 2020 [367]). Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что преимущественная динамика изменений, выявленных при нейровизуализации, отмечается в течение первых пяти лет течения шизофренического процесса (Rao J., 2013 [487]; Nemani K. et al., 2015 [457]).

Исследователи обнаруживают снижение толщины или объема коры практически во всех тестируемых корковых зонах (van Erp et al., 2016 [559]; Лебедева И.С. с соавт., 2017 [88]). К числу областей, к которым приковано внимание ученых, в первую очередь относится префронтальная кора - область, играющая ключевую роль в обеспечении высших психических функций и, как предполагается, являющаяся субстратом характерных для шизофрении нарушений регуляторных функций (Weinberger D., 2002 [573]).

Следует отметить, что если большинство исследователей указывает на снижение толщины префронтальной коры (Dietsche B. et al., 2017 [264]; van Erp T.G. et al., 2016 [559]; Каледа В.Г. с соавт., 2019 [59]), есть работы, где подобные изменения не выявляются (Wible CG. et al., 2001 [574]).

К числу других областей, аномалии которых устойчиво выявляются при шизофрении, относятся верхняя теменная доля, височная кора (Zhao Z. et al., 2021 [585]), передняя поясная извилина, островок (Palaniyappan L. et al., 2019 [469]), верхняя височная извилина и область теменно-височного сопряжения (Ratnanather T. et al., 2013 [488]).

Обнаруживаются отклонения и относительно подкорковых структур. В исследовании консорциума ENIGMA (мета-анализ данных для более чем 2000 больных и 2500 здоровых испытуемых (van Erp T.G. et al., 2016 [559]) отмечали снижение объемов гиппокампа, миндалины, таламуса, прилежащих ядер и увеличение – бледного шара. Подобные отклонения выявлялись и ранее (Shenton M. et al., 2001 [520]), при этом особо подчеркивались патология миндалины (Chen J., et al., 2019 [237]) и гиппокампа (Haukvik U.K. et al., 2018 [328]).

Также было показано, что чем длительнее заболевание, тем более прогрессируют структурные изменения (Hulshoff P. et al., 2008 [343]), включая увеличение ширины боковых желудочков, редукцию лобных долей, мозолистого тела (Puri B.K., 2010 [482]).

С другой стороны, вариабельность таких показателей, как объем серого вещества по основным долям головного мозга, объемы гиппокампа, фузиформной извилины, островка и хвостатых ядер не различалась у больных и психически здорового контроля (мета-анализ Kuo S.S. et al., 2019 [396]).

Последние годы значительная часть исследований была сфокусирована на изучении состояния белого вещества. Основанием для этого послужило развитие такого подхода как диффузионно-взвешенная томография с трактографией, который позволяет получить количественные характеристики микроструктурного состояния основных трактов головного мозга, а именно нарушение связанности, которое, как предполагается, и является базовым механизмом шизофрении (т.н. гипотеза *disconnectivity*). И действительно, проведенные МРТ-исследования выявили значительные изменения белого вещества в виде изменения микроструктуры трактов (например, обзоры Keshavan M. et al. (локус изменений преимущественно в височных и лобных долях), 2008 [368]; Kubicki M. Et al., 2014 [393]), устойчиво обнаруживается патология и мозолистого тела (Shahab H. et al., 2018 [518]). Данные аномалии связывают с возможной патологией миелиновых оболочек, в том числе вследствие нейровоспалительных процессов (Pasternak O. et al., 2018 [471]), что, очевидно, позволяет значительно расширить понимание патогенеза заболевания.

Полученные результаты поставили вопрос и о возможной прогностической значимости структурной патологии головного мозга в клинике шизофрении. И действительно, больные шизофренией, у которых наступала ремиссия высокого качества, характеризовались большей толщиной орбитофронтальной коры, верхней височной и угловой извилины левого полушария (Greenstein D.K. et al., 2008 [313]). «Лучший» клинический исход на отдаленных этапах ассоциировался с большим объемом мозжечка (Wassink M.D. et al., 1999 [570]), большими объемами серого вещества в височных и лобных отделах (Hulshoff P. et al., 2008 [343]), большим объемом гиппокампа (Mitelman S.A. et al., 2007 [443]; Nenadic I. et al., 2012 [458]). Неблагоприятный клинический исход связывали, напротив, с меньшими объемами серого вещества в каудальных областях (Lappin J.M. et al., 2014 [401]) и меньшим или более быстро снижающимся объемом серого вещества в лобных долях (van Haren N.E. et al., 2007 [557]; Dazzan P. et al., 2015 [254]). При этом, наблюдаемое в течение 5 лет большее снижение плотности серого вещества в лобных отделах головного мозга коррелировало с большим числом госпитализаций (van Haren N.E. et al., 2007 [557]). Однако, в других исследованиях (Bachmann L.M. et al., 2007 [201]) не обнаружено влияния отклонений в структуре головного мозга на качество исхода.

Таким образом, можно отметить относительную гетерогенность полученных данных. Хотя наличие распределенных изменений как серого, так и белого вещества уже не ставится под сомнение, непосредственная архитектура взаимосвязей между структурной патологией и развитием психопатологического комплекса, определяющего нозологию, до конца не понята. Также далеки от завершения более практически ориентированные исследования, касающиеся прогностической роли данных об особенностях белого и серого вещества на разных этапах шизофрении - а ведь подобная информация касательно клинического исхода или персонализированного профиля топографических аномалий имеет существенный потенциал в плане подбора терапии и наблюдении за пациентом. Все это определяет актуальность включения методов нейровизуализации в настоящее исследование.

Нейрофизиологические исследования шизофрении насчитывают несколько десятков лет, опубликованы многочисленные работы, посвященные выявлению особенностей электроэнцефалограммы при этом заболевании и анализу полученных данных как возможных вспомогательных диагностических и прогностических маркеров в клинике эндогенных психозов.

При рассмотрении результатов спектрального анализа фоновой ЭЭГ в подавляющем числе исследований у больных, по сравнению с контролем, находили повышенную спектральную мощность дельта, тета- и бета-активности, и сниженную – альфа-активности, особенно в альфа2 диапазоне (Мельникова Т.С. с соавт., 2013 [104]; Vegić D. et al., 2011 [204]; Wichniak A. et al., 2015 [575]), что авторы связывали с нарушением функционального состояния головного мозга, в том числе аномалиями соотношения процессов торможения\возбуждения.

Имеются данные и иного характера – так, в работе Kim J. et al. (2015) [373] авторы не находили отличий по бета-активности, в исследовании Narayanan et al. (2014) [456] у больных была повышена мощность не только дельта-тета и бета-, но и альфа-диапазонов. Кроме того, Стрелец В.Б. с соавторами (2007) [160] обнаружили снижение мощности дельта-ритма у больных.

Не меньшее внимание было уделено учеными и анализу характеристик так называемого когнитивного потенциала P300 слуховых вызванных потенциалов в парадигме избирательного внимания (oddball). Снижение амплитуды и увеличение латентных периодов этой волны являются одними из самых повторяемых результатов нейрофизиологических исследований шизофрении (Demiralp T. et al., 2002 [256]; Bramon E. et al., 2004 [221]).

Необходимо отметить, что современные представления о шизофрении рассматривают это заболевание как длительно развивающийся процесс, сопровождающийся нелинейными и не всегда взаимосвязанными изменениями структуры головного мозга и его функциональных ресурсов, что определяется действием различных нейробиологических механизмов на разных стадиях заболевания. И действительно, введение в анализ такого показателя как длительность болезни, разделение пациентов на группы с «первым эпизодом» и

больных с длительным течением шизофренического процесса привело в некоторых случаях к значительному изменению спектра выявляемой патологии. Различия при этом могут иметь как количественную (с увеличением длительности процесса, как правило, регистрируют повышение уровня отклонений), так и качественную составляющую. Так, у больных с первым эпизодом, и, в большей степени, у больных шизофренией на этапе отдалённого катамнеза наблюдали редукцию амплитуды P300 (Brown K.J. et al., 2002 [224]) с определенным локусом в левой височной области. В работе Ranlund et al. (2014) [486] больные с первым эпизодом не отличались от нормы, в то время как у длительно болеющих пациентов наблюдали большую мощность дельта- и тета-ритмов; сообщалось и о повышении мощности дельта- и бета -активности у больных первой группы, и снижении мощности этих диапазонов у второй (Harris A. et al., 2013 [321]).

Следует отметить, что большинство работ последних лет связано с начальными и доманифестными этапами болезни, в то время как число исследований, посвящённых этапу отдалённого катамнеза, резко снизилось. Кроме того, практически во всех имеющихся публикациях выборки больных на этапе отдалённого течения отличались выраженной дисперсией относительно временного периода с момента манифестации (от 5 до 30 лет). Между тем, изучение нейробиологических показателей длительно существующего эндогенного процесса не менее значимо, особенно для решения таких фундаментальных вопросов, как определение уровня перестроек в нейрональных сетях головного мозга при длительных патологических состояниях и выявление сопряжения между функциональными ресурсами и отдаленным исходом заболевания.

Резюмируя изложенное выше, следует отметить, что на современном этапе развития психиатрии практически отсутствуют мультимодальные исследования, посвящённые отдалённому катамнезу шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, которые были бы проведены на основании единых диагностических критериев на сплошной выборке пациентов с привлечением комплексного подхода, включающего в себя комплекс параклинических методик.

Представленный обзор наглядно иллюстрирует необходимость проведения комплексного мультидисциплинарного исследования, охватывающего клинические, клинико-катамнестические, а также клинико-патогенетические аспекты возникновения и динамики юношеской шизофрении, а также состояний, свойственных для данного заболевания на его отдалённых этапах.

Глава 2

Характеристика материала и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – проф., д.м.н. Т.П. Ключник) в отделе юношеской психиатрии (до 2018 года - группа психических расстройств юношеского возраста отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний) (руководитель – д.м.н., проф. В.Г. Каледа) с января 2011 по декабрь 2020 гг. Исследование соответствовало Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 231 от 23.07.2015.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данная работа представляет собой мультидисциплинарное исследование, включающее результаты, полученные при проведении комплексного клиничко-психопатологического, клиничко-катамнестического, нейропсихологического, нейрофизиологического, нейровизуализационного, иммунологического и молекулярно-генетического обследования.

С целью разрешения поставленных целей и задач, выборка пациентов, вошедших в настоящее исследование, была сформирована на основании следующих **критериев включения:**

- начало заболевания в пределах подростково-юношеского возраста;
- манифестация первого приступа шизофрении в период юношеского возраста (от 16 до 25 лет) (в исследование включались исключительно больные с манифестными формами заболевания);
- длительность катмнеза больных к моменту обследования от 20 до 25 лет;
- установленный на момент манифестации или на протяжении первых 5 лет течения заболевания диагноз «шизофрения» (в рамках нозологических рубрик 295.xx по МКБ-9; F20 по МКБ-10).

К критериям невключения относились:

- наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития;
- начало заболевания в детском возрасте;

- наличие клинически значимых хронических сопутствующих соматических, неврологических и инфекционных заболеваний, затрудняющих исследование.

Используемые в настоящей работе критерии границ юношеского возраста (16 — 25 лет) согласуются с данными, полученными в результате многочисленных исследований сотрудников ФГБНУ НЦПЗ (Цуцельковская М.Я. с соавт., 2003 [167]; Каледа В.Г., 1998 [58], 2010 [62]), а также с мнением других ведущих отечественных и зарубежных авторов (Критская В.П. с соавт., 2015 [84]; Gomes F. et al., 2016 [306]; Chou I.J., 2017 [241]; Malla A., 2018 [420]). Определение верхней границы юности возрастом 25 лет связано с тем, что именно к этому периоду завершается морфофизиологическое созревание всех структур ЦНС (формирование функциональной асимметрии головного мозга, прекращение активного роста числа синапсов), иммунной и эндокринной систем, а также соматических систем организма, равно как и процесс перестройки мышления.

Предполагается, что высокая встречаемость психических заболеваний в юношеском возрасте связана как с нарушениями дофаминового обмена в мезокортикальной и мезолимбической системах, лежащих в основе формирования аффективных и психотических расстройств (Keshavan M. et al., 2014 [369]), так и с изменениями в префронтальной коре, которые приводят к возрастным поведенческим расстройствам и повышенной чувствительности к стрессу (Lichenstein D. et al., 2016 [410]).

2.1. Характеристика материала исследования

В процессе работы было проведено изучение отдалённых этапов шизофрении у больных с манифестацией процесса в юношеском возрасте (16–25 лет). Выборка носила сплошной характер. 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 человек, обратившихся в ПНД, на момент

проведения исследования 12 человек (3,3 %) сменили место жительства, 11 больных (3,0 %) умерли и о 24 пациентах (6,5 %) сведения отсутствовали.

В общей сложности, вошли в исследование и были обследованы лично автором 320 пациентов, из которых 196 больных (61,2 %) к моменту проведения исследования продолжали активно наблюдаться в ПНД, при этом 180 (56,2 %) из них находились в группе диспансерного наблюдения, 16 (5,0 %) – в группе консультативно-лечебной помощи (в соответствии со ст. 26, 27 Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании»). 124 (38,8 %) пациента ПНД не посещали, под наблюдением не находились, и были приглашены автором на консультацию для принятия участия в исследовании.

В целях сопоставления и анализа основных клинических и клинико-катамнестических показателей, на всех пациентов были заполнены унифицированные карты формализованной оценки, содержащие разделы, касающиеся клинических, социально-трудовых и демографических характеристик больных, а также результатов параклинических обследований и составлена единая база данных.

В процессе набора когорты был использован сплошной невыборочный метод, оценивались все пациенты, у которых был верифицирован диагноз шизофрения (по действовавшей в тот период МКБ-9). Кроме того, в исследование включались пациенты, которым был первоначально поставлен реабилитационный диагноз при фактическом наличии признаков шизофренического процесса. Их численность составила 85 чел. (26,6 %), у всех указанных пациентов в течение 5 лет от момента манифестации заболевания был установлен диагноз шизофрения.

Синдромальная и нозологическая квалификация состояний на момент катамнестического обследования производилась в соответствии с критериями МКБ-10, при этом все пациенты выборки имели установленный диагноз «шизофрения» по рубрикам F20. Распределение клинических форм заболевания на момент первичного обращения в ПНД (по данным архивной медицинской документации, в соответствии с действовавшей на тот момент классификацией МКБ-9) представлено в таблице 2.1, распределение клинических форм

заболевания на момент катамнеза и их соответствие шифрам МКБ-10 представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.1 - Распределение диагнозов в когорте пациентов на момент первичного обращения в ПНД

Рубрика	Шифр МКБ-9	Диагноз	Численность внутри рубрик		Общая численность	
			Абс. число	%	Абс. число	%
295 Шизофренические психозы	295.0	Простой тип	12	3,7 %	235	73,4%
	295.1	Гебефренический тип	10	3,1 %		
	295.2	Кататонический тип	8	2,5 %		
	295.3	Параноидный тип	115	35,9 %		
	295.4	Острый шизофренический эпизод	61	19,1 %		
	295.6	Остаточная шизофрения	4	1,2 %		
	295.7	Шизоаффективный тип	5	1,6 %		
	295.8	Другие формы шизофрении	6	1,9 %		
	295.9	Неуточнённые формы	14	4,4 %		
297 Параноидные состояния	297.0	Параноидное психотическое состояние простое	10	3,1 %	35	10,9%
	297.1	Паранойя	8	2,5 %		
	297.3	Индукцированный психоз	17	5,3 %		
298 Другие неорганические психозы	298.3	Острая параноидная реакция	16	5,0 %	50	15,6%
	298.4	Психогенный параноидный психоз	9	2,8 %		
	298.8	Другие и неуточнённые реактивные психозы	11	3,4 %		
	298.9	Симптоматические, другие и неуточнённые психозы	14	4,4 %		

На момент первичного обращения в ПНД среди рубрики 295.xx наиболее часто были представлены диагнозы 295.3 (параноидный тип) и 295.4 (острый шизофренический эпизод). «Коррекционные» диагнозы, выставившиеся на этапе манифестации процесса, как правило, в связи с недостатком объективных клинических данных и малым периодом наблюдения, относились к рубрикам 297.xx (параноидные состояния) и 298.xx (другие неорганические психозы).

В исследованной когорте пациентов на момент катамнестического обследования более чем в половине случаев был представлен диагноз F20.0 (шизофрения параноидная).

Таблица 2.2 - Распределение диагнозов «шизофрения» в обследованной когорте на момент катамнеза

Рубрика	Шифр МКБ-10	Диагноз	Численность внутри рубрик		Общая численность	
			Абс. число	%	Абс. число	%
F20	F20.0x	Параноидная шизофрения	198	61,9%	304	95,0%
	F20.1x	Гебефреническая шизофрения	2	0,6%		
	F20.2x	Кататоническая шизофрения	3	0,9%		
	F20.3x	Недифференцированная шизофрения	6	1,9%		
	F20.5x	Остаточная шизофрения	46	14,4%		
	F20.6x	Простой тип шизофрении	23	7,2%		
	F20.8x	Другой тип шизофрении	17	5,3%		
	F20.9	Шизофрения неуточнённая	9	2,8%		
F25	F25.01	Приступообразная шизофрения, шизоаффективный маниакальный тип вариант,	4	1,2%	16	5,0%
	F25.11	Приступообразная шизофрения, шизоаффективный депрессивный тип вариант,	4	1,2%		
	F25.21	Приступообразная шизофрения, шизоаффективный биполярный тип вариант,	8	2,6%		

Данная закономерность во многом обусловлена особенностями классификации МКБ-10, рубрика F20 которой является наиболее обширной, её обобщённые дефиниции можно экстраполировать на существенное число различных форм шизофренического процесса.

Начало заболевания у большинства больных (68,7%) относилось к позднему подростковому и раннему юношескому возрасту (14–19 лет), средний возраст начала заболевания составил $16,8 \pm 4.1$ лет (таблица 2.3). Манифестация шизофренического процесса более чем в половине случаев происходила в период с 18 до 21 года (53,2%), средний возраст составил $20,1 \pm 2.6$ лет.

Средний возраст на момент обследования составил $46,7 \pm 3,2$ лет. Распределение по полу соответствует имеющимся статистическим данным относительно юношеской шизофрении для данной возрастной группы, мужчины

составили 46,8%, а женщины – 53,2% выборки (Петрова Н.Н., 2019 [127]; Ochoa S., 2012 [465]).

Таблица 2.3 - Возраст пациентов к моменту начала заболевания и его манифестации

Возраст	N	%	Оценка различий по χ^2 -тесту (df=4)	
			χ^2	p
Возраст больных к моменту начала заболевания				
11-13 лет	20	6,3	125,3	p = 3,93776E-26
14-16 лет	115	35,9		
17-19 лет	105	32,8		
20-22 года	58	18,1		
23-25 лет	22	6,9		
Возраст больных к моменту манифестации заболевания				
16-17 лет	29	9,0	41,8	p = 1,83523E-08
18-19 лет	77	24,1		
20-21 год	93	29,1		
22-23 года	75	23,4		
24-25 лет	46	14,4		

В процессе исследования был проведён подробный анализ ряда характеристик социально — трудового и семейного статуса больных на момент манифестации заболевания (таблица 2.4).

Анализ образовательного уровня позволил установить, что на момент манифестации заболевания свыше 60% пациентов имели неполное среднее или среднее образование. При этом, около четверти пациентов имели незаконченное высшее или высшее образование.

В отношении реализации учебного и трудового статуса выявлено, что более 40% пациентов являлись учащимися школ или студентами ВУЗов. Среди приступивших к трудовой деятельности преобладали лица, занятые низкоквалифицированным трудом или работой, выполнение которой требует наличия лишь среднего образования.

Таблица 2.4 - Показатели социального функционирования пациентов на момент манифестации заболевания

Области социального функционирования	Параметры социального функционирования	Всего		Результат	
		N	%	χ^2	P
<i>Образовательный уровень</i>	Высшее и незаконченное высшее	79	24,7 %	114,8	P = 1,17895 E-25
	Среднее специальное	46	14,4 %		
	Среднее и незаконченное среднее	195	60,9 %		
<i>Учебная и трудовая деятельность</i>	Учащийся	51	15,9 %	42,9	P = 1,2208 1E-07
	Студент ВУЗа	81	25,3 %		
	Низкоквалифицированный труд	29	9,1 %		
	Специалист со средним образованием	51	15,9 %		
	Специалист с высшим образованием	28	8,8 %		
	Коммерческая деятельность	41	12,8 %		
	Не работает, не учится	39	12,2 %		

Кроме того, 12,2 % больных не учились и не работали. Данная ситуация может свидетельствовать о существенной отрицательной степени влияния шизофренического процесса на адаптивные возможности индивидуума уже на ранних этапах течения заболевания.

2.2. Методы исследования

В настоящей работе применялись следующие методы исследования:

- 1) клинико-психопатологический;
- 2) Клинико-катамнестический;
- 3) Психометрический;
- 4) Молекулярно-генетический;
- 5) Иммунологический;
- 6) Нейровизуализационный;

- 7) Нейрофизиологический;
- 8) Нейропсихологический;
- 9) Статистический

Параклинические методы были направлены на выявление патогенетических факторов, определяющих закономерности течения шизофренического процесса и особенности его исходов.

Клинико-психопатологический метод использовался с целью детального анализа клинико-психопатологических особенностей состояния пациентов, изучения психопатологической симптоматики с учётом динамических свойств имевшихся синдромов.

Автором осуществлялось личное обследование всех пациентов, включённых в исследование, фиксация качественных и количественных параметров посредством разработанной унифицированной карты пациента.

Помимо личного обследования автором, психопатологическая оценка больных проводилась в рамках клинических разборов и врачебных комиссий, проводившихся на базе отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, а также организационно-методического и консультативного отдела по психиатрии Департамента здравоохранения города Москвы.

Психопатологическая квалификация состояния и отнесение его к той или иной типологической разновидности основывались на тщательном анализе, в случае наличия признаков нестабильности проводился повторный осмотр по миновании 6 месяцев с момента обследования на этапе отдалённого исхода, после формирования стабильного состояния.

Клинико-катамнестический метод применялся для выявления закономерностей динамики болезненного процесса с момента его начала до момента непосредственного проведения исследования, определения прогностически значимых клинико-психопатологических и клинико-патогенетических параметров. Использование данных длительного катамнеза

позволило установить особенности течения заболевания на различных его этапах и сделать ряд выводов о клинических особенностях повторных психотических состояний, формирующихся ремиссий, взаимном влиянии продуктивных и негативных психопатологических расстройств, а также собственно о структуре состояний на этапе отдалённого катамнеза.

Проводился тщательный анализ анамнестических данных, предоставленных пациентами и их родственниками, а также сведений, содержащихся в медицинской документации. Медицинская документация была представлена медицинскими картами амбулаторных больных, содержащими сведения о динамике их состояния в процессе амбулаторного наблюдения, а также выписками из историй болезни психиатрических стационаров.

При анализе клинических типов инициального этапа нами была использована ранее разработанная модель, использующаяся в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (Михайлова В.А., 1979 [106]; Каледа В.Г., 2010 [62]; Сергеева О.А., 2015 [139]), которая включала пять его типологических разновидностей: неврозоподобный, психопатоподобный, аффективный, паранойяльный, с негативными расстройствами.

При верификации манифестных психотических эпизодов была использована существующая классификация (Пантелеева Г.П., 1986 [124]; Каледа В.Г., 2010 [62]; Бархатова А.Н., 2016 [7]), включающая следующие их разновидности: аффективно-бредовой, галлюцинаторно-бредовой, параноидный, кататоно-бредовой.

При анализе особенностей течения заболевания за катамнестический период в качестве модели было принято деление, предполагающее возможность четырёх вариантов течения болезненного процесса: с утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий (регрессиентное), с сохранением тенденции к приступообразованию по типу «клише», приступообразно-прогрессиентное и с переходом течения в непрерывное.

Помимо этого, были проанализированы степень выраженности и характеристики негативных изменений личности, а также уровень адаптации пациентов в разрезе качественных характеристик в виде типа адаптивного поведения, а также количественных характеристик, выраженных в объективном уровне социально-трудового функционирования на момент отдалённого катамнеза и субъективной оценки качества жизни. Также было проведено определение характера исходов заболевания на этапе отдалённого катамнеза в соответствии с типологией, предложенной В.Г. Каледой (2010) [62], в рамках которой выделены «благоприятный», «относительно благоприятный», «относительно неблагоприятный» и «неблагоприятный» их уровни.

Психометрический метод применялся для обработки эмпирических данных, объективизации оценки степени выраженности психопатологической симптоматики различных регистров, а также параметров социально-трудового функционирования и качества жизни пациентов, в том числе в динамике. С этой целью использовались формализованные стандартизированные оценочные шкалы: PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and negative syndrome scale for schizophrenia) (Kay S., Opler L., Fiszbein A. 1987 [362]), SANS – шкала оценки негативной симптоматики (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen N., 1989 [194]), PSP – шкала персонального и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale) [454], QLS – шкала качества жизни (Quality of Life Scale, 1984) [330], CGI - шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression) [226], GAF Scale- "Глобальная оценка по шкале функционирования" (Global Assessment of Functioning Scale) [416], MARS - шкала оценки соблюдения режима терапии (Medication Adherence Rating Scale) (Thompson et al., 2000 [546]).

Молекулярно-генетический метод (совместно с лабораторией клинической генетики, руководитель – проф., д.б.н. Голимбет В.Е.) использовался с целью верификации выделенных в рамках клинической типологии групп больных, страдающих юношеской шизофренией с различной выраженностью психопатологической симптоматики и формой течения шизофренического

процесса. Набор больных проводился с 2014 по 2018 гг (n=101), все пациенты вошли в общую когорту, на которой было предено данное исследование. Была создана мультигенная панель, состоящая из 5 генов. В качестве кандидатов выбраны гены, которые связаны с выраженностью основных симптомов шизофрении, а также ее течением и тяжестью. Это 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). ДНК выделяли с помощью стандартного метода с использованием фенола и хлороформа. Выбор генов и полиморфизмов основывался не только на данных мировой литературы, но и на результатах собственных исследований. В частности, в недавнем исследовании (Голимбет В.Е. с соавт. 2019 [34]) групп больных шизофренией, различающихся по уровню выраженности личностных черт на стадии преморбида, и, как следствие, по тяжести симптомов шизофрении и прогнозу ее течения, выявлено повышение частоты генотипов *CC* (5-HTR2A T102C), *LL* (5-HTTLPR), *MetMet* (BDNF Val66Met), *GG* (CRP -717A>G) и *AA* (AGTR1 A1166C) в группах с неблагоприятным течением заболевания. В настоящей работе данные генотипы рассматривались как варианты высокого риска для создания мультигенного теста для оценки функционального исхода на независимой выборке больных шизофренией.

Генотипирование осуществляли в соответствии с методиками, описанными и апробированными авторами ранее (Габаева М.В. с соавт. 2018 [25], Голимбет В.Е. с соавт. 2019 [34]). Были определены генотипы высокого и низкого риска. Расчет показателя мультигенного риска (МГР) проводили путем суммирования всех аллелей риска, носителем которых являлся конкретный пациент. Для оценки правильности классификации выбранных групп на основании генетической информации была построена ROC-кривая (receiver operating characteristic curve) и рассчитан показатель AUC (площадь под кривой от англ. area under curve), который оценивает успешность классификации. Построение ROC и AUC проводили с помощью online-калькулятора (<http://www.jrocf.it.org>) [Eng J. ROC

analysis: web-based calculator for ROC curves. Baltimore: Johns Hopkins University]. Чувствительность, специфичность, позитивное предсказательное значение, негативное предсказательное значение рассчитывали по стандартным формулам.

Иммунологический метод (совместно с лабораторией нейроиммунологии, руководитель – проф., д.м.н. Ключник Т.П.) применялся для комплексной оценки состояния иммунитета, в плазме крови пациентов определяли ряд иммунологических показателей. Набор пациентов проводился в 2020 году (n=45), 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. Энзиматическую активность маркера активации нейтрофилов лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) определяли спектрофотометрическим методом в модификации Доценко В.Л. (Доценко В.Л. с соавт., 1994 [47]), с использованием специфического субстрата ВОС-Ala-ONp. Функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора, α 1-ПИ, оценивали с помощью энзиматического метода (Нартикова В.Ф. с соавт., 1979 [115]), в качестве субстрата использовали BAEE (ICN Biomedical Inc). Количественное определение антител к белку S-100B (АТ к S-100B) и основному белку миелина (АТ к ОБМ) («Sigma», США) проводили методом стандартного твёрдофазного иммуноферментного анализа (Ключник Т.П. с соавт., 2008 [70]).

Нейровизуализационный метод (нейрофизиологический, нейровизуализационный и нейропсихологический методы применялись совместно с лабораторией нейровизуализации и мультимедийного анализа, руководитель - проф., д.б.н. Лебедева И.С.). С помощью МРТ была обследована выборка испытуемых (81 человек), включавшая 46 мужчин с хронической шизофренией, манифестировавшей в юношеском возрасте (вошедших в общую когорту больных данного исследования) и 35 психически здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту ($p > 0,05$), полу (мужчины) и социально-демографическим характеристикам ($p > 0,05$). Выделение группы контроля в рамках этого метода обосновывалось поиском изменений структуры головного мозга, выявляемых на поздних этапах шизофрении и установление их

количественных характеристик. Набор в исследование проводился в 2020 году. Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо: TR = 8 мс; TE = 4 мс, угол поворота 8 градусов, размер воксела $0.98 \times 0.98 \times 1.0$ мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0. T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) (Fischl B., 2012) [282] для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Используемые алгоритмы FreeSurfer включали, в том числе, устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление не мозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу (Fischl B. et al., 2002 [284]; Fischl B. et al., 2004a [280]; Segonne F. et al., 2004 [514]). Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины серого вещества коры с использованием алгоритмов, описанных рядом авторов (Dale A.M. et al., 1999 [252]; Dale A.M. et al., 1993 [251]; Fischl B. et al., 1999 [281]; Fischl B. et al., 2004b [283]). В итоге, для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины, площади и объема серого вещества (в мм) для двух полушарий согласно атласам (Desikan et al., 2006 [258]) и (Destrieux et al., 2010) [259], а также показатели объема серого вещества (в мм куб.) для 7 подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, амигдала и прилежащее ядро) в каждом полушарии.

Нейрофизиологический метод применялся с целью выделения особенностей функционального состояния головного мозга у больных юношеской шизофренией на этапе отдалённого катамнеза, а также определения их корреляций с клиническими характеристиками заболевания. В данном фрагменте работы было обследовано 80 больных, набор осуществлялся в 2014-2018 гг, все пациенты, обследованные нейрофизиологическим методом, также вошли в общую когорту, на которой проведено настоящее исследование.

ЭЭГ и слуховые ВП регистрировали на аппаратно-программном электроэнцефалографическом комплексе "Мицар-ЭЭГ" (Мицар-ЭЭГ-10/70-201) в

17 отведений с референтными и ipsilaterальными ушными электродами. Полоса пропускания составляла 0.3-70 Гц, с последующей off-line фильтрацией в диапазоне 1.6-30 Гц. После «ручного» удаления артефактов для отрезка фоновой ЭЭГ проводился спектральный анализ отдельно для поддиапазонов 4-8 (тета), 8-13 (альфа), 13-20 (бета1) Гц в отведениях F3, F4, T3, C3, Cz, C4, T4, P3, Pz, P4, O1, O2. Анализ проводили для величин спектральной мощности и доминирующей частоте в соответствующем диапазоне. Парадигма oddball включала предъявление двух типов (высоких (1300 Гц) и низких (1000 Гц)) тонов (соотношение 1 к 9), длительность стимула составляла 50 мс. Испытуемый получал инструкцию нажимать кнопку на высокий звук и пропускать низкий. Перед началом записи проводилась короткая обучающая серия. Усредняли безартефактные отрезки с целевыми стимулами (постстимульный интервал 200 мс, постстимульный – 700), определяли пиковую амплитуду и латентный период волны P300 (максимального позитивного пика в диапазоне 290-500 мсек после предъявления стимула).

Нейропсихологическим методом обследовано 49 респондентов. Клиническая выборка включала пациентов с заболеваниями шизофренического спектра (n=31), вошедших в общую когорту данного исследования, контрольная группа состояла из 18 респондентов без психических и/или неврологических заболеваний. Набор в исследование осуществлялся в 2019–2020 гг. Для оценки состояния когнитивных процессов использовались следующие методики. Компьютеризированный тест “Точки” (Davidson V.C. et al., 2006 [253]; Diamond A. et al., 2005 [260]; Корнеев А.А. с соавт., 2019 [74]), используемый для оценки регуляторных функций (компонентов оттормаживания и переключения), предполагает быструю релевантную реакцию на предъявляемый стимул. Компьютеризированный тест “Башня Лондона” (Anderson, P. et al., 1996 [189]), используемый для оценки планирования, включающий в себя восемь заданий, в каждом из которых респонденту необходимо расставить цветные диски в соответствии с образцом. Методика “Понимание слов, близких по звучанию” (Корнеев А.А. с соавт., 2019 [74]; Цветкова Л.С. с соавт., 1981 [165]), оценивающая переработку слухоречевой информации. Субтесты “Сходство”,

“Повторение цифр” и “Последовательные картинки”, являющиеся частью теста оценки интеллекта Векслера (Филимоненко Ю.И. с соавт., 1993) [164]. В субтесте “Сходство”, оценивающем вербально-логическое мышление, необходимо установить сходство двух понятий, в субтесте “Повторение цифр”, направленном на оценку рабочей памяти, необходимо повторить числовые ряды в прямом и обратном порядке, в субтесте “Последовательные картинки” (вербально-логическое мышление, планирование) – в верном порядке разложить сюжетные картинки. С помощью модификации теста Струпа из батареи Delis-Kaplan (Delis D.C. et al., 2001 [255]) также оценивались отторгивание и переключение. Тест “Вербальная беглость” из батареи Delis-Kaplan (Delis D.C. et al., 2001) [255], чувствительный к состоянию регуляторных и речевых функций, скорости переработки информации, предполагающий называние в течение одной минуты слов по заданной инструкции. Был проведен сравнительный анализ состояния когнитивных процессов в трех подгруппах пациентов с различным состоянием на этапе длительного катамнеза. Применялся непараметрический *H*-тест Краскала-Уоллиса, а также *post hoc* анализ с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Непараметрические методы статической обработки были выбраны в связи с относительным небольшим размером выборок.

Статистический метод использовался для сравнительной оценки полученных данных, верификации степени их значимости.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 12.0. Для проведения статистического анализа использовались показатели описательной статистики (вычисление средних, медиан, доверительных интервалов, гистограмм распределения, проверка на нормальность распределения и сравнения стандартных отклонений между группами параметрических данных и т.д.). Для оценки различий в сравниваемых группах категориальных величин использовались критерий согласия χ^2 Пирсона и уровень значимости *p*. Для анализа статистической значимости различий количественных признаков (при условии нормальности распределения исследуемой количественной переменной и равенства дисперсий в сравниваемых генеральных

совокупностях) использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. При работе с порядковыми данными применялся тест U (непараметрический критерий Манна-Уитни). Для анализа параметров в трех и более группах или для повторяющихся измерений параметров использовали дисперсионный анализ (с использованием критерия Фишера, программа ANOVA) с поправкой на множественные сравнения. Для анализа связей между данными использовали непараметрическую корреляцию по Спирману (Spearman R). В случае множественных сравнений непараметрических данных (номинальных или ординальных) и для оценки достоверности различий использовали классическую непараметрическую поправку Бонферрони.

При проведении параклинических исследований использовались следующие методы:

При проведении молекулярно-генетического исследования различия в распределении МГР в сравниваемых группах определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Парные различия оценивали с использованием точного критерия Фишера, а величину риска - по показателю отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом при вероятности 95% (95% ДИ).

При проведении иммунологического исследования статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26. Ввиду несоответствия полученных результатов закону нормального распределения, статистический анализ проведен с помощью непараметрических методов. Результаты представлены в виде медианы Me и межквартильного размаха (Ме (Q_1 - Q_3)), сравнение групп проводилось с использованием критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Связь показателей оценивалась в таблицах сопряженности (критерий χ^2 -Пирсона).

При проведении нейровизуализационного исследования межгрупповые сравнения по толщине серого вещества коры и объемам подкорковых образований проводились в системе статистических вычислений R 3.6.3. Был проведен многомерный ковариационный анализ (ANCOVA) с включением фактора возраста в качестве ковариаты, а в случае сравнений по показателям

объемов, в качестве ковариаты дополнительно использовался показатель интракраниального объема. Кроме того, в случае сравнения разных типов пациентов, в качестве ковариаты дополнительно использовался показатель хлорпромазинового эквивалента принимаемой на момент обследования антипсихотической фармакотерапии. Исследуемые показатели МРТ использовались как зависимая переменная, а группа испытуемых как предиктор. В случае, если зависимая переменная не была распределена нормально, использовался непараметрический аналог ковариационного анализа, вычисленный с помощью пакета R *sm* (версия 2.2-5.6). Так как исследуемые показатели коррелировали между собой, для коррекции на множественность сравнений использовалась поправка Бонферрони, скорректированная на коэффициент внутриклассовой корреляции по методу, предложенному в (Shi Q. et al., 2012 [521]). Корректировка была рассчитана с помощью пакета R *psych* (версия 2.0.7).

Для проведения корреляционного анализа применялся метод линейной регрессии, расчеты проводились в системе статистических вычислений R 3.6.3. В случае, когда для анализа использовались бальные оценки, а также в случаях, когда исследуемые показатели были распределены не нормально, такие показатели были центрированы, нормированы и преобразованы методом Бокса-Кокса с автоматическим определением параметра лямбда (пакет '*caret*' версия 6.0-81). В качестве зависимых переменных использовались клинические (показатели шкал PANSS (суммы по шкалам позитивных (PANSSPOS), негативных (PANSSNEG) и общих синдромов (PANSSGEN), а также общий суммарный балл (PANSSTOT)) и PSP), в качестве независимых – показатели МРТ, для которых были показаны межгрупповые различия. Для исключения влияния возраста, продолжительности болезни и хлорпромазинового эквивалента на результаты анализа, данные показатели включались в модель как дополнительные независимые переменные. Так как исследуемые в множественных линейных моделях показатели коррелировали между собой, для коррекции на множественность тестируемых гипотез использовалась поправка

Бонферрони, скорректированная на коэффициент внутриклассовой корреляции (Shi Q et al., 2012 [521]). Корректировка была рассчитана с помощью пакета *R psych* (версия 2.0.7).

При проведении нейрофизиологического исследования статистический анализ проводили с использованием пакета SPSS16.0. Возраст больных, величины спектральной мощности и частоты в поддиапазонах ЭЭГ, а также амплитуды и латентные периоды волны P300 в отведениях Fz, P3, Pz, P4 в группах с разными типами состояний сравнивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Корреляционный анализ между клинико-демографическими (возраст манифестации, длительность заболевания) и нейрофизиологическими показателями проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

При нейропсихологическом исследовании был проведен сравнительный анализ состояния когнитивных процессов пациентов с различными типами состояний на отдалённом этапе юношеской шизофрении. Применялся непараметрический *H*-тест Краскала-Уоллиса, а также *post hoc* анализ с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Глава 3

Типологические разновидности состояний, определяющие клинико-психопатологическую картину юношеской шизофрении на отдалённых этапах

Вопросы, касающиеся парадигмы развития позитивных и негативных расстройств при шизофрении, их дефиниции, феноменологии, взаимодействия до настоящего времени являются предметом интереса исследователей (Joseph B. et al., 2015 [355]; Almasi N.G., 2017 [187]; Crow T., 2018 [245]).

В целом, в последние десятилетия на первый план вышла концепция негативной шизофрении, основанная на выделении данной категории как самостоятельного клинического образования с собственным стереотипом динамики (Crow T., 1980 [248]; Trimble M.R., 1986 [552]; Carpenter W., 1988 [232]; Kirkpatrick B., 2011 [378]).

Однако несмотря на то, что процессуально обусловленные негативные расстройства очевидно вносят существенный вклад в определение степени прогрессивности и обоснования различных форм эндогенного процесса, они не являются исчерпывающим пониманием клинической сути синдромом.

Одной из наиболее современных и актуальных на сегодняшний день концепций является клиничко-биологическая модель шизофрении (Смулевич А.Б., 2020 [148]; Ключник Т.П. с соавт., 2021 [68]), она предполагает наличие негативных и позитивных симптомов как патогенетически самостоятельных отдельных дименсий, имеющих собственные траектории развития, при этом не разъединённых в рамках отдельных форм (позитивная и негативная шизофрения), а образующих сложную систему взаимодействий в общем психопатологическом пространстве шизофрении. Кроме того, данные дименсии тесно коррелируют и дифференцированно воздействуют на конституционально обусловленные и нажитые патохарактерологические структуры (расстройства личности), также

представляющие собой облигатную составляющую психопатологического пространства шизофрении.

Несмотря на это, зачастую в практической деятельности оценка терапевтических и социальных возможностей пациента с диагнозом шизофрении по-прежнему базируется, прежде всего, на оценке степени выраженности негативных расстройств (Демчева Н.К. с соавт., 2009 [46]; Mitra S. et al., 2016 [46]).

Как показывают наши собственные клинические наблюдения, состояния относительной стабилизации на отдаленных этапах эндогенного заболевания определяются соотношением относительно подвижных продуктивных психопатологических образований и более инертных психопатологических структур - негативных расстройств, существующих во взаимодействии с личностью пациента.

Ведущую роль для определения клинической сущности приобретает сопоставление взаимовлияния двух психопатологических рядов - позитивного и негативного при формировании состояния стабилизации, в рамках которого необходимо также учитывать максимально возможное количество прочих интегративных параметров - связь данных расстройств с личностью пациента, характеристики процессуальной и постпроцессуальной динамики личности во взаимодействии с динамическим компонентом болезненного процесса (Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [148]).

Проведённое изучение когорты больных с манифестацией шизофрении в юношеском возрасте показало, что на её отдалённых этапах имеет место континуум, где варианты взаимодействия компонентов позволили выделить ряд типичных с точки зрения клинических параметров состояний. Была разработана их типология (рис. 3.1).

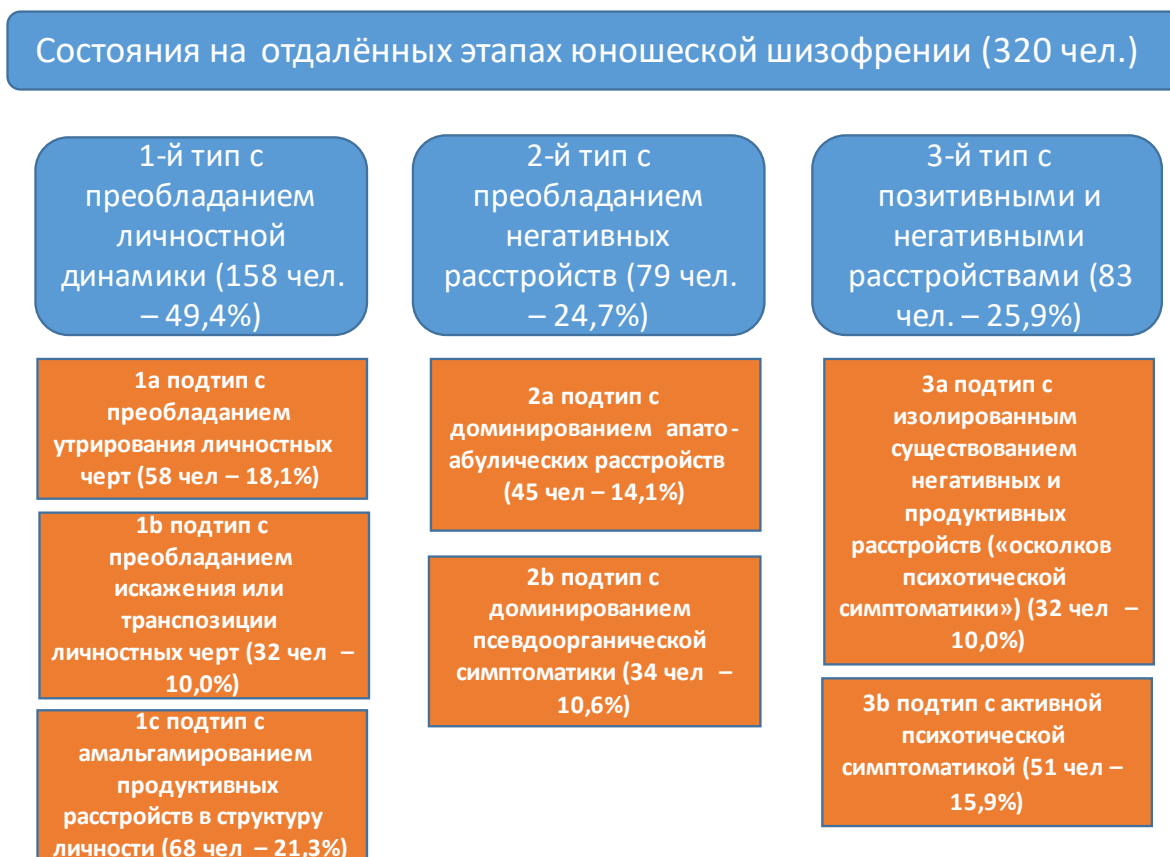


Рисунок 3.1 - Типология состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении

При этом, на одном полюсе данного континуума находятся состояния, картина которых определяется в первую очередь процессуальной и постпроцессуальной 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. Отмечались существенные отличия по уровню социально-трудового функционирования, в то время как

состояние некоторых больных можно было оценивать на уровне практического выздоровления с высоким уровнем адаптации, у других отмечалась стойкая утрата трудоспособности.

Для решения вопроса о структуре отличий между выделенными типами был проведён дисперсионный анализ различий в отношении как суммарных показателей, так и отдельных подшкал шкалы PANSS (таблица 3.1). Для анализа были выбраны суммарные оценки по субшкалам позитивных и негативных симптомов, субшкале общей психопатологии, а также общее количество баллов по шкале PANSS. В результате анализа было обнаружено, что клинко-психопатологическая оценка особенностей состояний соответствовала психометрическим данным и характеризовалось наличием статистически значимых ($p \leq 0,05$) различий показателей шкалы PANSS.

Таблица 3.1 - Описательная статистика данных PANSS, параметров и результаты дисперсионного анализа различий

	Общий балл PANSS	Позитивная подшкала PANSS	Негативная подшкала PANSS	Подшкала общей психопатологии PANSS
	1 тип (n=158)			
Среднее	51.2	9.2	15.2	26.8
Медиана	50.5	9	15.5	27.5
Стандартное отклонение	5.9	1.5	4.7	4.6
Минимум	45	7	9	18
Максимум	57	12	22	35
	2 тип (n=79)			
Среднее	69.1	10.8	26.4	31.9
Медиана	69.5	11	24.5	32
Стандартное отклонение	5.1	2.2	4.6	2.7
Минимум	63	7	22	28
Максимум	77	14	38	37
	3 тип (n=83)			
Среднее	75.7	17.1	23.5	35.1
Медиана	74.5	16.5	24	35
Стандартное отклонение	3.5	1.9	2.3	2.0
Минимум	68	14	20	32
Максимум	88	22	28	39
P	0.000	0.000	0.0268	0.0003

Анализ структурных особенностей негативных расстройств на этапе отдалённого катамнеза был выполнен с использованием шкалы SANS.

Таблица 3.2 - Негативные расстройства по шкале SANS

	Тип состояния на этапе отдалённого катамнеза							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	158	49,4	79	24,7	83	25,9	320	100
Пункты шкалы SANS								
Аффективное уплощение	7,2±2,5		14,0±2,7		17,3±5,2		12,8±3,5	
Нарушения речи	8,4±1,6		7,8±1,9		11,4±4,7		9,2±2,73,9	
Апато-абулические расстройства	7,1±1,1		13,1±2,1		11,7±2,8		10,6±2,0	
Ангедония-асоциальность	9,2±2,0		11,2±1,3		11,0±1,9		10,5±1,7	
Расстройство внимания	2,2±1,1		4,9±1,0		6,8±1,2		4,6±1,1	
Общий балл	34,1±8,3		51,0±9,0		58,2±15,8		47,8±11,0	

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами.

Первый тип состояний – *состояния с преобладанием личностной динамики* – 158 больных (49,4 % случаев). Для этого типа было характерно преобладание явлений процессуальной и постпроцессуальной личностной 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 общего балла PANSS, а также позитивной, негативной подшкал и подшкалы общей психопатологии (9,2±1,5, 15,2±4,7, 26,8±4,6, 51,2±5,9).

В процессе оценки негативных расстройств было установлено, что для 1-го типа состояний были характерны наиболее низкие общие значения по шкале SANS (34,1±8,3). Показатели, установленные с помощью шкалы SANS, свидетельствуют о наибольшей степени выраженности негативной симптоматики

у пациентов с 3-им типом состояний ($58,2 \pm 15,8$), в то время как накопление более благоприятных вариантов отмечено при 1-ом типе.

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*. Результаты их оценки по шкале PANSS представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Показатели по шкале PANSS

	Подтип состояния							
	1.1 подтип		1.2 подтип		1.3 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	58	36,7	32	20,3	68	43,0	158	100
Пункты шкалы PANSS								
Позитивная субшкала	8,5±1,4		9,3±1,3		9,8±1,8		9,2±1,5	
Негативная субшкала	11,9±5,3		15,9±4,6		17,8±4,2		15,2±4,7	
Субшкала общей психопатологии	23,4±4,8		27,3±4,6		29,7±4,4		26,8±4,6	
Общий балл PANSS	43,8±5,6		52,5±5,9		57,3±6,2		51,2±5,9	

Примечания - 1.1 подтип – состояния с преобладанием утрирования личностных черт; 1.2 подтип – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт; 1.3 подтип – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности.

Наиболее низкие баллы по всем субшкалам PANSS, в особенности по негативной субшкале, отмечались при первом подтипе состояний ($8,5 \pm 1,4$, $11,9 \pm 5,3$, $23,4 \pm 4,8$, $43,8 \pm 5,6$), наиболее высокие – при третьем подтипе ($9,8 \pm 1,8$, $17,8 \pm 4,2$, $29,7 \pm 4,4$, $57,3 \pm 6,2$), второй подтип занимал промежуточное положение ($9,3 \pm 1,3$, $15,9 \pm 4,6$, $27,3 \pm 4,6$, $52,5 \pm 5,9$). Аналогичная картина отмечалась и в отношении общего балла по шкале PANSS.

Результаты оценки негативных расстройств по шкале SANS представлены в таблице 3.4.

Как следует из таблицы 3.4, в целом для состояний с преобладанием личностной динамики была свойственна слабая или умеренная степень

выраженности негативной симптоматики, которая, однако, варьировала у пациентов с различными подтипами данных состояний.

Таблица 3.4 - Негативные расстройства по шкале SANS

	Подтип состояния							
	1.1 подтип		1.2 подтип		1.3 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	58	36,7	32	20,3	68	43,0	158	100
Пункты шкалы SANS								
Аффективное уплощение	5,4±2,4		7,3±2,2		8,9±2,9		7,2±2,5	
Нарушения речи	7,3±1,5		9,1±1,4		8,8±1,9		8,4±1,6	
Апато-абулические расстройства	4,8±0,9		7,8±1,3		8,7±1,1		7,1±1,1	
Ангедония-асоциальность	6,9±2,1		10,3±2,1		10,4±1,8		9,2±2,0	
Расстройство внимания	1,9±0,9		2,4±1,1		2,3±1,3		2,2±1,1	
Общий балл	26,3±7,8		36,9±8,1		39,1±9,0		34,1±8,3	

Примечания - 1.1 подтип – состояния с преобладанием утрирования личностных черт; 1.2 подтип – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт; 1.3 подтип – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности.

Так, для первого подтипа состояний характерной являлась наименьшая степень выраженности негативной симптоматики или полное её отсутствие, имеющиеся нарушения преимущественно касались кластера «ангедония-асоциальность» (6,9±2,1). Для второго подтипа состояний показатели выраженности негативной симптоматики были несколько выше, в основном за счёт показателей кластеров «аффективное уплощение» (7,3±2,2), «апато-абулические расстройства» (7,8±1,3) и «ангедония-асоциальность» (10,3±2,1). При третьем подтипе показатели большинства кластеров шкалы SANS не обнаружили статистически значимых различий со вторым подтипом, за исключением кластера «аффективное уплощение» (8,9±2,9). Таким образом, показатели, установленные с помощью шкалы SANS, свидетельствуют о наибольшей степени выраженности негативной симптоматики у пациентов со вторым и третьим подтипом состояний.

- Подтип 1.1 - состояния с преобладанием утрирования личностных черт - (58 больных – 18,1 %) характеризовались преобладанием проявлений характерологического сдвига, выражающихся в усилении, утрировании

характеристик личности, присущих ей на преморбидном этапе.

Формирование псевдопсихопатических состояний по механизму характерологического сдвига протекало на фоне полной редукции продуктивных симптомов активного периода болезни. Клиническая картина этих состояний исчерпывалась психопатоподобными нарушениями, сопоставимыми с аномалиями шизоидного круга.

Явления патохарактерологического сдвига были результатом модифицирующего влияния эндогенного процесса на этапе активного течения болезни, отражая преобладание в картине состояния гиперболизированных личностных черт, подобных доманифестным характерологическим аномалиям. Происходила существенная нивелировка одних и усиление других, в основном, ранее акцентуированных черт, вызванные изменениями базисных свойств личности – структуры активности и эмоциональности.

В большинстве случаев (35 больных – 10,9 %) формировались состояния со «сменой личностных доминант» (по Kretschmer E., 1930 [389]) и смещением патохарактерологических свойств к стеническому полюсу с усилением анестетических черт («гиперстенический» тип дефицита). Присутствие расстройств, предполагающих снижение психической активности, здесь было минимальным. Как следствие шизофренического процесса, происходило смещение психэстетической пропорции, исчезали свойственные ранее больному повышенная сенситивность, робость, неуверенность в себе. Родственные связи из естественной потребности переходили в круг обязанностей, рассудочного исполнения сыновнего (дочернего) долга. На первый план выступали повышенная самооценка, упрямство, капризность, раздражительность и вспыльчивость. Отличительными чертами становились рассудочность, деловитость, холодный расчет. При этом обнаруживались не свойственные прежде личности активность, легкость установления деловых контактов, устойчивость по отношению к большинству жизненных коллизий. Утрированная «правильность» суждений сочеталась с формализмом, не предусматривающим какой-либо переработки происходящих вокруг событий.

В ряде случаев поведенческие установки приобретали ригидный характер, отмечались явления гиперкомпенсации, действия пациентов, направленные на социализацию и достижение поставленных целей, носили однообразный избыточно интенсивный характер, сочетавшийся с утратой эмоциональной гибкости, что в ряде случаев негативно сказывалось на иных сторонах их жизнедеятельности, позволяя, однако, добиться хорошего уровня трудовой адаптации, а иногда - достичь существенных успехов в профессиональном и карьерном продвижении. Эмоциональное огрубение, снижение эмпатии к окружающим при этом воспринимались абсолютно органично, как элемент «взросления», «обретения опыта». Повседневное функционирование происходило в привычном социальном русле, несмотря на отсутствие близких дружеских отношений.

В ответ на экзогении возможно было возникновение кратковременных реактивных состояний истерической, астенической, депрессивной, ипохондрической структуры, в зависимости от радикала, преобладавшего в структуре поспроцессуальной личности.

В ряде случаев (23 больных – 7,2 %) личностная динамика развивалась в основном по пути прогрессирующей аутизации. Формирование подобных состояний в понимании отечественных авторов квалифицировалось как «астенический» тип дефицита. Следует отметить, что при данных состояниях, в отличие от описанного выше гиперстенического типа дефицита, помимо участия личностных девиаций, существенно выше была выраженность и удельный вес проявлений редукции энергетического потенциала.

В структуре личности происходила гипертрофия шизоидных черт, сопровождавшаяся «активной» аутизацией. Пациентам была свойственна отдалённость от окружающих, отрыв от реальности.

Отмечалось накопление проявлений, относившихся к полюсу ананкастных, тревожно-мнительных, усиление тревожного радикала с нарастанием сензитивных черт, психастенических проявлений, склонности к сомнениям. Пациенты отмечали повышенную утомляемость, чувство бессилия, ощущение

растерянности и беспомощности в любых новых ситуациях, выходящих за рамки привычного жизненного стереотипа. Астенические проявления носили характер псевдоневрастения (по Berze J., 1914 [207]), часто встречались деперсонализационные расстройства. Нарушения мышления не достигали глубокой степени выраженности, проявлялись в виде затруднения, бедности ассоциативных процессов (интеллектуальная астения). Отмечалась низкая концентрация внимания, рассеянность, снижение интеллектуальной активности, пациентам требовалось дополнительное напряжение для сохранения уровня продуктивности, ранее являвшегося для них нормой. Происходило обеднение эмоциональной сферы, утрата эмпатии, прежних интересов. Формировалось избегание ответственности, социальная депривация, декларируемая пациентами как форма адаптации. При этом, возникшие изменения субъективно воспринимались пациентами как ситуационно спровоцированные явления, возникшие в результате различных объективных причин – трудностей на работе, проблем в семье и т.д. Происходило снижение в сфере профессиональной деятельности, в ряде случаев – полная трудовая дезадаптация.

- Подтип 1.2 - состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт (32 больных – 10,0 % пациентов) – здесь свойственным являлся патологический характер постпроцессуального реагирования изменённой болезнью личности, когда происходило искажение базовых личностных характеристик и особенностей, нивелировка одних и искажение других черт, присущих на преморбидном этапе с формированием вычурных сверхценных образований и патологических форм поведения. Преобладание изменений личностной девиации становится определяющим в клинко-психопатологической картине заболевания, кардинального изменяя доманифестную личность.

У 9 больных (2,8 %) клиническая картина была сходной с психопатическими состояниями – происходило нарастание эксплозивности, конфликтности, неуживчивости. На первый план выступали эгоцентризм, аффективная уплощённость, безразличное, но при этом требовательное отношение к окружающим. Отмечалась паралогичность мышления, манерность,

дурашливость, склонность к нелепым поступкам.

При преобладании искажения личностных черт по типу «фершробен» (развитие по типу «Verschrobene» (8 больных – 2,5 % пациентов)) происходило формирование вычурных, своеобразных сверхценных интересов и увлечений, которые можно было связать с определённой «компенсацией» утраченных в результате болезни возможностей, интересов и навыков, в том числе и в профессиональной сфере. Усилия и интересы были сосредоточены в области данных увлечений – например, заключались в сборе странных коллекций или псевдонаучных изысканиях, написании литературных трудов, которые так и не были никогда закончены. При этом, сами больные придавали своей деятельности крайне важное значение, негативно относились к попыткам разубеждения. В ряде случаев пациенты, сохранившие свой трудовой статус, концентрировали усилия на одном узком направлении своей деятельности, наделяя его неожиданной, зачастую причудливой трактовкой. Пациентам была свойственна гротескная манерность поведения, вычурность в одежде. В наиболее тяжёлых случаях деятельность пациентов приобретала максимально однообразный и стереотипный характер, их состояние можно было расценить как «дефект с явлениями монотонной активности» (по Мелехову Д.Е., 1963 [100]), которая сохранялась на фоне профессиональной несостоятельности, приобретая направленность на реализацию сверхценных увлечений, различных ритуалов и т.д.

В других случаях (5 больных – 1,6 % пациентов) на первый план выступали явления эмоциональной холодности, трансформировались преморбидные установки и мотивы личности с нарастанием ригидности, разрушением морально-этических норм, нередко отмечалась склонность к девиантному поведению. Больных отличала возбудимость, гневливость, склонность к злобной дисфоричности. Им была свойственна патологическая лживость, расторможение влечений, гиперсексуальность, сопровождавшиеся отсутствием критики к собственному поведению («синдром дефектной эротомании» по А.Б. Смулевичу, 2018 [151]).

В ряде случаев (6 больных – 1,9 % пациентов) изменения личности

формировались за счёт накопления вычурных истерошизоидных черт («синдром злокачественной истерии») (Smith J.M. et al., 2014 [529]). Отмечалась склонность к магическому мышлению, метафизическим рассуждениям гротескного характера. Больным была свойственна патологическая открытость, регрессивная синтонность, нарушения чувства дистанции и такта, нарочитая лёгкость, с которой они могли затрагивать табуированные в обществе темы в общении с малознакомыми людьми. Поведение характеризовалось манипулятивностью, утрированной демонстративностью, стремлением привлечь к себе и своему поведению внимание окружающих, шокировать их вычурностью собственного облика.

У некоторых пациентов (4 больных – 1,2 % пациентов) картина состояния определялась преобладанием сверхценного ипохондрического комплекса («моральная ипохондрия» по J. Falret, 1866 [275]), в картине которого определяющим являлось сверхценное стремление восстановить утраченный уровень доболезненного функционирования. Пациенты становились безразличными к нуждам близких, всецело концентрируясь на проблематике собственного психического заболевания, вынуждали их идти на существенные материальные затраты, требуя различного лечения. В поведении преобладали шаблонные истерические реакции, дисфорические вспышки. Пациентам была свойственна повышенная фиксация на эффектах принимаемой психофармакотерапии – они «ощущали» действие даже ничтожно малых дозировок препарата, подробно описывали их.

В структуре всех перечисленных психопатоподобных состояний отмечались выраженные нарушения мышления, черты дезорганизации целенаправленной деятельности, апато-абулические проявления. В рамках данных состояний помимо собственно расстройства личности также отмечались аффективные расстройства субдепрессивного или гипоманиакального уровня, приобретающие затяжной характер, отличавшиеся стойкостью и монотонностью аффекта, которые «спаивались» с личностными особенностями, формируя «нажитую циклотимию» (по Смулевичу А.Б., 2005 [154]).

В личной и профессиональной сфере отмечались черты дезадаптации, обусловленные падением уровня психической продуктивности, снижением профессионального уровня.

- Подтип 1.3 - состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности - (68 больных – 21,3 %) характеризовались слиянием психотического опыта с личностью, несмотря на исчезновение бредовых расстройств, сохранялись признаки того строя мыслей и сферы интересов, которые определялись прежними бредовыми построениями, что формировало своеобразное «мировоззрение» больного («амальгамирование» по Ястребову В.С., 1987 [179]), постпроцессуальная динамика реализовывалась по механизму личностных изменений.

При формировании псевдопсихопатических состояний по механизму амальгамирования личностные особенности, подвергающиеся в процессе непрерывного течения болезни заметной акцентуации за счет усиления шизоидных черт, постепенно сливались с редуцирующимися позитивными расстройствами. Структура этих состояний, включающая наряду с выраженными шизоидными проявлениями, ригидностью и педантизмом склонность к сверхценным образованиям, по сравнению с уже рассмотренными выше психопатическими структурами более сложна, так как консолидирована с девиациями гипертимического, ипохондрического или гипопараноического круга.

Подобные состояния описывались исследователями как развитие по типу «новой» (по Mayer-Gross W., 1920 [429]), «второй» (по Vie J., 1935 [562]) жизни, и могли приобретать разные формы в зависимости от доминирующего психопатологического радикала.

При ипохондрическом развитии личности (38 больных – 11,9 %) происходило формирование стойкого ипохондрического радикала с элементами обсессивно-фобических расстройств, телесных сенсаций, утративших связь с исходной первопричиной и трансформирующихся в ипохондрическое развитие. Ипохондрическая фиксация сопровождалась тревожными опасениями за состояние собственного здоровья, усложнявшимися за счёт присоединения

расстройств деперсонализационного круга, пациенты подчиняли весь свой жизненный уклад настойчивому поиску мнимых заболеваний. При этом, их поведение, направленное на диагностический поиск и лечение, в основном носило своеобразный, вычурный характер, применялись своеобразные, самостоятельно сформулированные «методики», не согласующимися с существующими в официальной медицине подходами. Пациенты были безразличны к гигиене и собственному виду, зачастую санитарно запущены.

В тех случаях, когда превалировали изменения личности по типу паранойяльного развития (30 больных – 9,4 %), происходила разработка и выход на передний план сутяжных установок. Формировались соответствующие структуре паранойяльных идей поведенческие стереотипы, направленные на поиск «справедливости», разрешение «конфликтных» ситуаций.

Обращало на себя внимание общее снижение продуктивности, тенденция к переоценке собственных возможностей на фоне ослабления мотивационной сферы. Происходило сужение круга контактов, на фоне гипертрофии эгоистических черт, отмечалось искажение психэстетической пропорции. Отмечались стойкие или преходящие нарушения адаптации, обусловленные дискордантностью темперамента, нарастали холодность, жестокость.

Больным были свойственны черты неустойчивой эмоциональности, тенденции к асоциальности, манипулятивному поведению. Психическая деятельность зачастую носила неравномерный характер – так, интеллектуальная сохранность могла сочетаться с нивелировкой эмоциональной сферы. Происходило выраженное снижение уровня социально-трудовой адаптации, при этом пациенты старались преуменьшить степень своего заболевания или «использовать» болезнь в своих целях, эксплуатируя окружающих.

Второй тип – состояния с преобладанием негативных расстройств – 79 больных (24,7 % случаев). Данный тип состояний характеризовался преобладанием проявлений негативной симптоматики, отражающих истощение ресурса волевых и интеллектуальных психических функций. Результаты

психометрической оценки по шкале PANSS (таблица 3.1) здесь также коррелировали с выявленными путём клинико-психопатологической оценки особенностями состояний ($10,8 \pm 2,2$, $26,4 \pm 4,6$, $31,9 \pm 2,7$, $69,1 \pm 5,1$). Средний балл PANSS, а также средний балл позитивной подшкалы и подшкалы общей психопатологии здесь были выше, чем у пациентов с 1-ым типом состояний ($9,2 \pm 1,5$, $15,2 \pm 4,7$, $26,8 \pm 4,6$, $51,2 \pm 5,9$), однако не достигали показателей, обнаруженных у больных с 3-м типом состояний ($17,1 \pm 1,9$, $23,5 \pm 2,3$, $35,1 \pm 2,0$, $75,7 \pm 3,5$). При этом, 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 (таблица 3.2) были существенно выше ($51,0 \pm 9,0$), преимущественно за счёт нарушений апато-динамического 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.*

Результаты их оценки по шкале PANSS представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Показатели по шкале PANSS

	Подтип состояния					
	2.1 подтип		2.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	45	57,0	34	43,0	79	100
Пункты шкалы PANSS						
Позитивная субшкала	10,2±1,9		11,4±2,5		10,8±2,2	
Негативная субшкала	24,7±4,5		28,1±4,7		26,4±4,6	
Субшкала общей психопатологии	30,4±2,5		33,4±2,9		31,9±2,7	
Общий балл PANSS	65,3±4,8		72,9±5,4		69,1±5,1	

Примечания - 2.1 подтип – состояния с доминированием апато-абулических расстройств; 2.2 подтип – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики.

Показатели по шкале PANSS - как общий балл, так и баллы позитивной, негативной субшкал и субшкалы общей психопатологии, - 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 ($10,2 \pm 1,9$, $24,7 \pm 4,5$, $30,4 \pm 2,5$, $65,3 \pm 4,8$).

Результаты оценки негативных расстройств по шкале SANS представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Негативные расстройства по шкале SANS

	Подтип состояния					
	2.1 подтип		2.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	45	57,0	34	43,0	79	100
Пункты шкалы SANS						
Аффективное уплощение	15,4±2,8		12,6±2,6		14,0±2,7	
Нарушения речи	6,7±1,1		8,9±2,7		7,8±1,9	
Апато-абулические расстройства	14,1±1,8		12,1±2,4		13,1±2,1	
Ангедония-асоциальность	9,6±1,3		12,8±1,3		11,2±1,3	
Расстройство внимания	4,7±1,2		5,1±0,8		4,9±1,0	
Общий балл	50,5±8,2		51,5±9,8		51,0±9,0	

Примечания - 2.1 подтип – состояния с доминированием апато-абулических расстройств; 2.2 подтип – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики.

При сравнительном анализе степени выраженности негативной симптоматики по шкале SANS была установлена сходная суммарная степень её выраженности при первом ($50,5 \pm 8,2$) и втором ($51,5 \pm 9,8$) подтипах состояний с преобладанием негативных расстройств. При этом, были обнаружены и некоторые различия. Так, при первом подтипе с доминированием апато-абулических расстройств в большей степени, чем при втором подтипе оказались представлены расстройства по кластерам «аффективное уплощение» ($15,4 \pm 2,8$) и «апато-абулические расстройства» ($14,1 \pm 1,8$). При втором подтипе с доминированием псевдоорганической симптоматики чаще были представлены высокие баллы по кластерам «нарушения речи» ($8,9 \pm 2,7$) и «ангедония-асоциальность» ($12,8 \pm 1,3$), что в целом коррелировало с клинической картиной и доминирующими психопатологическими расстройствами при первом и втором подтипах состояний.

- Подтип 2.1 - состояния с доминированием апато-абулических расстройств (45 больных – 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, непереносимостью нагрузок, общим снижением энергетического потенциала. Сформировавшийся астенический дефект (аутохтонная астения) выражался в стойком снижении активности собственного «Я». Отмечались явления псевдобрадифрени с падением побуждений, аспонтанностью, замедленностью и инертностью всех психических процессов. Как проявление данных расстройств, резко снижался уровень межперсональных коммуникаций, зачастую приобретавший характер социальной отгороженности.

Многие авторы (Huber G., 1983 [337]; Carpenter W.T. et al., 1985 [233]) подчёркивали, что у пациентов с грубым падением психической активности обычно не происходит выраженной деформации структуры личности. За фасадом негативной симптоматики в виде апато-абулических расстройств у таких больных сохранялся интеллект, профессиональные знания, опыт; нарушения носили не качественный, а скорее количественный характер – личность теряла способность к самовыражению и коммуникации, из-за имеющихся нарушений новые знания не приобретались. При этом нарушалось соответствие между внутренними переживаниями и их внешними проявлениями, что приводило к обеднению и невыразительности мимических, моторных, вегетативных реакций.

Нарушения когнитивной сферы носили характер стойкой ригидности, инкогерентности, затруднения ассоциативных процессов. Подобные нарушения описывались исследователями как базисные когнитивные расстройства (Huber G., 1957 [339]; Janzarik W., 1983 [351]). Пациенты испытывали выраженные интеллектуальные затруднения из-за быстрой истощаемости, их речь была лаконична, недостаточно экспрессивна, происходило существенное снижение активного словарного запаса.

Таким образом, интенсивность проявления личностных черт нивелировалась также снижением интеллектуальной продуктивности, в первую

очередь за счёт уменьшения её объёма и качества, а также общим падением физической активности.

Пациентам был свойственен страх перед общением, отсутствие дружеских связей, нарастание черт дефензивности (ранимости, робости). Коммуникативный аспект нарушался в том числе из-за утраты способности к эмпатии. При этом, не возникало нарушения чувства такта, дистанции. Происходила утрата большинства интерперсональных связей, круг общения состоял из членов семьи и ближайшего окружения больных. Пациентам были свойственны зависимость, ведомость, симбиотические формы контактов (дефицит по типу «зависимых» (Максимов В.И. и др., 1987 [97]). В целом, аутистические проявления, в отличие от картины, описанной в рамках состояний с первичным дефектом и утратой личностных черт, здесь носили характер «вторичного аутизма» (Воробьёв В.Ю. и соавт., 1988 [22]), являвшегося следствием истощения энергетической функции, падения активности. Следствием реализации компенсаторных механизмов личности являлись поведенческая и эмоциональная отгороженность от реальности, стремление к осознанному ограничению коммуникаций, которые также носили вторичный характер и были детерминированы падением энергетического потенциала. Наиболее тяжёлые варианты этих состояний были описаны исследователями (Kraepelin E., 1915 [387]; Эдельштейн А.О., 1938 [177]) как апатическое слабоумие.

Наряду с этим, у пациентов отмечались аутохтонные аффективные расстройства, которые характеризовались рудиментарностью клинических проявлений.

В процессе социальной адаптации определяющим являлось снижение круга интересов, нарастание аспонтанности, что приводило к утрате прежних социальных позиций, преобладанию узкого круга вынужденных поведенческих стереотипов, ограниченных преимущественно примитивными бытовыми нуждами с ориентировкой либо на достижение собственного физического комфорта, либо с тотальным безразличием к собственным бытовым условиям.

Социально-трудовая дезадаптация здесь достигала большой степени

выраженности, субъективно невозможность трудовой деятельности была детерминирована повышенной утомляемостью, слабостью, затруднениями в поддержании необходимого ритма работы, невозможностью концентрации внимания, непереносимостью психических и физических нагрузок.

- Подтип 2.2 - состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики (34 больных – 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.

Субъективно больные отмечали трудности концентрации внимания и сосредоточения, сложность восприятия новой информации, снижение памяти на текущие события, отмечались явления гиперестезии. Нарушение критических функций проявлялось в ослаблении критических способностей в отношении собственного «Я», опосредованной оценки своей деятельности. Жизненные установки и суждения отличались стереотипностью, банальностью, примитивностью и трафаретностью. Пациенты владели малым объёмом знаний и информации в отношении даже общеизвестных фактов, при этом не тяготились данной ситуацией, круг их интересов был крайне ограничен, как правило, охватывал лишь примитивные бытовые нужды.

Присутствовали выраженные нарушения мышления и познавательной деятельности, сопровождавшиеся трудностями запоминания, осмысления и усвоения новой информации, опыта и навыков. Утрачивалась способность осваивать новые навыки, а также способность пользоваться прежними знаниями и умениями, приобретёнными на преморбидном этапе. Суждения отличались прямолинейностью, шаблонностью и схематизмом.

Психическое функционирование утрачивало гибкость, становилось ригидным, тугоподвижным, медлительным. Характерными являлись трудности принятия решений, ведомость, пациенты в различных жизненных ситуациях руководствовались «штампами» или чужим мнением. Отмечались грубые

нарушения внимания, продуктивный контакт с пациентами зачастую был затруднён, они часто утрачивали нить беседы, были повышено отвлекаемы, не могли подолгу сосредоточиться на каком-либо действии, требующем концентрации – например, чтении книг или просмотре кинофильмов. Данные расстройства были тесно связаны с нарушениями организации памяти, которые выражались в отсутствии возможности воспроизвести общеизвестные исторические факты, назвать значимые даты. Расстройства мышления клинически выражались речевой дисфункцией – ответы на вопросы были лаконичными, не всегда по существу, обращала на себя внимание их конкретность, шаблонность, малая информативность. 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». В таких случаях происходил распад аффективно-мотивационной сферы с грубыми интеллектуально-мнестическими нарушениями, тяжёлой эмоциональной нивелировкой. На первый план выступали признаки высвобождения примитивных влечений, расторможенности – гиперсексуальность, циничность на фоне эйфории, беспечности, эпизодов двигательного возбуждения с игнорированием окружающей ситуации.

Пациенты в большинстве своём обнаруживали выраженную социально-трудовую дезадаптацию, сопровождавшуюся нарушениями целенаправленного поведения, его беспорядочностью и парадоксальностью, что делало их неспособными к осуществлению профессиональной деятельности, зачастую они нуждались в опеке и постоянном пребывании в психиатрических учреждениях специализированного типа (психоневрологических интернатах).

Третий тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами – 83 больных (25,9% случаев). Данный тип характеризовался сосуществованием в клинической картине наряду с негативными расстройствами продуктивной психопатологической симптоматики. Обработка результатов

оценки по шкале PANSS (таблица 3.1) продемонстрировала ($17,1 \pm 1,9$, $23,5 \pm 2,3$, $35,1 \pm 2,0$, $75,7 \pm 3,5$), что у пациентов с позитивными и негативными расстройствами помимо большей выраженности позитивной симптоматики, что в значительной мере определяется критериями клинико-психопатологической оценки, отмечается также и большая представленность общих психопатологических симптомов, тогда как показатели негативной симптоматики находилась на более низком уровне, чем при состояниях 2-го типа ($10,8 \pm 2,2$, $26,4 \pm 4,6$, $31,9 \pm 2,7$, $69,1 \pm 5,1$).

Третий 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, ранжированных по их синдромальным особенностям. Были выделены *подтип 3.1 - состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»)* и *подтип 3.2 - состояния с активной психотической симптоматикой*.

Результаты их оценки по шкале PANSS представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Показатели по шкале PANSS

	Подтип состояния					
	3.1 подтип		3.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	32	38,5	51	61,5	83	100
Пункты шкалы PANSS						
Позитивная субшкала	15,1±1,9		19,1±1,9		17,1±1,9	
Негативная субшкала	22,1±2,5		24,9±2,1		23,5±2,3	
Субшкала общей психопатологии	33,9±1,8		36,3±2,2		35,1±2,0	
Общий балл PANSS	71,1±3,4		80,3±3,6		75,7±3,5	

Примечания - 3.1 подтип – состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»); 3.2 подтип – состояния с активной психотической симптоматикой.

Показатели по шкале PANSS находились на более высоком уровне при втором подтипе состояний ($19,1 \pm 1,9$, $24,9 \pm 2,1$, $36,3 \pm 2,2$, $80,3 \pm 3,6$).

Результаты оценки выраженности негативной симптоматики по шкале SANS представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Негативные расстройства по шкале SANS

	Подтип состояния					
	3.1 подтип		3.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	32	38,5	51	61,5	83	100
Пункты шкалы SANS						
Аффективное уплощение	15,9±3,9		18,7±6,5		17,3±5,2	
Нарушения речи	9,9±5,1		12,9±4,3		11,4±4,7	
Апато-абулические расстройства	10,5±1,9		12,9±3,7		11,7±2,8	
Ангедония-асоциальность	12,1±2,0		9,9±1,8		11,0±1,9	
Расстройство внимания	6,7±0,7		6,9±1,7		6,8±1,2	
Общий балл	55,1±8,3		61,3±9,0		58,2±15,8	

Примечания - 3.1 подтип – состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»); 3.2 подтип – состояния с активной психотической симптоматикой.

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 втором подтипе общий балл по шкале SANS был выше ($61,3 \pm 9,0$), чем при первом подтипе ($55,1 \pm 8,3$). В группе пациентов с активной психотической симптоматикой (подтип 3.2) преимущественно отмечались более высокие показатели 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 этом, у больных с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств (подтип 3.1) в большей степени была выражена ангедония-асоциальность ($12,1 \pm 2,0$), что косвенно может свидетельствовать о большей степени сохранности психического функционирования таких пациентов.

- Подтип 3.1 - состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики») – (32 больных – 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 характеризовалась наличием редуцированных галлюцинаторных и бредовых расстройств, сохраняющихся в резидуальном виде. Их отличительной особенностью являлись однообразие, стереотипность, стойкость и бедность (монотематичность) болезненных проявлений, отсутствие аффективной окраски и тенденции к расширению или модификации проявлений (фабулы) на протяжении многих лет.

Подобные состояния описывались исследователями как «параноидные ремиссии с резидуальным бредом», «дискинетические ремиссии» (Смулевич А.Б., 2005 [154]). В процессе их становления, по миновании активного периода течения заболевания, происходило формирование резидуальной симптоматики преимущественно параноидного и паранойяльного круга на фоне выраженного снижения уровня психического функционирования, нарастания негативных расстройств. Продуктивная симптоматика на протяжении длительного времени не претерпевала какой-либо динамики, представляя собой «застывший» симптомокомплекс, отсутствовали тенденции к её экзацербации.

Происходила инкапсуляция резидуальных продуктивных расстройств, при этом, отношение к ним обычно носило или формально критический характер, когда имелись сомнения в собственных ошибочных суждениях («диссимиляция и ассимиляция», Г.В. Зеневич, 1964 [51]), или происходило разграничение болезненных переживаний и сферы реальности, пациенты тщательно скрывали их и могли озвучить лишь в узком кругу («двойственная оценка патологических переживаний» (Сальникова Л.И., 1995 [136]), Кроме того, иногда пациенты распространяли трактовку бредовых переживаний исключительно на прошлое, на события, пережитые во время болезни, она не распространялась на настоящее время. Подобные состояния описывалось как «отставники бреда» (Dide M., Guiraud P., 1922 [263]; Vie J., 1939 [563]). С.С. Корсаков (1901) [75] описывал

подобные состояния как один из видов исхода бредовой формы паранойи, он образно называл их «своего рода некрозом, не успевшим отделиться».

В некоторых случаях происходила компенсация посредством формирования защитных механизмов и ритуалов, то есть психомоторных приемов ограждения себя от идеаторных психических автоматизмов и галлюцинаторных расстройств. В этих ситуациях пациенту, постоянно живущему, например, с «голосами», давно привычными и утратившими свою актуальность, достаточно было совершить некое ритуальное действие, чтобы не обращать на данные явления внимания. Подобная картина отражала фактический переход симптоматики психотического регистра в обсессивный круг.

Отчетливой чертой была диссоциация между имеющейся симптоматикой и сохраняющимися социально приемлемыми формами поведения. По сути, данные состояния являлись проявлениями длительного, порой многолетнего периода затихания эндогенного процесса.

Таким образом, имеющиеся резидуальные проявления не оказывали определяющего влияния на уровень адаптации индивидуума. Негативная симптоматика определялась весьма выраженной психической личностной деформацией. Негативные расстройства здесь были чётко очерчены и проявлялись главным образом в виде снижения витальных побуждений на фоне уменьшения общей психической активности. Отмечались выраженные черты эмоционального обеднения с утратой привязанностей, усилением эгоцентризма. Тенденции к углублению дефицитарных расстройств не обнаруживалось.

В ответ на психотравмирующие ситуации возможно было развитие кратковременных реактивных состояний (в рамках реактивной лабильности) с актуализацией шизофренической симптоматики – эпизодов спутанности, галлюцинаторного возбуждения, декапсуляции бредовых идей, которые быстро редуцировались при благополучном разрешении ситуации. Подобные явления можно было объяснить как реакции постпроцессуальной личности, когда изменённая болезнью психика использовала прежний психотический опыт.

У многих пациентов сохранялась работоспособность, как правило, с некоторым снижением по отношению к преморбидному уровню. В основном они выполняли низкоквалифицированную, монотонную, однообразную работу, не требовавшую существенной умственной концентрации.

- Подтип 3.2 - состояния с активной психотической симптоматикой (51 больной – 15,9 %) - в качестве превалирующей симптоматики, определявшей сущность данных состояний, а также характер функционирования пациентов, выступали продуктивные расстройства психотического регистра, которые в процессе заболевания достигали достаточно выраженного уровня и стабилизировались на нём, после чего признаков дальнейшего их усложнения не прослеживалось, или же претерпевали максимальную прогрессивную динамику, достигая парафренного полюса. Во всех представленных случаях продуктивные расстройства даже на отдалённых этапах заболевания сохраняли выраженную активность.

Данные подвижные психопатологические структуры были подвержены непрерывной аутохтонной динамике или периодическим эксацербациям. По мере удаления от манифестации их картина приобретала черты инертности.

Происходило формирование однообразных галлюцинаторно-параноидных синдромов, изменение структуры бредового синдрома с тенденцией к его упрощению и утратой насыщенности психопатологических проявлений, нарастание бессвязности бредовых построений.

Бредовые расстройства, несмотря на постоянное персистирование и стойкую фабулу, на фоне постоянного приёма поддерживающей терапии существовали в несколько дезактуализированном виде. Сохраняя характер объективной реальности, они не определяли поведение пациентов в полной мере, в результате чего те были способны выполнять какую-либо работу, заниматься бытом, высказывая бредовые переживания лишь в случае расспросов. В периоды эксацербаций, носившие эпизодический характер, увеличивалась интерпретативная разработка идей, повышалась их актуальность, возникала

тенденция к расширению фабулы и включению в неё явлений окружающей ситуации и обстановки, они вновь оказывали определяющее влияние на поведение больных.

Критическое отношение к продуктивной симптоматике отсутствовало или носило формальный характер, при этом она выступала в роли «фасада» для негативных расстройств, во многом маскируя их, особенно во время психотических эпизодов. В полной мере степень их выраженности и устойчивости становилась очевидной по мере редукции продуктивных психопатологических расстройств. В целом, у больных происходило нарастание замкнутости, ригидности и педантизма, чужаковатости. Отмечались эмоциональная чѐрствость и обеднение, аутизм и сужение интересов, выраженные признаки редукции энергетического потенциала. Характерными особенностями негативной симптоматики являлось нарастающее эмоциональное уплощение с нивелировкой сензитивных черт, исчезновение способности к внутреннему анализу, нарушение нюансировки межперсональных отношений со смещением полюса психоэстетической пропорции.

Расстройства мышления носили характер соскальзывания, выпадения, паралогичности, причѐм в острых состояниях они могли переживаться больными как проявления идеаторных психических автоматизмов, в ремиссиях же воспринимались как нечто естественное, были привычны, не вызывали тревоги или дискомфорта.

Становление негативной симптоматики на фоне эпизодической актуализации продуктивных расстройств коррелировало с выраженным снижением уровня социальной адаптации, при этом у пациентов отсутствовало критическое осознание «снижения», отмечалось нарастание черт пассивности, аутизации с резким обеднением круга интересов. В поведении пациентов зачастую обращали на себя внимание недоверчивость, подозрительность, являвшиеся следствием наличия бредового компонента.

При этом, степень выраженности галлюцинаторно-бредового симптомокомплекса не коррелировала напрямую с уровнем социально-трудового

функционирования пациента; данный уровень зависел в первую очередь от содержания и фабулы имевшихся расстройств. Тем не менее, у всех работающих пациентов данной группы отмечалось снижение квалификации и упрощение характера выполняемой ими работы в сравнении с преморбидным уровнем.

Таким образом, представленное типологическое деление позволяет оценить клинически очерченное соотношение различных проявлений шизофренического процесса - продуктивной симптоматики, негативных расстройств, а также личностной динамики на этапе отдалённого катамнеза. В процессе исследования была установлена отчётливая взаимосвязь между выделенными типами состояний и характером социально - трудового функционирования пациентов, являющимся, по сути, отражением функционального исхода заболевания.

Глава 4

Клинико-динамические характеристики юношеской шизофрении

4.1. Особенности течения шизофренического процесса при различных типологических разновидностях состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении

Проблема особенностей индивидуальной динамики шизофренического процесса, несмотря на значительное количество исследований, посвящённых данной тематике (Бочкарёва О.С., 2014 [12]; Костюк Г.П. с соавт., 2017 [77]; Taipale H. et al., 2020 [542]; Rangaswamy T. et al., 2020 [485]), до настоящего времени представляет существенный интерес.

В работах различных авторов (Коцюбинский А.П. с соавт., 2015 [80]; Каледа В.Г., 2017 [60]; McGorry P. et al., 2011 [431]; Oliver D. et al., 2020 [468]) выявлен ряд закономерностей, отражающих взаимосвязь между особенностями манифестных проявлений заболевания, различными клинико-эпидемиологическими характеристиками, свойственными ему в процессе течения, и параметрами состояния пациентов на этапе отдалённого катамнеза. При этом сохраняются вопросы, связанные с тем, что в ряде случаев, при наличии сходных психопатологических проявлений и клинической картины шизофренического процесса в первые годы течения, в дальнейшем характеристики его индивидуальной динамики существенно варьируют у различных пациентов (Ritsner M. et al., 2014 [490]; Marin O. 2016 [423], Malla A. et al., 2018 [420]; Lewandowski K. et al., 2020 [406]).

Большинство исследований, посвящённых данной тематике, проводились на пациентах смешанных возрастных групп, в то время как установлено, что возраст манифестации заболевания является одним из важнейших факторов, определяющих течение и исход болезненного процесса (Tandon R. et al., 2013 [543]; Häfner H., 2019 [320]).

Особый интерес представляет изучение данной проблематики, основанное на современных эпидемиологических данных с привлечением когорты пациентов, сформированной сплошным невыборочным методом, что позволяет получить максимально объективные результаты.

Существует ряд современных работ (Скугаревская М.М. с соавт., 2015 [144]; Омельченко М.А., 2020 [122]; George M. et al., 2017 [296]; Miret S. et al., 2017 [442]; Grover S., 2019 [316]), в которых обсуждается вопрос существования «базисных» расстройств на доманифестных стадиях заболевания. По мнению авторов, данные расстройства носят неявный характер, свидетельством их существования считается субъективная фиксация пациентом собственной изменённости. Возникая в качестве «форпост-симптомов» на доманифестном этапе, они могут носить «сквозной» характер, не имея клинических проявлений в периоды острых психотических состояний, вновь возникать в структуре формирующихся ремиссий. При этом, верификация данных расстройств достаточно сложна и условна, поскольку они зачастую маскируются проявлениями инициального этапа, кроме того, возникают существенные трудности при их идентификации пациентами на этапе отдалённого катамнеза. В связи с данными обстоятельствами, в целях объективизации клинической картины состояний, максимальное внимание нами было уделено дифференциации состояний на инициальном этапе, когда они имели более очерченный характер.

В соответствии с данными литературы (Шмаонова Л.М. с соавт., 1982 [170]; Harvey R.C. et al., 2016 [327]; Agarwal V. et al., 2016 [182]), манифестному психотическому эпизоду шизофрении в большинстве случаев предшествует инициальный этап, характеризующийся различной продолжительностью, а также накоплением тех или иных симптомов, как правило, непсихотического уровня. В рамках инициального этапа (Михайлова В.А., 1979 [106]; Сергеева О.Е., 2012 [140]; Шмуклер А.Б., 2017 [173]) данные симптомы традиционно группируются по принципу феноменологической синдромальной специфичности, являются

внутренне связанными, а также в определённой степени отражают динамику последующего развития шизофренического процесса.

В рамках настоящего исследования изучение особенностей психопатологического профиля инициального этапа проводилось ретроспективно, посредством изучения анамнестических данных, а также данных медицинской документации. Не менее важным являлся клинико-феноменологический анализ субъективных оценочных суждений пациентов, описывавших в процессе опроса свои переживания.

В изученной выборке у 77,8% пациентов отмечались те или иные проявления инициального этапа, в остальных случаях он отсутствовал. Было проведено сопоставление выделенных типов состояний на этапе отдалённого катамнеза с продолжительностью и клинической разновидностью инициального этапа (Михайлова В.А., 1979 [106]; Сергеева О.Е., 2012 [140]) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Характеристики инициального этапа больных юношеской шизофренией

	Тип состояния на этапе отдалённого катамнеза							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	158	49,4	79	24,7	83	25,9	320	100
Продолжительность инициального этапа								
Отсутствие	47	29,7	14	17,7	10	12,0	71	22,2
До 2 лет	60	38,0	12	15,2	27	32,5	99	30,9
3-4 года	37	23,4	21	26,6	25	30,1	83	25,9
5 и более лет	14	8,9	32	40,5	21	25,4	67	21,0
$\chi^2_{1-2}=39,348; df=3; p=1,46466E-08; \chi^2_{1-3}=18,731; df=3; p=0,0003; \chi^2_{2-3}=8,973; df=3; p=0,030$								
Разновидности инициального этапа								
Отсутствие	47	29,7	14	17,7	10	12,0	71	22,2
Неврозоподобный	20	12,7	20	25,3	23	27,7	63	19,7
Психопатоподобный	36	22,8	8	10,1	8	9,6	52	16,2
Аффективный	50	31,6	7	8,9	4	4,8	61	19,1
Паранойяльный	0	0	10	12,7	28	33,7	38	11,9
С негативными расстройствами	5	3,2	20	25,3	10	12,0	35	10,9
$\chi^2_{1-2}=68,373; df=5; p=2,23383E-13; \chi^2_{1-3}=96,946; df=5; p=2,32502E-19; \chi^2_{2-3}=13,463; df=5; p=0,0199$								

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами. χ^2_{1-2} сравнение 1 и 2 типа состояний; χ^2_{1-3} - 1 и 3 типа; χ^2_{2-3} - 2 и 3 типа.

Длительность инициального этапа варьировала в пределах от нескольких месяцев до нескольких лет, средний показатель для всей изученной когорты составил $39,6 \pm 2,8$ мес.

Манифестация заболевания без предшествующего инициального этапа, равно как и минимальная его продолжительность (от нескольких месяцев до двух лет) наиболее часто отмечались при первом типе состояний. Подобная, а также большая (3–4 года) его продолжительность в преобладающем числе случаев зафиксирована также у пациентов с позитивными и негативными расстройствами (третий тип состояний). Длительные, затяжные инициальные этапы продолжительностью более 5 лет преимущественно являлись свойственными состояниям с преобладанием негативных расстройств.

Между всеми выделенными типами состояний были установлены статистически достоверные различия. При первом типе состояний наиболее часто отсутствовал инициальный этап (29,7%), а также отмечались разновидности инициального этапа с преобладанием психопатоподобных (22,8%) и аффективных (31,6%) проявлений, разновидность инициального этапа с накоплением негативных расстройств встречалась в единичных случаях (3,2%), случаев паранойяльного инициального этапа зафиксировано не было.

При втором типе состояний, напротив, инициальные этапы с накоплением негативных расстройств были представлены максимально часто и встречались более чем в четверти случаев (25,3%), как и инициальные этапы с преобладанием неврозоподобной симптоматики (25,3%); существенно реже, чем у лиц с первым типом состояний, заболевание манифестировало остро, без предшествующего инициального этапа (17,7%). Представленность инициальных этапов с преобладанием паранойяльных, психопатоподобных и аффективных расстройств у данных пациентов была невелика и составляла чуть более или менее 10% для каждой из перечисленных разновидностей.

У больных с третьим типом состояний наиболее часто, суммарно более чем в половине случаев, были зафиксированы разновидности инициальных этапов с паранойяльной симптоматикой (33,7%), а также с неврозоподобными расстройствами (27,7%). В наименьшем числе случаев среди всех выделенных типов здесь отмечалось отсутствие инициального этапа (12,0%). Реже всего у больных с данным типом состояний отмечались инициальные этапы с аффективными расстройствами (4,8%).

Необходимо отметить, что в процессе изучения был выделен также ряд общих особенностей инициальных этапов, обусловленных патопластическим влиянием юношеского возраста и явлениями пубертатного криза. К ним относятся выраженность и атипичность проявлений депрессивного аффекта, невротической и соматоформной симптоматики, а также расстройств поведения и различных разновидностей нарушения влечений, причём данные явления зачастую маскируют картину исподволь нарастающего дефицитарного симптомокомплекса. В целом, имеющиеся расстройства отличаются высоким полиморфизмом, нестойкостью, изменчивой динамикой на фоне проявлений психической незрелости.

Таким образом, зафиксировано накопление случаев инициального этапа с проявлениями психопатологических расстройств более тяжёлых регистров – в частности, негативных и паранойяльных, у пациентов со вторым и третьим типом состояний, в то время как более лёгкий уровень поражений – психопатоподобные, аффективные, а также их отсутствие были верифицированы у больных с первым типом состояний. Установлено, что средняя продолжительность инициального этапа ниже при первом типе состояний с преобладанием личностной динамики, что является прогностически благоприятным признаком, и выше при состояниях с позитивными и негативными расстройствами, что является прогностически неблагоприятным знаком (Костюк Г.П., 1999 [76]; Каледа В.Г. с соавт., 2017 [60]).

Переход от инициального этапа к манифестному психотическому эпизоду характеризовался формированием стойких психопатологических синдромов на

фоне явлений процессуального сдвига. В соответствии с классификациями, существующими в последние годы (Каледа В.Г., 2010 [62]; Бархатова А.Н., 2016 [7]), нами были выделены следующие типы манифестных психотических состояний: с аффективно-бредовой симптоматикой (36,3%), с галлюцинаторно-бредовыми расстройствами (22,2%), с преобладанием параноидной симптоматики (24,4%), кататоно-бредовые/кататоно-параноидные состояния (17,2%) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Характеристики манифестных психотических состояний

	Тип состояния на этапе отдалённого катамнеза							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	158	49,4	79	24,7	83	25,9	320	100
Тип манифестного психоза								
Аффективно-бредовой	82	51,9	19	24,1	15	18,1	116	36,3
Галлюцинаторно-бредовой	24	15,2	23	29,1	18	21,7	65	20,3
Параноидный	27	17,1	20	25,3	35	42,2	82	25,6
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	25	15,8	17	21,5	15	18,1	57	17,8
$\chi^2_{1-2}=9,204; df=3; p=0,027; \chi^2_{1-3}=29,346; df=3; p=1,8942E-06; \chi^2_{2-3}=7,653; df=3; p=0,054$								
Продолжительность манифестного психоза								
Аффективно-бредовой	2,1±1,4		2,5±0,9		3,4±0,3		2,7±0,9	
Галлюцинаторно-бредовой	2,8±0,5		3,2±0,7		3,9±0,9		3,3±0,7	
Параноидный	4,1±0,6		4,9±0,3		5,7±1,2		4,9±0,7	
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	3,0±0,2		3,8±0,6		4,6±0,4		3,8±0,4	

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами. χ^2_{1-2} сравнение 1 и 2 типа состояний; χ^2_{1-3} - 1 и 3 типа; χ^2_{2-3} - 2 и 3 типа.

При манифестных состояниях аффективно-бредовой структуры (высокий удельный вес которых традиционно считается отличительной особенностью юношеского возраста (Каледа В.Г., 2010 [62])) в большинстве случаев начало приступа сопровождалось депрессивным или субдепрессивным аффектом (75,9% - 88 чел.), значительно реже — маниакальным или гипоманиакальным (24,1% - 28

чел.). Бредовая симптоматика в этих случаях зачастую была взаимосвязана с полюсом аффекта, превалировавшего в структуре психоза.

При преобладании аффективного компонента гипотимического полюса отмечались идеи самообвинения, собственной никчёмности, греховности, а также отношения, ипохондрического и дисморфофобического характера. Повышенное настроение, напротив, сопровождалось идеями собственных особых способностей, избранности, одарённости, превосходства. Параллельно происходило развитие острого чувственного бреда — появление идей особого значения, символического характера, инсценировки, иногда приобретающих антагонистический характер, с парафренным видоизменением их содержания на высоте психотического состояния, в том числе с эпизодами онейроидного помрачения сознания.

Необходимо отметить, что степень выраженности аффективного компонента существенно варьировала в процессе развития психотического состояния. В течение приступа в ряде случаев полюс аффекта мог неоднократно меняться, что затрудняло определение доминирующего его фона на различных этапах динамики психоза. Также свойственной юношескому возрасту была высокая степень атипичности клинической картины, её полиморфизм; нередко отмечались явления интрапсихической атаксии, когда переживания были диаметрально противоположны доминирующему аффективному полюсу — например, пациенты на фоне маниакального аффекта высказывали суицидальные мысли и идеи самообвинения.

Такая разновидность манифестного психоза статистически достоверно ($p < 0,05$) наиболее часто встречалась у пациентов с первым типом состояний с преобладанием личностной динамики (51,9%), существенно реже — у больных с состояниями второго типа с преобладанием негативных расстройств (24,1%), и наиболее редко — у лиц, клиническая картина состояния которых на этапе отдалённого катамнеза характеризовалась сочетанием позитивных и негативных

расстройств (18,1%). Варьировала также и его средняя продолжительность в соответствии с данными, приведёнными в таблице 4.3.

При манифестных психозах галлюцинаторно-бредовой структуры формирование бредовой симптоматики в основном происходило по механизму развития острого интерпретативного бреда наряду с персистированием острых чувственных бредовых идей, им была свойственна изменчивость, высокая степень полиморфизма и малая систематизация фабулы. В ряде случаев субстратом для формирующихся бредовых идей служила галлюцинаторная симптоматика, в таких случаях бредовые переживания тематически были тесно с ней связаны, при этом вербализация их была затруднена, идеаторная разработка практически отсутствовала. В большинстве случаев (75,4% - 49 чел.) характерным было возникновение истинных вербальных обманов восприятия, которые затем в процессе динамики психопатологического состояния претерпевали определённое развитие, происходившее различными темпами и приводившее либо к полному переходу от истинных обманов восприятия к псевдогаллюцинаторным расстройствам (23,1% - 15 чел.), либо к последующему длительному сосуществованию истинных и псевдогаллюцинаций (33,9% - 22 чел.). В то же время, в ряде наблюдений (18,5% - 12 чел.) подобной трансформации отмечено не было и психопатологическая картина галлюцинаторного синдрома на протяжении всего приступа определялась исключительно истинными вербальными обманами восприятия. В некоторых случаях (24,6% - 16 чел.) в структуре манифестного психоза на всех этапах его развития имели место исключительно псевдогаллюцинаторные расстройства.

Наиболее часто ($p < 0,05$), практически в трети случаев, галлюцинаторно-бредовые манифестные психозы встречались у пациентов со вторым типом состояний (29,1%), реже были представлены у больных с 1-ым (15,2%) и 3-им (21,7%) типами состояний.

Манифестные психозы с преобладанием параноидной симптоматики характеризовались формированием интерпретативного бреда, зачастую достигавшего высокой степени идеаторной разработки и систематизации, в структуре которого были представлены идеи отношения, преследования, воздействия, отравления и т.д. В ряде случаев данные явления сочетались также с наличием элементов наглядно-образного бреда воображения (идей значения), однако степень их выраженности была невысока, при этом, их наличие в клинической картине заболевания было неочевидным в связи с «маскированностью» интерпретативными идеями персекуторной тематики, содержание которых они дополняли. Происходило развитие различных проявлений синдрома Кандинского – Клерамбо – «открытости» мыслей, ментизма. Отмечались все разновидности психических автоматизмов, степень их выраженности варьировала в широких пределах. При этом, имело место преобладание идеаторных автоматизмов в сравнении с сенсорными и кинестетическими разновидностями. Высокая степень нарушения идеаторных процессов здесь проявлялась также грубым нарушением, дискордантностью процессов мышления – отмечались снижение целенаправленности, разрозненность, обрывы и наплывы мыслей, «двойной» поток мышления.

Наиболее часто подобная разновидность манифестных психозов встречалась у пациентов с 3-им типом состояний (42,2%), существенно реже – при состояниях 1-го (17,1%) и 2-го (25,3%) типа. Необходимо отметить, что средняя продолжительность манифестных психозов параноидной структуры была достоверно выше таковой для всех других типов психотических дебютов заболевания.

В рамках манифестных психозов с кататоно-бредовой/кататоно-параноидной симптоматикой спектр проявлений кататонического синдрома был достаточно широким – от «малой» кататонии в виде вычурности мимики и моторики, отдельных кратковременных застываний, утратой

плавности и пластичности движений, двигательных и речевых стереотипий, эхо-симптомов до отчётливо выраженной кататонической симптоматики в виде ступорозных состояний с явлениями мутизма, негативизма, а также эпизодами психомоторного кататонического возбуждения. Данная симптоматика носила персистирующий характер, помимо неё в клинической картине психотического эпизода также присутствовали проявления систематизированного интерпретативного бреда с высокой степенью идеаторной разработки. Отмечались явления грубой разлаженности психических процессов с амбигуэнтностью, разноплановостью и дискордантностью процессов мышления, грубыми соскальзываниями, формализмом, склонностью к вычурному резонёрству, что в целом являлось отражением нарушения интегративных процессов.

Частота представленности данной разновидности манифестных психозов не обнаружила статистически достоверных различий ($p > 0,05$) между состояниями 2-го (21,5%) и 3-го типа (18,1%), при 1-ом типе состояний они встречались несколько реже (15,8%). В исследованной когорте пациентов в целом они встречались наиболее редко по сравнению с другими вариантами манифестных психотических состояний.

В процессе статистического анализа полученных данных было установлено, что согласно критерию χ^2 Пирсона, тип состояния на этапе отдалённого катамнеза с высоким уровнем достоверности коррелировал с психопатологической структурой манифестной формы 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 психоза обнаруживаются среди пациентов 1 и 3 типов состояний на этапе отдаленного катамнеза ($p = 0,037$) (таблица 4.2).

В соответствии с имеющимися данными литературы (Каледа В.Г., 2010 [62]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2018 [117]), аффективно-бредовая структура манифестного психоза является благоприятным признаком, в то время как к более тяжёлым разновидностям манифестных состояний, выступающих предикторами менее благоприятного стереотипа развития заболевания, относятся галлюцинаторно-бредовые, параноидные и кататоно-бредовые (кататоно-параноидные) психозы. Таким образом, частая представленность аффективно-бредовых состояний при 1-ом типе состояний свидетельствует о более благоприятном течении болезни у данных пациентов, в то время как высокая частота развития параноидных психозов и приступов с участием кататонической симптоматики при 3-ем типе состояний свидетельствует о менее благоприятной динамике заболевания. При 2-ом типе состояний происходило накопление случаев развития галлюцинаторно-бредовых психозов, по степени тяжести занимающих промежуточное положение.

В течение последних десятилетий различными исследователями широко обсуждается взаимосвязь времени развития манифестных проявлений заболевания и момента начала адресной психофармакотерапии (Rubio J.M. et al., 2017 [498]; Romanov D.V. et al., 2018 [494]; Norman R. et al., 2018 [461]).

Период времени от начала психоза до начала адекватного антипсихотического лечения определяется термином «продолжительность нелеченного психоза» (duration of untreated psychosis). По данным литературы, для шизофрении этот период в среднем составляет от 38 до 72 недель (Скугаревская М. М., 2015 [144]; Hui C. et al., 2015[342]; Sullivan S.A. et al., 2018 [539]).

В соответствии с существующей в настоящее время концепцией, нелеченый психоз имеет выраженную нейробиологическую токсичность и способствует нейродегенеративным процессам, увеличение его длительности негативно сказывается на параметрах течения, исхода и

прогноза шизофренического процесса (Цыганков Б.Д., 2015 [168]; Clarke A.M. et al., 2019 [242]; Allott K. et al., 2017 [186]).

В свою очередь, длительность нелеченного психоза зависит от уровня преморбидного функционирования пациента, его личностных характеристик, особенностей социально-трудового и культурального статуса больного и его окружения, а также от параметров клинической картины манифестного этапа заболевания (Murru A. et al., 2018 [453]; Rosengard R. et al., 2019 [496]).

В рамках настоящего исследования был проведён анализ показателей длительности нелеченного психоза, а также взаимосвязь данного параметра с типом состояния на этапе отдалённого исхода (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Показатели длительности нелеченного психоза в изученной когорте пациентов

	Тип состояния на этапе отдалённого катамнеза							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	158	49,4	79	24,7	83	25,9	320	100
Продолжительность нелеченного психоза (недель)	18,2±4,4		29,5±6,5		39,4±5,7		29,1±5,6	

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами.

Наименьшая средняя длительность нелеченного психоза была зафиксирована у пациентов с преобладанием личностной динамики на этапе отдалённого катамнеза (1 тип). Данный показатель коррелировал с меньшей длительностью инициального этапа у таких пациентов (таблица 4.1), сравнительно высоким уровнем их социального функционирования (таблица 5.2), а также с накоплением случаев острого развития психотических состояний, в том числе с превалированием аффективно-бредовых расстройств (таблица 4.2), которые влекли за собой незамедлительное обращение за психиатрической помощью.

Наибольшие показатели длительности нелеченного психоза были зафиксированы у пациентов со вторым и третьим типом состояний. Данная ситуация связана с худшим качеством социального функционирования этих

больных, большей длительностью инициального этапа заболевания (таблица 4.1), а также их низким образовательным статусом (таблица 5.2), что в совокупности влечёт за собой отсроченное обращение за квалифицированной психиатрической помощью в специализированное профильное учреждение.

Среднее число перенесённых психотических эпизодов за период течения заболевания у изученных пациентов составило $7,1 \pm 5,3$, при этом, у 19,1% больных первый приступ был единственным.

Необходимо отметить, что среднее количество психотических эпизодов у пациентов с 3-им типом состояний было статистически достоверно 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.

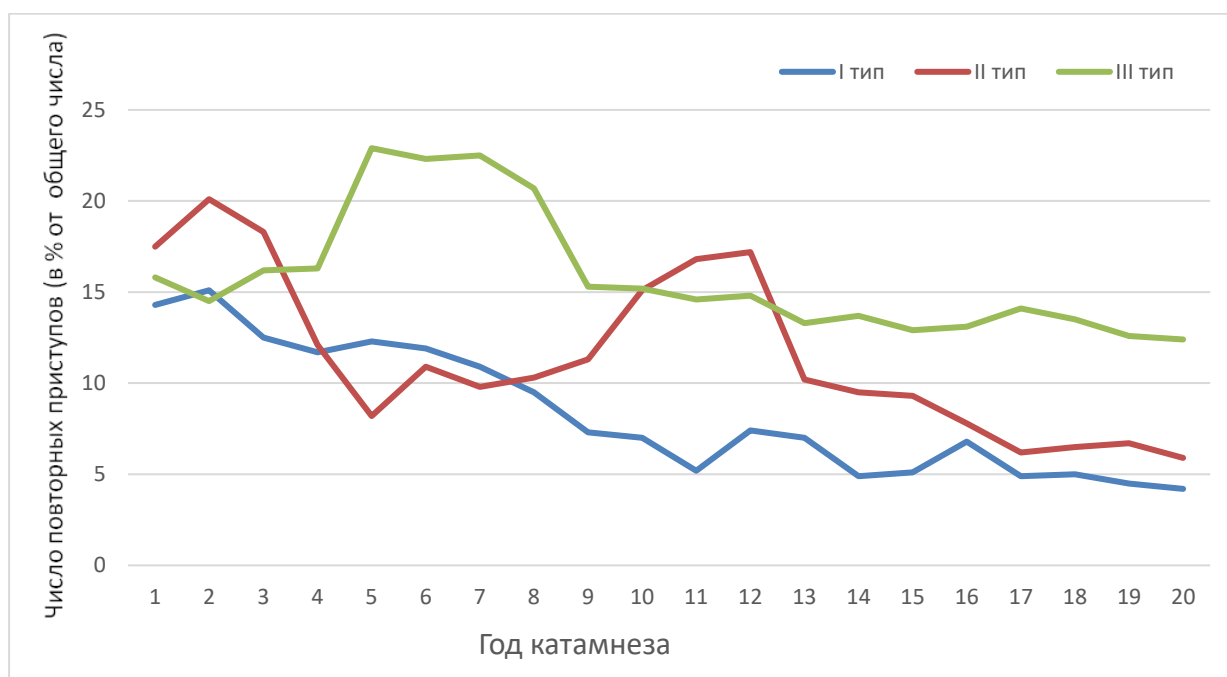


Рисунок 4.1 - Закономерности приступообразования у больных юношеской шизофренией

При оценке активности процесса установлено, что у пациентов с 1-ым типом состояний наибольшая частота повторных психотических эпизодов отмечалась в течение первых 7-ми лет от момента манифестации заболевания,

после чего происходило статистически достоверное снижение активности приступообразования ($p < 0,01$). У больных со 2-ым типом состояний наибольшая частота психотических обострений зафиксирована в течение первых 3-х лет от момента развития первого приступа, затем происходило снижение частоты развития рецидивов, повторный пик приступообразования отмечался на 10-ом – 12-ом году катамнестического наблюдения, после чего вновь отмечалось уменьшение активности процесса ($p < 0,01$). У лиц с 3-им типом состояний была зафиксирована наибольшая степень активности болезненного процесса, при этом, пик приходился на 5-ый – 8-ой год катамнеза, после чего частота приступообразования снижалась, оставаясь, тем не менее, на более высоком уровне, чем при 2-х описанных выше типах состояний ($p < 0,001$).

Установлено, что в наиболее короткие сроки затухание болезненного процесса происходит при 1-ом типе состояний, в то время как при состояниях с преобладанием негативных расстройств, наряду с большим средним количеством рецидивов за катамнестический период, отмечался повторный всплеск активности процесса на 10-ом – 12-ом году его течения. Наибольшая активность процесса была зафиксирована при 3-ем типе состояний ($p < 0,001$), что также свидетельствует о неблагоприятном стереотипе развития шизофренического процесса в этих случаях (Романенко Н.В. с соавт., 2019 [133]).

С привлечением классификаций течения шизофренического процесса, разрабатывавшихся и модифицировавшихся исследователями на протяжении нескольких десятилетий (Михайлова В.А., 1979 [106]; Иванов М.В. с соавт., 2008 [56]; Каледа В.Г., 2010 [62]), в качестве модели было принято деление, предполагающее наличие четырёх вариантов течения болезненного процесса – с утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий (регрессиентное), с сохранением тенденции к приступообразованию (по типу «клише», с приступообразно-прогрессиентным течением) и с переходом течения в непрерывное (таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Варианты течения юношеской шизофрении

	Тип состояния на этапе отдалённого катамнеза							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	158	49,4	79	24,7	83	25,9	320	100
Вариант течения заболевания								
Одноприступное	48	30,4	13	16,5	0	0,0	61	19,1
С утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий	54	34,2	15	19,0	4	4,8	73	22,8
С сохранением тенденции к приступообразованию по типу «клише»	38	24,0	20	25,3	13	15,7	71	22,2
С приступообразно-прогредиентным течением	18	11,4	16	20,2	31	37,3	65	20,3
С переходом течения в непрерывное	0	0,0	15	19,0	35	42,2	50	15,6
$\chi^2_{1-2}=41,058; df=4; p=2,61452E-08; \chi^2_{1-3}=131,171; df=4; p=2,18755E-27; \chi^2_{2-3}=33,562; df=4; p=9,16348E-07$								

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами. χ^2_{1-2} сравнение 1 и 2 типа состояний; χ^2_{1-3} - 1 и 3 типа; χ^2_{2-3} - II и III типа.

При одноприступном течении за весь период катамнестического наблюдения происходило развитие единственного приступа или серии непосредственно связанных друг с другом во времени приступов, после чего отмечалось становление длительной ремиссии с формированием различных по выраженности изменений личности. Наиболее часто данный вариант течения был представлен при 1-ом типе состояний (30,4%), реже – при 2-ом (16,5%); в свою очередь, при состояниях 3-го типа случаев одноприступного течения зафиксировано не было.

При течении с утратой тенденции к приступообразованию происходило постепенное уменьшение степени выраженности продуктивной психопатологической симптоматики с облегчением регистра отмечавшихся симптомов в совокупности с различными вариантами динамики негативных расстройств. Как манифестные, так и последующие психотические приступы

возникали остро, при этом происходило постепенное упрощение их структуры за счёт уменьшения удельного веса расстройств более тяжёлых регистров. Постепенно психотические рецидивы утрачивали свой «деструктивный потенциал», приближались по своей психопатологической сущности к «фазам» психотической структуры. На отдалённых этапах происходило облегчение рецидивов за счёт редукции расстройств в рамках одного синдрома, снижалась острота приступов. Данный вариант течения в большинстве случаев также был характерен для состояний с преобладанием личностной динамики (34,2%), существенно реже встречался при 2-ом (19,0%) и в единичных случаях при 3-ем типе состояний на этапе отдалённого катамнеза (4,8%).

При течении с сохранением тенденции к приступообразованию по типу «клише» (22,2% - 71 чел.) клиническая структура психотических состояний была единообразной на протяжении всего периода катамнестического наблюдения. Отмечалось сохранение основной психопатологической структуры повторных приступов без существенного ее видоизменения. В целом, приступы оставались достаточно однотипными, психопатологическая картина каждого последующего была сходна с картиной манифестного состояния, тенденция к кардинальному видоизменению отсутствовала. Практически с одинаковой частотой данный тип течения был характерен для больных с 1-ым (24,0%) и 2-ым (25,3%) типом состояний, реже отмечался при состояниях 3-го типа (15,7%).

При прогрессивном течении заболевания (20,3% - 65 чел.) отмечалось утяжеление последующих приступов за счёт увеличения удельного веса расстройств более тяжёлых регистров или чередование рецидивов с разной картиной и степенью тяжести. Наиболее часто данный тип течения был характерен для пациентов со 2-ым (20,2%) и 3-им (37,3%) типом состояний, существенно реже (11,4%) встречался при состояниях с преобладанием личностной динамики.

При трансформации течения в непрерывное, в ряде случаев после одного или нескольких приступов заболевание переходило в течение по типу континуа,

при этом на протяжении дальнейшей динамики болезненного процесса параноидные расстройства постоянно персистировали в его картине. Переход к непрерывному течению был зафиксирован в разные периоды от момента манифестации – практически в половине случаев (в равном числе случаев (46,0% - 23 чел.) он отмечался на ранних (от 0 до 5 лет) сроках течения шизофрении, у остальных пациентов (40,0% - 20 чел.) он происходил в несколько более поздний (от 6 до 15 лет) период течения шизофрении, в отдельных случаях (14,0% - 7 чел.) его развитие происходило на отдалённых этапах течения болезни (16 и более лет). У большинства пациентов (62,5% - 25 чел.) клиническая картина заболевания определялась параноидной симптоматикой, усиливавшейся в периоды эксацербаций и частично дезактуализировавшейся на фоне психофармакотерапии. В остальных случаях (37,5% - 15 чел.) происходила стойкая «парафренизация» фабулы психотических переживаний, отмечались наиболее выраженные нарушения мышления. Данный тип течения был наиболее редким в изученной когорте пациентов, практически все эти случаи были характерны для состояний с позитивными и негативными расстройствами (42,2%).

Таким образом, при 1-ом типе состояний было зафиксировано наибольшее число одноприступного и регрессиентного течения заболевания, в то время как при 2-ом и 3-ем типах происходило накопление прогрессиентных форм динамики, кроме того, 3-ий тип характеризовался частым приступообразно-прогрессиентным течением и переходом течения болезни в непрерывное, что также служит подтверждением взаимосвязи активности болезненного процесса с выделенными типами состояний на этапе отдалённого катамнеза. Выявленные различия во всех случаях носили характер статистически значимых ($p < 0,001$).

Результаты проведённого исследования достоверно свидетельствуют о том, что установленное типологическое деление состояний на этапе отдалённого катамнеза представляет собой своего рода континуум, в рамках которого выраженность психопатологической симптоматики и динамических параметров

течения шизофренического процесса ранжированы по степени тяжести между пациентами с различными выделенными типами состояний.

4.2. Особенности течения шизофренического процесса при различных подтипах состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении

4.2.1. Состояния с преобладанием личностной динамики (1 тип)

В данную группу вошли 158 больных, у которых на отдалённых этапах юношеской шизофрении имели место следующие подтипы состояний, характеризующихся преобладанием личностной динамики: 1-ый (1.1) подтип – состояния с преобладанием утрирования личностных черт (58 больных), 2-ой (1.2) подтип – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт (32 больных) и 3-ий (1.3) подтип – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности (68 больных). Средний возраст пациентов на момент начала заболевания – $18,8 \pm 4,4$ лет. Средний возраст больных на момент манифестации заболевания - $21,1 \pm 2,5$ лет. Данные показатели являются наиболее высокими среди всех трёх выделенных типов состояний. Более поздним был возраст начала и манифестации заболевания у больных с 1-ым подтипом; при 2-ом и 3-ем подтипе состояний возраст как начала, так и манифестации шизофренического процесса были ниже, чем при 1-ом подтипе, при этом статистически значимых отличий по данным показателям между 2-ым и 3-им подтипом обнаружено не было (при 1-ом подтипе – $20,1 \pm 3,9$ и $21,9 \pm 2,9$, при 2-ом – $18,5 \pm 4,8$ и $20,8 \pm 2,5$, при 3-ем – $17,8 \pm 4,5$ и $20,6 \pm 2,1$).

В процессе анализа продолжительности и характера инициального этапа у лиц, состояние которых на этапе отдалённого катамнеза определялось преобладанием личностной динамики, был установлен ряд различий среди подтипов состояний внутри данного типа (таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Характеристики инициального этапа больных юношеской шизофренией

	Подтип состояния							
	1.1 подтип		1.2 подтип		1.3 подтип		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	58	36,7	32	20,3	68	43,0	158	100
Продолжительность инициального этапа								
Отсутствие	31	53,4	8	25,0	8	11,8	47	29,7
До 2 лет	23	39,7	16	50,0	21	30,9	60	38,0
3-4 года	3	5,2	6	18,8	28	41,2	37	23,4
5 и более лет	1	1,7	2	6,2	11	16,2	14	8,9
$\chi^2_{1-2}=9,430; df=3; p=0,02; \chi^2_{1-3}=41,618; df=3; p=4,83537E-09; \chi^2_{2-3}=9,400; df=3; p=0,024$								
Разновидности инициального этапа								
Отсутствие	31	53,5	8	25,0	8	11,8	47	29,7
Неврозоподобный	5	8,6	5	15,6	10	14,7	20	12,7
Психопатоподобный	0	0,0	9	28,1	27	39,7	36	22,8
Аффективный	22	37,9	10	31,3	18	26,5	50	31,6
Паранойальный	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0
С негативными расстройствами	0	0,0	0	0,0	5	7,3	5	3,2
$\chi^2_{1-2}=11,07$ при $p=0,05; df=5; p > 0,05$; $\chi^2_{1-3}=11,07$ при $p=0,05; df=5; p > 0,05$; $\chi^2_{2-3}=11,07$ при $p=0,05; df=5; p > 0,05$								

Примечания - 1.1 подтип – состояния с преобладанием утрирования личностных черт; 1.2 подтип – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт; 1.3 подтип – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности. χ^2_{1-2} – сравнение 1.1 и 1.2 подтипа состояний; χ^2_{1-3} - 1.1 и 1.3 подтипа; χ^2_{2-3} - 1.2 и 1.3 подтипа.

Статистически достоверные различия были установлены в отношении продолжительности инициального этапа между всеми вариантами состояний ($p < 0,05$); различия в разновидностях инициального этапа между вторым и третьим вариантами были определены на уровне статистической тенденции ($p = 0,09$). Так, более чем в половине случаев у больных с первым подтипом состояний заболевание начиналось остро, без предшествующего инициального этапа (53,4%). Существенно реже инициальный этап отсутствовал у больных со вторым (25,0%) и третьим (11,8%) подтипами состояний. Более того, при третьем подтипе наиболее часто были зафиксированы затяжные инициальные этапы продолжительностью 3-4 года (41,2%), а также 5 и более лет (16,2%). В то же время, у пациентов с первым подтипом состояний затяжные инициальные этапы были зафиксированы лишь в единичных случаях (6,9%), наиболее часто их продолжительность не превышала 2-х лет (39,7%).

Для 1-ого подтипа в подавляющем большинстве случаев характерным являлся аффективный инициальный этап (37,9%), в некоторых случаях был

отмечен неврозоподобный инициальный этап (8,6%), других его разновидностей зафиксировано не было. Со сходной частотой неврозоподобные инициальные этапы имели место при втором (15,6%) и третьем (14,7%) подтипе состояний, кроме того, при втором подтипе несколько чаще (31,3%), чем при третьем (26,5%), отмечались аффективные инициальные этапы. Наибольшее накопление случаев психопатоподобной разновидности инициального этапа было зафиксировано при третьем подтипе состояний (39,7%).

При первом подтипе состояний наиболее часто отмечались манифестные психотические состояния аффективно-бредовой структуры (69,0%), в единичных случаях были зафиксированы галлюцинаторно-бредовые (12,1%), кататоно-бредовые (10,3%) и параноидные (8,6%) приступы. Аффективно-бредовые психозы при этом отличались наименьшей продолжительностью в сравнении с

Таблица 4.6 - Характеристики манифестных психотических состояний

	Подтип состояния							
	1.1 подтип		1.2 подтип		1.3 подтип		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	58	36,7	32	20,3	68	43,0	158	100
Тип манифестного психоза								
Аффективно-бредовой	40	69,0	18	56,3	24	35,3	82	51,9
Галлюцинаторно-бредовой	7	12,1	4	12,5	13	19,1	24	15,2
Параноидный	5	8,6	5	15,6	17	25,0	27	17,1
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	6	10,3	5	15,6	14	20,6	25	15,8
$\chi^2_{1-2} = 1,902; df=3; p=0,594; \chi^2_{1-3} = 14,845; df=3; p=0,002; \chi^2_{2-3} = 3,987; df=3; p=0,263$								
Продолжительность манифестного психоза								
Аффективно-бредовой	1,9±1,5		2,1±1,3		2,3±1,4		2,1±1,4	
Галлюцинаторно-бредовой	2,6±0,2		2,9±0,7		2,9±0,6		2,8±0,5	
Параноидный	3,9±0,3		3,9±0,6		4,5±0,9		4,1±0,6	
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	3,0±0,3		2,9±0,1		3,1±0,2		3,0±0,2	

Примечания - 1.1 подтип – состояния с преобладанием утрирования личностных черт; 1.2 подтип – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт; 1.3 подтип – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности. χ^2_{1-2} – сравнение 1.1 и 1.2 подтипа состояний; χ^2_{1-3} – 1.1 и 1.3 подтипа; χ^2_{2-3} – 1.2 и 1.3 подтипа.

другими подтипами первых психотических приступов.

Преобладание аффективно-бредовых первых приступов отмечалось и при втором подтипе состояний (56,3%), однако, здесь несколько чаще манифест заболевания происходил в форме кататоно-бредового (15,6%) или параноидного (15,6%) психоза. Продолжительность манифестного психоза при втором подтипе состояний была также сопоставима с таковой при первом подтипе, статистически значимых различий здесь зафиксировано не было. Несколько иная картина наблюдалась при третьем подтипе состояний – аффективно-бредовые манифестные приступы возникали реже (35,3%), лишь в трети случаев; при этом, происходило накопление более тяжёлых состояний галлюцинаторно-бредовой (19,1%) и параноидной (25,0%) структуры, при этом, последние имели статистически достоверно наибольшую продолжительность среди всех трёх подтипов состояний.

Таблица 4.7 - Показатели длительности нелеченного психоза в изученной когорте пациентов

	Подтип состояния							
	1.1 подтип		1.2 подтип		1.3 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	58	36,7	32	20,3	68	43,0	158	100
Продолжительность нелеченного психоза (неделя)	17,2±4,5		17,4±4,2		20,0±4,5		18,2±4,4	

Примечания - 1.1 подтип – состояния с преобладанием утрирования личностных черт; 1.2 подтип – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт; 1.3 подтип – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности. χ^2_{1-2} – сравнение 1.1 и 1.2 подтипа состояний; χ^2_{1-3} - 1.1 и 1.3 подтипа; χ^2_{2-3} - 1.2 и 1.3 подтипа.

Продолжительность нелеченного психоза при первом и втором подтипах состояний не показала статистически значимых различий. Наряду с этим, при третьем подтипе состояний она была статистически значимо большей, чем при первых двух, что объясняется накоплением в этих случаях более тяжёлых разновидностей манифестных психотических состояний (таблица 4.6),

развивавшихся постепенно, исподволь, в связи с чем пациенты на протяжении большего времени находились вне поле зрения врачей-психиатров.

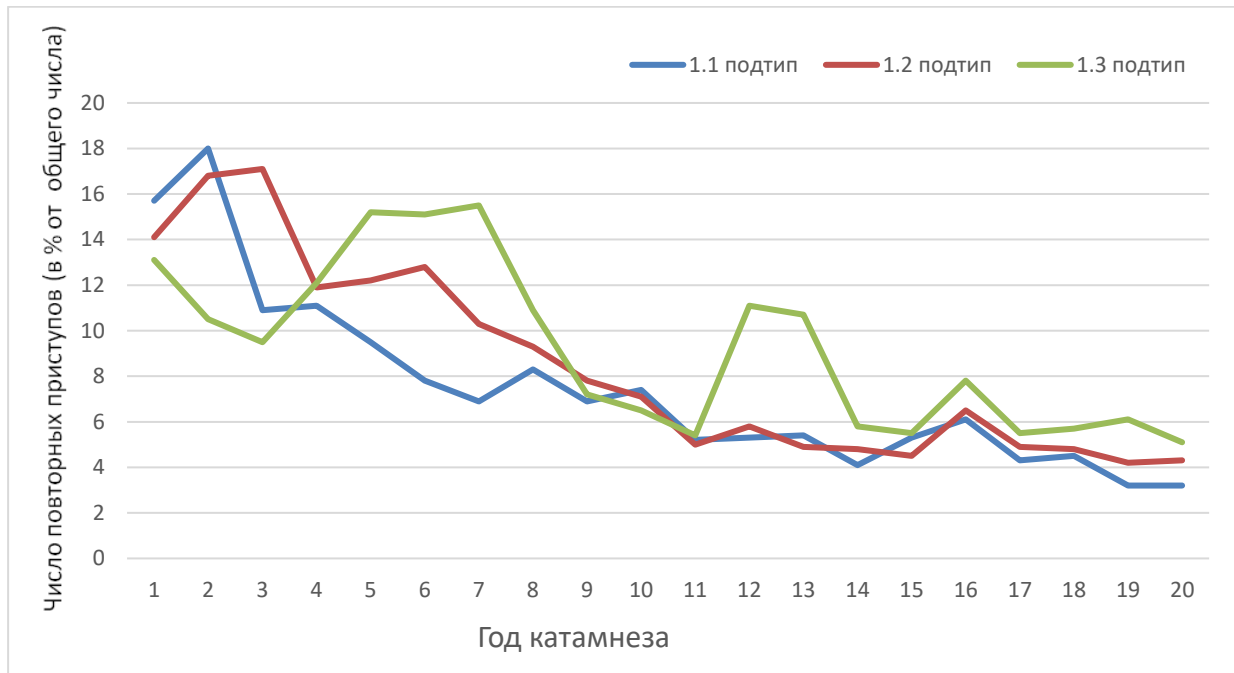


Рисунок 4.2 - Закономерности приступообразования у больных юношеской шизофренией

Как следует из данных, представленных на рисунке 4.2, где отражены закономерности приступообразования у пациентов с каждым из подтипов состояний с преобладанием личностной динамики, общим для всех трёх подтипов состояний было достаточно активное приступообразование на протяжении первых семи лет с момента манифестации заболевания (то есть в пределах юношеского возраста и/или на протяжении нескольких лет после его завершения) с последующим снижением его активности до минимальных значений. Однако, между выделенными подтипами имелись и значительные различия ($p < 0,05$). Так, период наиболее интенсивного приступообразования для первого и второго подтипа состояний приходился на первые 3-4 года с момента манифестации процесса, в то время как при третьем подтипе его пик был зафиксирован с 4-го по 7-ой год катамнестического наблюдения, после чего происходил спад, следующий пик отмечался в период 12-13 лет с начала наблюдения. Некоторое увеличение интенсивности приступообразования для всех трёх выделенных подтипов состояний отмечалось на 16-ом – 17-ом году катамнеза.

Таблица 4.8 - Варианты течения юношеской шизофрении

	Подтип состояния							
	1.1 подтип		1.2 подтип		1.3 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	58	36,7	32	20,3	68	43,0	158	100
Вариант течения заболевания								
Одноприступное	25	43,1	10	31,3	13	19,0	48	30,4
С утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий	27	46,6	12	37,5	15	22,1	54	34,2
С сохранением тенденции к приступообразованию по типу «клише»	6	10,3	7	21,9	25	36,8	38	24,0
С приступообразно-прогредиентным течением	0	0,0	3	9,3	15	22,1	18	11,4
С переходом течения в непрерывное	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
$\chi^2_{1-2}, \chi^2_{1-3}, \chi^2_{2-3} = 9,488$ при $p < 0,05$; $df = 4$; $p = 1,000$								

Примечания - 1.1 подтип – состояния с преобладанием утрирования личностных черт; 1.2 подтип – состояния с преобладанием искажения или транспозиции личностных черт; 1.3 подтип – состояния с амальгамированием продуктивных расстройств в структуру личности. χ^2_{1-2} – сравнение 1.1 и 1.2 подтипа состояний; χ^2_{1-3} - 1.1 и 1.3 подтипа; χ^2_{2-3} - 1.2 и 1.3 подтипа.

Как следует из таблицы 4.8, в рамках состояний с преобладанием личностной динамики на момент катмнеза были представлены различные варианты динамики болезненного процесса. При этом следует отметить, что ни в одном случае заболевание здесь не приобрело за период катмнестического наблюдения непрерывного психотического течения, что является хорошим прогностическим признаком и свидетельствует в целом о меньшей степени прогредиентности шизофренического процесса у данных пациентов. Для первого подтипа состояний, наряду с одноприступным (43,1%), практически в половине случаев характерным оказалось течение заболевания с утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий (46,6%), и лишь в единичных случаях тенденция к повторению психотических приступов прослеживалась в течение всего периода катмнестического наблюдения (10,3%). У таких пациентов при повторных приступах не происходило усложнения структуры продуктивных психопатологических расстройств – напротив, они имели тенденцию к постепенному упрощению. Вариантов приступообразно-

прогредиентного течения при первом подтипе зафиксировано не было. У пациентов со вторым подтипом состояний со сходной частотой имело место как одноприступное течение (31,3%), так и течение с утратой тенденции к приступообразованию (37,5%). В 21,9 % случаев повторные приступы носили «клишированный» характер, имели психопатологическую структуру, сходную с манифестным приступом, а в ремиссиях происходила полная редукция психотической симптоматики. У нескольких больных имели место прогредиентные формы с сохранением тенденции к приступообразованию на протяжении длительного времени (9,3%). При третьем подтипе состояний течение с сохранением тенденции к приступообразованию отмечалось более чем в половине случаев, из которых 36,8% приходилось на долю случаев течения с приступообразованием по типу «клише», и 22,1% - на долю случаев приступообразно-прогредиентного течения. У остальных пациентов манифестный приступ был единственным (19,0%) или же заболевание носило регрессирующий характер с утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий (22,1%). В случаях с приступообразно-прогредиентным течением происходило постепенное расширение бредовой фабулы, как правило, за счёт нарастания удельного веса интерпретативного бреда, присоединения отдельных элементов синдрома Кандинского-Клерамбо, а также переоценки бредовых переживаний, имевших место в предшествующих приступах. Также высоким был удельный вес аффективного компонента, преимущественно принимавшего характер тревожно-депрессивной симптоматики, тематически связанной с содержанием бредовых идей. В целом, по мере увеличения срока течения заболевания, происходила постепенная трансформация картины аффективных расстройств за счёт их сглаживания, утраты яркости и возрастной атипичности, свойственной юношескому возрасту. Происходила постепенная утрата метафизического компонента, идей дисморфофобического содержания, психастеноподобного компонента с гармонизацией аффективной триады, сглаживанием психопатоподобных расстройств.

4.2.2. Состояния с преобладанием негативных расстройств (2 тип)

В данную группу вошли 79 больных, у которых на отдалённых этапах юношеской шизофрении имели место следующие подтипы состояний, характеризующихся преобладанием негативных расстройств: 1-ый (2.1) подтип – состояния с доминированием апато-абулических расстройств (45 больных) и 2-ой (2.2) подтип – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики (34 больных). Средний возраст больных на момент начала заболевания – $16,7 \pm 3,8$ лет. Средний возраст больных на момент манифестации заболевания – $20,3 \pm 2,9$ лет. Средний возраст как начала, так и манифестации шизофрении здесь ниже, чем у больных с 1-ым типом состояний, но выше, чем у пациентов с 3-им типом. При этом более поздним был возраст начала и манифестации заболевания у больных с 1-ым подтипом в сравнении со 2-ым подтипом ($17,3 \pm 4,3$ и $20,6 \pm 2,5$; $16,1 \pm 3,3$ и $20,0 \pm 3,3$, соответственно).

Таблица 4.9 - Характеристики инициального этапа больных юношеской шизофренией

	Подтип состояния					
	2.1 подтип		2.2 подтип		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Всего	45	57,0	34	43,0	79	100
Продолжительность инициального этапа						
Отсутствие	9	20,0	5	14,7	14	17,7
До 2 лет	9	20,0	3	8,8	12	15,2
3-4 года	11	24,4	10	29,4	21	26,6
5 и более лет	16	35,6	16	47,1	32	40,5
$\chi^2_{1-2} = 2,711; df=3; p=0,439;$						
Разновидности инициального этапа						
Отсутствие	9	20,0	5	14,7	14	17,7
Неврозоподобный	14	31,1	6	17,6	20	25,3
Психопатоподобный	3	6,7	5	14,7	8	10,1
Аффективный	4	8,9	3	8,8	7	8,9
Паранойальный	4	8,9	6	17,6	10	12,7
С негативными расстройствами	11	24,4	9	26,5	20	25,3
$\chi^2_{1-2} = 4,134; df=5; p=0,53;$						

Примечания - 2.1 подтип – состояния с доминированием апато-абулических расстройств; 2.2 подтип – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики. χ^2_{1-2} сравнение 2.1 и 2.2 подтипа состояний.

В процессе изучения продолжительности и характера инициального этапа у пациентов, состояние которых на этапе отдалённого катамнеза определялось

преобладанием негативных расстройств, был установлен ряд особенностей среди различных подтипов состояний (таблица 4.9).

В результате анализа было установлено, что у пациентов с первым подтипом состояний с одинаковой частотой отмечалось острое развитие заболевания без предшествующего инициального этапа, а также относительно короткие инициальные этапы общей продолжительностью менее 2-х лет, суммарно подобная картина отмечалась в 40% случаев. У остальных больных с данным подтипом состояний отмечались более длительные инициальные этапы продолжительностью 3-4 года (24,4%), а также 5 и более лет (35,6%). У пациентов со вторым подтипом состояний картина была несколько иной. Здесь существенно чаще были зафиксированы длительные инициальные этапы продолжительностью 3-4 (29,4%), а также 5 и более лет (35,6%), в то время как более короткие их варианты, а также острое начало заболевания отмечались суммарно менее чем в четверти случаев.

При первом подтипе состояний наиболее часто отмечались неврозоподобные инициальные этапы (31,1%), а также инициальные этапы с преобладанием негативных расстройств (24,4%). В свою очередь, при втором подтипе инициальные этапы с негативными расстройствами встречались наиболее часто (26,5%); при этом, происходило нарастание удельного веса психопатоподобных (14,7%) и паранойяльных (17,6%) инициальных этапов в сравнении с первым подтипом состояний, а также уменьшение частоты встречаемости неврозоподобных расстройств на инициальном этапе (17,6%) или начало заболевания без предшествующего инициального этапа (14,7%). Таким образом, общим для обоих подтипов данного типа состояний явился высокий удельный вес негативных расстройств, выявлявшихся уже на доманифестном инициальном этапе заболевания. При этом, при втором подтипе происходило накопление прогностически менее благоприятных разновидностей инициальных этапов.

Также в рамках изучения состояний с преобладанием негативных расстройств был реализован анализ особенностей манифестного психотического приступа в структуре различных их подтипов (таблица 4.10).

При первом подтипе состояний более чем в половине случаев преобладала манифестация заболевания в форме галлюцинаторно-бредовых (35,6%) и аффективно-бредовых (28,8%) приступов, число параноидных и кататоно-бредовых состояний было сравнительно невелико. При втором подтипе состояний преобладали более тяжёлые параноидный (32,4%) и кататоно-бредовой (29,4%) типы манифестных психозов, галлюцинаторно-бредовые (20,6 %) и аффективно-бредовые (17,6%) приступы встречались существенно реже, чем при первом подтипе.

Таблица 4.10 - Характеристики манифестных психотических состояний

	Подтип состояния					
	2.1 подтип		2.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	45	57,0	34	43,0	79	100
Тип манифестного психоза						
Аффективно-бредовой	13	28,8	6	17,6	19	24,1
Галлюцинаторно-бредовой	16	35,6	7	20,6	23	29,1
Параноидный	9	20,0	11	32,4	20	25,3
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	7	15,6	10	29,4	17	21,5
$\chi^2_{1-2}=5,403; df=3; p=0,145$						
Продолжительность манифестного психоза						
Аффективно-бредовой	2,4±0,5		2,6±1,3		2,5±0,9	
Галлюцинаторно-бредовой	3±0,8		3,4±0,6		3,2±0,7	
Параноидный	4,4±0,3		5,4±0,3		4,9±0,3	
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	3,9±0,9		3,7±0,3		3,8±0,6	

Примечания - 2.1 подтип – состояния с доминированием апато-абулических расстройств; 2.2 подтип – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики. χ^2_{1-2} сравнение 2.1 и 2.2 подтипа состояний.

Различия в продолжительности манифестных психозов различных типов при первом и втором подтипах состояний были незначительными и в основном не достигали степени статистической достоверности, за исключением параноидных приступов, которые были в среднем более длительными при втором подтипе состояний.

Таблица 4.11 - Показатели длительности нелеченного психоза в изученной когорте пациентов

	Подтип состояния					
	2.1 подтип		2.2 подтип		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Всего	45	57,0	34	43,0	79	100
Продолжительность нелеченного психоза (недель)	26,5±5,3		32,5±7,7		29,5±6,5	

Примечания - 2.1 подтип – состояния с доминированием апато-абулических расстройств; 2.2 подтип – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики. χ^2_{1-2} сравнение 2.1 и 2.2 подтипа состояний.

Как следует из таблицы 4.11, общая средняя продолжительность периода нелеченного психоза при состояниях с преобладанием негативных расстройств была достаточно высокой, при этом, при втором подтипе состояний она была статистически значимо выше, чем при первом подтипе. Подобная картина связана с большим удельным весом аффективно-бредовых и галлюцинаторно-бредовых приступов (таблица 4.10), имевших более острое начало и выраженную клиническую картину, заставлявшую пациентов и их родственников раньше обращаться за помощью к врачам-психиатрам, чем при развитии параноидных и кататоно-параноидных приступов, развивавшихся исподволь, в течение более длительного времени, проходивших в своём развитии ряд этапов возникновения, систематизации и расширения бредовой фабулы, которая на ранних этапах развития психотического состояния могла успешно скрываться больными от окружающих или не отождествляться с наличием заболевания.

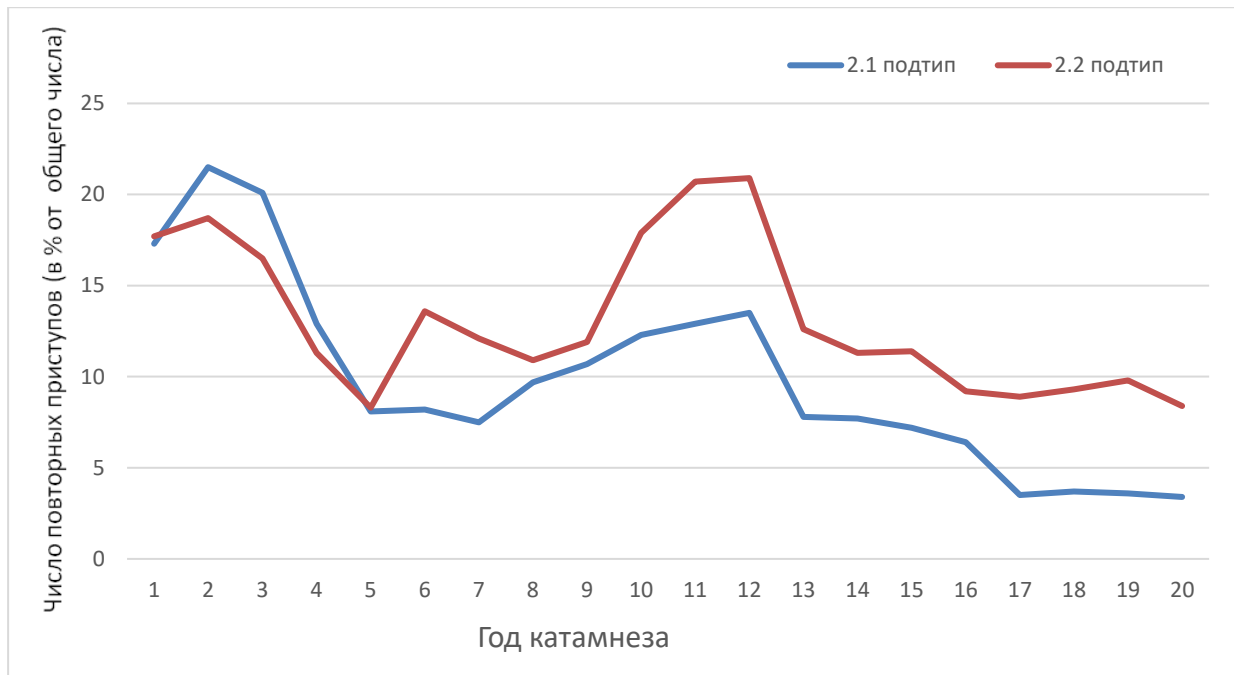


Рисунок 4.4 - Закономерности приступообразования у больных юношеской шизофренией

При анализе частоты приступообразования за период катамнестического наблюдения были выявлены как общие закономерности, так и определённые различия между выделенными подтипами состояний с преобладанием негативных расстройств ($p < 0,05$). Общим для обоих подтипов было интенсивное развитие повторных психотических эпизодов или серии приступов на протяжении первых трёх лет с момента манифестации с последующим спадом, а также статистически достоверное увеличение интенсивности приступообразования с 9-го по 12-ый год катамнеза. При этом, число повторных приступов при первом подтипе состояний в течение первых трёх лет было выше, чем при втором подтипе, после данного пика происходило снижение их количества, несмотря на очередной пик на 9-ом – 12-ом годах катамнестического наблюдения, интенсивность приступообразования здесь всё равно была ниже, чем при состояниях с доминированием псевдоорганической симптоматики. Вторым подтип состояний характеризовался наличием дополнительного пика приступообразования на 6-ом – 7-ом годах катамнестического наблюдения, частота приступообразования здесь в целом была выше, чем при состояниях с доминированием апато-абулических расстройств.

Таблица 4.12 - Варианты течения юношеской шизофрении

	Подтип состояния					
	2.1 подтип		2.2 подтип		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Всего	45	57,0	34	43,0	79	100
Вариант течения заболевания						
Одноприступное	8	17,8	5	14,7	13	16,5
С утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий	9	20,0	6	17,6	15	19,0
С сохранением тенденции к приступообразованию по типу «клише»	11	24,4	9	26,5	20	25,3
С приступообразно-прогредиентным течением	7	15,6	9	26,5	16	20,2
С переходом течения в непрерывное	10	22,2	5	14,7	15	19,0
						$\chi^2_{1-2}=1,914; df=4; p=0,752;$

Примечания - 2.1 подтип – состояния с доминированием апато-абулических расстройств; 2.2 подтип – состояния с доминированием псевдоорганической симптоматики. χ^2_{1-2} сравнение 2.1 и 2.2 подтипа состояний.

Анализ параметров течения заболевания на протяжении периода катамнестического наблюдения позволил выявить различия между первым и вторым подтипами состояний. Так, при первом подтипе суммарно более чем в трети случаев отмечалось одноприступное течение (17,8%), а также течение с утратой тенденции к приступообразованию (20,0%). В этих случаях происходило быстрое нарастание стойкой негативной симптоматики различной степени выраженности, которая впоследствии сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, при этом повторные психозы или возникали в редуцированном виде, утрачивали свою остроту и психопатологическое многообразие, или же не возникали вовсе. Несмотря на это, во многих случаях тенденция к приступообразованию сохранялась в течение многих лет, повторные психозы или не претерпевали существенного усложнения психопатологической картины (24,4%), или постепенно утяжелялись с присоединением расстройств более тяжёлых регистров – кататонических, элементов синдрома Кандинского-Клерамбо (15,6%). Также достаточно часто (22,2%) здесь происходил переход к

непрерывному течению заболевания, когда на фоне доминирующей негативной симптоматики происходило сохранение рудиментарных проявлений продуктивных психопатологических расстройств. При втором подтипе состояний одноприступное течение (14,7%), течение с утратой тенденции к приступообразованию (17,6%), а также с переходом к непрерывной форме (14,7%) отмечались несколько реже, здесь было выявлено отчётливое преобладание (суммарно более чем в половине случаев) течения с сохранением тенденции к приступообразованию, причём с равной частотой (26,5%) отмечалось как приступообразование по типу «клише», так и приступообразно-прогредиентное течение заболевания. Повторные психозы отличались достаточно высокой степенью остроты, бредовая фабула носила стойкий характер, зачастую персистировали идеи отравления, угрозы жизни, психотические приступы сопровождались частыми эпизодами психомоторного возбуждения.

4.2.3. Состояния с позитивными и негативными расстройствами (3 тип)

В данную группу вошли 83 больных, у которых на отдалённых этапах юношеской шизофрении имели место следующие подтипы состояний, характеризующихся наличием позитивных и негативных расстройств: 1-ый (3.1) подтип – состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики») (32 больных) и 2-ой (3.2) подтип – состояния с активной психотической симптоматикой (51 больной). Средний возраст больных на момент начала заболевания – $14,9 \pm 4,1$ лет. Средний возраст больных на момент манифестации шизофренического процесса – $18,9 \pm 2,4$ лет. Данные показатели являются наиболее низкими среди всех трёх выделенных типов состояний. При этом более поздним был возраст начала и манифестации заболевания у больных с 1-ым подтипом в сравнении со 2-ым подтипом состояний ($15,5 \pm 3,8$ и $19,4 \pm 2,1$; $14,3 \pm 4,4$ и $18,4 \pm 2,7$, соответственно).

В процессе анализа продолжительности и характера инициального этапа у лиц, состояние которых на этапе отдалённого катамнеза определялось наличием

позитивных и негативных расстройств, был установлен ряд различий между выделенными их подтипами (таблица 4.13).

Таблица 4.13 - Характеристики инициального этапа больных юношеской шизофренией

	Подтип состояния					
	3.1 подтип		3.2 подтип		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Всего	32	38,5	51	61,5	83	100
Продолжительность инициального этапа						
Отсутствие	5	15,6	5	9,8	10	12,0
До 2 лет	13	40,6	14	27,5	27	32,5
3-4 года	8	25,0	17	33,3	25	30,1
5 и более лет	6	18,8	15	29,4	21	25,4
$\chi^2_{1-2} = 2,939; df=3; p=0,402;$						
Разновидности инициального этапа						
Отсутствие	5	15,6	5	9,8	10	12,0
Неврозоподобный	8	25,0	15	29,4	23	27,7
Психопатоподобный	4	12,5	4	7,8	8	9,6
Аффективный	2	6,3	2	3,9	4	4,8
Паранойяльный	7	21,9	21	41,2	28	33,7
С негативными расстройствами	6	18,8	4	7,8	10	12,0
$\chi^2_{1-2} = 5,468; df=5; p=0,36;$						

Примечания - 3.1 подтип – состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»); 3.2 подтип – состояния с активной психотической симптоматикой. χ^2_{1-2} сравнение 3.1 и 3.2 подтипа состояний.

У большинства больных развитию первого приступа предшествовал инициальный этап, продолжительность которого более чем в половине случаев составляла менее двух или от 3-х до 4-х лет. В целом, у больных с первым подтипом состояний длительность инициального этапа была несколько короче, чем при втором, преобладали инициальные этапы длительностью до 2-х лет (40,6%). Второй подтип состояний с активной психотической симптоматикой характеризовался практически в двух третях случаев преобладанием затяжных инициальных этапов длительностью 3-4 (33,3%), а также 5 и более лет (29,4%).

При первом подтипе с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств наиболее часто были представлены неврозоподобный (25,0%), паранойяльный (21,9%), а также разновидность инициального этапа с преобладанием негативных расстройств 18,8%). Психопатоподобный (12,5%) и аффективный (6,3%) инициальные этапы здесь были представлены существенно

реже, как и случаи манифестации заболевания без предшествующего инициального этапа (15,6%). При втором подтипе (состояния с активной психотической симптоматикой) в подавляющем большинстве случаев отмечались паранойяльный (41,2%) и невротоподобный (29,4%) инициальные этапы, в то время как аффективный (3,9%), психопатоподобный (7,8%) и инициальный этап с негативными расстройствами (7,8%) были отмечены лишь в единичных случаях. Также в единичных случаях инициальный этап отсутствовал (9,8%).

В процессе исследования был проведён анализ особенностей манифестного эпизода в структуре различных подтипов состояний с позитивными и негативными расстройствами (таблица 4.14).

Таблица 4.14 - Характеристики манифестных психотических состояний

	Подтип состояния					
	3.1 подтип		3.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	32	38,5	51	61,5	83	100
Тип манифестного психоза						
Аффективно-бредовой	8	25,0	7	13,7	15	18,1
Галлюцинаторно-бредовой	8	25,0	10	19,6	18	21,7
Параноидный	11	34,4	24	47,1	35	42,2
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	5	15,6	10	19,4	15	18,1
$\chi^2_{1-2} = 2,569; df=3; p=0,463;$						
Продолжительность манифестного психоза						
Аффективно-бредовой	3,5±0,3		3,3±0,3		3,4±0,3	
Галлюцинаторно-бредовой	3,8±0,7		4,0±1,1		3,9±0,9	
Параноидный	5,2±1,0		6,2±1,4		5,7±1,2	
Кататоно-бредовой/кататоно-параноидный	4,2±0,5		5,0±0,3		4,6±0,4	

Примечания - 3.1 подтип – состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»); 3.2 подтип – состояния с активной психотической симптоматикой. χ^2_{1-2} сравнение 3.1 и 3.2 подтипа состояний.

Как показал анализ данных, для первого подтипа состояний были в сходных пропорциях представлены различные варианты манифестных приступов – как

аффективно-бредовые (25,0%) и галлюцинаторно-бредовые (25,0%), несколько чаще отмечались психозы с преобладанием параноидной симптоматики (34,4%). Кататоно-бредовые психозы отмечались несколько реже (15,6%). Второй подтип состояний характеризовался существенно большим накоплением параноидных манифестных приступов (47,1%), психопатологическое наполнение которых зачастую являлось основой для преобладавших впоследствии на протяжении всего периода катamnестического наблюдения расстройств.

Также более высоким здесь был удельных вес манифестных приступов кататоно-параноидной структуры (19,4%), в то время как аффективно-бредовые психозы (13,7%) встречались реже. При сравнении средней продолжительности манифестных психотических состояний было установлено, что статистически достоверно несколько более длительными при втором подтипе состояний в сравнении с первым были приступы параноидной и кататоно-параноидной структур, в то время как между другими типами психозов существенные различия зафиксированы не были.

Таблица 4.15 - Показатели длительности нелеченного психоза в изученной когорте пациентов

	Подтип состояния					
	3.1 подтип		3.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	32	38,5	51	61,5	83	100
Продолжительность нелеченного психоза (недель)	36,9±5,3		41,9±6,1		39,4±5,7	

Примечания - 3.1 подтип – состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»); 3.2 подтип – состояния с активной психотической симптоматикой. χ^2_{1-2} сравнение 3.1 и 3.2 подтипа состояний.

Анализ показателей длительности нелеченного психоза позволил установить более высокие значения данного параметра у пациентов, состояние которых определялось активной психотической симптоматикой (подтип 3.2), в сравнении с больными, у которых отмечалось изолированное существование негативных и продуктивных расстройств (подтип 3.1). Данные результаты связаны с

накоплением при втором подтипе состояний манифестных приступов параноидной и кататоно-параноидной структуры (таблица 4.14), развитие которых обычно начиналось исподволь, а имевшиеся в их картине расстройства препятствовали своевременному обращению за помощью к специалистам психиатрической службы.

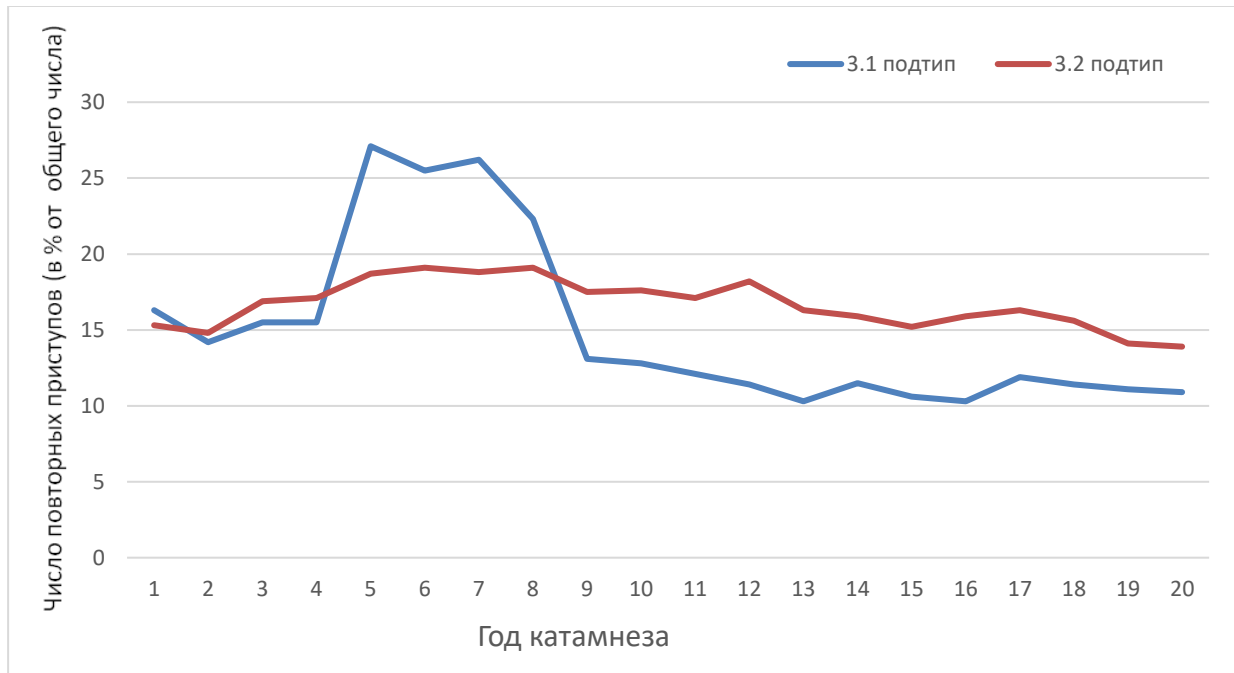


Рисунок 4.4 - Закономерности приступообразования у больных юношеской шизофренией

Изучение характера возникновения повторных психозов на протяжении всего периода катамнестического наблюдения позволило установить наличие существенных различий для первого и второго подтипа состояний.

У пациентов с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств (подтип 3.1) выраженный пик приступообразования отмечался с 5-го по 8-ой год с момента манифестации заболевания, в этот период частота развития психотических состояний достигала очень высоких цифр. По прошествии данного периода, происходило резкое снижение интенсивности приступообразования, которое впоследствии сохранялось на одном уровне в течение всего катамнеза. Для пациентов с активной психотической симптоматикой (подтип 3.2) картина была иной – на протяжении всего периода течения заболевания у них продолжался активный процесс приступообразования,

при этом, полной редукции продуктивной симптоматики в ремиссиях не происходило, повторные психотические эпизоды носили характер эскалаций состояний, по сути, отражая непрерывный характер течения процесса. В качестве момента окончания очередной эскалации в рамках исследования нами принимался период относительного послабления продуктивной психопатологической симптоматики.

Таблица 4.16 - Варианты течения юношеской шизофрении

	Подтип состояния					
	3.1 подтип		3.2 подтип		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Всего	32	38,5	51	61,5	83	100
Вариант течения заболевания						
Одноприступное	0	0,0	0	0,0	0	0,0
С утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий	4	12,5	0	0,0	4	4,8
С сохранением тенденции к приступообразованию по типу «клише»	7	21,9	6	11,8	13	15,7
С приступообразно-прогредиентным течением	16	50,0	15	29,4	31	37,3
С переходом течения в непрерывное	5	15,6	30	58,8	35	42,2
$\chi^2_{1-2} = 9,488$ при $p < 0,05$; $df = 4$; $p = 1,000$						

Примечания - 3.1 подтип – состояния с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств («осколков психотической симптоматики»); 3.2 подтип – состояния с активной психотикой. χ^2_{1-2} сравнение 3.1 и 3.2 подтипа состояний.

В процессе анализа параметров течения шизофренического процесса при различных подтипах состояний с актуальными позитивными и негативными расстройствами были установлены определённые различия. Так, для состояний с изолированным существованием негативных и продуктивных расстройств (подтип 3.1) наиболее характерным оказался вариант течения с сохранением тенденции к приступообразованию, где повторные приступы носили прогредиентный характер (50,0%) или возникали по типу «клише» (21,9%). При прогредиентном течении повторные психотические состояния сопровождались утяжелением и генерализацией продуктивной симптоматики, в ремиссиях

происходила её редукция до резидуального уровня, с сохранением рудиментарных галлюцинаторных и бредовых расстройств.

В случае приступов, развивавшихся по типу «клише», продуктивные психопатологические расстройства развивались по одинаковым механизмам, сохраняли свою структуру и содержание, изменяясь лишь в незначительных пределах. Течение с утратой тенденции к приступообразованию и формированием длительных ремиссий имело место в единичных случаях (12,5%), случаев одноприступного течения зафиксировано не было. Для состояний с активной психотической симптоматикой⁵ (подтип 3.2) наиболее характерным оказался вариант течения с переходом в непрерывное психотическое (58,8%), когда продуктивные психопатологические расстройства персистировали на протяжении всего заболевания, лишь в незначительной степени подвергаясь редукции на фоне психофармакотерапии или аутохтонных факторов. Несколько реже здесь отмечался вариант приступообразно-прогредиентного (29,4%) течения, в отдельных случаях отмечалось приступообразование по типу «клише» (11,8%). Наиболее прогностически благоприятных вариантов одноприступного течения и течения с утратой тенденции к приступообразованию в данной группе пациентов зафиксировано не было.

Таким образом, в процессе анализа было обнаружено, что характеристики динамических параметров течения шизофренического процесса и выраженность психопатологической симптоматики на различных этапах юношеской шизофрении в существенной степени варьируют. Установлена взаимосвязь между данными показателями и выделенными типологическими разновидностями состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении. Накопление наиболее благоприятных признаков зафиксировано для состояний 1-го типа, наиболее неблагоприятных – для состояний 3-го типа, состояния 2-го типа занимали промежуточное положение.

К факторам, указывающим на формирование состояний 1-го типа, относятся острое начало заболевания после короткого инициального этапа аффективной или

психопатоподобной структуры, аффективно-бредовая структура манифестного приступа, наименьшая средняя длительность нелеченного психоза, наибольшая частота приступообразования в течение первых 7-ми лет с последующим снижением его активности, наибольшее число одноприступного и регрессиентного вариантов течения заболевания. Для формирования состояний 2-го типа характерны инициальный этап средней продолжительности с преобладанием негативных расстройств, галлюцинаторно-бредовая структура манифестного приступа, более высокая средняя длительность нелеченного психоза, 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. В качестве предикторов развития состояний 3-го типа характерными оказались длительные инициальные этапы заболевания с доминированием паранойяльной симптоматики, манифестные параноидные психозы и приступы с участием кататонической симптоматики, наибольшие показатели длительности нелеченного психоза, 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.

Глава 5

Особенности психосоциальной адаптации больных и исходы юношеской шизофрении на отдалённых этапах

Помимо клинических характеристик заболевания на отдалённых этапах течения процесса, а также его динамических особенностей, особо актуальны вопросы адаптации к болезни, социального функционирования и качества жизни пациентов, длительно страдающих шизофренией (Гурович И.Я. с соавт., 2016 [40]; Шмуклер А.Б., 2020 [172]; Mucci A. et al., 2019 [449]; Lincoln S.H. et al., 2021 [411]).

В соответствии с имеющимися данными, около половины (47,5%) больных шизофренией юношеского возраста на этапе отдалённого катамнеза обнаруживают выраженную социальную дезадаптацию в большинстве сфер жизни (Каледа В.Г., 2015 [61]).

Многие исследователи подчёркивают, что на показатели социального функционирования доминирующее влияние оказывает в первую очередь характер и степень выраженности продуктивной и негативной психопатологической симптоматики, а также особенности течения заболевания (Kwapil T.R. et al., 2013 [397]; Lahera G. et al., 2015 [398]; Kim H.K. et al., 2019 [372]).

Однако, в соответствии с принятой в настоящее время биопсихосоциальной концепцией шизофрении, социальное восстановление таких больных не определяется только клиническими и клиничко-патогенетическими особенностями заболевания (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [78]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Poloni N. et al., 2018 [480]; F.Mauz (1930) [427] считал, что диагноз указывает только на возможность того или иного исхода, а конкретная реализация этой возможности обуславливается личностными особенностями пациента. На роль личностного фактора указывал и Д.Е. Мелехов (1963) [100], а также многие другие исследователи (Маричева М.А., 2012 [99]; Rossi A. et al., 2017 [497]; Francesconi M. et al., 2017 [287]; Bang M. et al., 2019 [202]).

В работах последних лет авторами активно обсуждается «адаптационная» концепция в психиатрии, в рамках которой разрабатывается понятие об адаптационно-компенсаторных механизмах, решающим образом влияющих на течение заболевания (Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Picco L. et al., 2016 [477]).

Подход ряда исследователей предполагает использование деления на качественные и количественные характеристики для оценки психосоциальной адаптации психически больных (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [78]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Henriksen M.G. et al., 2016 [331]) (рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 - Характеристики адаптации больных юношеской шизофренией

При этом качественные характеристики выражаются в типе адаптивного поведения, отражающем основные механизмы реагирования личности на болезненный процесс, её функционирование в условиях, изменённых болезнью (Петрова Н.Н. с соавт., 2007 [126]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]). В основе адаптивного поведения, по мнению исследователей, лежат компенсаторные интрапсихические процессы, позволяющие индивидуумам приспособительно реагировать на изменения среды и собственного состояния. Одним из значимых

компонентов адаптивного поведения является уровень комплаенса (compliance – выполнение, соблюдение).

Количественная характеристика психосоциальной адаптации психически больных - это уровень функционирования индивидуума в социуме с точки зрения общепринятых норм. Она состоит из объективного параметра - уровня социального функционирования, достигнутого индивидуумом в условиях искажённого болезнью взаимодействия с внешней средой, а также субъективного параметра – показателей качества жизни пациента (Su C.T. et al., 2014 [537]; Flückiger R. et al., 2016 [286]; Ang M.S. et al., 2019 [195]).

Типологические разновидности приспособительного поведения выделялись рядом авторов (Воловик В.М. с соавт., 1984 [21]; Богомолов А.М., 2008 [10]; Коцюбинский А.П., 2013 [81]) преимущественно в рамках разработки параметров многомерного функционального диагноза. Вместе с тем, данная концепция зачастую приводит к необходимости анализа большого числа различных феноменов, что на практике представляет достаточно большую сложность.

Необходимо отметить, что «прицельных» исследований, направленных на изучение именно больных шизофренией, манифестирующей в юношеском возрасте, практически не проводилось. Имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о перспективности подобного подхода (Скороходова Т.Ф. с соавт., 1998 [143]).

Важно учитывать, что само понятие «адаптивного поведения» находится на стыке психологии и психиатрии. В последние годы в психологических исследованиях активно разрабатывается понятие «личностный адаптационный потенциал» (Посохова С.Т. с соавт., 2008 [131]; Богомолов А.М., 2008 [10]; Куликова О.С., 2014 [86]). Указанная концепция предполагает наличие стержневого «Я» личности, через призму которого происходит согласование всех психических функций, управление ими, формирование посылов для ответного реагирования. Данное «Я» представляет собой собственно индивидуальность человека, ядро его личности на протяжении всей жизни (Овчинников Б.В. с

соавт., 2009 [119]). Эта структура, даже будучи в той или иной степени искажена болезненным процессом, тем не менее, определённым, свойственным конкретному индивидууму, образом, задаёт особенности реагирования и, как следствие, адаптационный ресурс за счёт формирования личностно-компенсаторных образований, которые носят «сквозной» характер, «красной нитью» прослеживаясь на всех этапах течения заболевания и в определённой степени влияя на характер данного течения.

При обсуждении механизмов реализации личностного адаптационного потенциала широко применяется такое популярное понятие, как «копинг» (психологические стратегии совладания). В рамках диагностики копинга используются психологические методики.

В то же время, понятие «адаптивное поведение» является более обширным, включает в себя все интрапсихические механизмы, в том числе и «копинг»; кроме того, в процессе его верификации используются клинические методики.

Важным компонентом адаптивного поведения является уровень комплайенса, отражающий приверженность больного регулярному приёму поддерживающего лечения, установлению взаимодействия с лечащим врачом. Уровень комплайенса прямо влияет на частоту развития обострений состояния, которая, в свою очередь, неразрывно связана с успешностью функционирования индивидуума в социуме.

Существующие на сегодняшний день классификации адаптивного поведения (Амбрумова А.Г., 1981 [4]; Логвинович Г.В., 1990 [95]; Семке А.В., 1995 [94]; Гурович И.Я. с соавт., 2008 [38]; Коцюбинский А.П. с соавт., 2013 [81]; Морозова М.А. с соавт., 2015 [110]) являются во многом универсальными и предполагают его оценку при различных разновидностях психической патологии, без чёткой связи с их синдромальной и нозологической принадлежностью. Подобная универсальность, с одной стороны, является весьма удобной, но с другой – не всегда позволяет в полной мере оценить все нюансы

приспособительного поведения. В наибольшей степени это касается шизофрении, являющейся тяжёлым хроническим заболеванием, чьё альтернирующее влияние на стержневое «Я» личности колеблется в широких пределах, но, как правило, бывает достаточно выраженным.

Необходимо отметить, что понятие «адаптивное поведение» не является синонимичным и представлению о дефицитарных расстройствах, поскольку включает в себя не только описание процессов личностного снижения и искажения, возникших в результате нарастания негативной симптоматики, но, в первую очередь описывает компенсаторные механизмы личностного реагирования, преодоления нарушений, привнесённых болезнью, в том числе и посредством использования в целях адаптации личности развившихся изменений дефицитарного профиля.

В целях верификации особенностей приспособительного поведения при шизофрении нами была сформулирована их отдельная типология. В результате анализа и с учётом методологии подхода различных авторов (Воловик В.М. с соавт., 1984 [21]; Коцюбинский А.П. с соавт., 2013 [81]; Lysaker Р.Н. et al., 2014 [415]), а также на основании оценки катамнестических сведений изучаемой когорты пациентов за весь период течения заболевания, в качестве основных по принципу качественного реагирования нами были выделены три варианта адаптивного поведения: консолидационный, диссоциативный и диссолюционный.

Консолидационный вариант адаптивного поведения (109 чел. – 34,1% случаев) характеризовался сохранностью основных социальных стремлений и установок. Пациенты, несмотря на перенесённые болезненные состояния, 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. Больные старались не фиксироваться на осознании собственной изменённости, воспритии себя как «пациента», понимали необходимость «превосходства над болезнью». Зачастую имело место чрезмерно формальное,

ригидное усвоение существующих норм и правил, восприятие «формы, но не содержания». Даже в случаях вынужденного сужения круга деятельности, вызванного последствиями заболевания, полной коммуникативной изоляции не происходило, социальные установки сохраняли адекватный характер. Поведенческие установки приобретали черты ригидности, утрированности, носили чрезмерно интенсивный, гротескный и искусственный характер, сочетавшийся с некоторой эмоциональной нивелировкой. 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. Пациенты осознавали необходимость приёма поддерживающего лечения, занимали активную роль в терапевтическом процессе, что позволяло уменьшить количество обострений.

Диссолюционный вариант адаптивного поведения (128 чел. – 40,0 % случаев) характеризовался ослаблением социальных установок, стойким снижением мотивационной активности. Снижался интерес к межперсональным коммуникациям, уменьшалась их глубина и содержание. 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 во избежание возникновения необходимости разрешения возникающих в процессе жизнедеятельности психологических конфликтов. Внешне данные явления приобретали характер социальной отгороженности. Происходило «принятие» болезни, однако, в большинстве случаев сохранялось понимание необходимости приёма поддерживающего лечения. Отношение к нему носило пассивный характер, пациенты фактически подчинялись авторитету врача, что в целом укладывалось в имевшую место картину социальной ведомости, зависимости от окружающих, конформности. Больным с подобным вариантом

адаптивного поведения свойственны «уход в болезнь» (Незнанов Н.Г. и соавт., 2020 [116]). Для данного варианта адаптивного поведения часто был свойственен госпитализм.

Диссоциативный вариант адаптивного поведения (83 чел. – 25,9% случаев) 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. Происходило сужение круга контактов, на фоне гипертрофии эгоистических черт общение с окружающими носило поверхностный характер при фактическом безразличии к их нуждам. У пациентов отсутствовало критическое осознание своей болезненной изменённости. Им было присуще, с одной стороны, стремление к активной деятельности, зачастую на фоне нарушенной болезнью социализации, с другой – ведомость, в том числе в рамках социально неодобряемого поведения. При этом, деятельность могла приобретать иррациональный, не соответствующий требованиям социума характер. В ряде случаев, помимо механизмов психологической адаптации, могли присоединяться компенсаторные механизмы органического уровня. Приверженность лечению у таких пациентов в основном носила парциальный характер, когда приём препаратов осуществлялся формально, или же имели место многочисленные его нарушения вплоть до явлений нонкомпайенса, служивших причиной частых обострений болезненной симптоматики.

Соотношение выделенных вариантов адаптивного поведения с типами состояний на этапе отдалённого катамнеза представлено в таблице 5.1.

Различия типов адаптивного поведения с высоким уровнем статистической достоверности определяются при сравнении пациентов с 1-ым и 2-ым, 1-ым и 3-им типами состояний на этапах отдаленного катамнеза ($p < 0,001$), и на уровне статистической тенденции - при сравнении пациентов со 2-ым и 3-им типами.

Как следует из таблицы 5.1, для пациентов с 1-ым типом состояний на этапе отдалённого катамнеза наиболее характерным (57,0%) являлся консолидационный

вариант адаптивного поведения, в четверти случаев отмечался диссолюционный (25,9 %) и наиболее редко во всей изученной когорте больных – диссоциативный вариант адаптивного поведения (17,1%).

Таблица 5.1 - Соотношение типа адаптивного поведения и состояний на момент катамнеза

	Тип состояния							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	158	49,4	79	24,7	83	25,9	320	100
Вариант адаптивного поведения								
Консолидационный	90	57,0	11	13,9	8	9,6	109	34,1
Диссолюционный	41	25,9	47	59,5	40	48,2	128	40,0
Диссоциативный	27	17,1	21	26,6	35	42,2	83	25,9
$\chi^2_{1-2} = 41,195; df=2; p=1,13402E-09; \chi^2_{1-3} = 51,283; df=2; p=7,31203E-12; \chi^2_{2-3} = 4,441; df=2; p=0,109$								

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами. χ^2_{1-2} сравнение 1 и 2 типа состояний; χ^2_{1-3} - 1 и 3 типа; χ^2_{2-3} - 2 и 3 типа.

Таким образом, у данных пациентов чаще, чем при других типах состояний 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 (26,6%) варианты адаптивного поведения, консолидационный вариант был представлен в единичных случаях (13,9%). В целом, данная картина коррелировала с накоплением дефензивных черт, явлений аутизации и редукции энергетического потенциала, присущих для больных с данным типом состояний.

Наконец, для состояний с актуальной позитивной и негативной симптоматикой характерным было увеличение числа случаев наименее прогностически благоприятного диссоциативного варианта приспособительного поведения (42,2%). Зачастую это было связано с прямым или косвенным влиянием резидуальных психопатологических расстройств, дефицитарной симптоматики и расстройств когнитивной сферы, когда они в большей или меньшей степени определяли особенности поведения пациентов.

Уровень комплаенса отражает степень согласия и следования пациентом лечебным назначениям, предписанным врачом. В зарубежной литературе часто употребляется термин «adherence» (приверженность, соблюдение), подчёркивающий активную партнёрскую роль пациента в лечебном процессе (Bitter I. et al., 2015 [209]; Phan S.V., 2016 [476]; Gray R. et al., 2018 [310]). Аналогичным образом в русскоязычных работах нередко используется термин «приверженность» (Морозов П.В., 2010 [109]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]).

Приверженность пациента лечению в существенной степени зависит от применяющихся психофармакотерапевтических, а также психотерапевтических тактик и подходов. Поскольку облегчение болезненной симптоматики не всегда в полной мере может гарантировать хороший социальный исход (Бурыгина Л.А., 2013 [13]; Коцюбинский А.П., 2015 [80]), пациентам помимо медикаментозной помощи также необходимо создавать максимально благоприятные возможности для восстановления и развития жизненных навыков, повышения уровня социальной адаптации и интеграции в окружающее их общество. Подобный комплексный биопсихосоциальный подход позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов, достичь высокого уровня психологической адаптации и сохранения социальных ролей.

Сформулированное положение о наличии клинически очерченных типов состояний на момент отдалённого катамнеза, дифференцированных в зависимости от соотношения в их структуре продуктивных и негативных расстройств, а также признаков личностной динамики, приобретает особую актуальность с позиций интегративной оценки в отношении приверженности пациентов психофармакологическим и психотерапевтическим интервенциям. Как уже говорилось ранее, уровень комплайенса в значительной степени зависит от эффективности и переносимости лекарственных средств, а также применяющихся психосоциальных подходов. В связи с этим был проведён анализ использовавшегося арсенала терапевтических средств.

Как свидетельствуют полученные данные, при состояниях 1-го типа с преобладанием личностной динамики более половины пациентов (61,4%) на момент проведения исследования не принимали поддерживающую терапию. Частота назначения нейролептиков различных классов представлена на рисунке 5.2.



Рисунок 5.2 - Спектр антипсихотиков, назначавшихся пациентам с состояниями 1-го типа

С учётом высокого уровня социально-трудового функционирования данных пациентов, меньшей, чем в других группах, степени выраженности негативных расстройств, а также более низкого числа рецидивов заболевания, критического отношения к имеющимся расстройствам, при проведении поддерживающей терапии препаратами «первого выбора» здесь являлись атипичные антипсихотики (более 20% случаев).

Для данных пациентов затрудняющими социальную адаптацию проявлениями являются нарушенные навыки социального поведения, - либо в широком социальном контексте, в ситуациях взаимодействия с посторонними людьми, либо, напротив, при взаимодействии с близкими. Подобные проявления требуют формирования (или воссоздания) таких образцов поведения, которые будут улучшать адаптивные ресурсы больного, окажут позитивное влияние на его дальнейшую жизнь, что достигается при использовании технологии когнитивно-бихевиоральной терапии, с применением различных тренингов социальных навыков и умений, методов обучения и научения. Групповая форма работы с

поддерживающей средой дает дополнительные эффекты в виде снижения уровня нервно-психической напряженности пациента, повышения психической активности, эмоциональной компетентности, развития на этой основе способности к регуляции своего поведения и эмоционального состояния. Еще одним значимым аспектом является повышение комплаентности пациентов к психофармакотерапии. В связи с этим, важной составной частью психосоциальной реабилитации являются психообразовательные программы в виде индивидуальных сессий, позволяющие пациентам выработать более осознанную, активную позицию в отношении своего заболевания, преодолеть его симптомы и последствия, сформировать ответственную позицию в лечении.

При состояниях 2-го типа с преобладанием негативных расстройств около четверти пациентов (27,8%) на момент проведения исследования не принимали поддерживающую терапию. Частота назначения нейролептиков различных классов представлена на рисунке 5.3.



Рисунок 5.3 - Спектр антипсихотиков, назначавшихся пациентам с состояниями 2-го типа

Необходимо отметить, что, в связи с высокой степенью выраженности негативной симптоматики, а также необходимостью длительного стабильного многолетнего приёма поддерживающей терапии на фоне не всегда достаточного уровня комплаенса, наиболее часто на этапе длительной поддерживающей терапии здесь производилось назначение типичных и атипичных нейролептиков в форме инъекционных пролонгов.

Исходя из преобладающих у таких больных нарушений, ведущей целью психосоциальной реабилитации здесь является постепенное выполнение деятельности, способствующей повышению уровня активности, развивающей способность к концентрации и переключению внимания, к обработке информации, с постепенным общим улучшением (в разной степени, в зависимости от нейробиологических факторов и динамики заболевания) когнитивных процессов (внимания, памяти, мыслительных операций, исполнительских функций). Оптимальным вариантом является когнитивная ремедиация («Cognitive remediation»), разработанная и апробированная зарубежными авторами (Wykes T. et al., 1999, 2003 [582, 581]). Основной задачей когнитивной ремедиации является нивелирование (или минимизация) влияния когнитивных нарушений на повседневное функционирование пациентов и создание компенсаторных стратегий выполнения повседневной или трудовой деятельности с опорой на сохранные когнитивные функции, занятия также предполагают групповой формат.

Для состояний 3-го типа с позитивными и негативными расстройствами в качестве одной из наиболее частых терапевтических стратегий выступало назначение различных наименований традиционных нейролептиков.

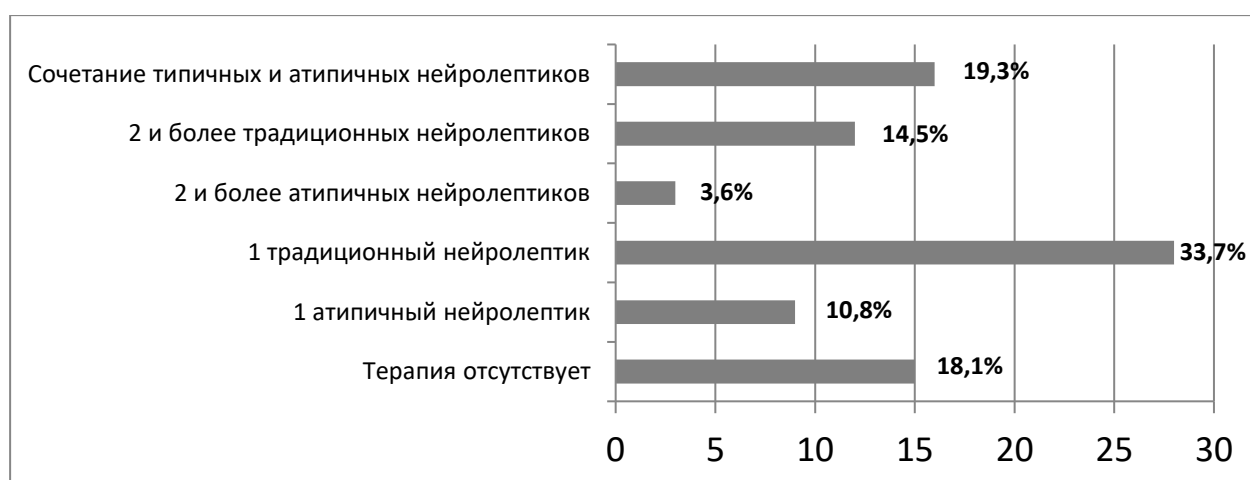


Рисунок 5.4 - Спектр антипсихотиков, назначавшихся пациентам с состояниями 3-го типа

В связи с широкой представленностью в данной группе продуктивной психопатологической симптоматики различной синдромальной структуры, в

процессе проведения терапии ведущая роль отводилась психофармакологическому воздействию на нейробиологические причины развития психотического состояния. Терапевтический эффект нейролептиков в каждом конкретном случае подбирался в зависимости от особенностей психопатологической картины состояния, её динамики и индивидуальной восприимчивости.

Резидуальная симптоматика параноидного и паранойяльного круга, значительное снижение уровня психического функционирования, выраженные негативные расстройства исключают применение сложных видов тренингов или многокомпонентных реабилитационных программ для таких пациентов. Оптимальной формой работы является тренинг бытовых навыков в групповой форме, позволяющей им взаимодействовать с другими людьми в предсказуемой среде в контексте совместной деятельности, выполняемой под руководством тренера, и в то же время демонстрировать свои навыки. Помимо этого, улучшение выполнения пациентами бытовых действий способствует повышению уровня функционирования в повседневной жизни, создает основу для участия больного в жизни семьи, а для лиц из их семейного окружения – участия в реабилитации. В контексте подобной работы формирование и повышение комплаентности пациента, не достигаемое прямым путем, обеспечивается через работу с членами семьи, мотивирует их на содействие аккуратному и длительному приему больным психофармакотерапии.

Оценка реальных показателей приверженности терапии осложняется тем, что, с одной стороны, пациенты зачастую имеют тенденцию к завышению её уровня, а с другой – и врачи, не привлекая дополнительных методов оценки и опираясь лишь на свои представления, существенно завышают показатели комплаентности (Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]).

В настоящем исследовании приверженность пациентов лечению была оценена с помощью Шкалы оценки соблюдения режима терапии MARS (Medication Adherence Rating Scale, Thompson et al., 2000 [546]). Данная шкала

состоит из 10 вопросов о предшествующем опыте приема терапии и субъективном отношении пациента к нему, далее с помощью специального ключа для оценки ответов подсчитывается общий балл. На основании полученного общего балла дается оценка: либо больной соблюдает предписанную терапию (высокий уровень медикаментозного комплаенса), либо соблюдает её частично (средний уровень медикаментозного комплаенса), либо полностью не соблюдает (низкий уровень медикаментозного комплаенса или его отсутствие). Оценка проводилась для пациентов, которым на момент проведения исследования назначалась психофармакотерпия (1 тип - 61 чел., 2 тип – 57 чел., 3 тип - 68 чел.).

Таблица 5.2 - Показатели приверженности терапии

	Тип состояния на этапе отдалённого катамнеза							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	61	32,8	57	30,6	68	36,6	186	100
Уровни исхода								
Высокий уровень комплаенса	28	45,9	21	36,8	27	39,7	76	40,9
Средний уровень комплаенса	26	42,6	20	35,1	14	20,6	60	32,2
Низкий уровень комплаенса / отсутствие	7	11,5	16	28,1	27	39,7	50	26,9
$\chi^2_{1-2}=5,175; df=2; p=0,076; \chi^2_{1-3}=15,047; df=2; p=0,0005; \chi^2_{2-3}=3,683; df=2; p=0,159$								

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами. χ^2_{1-2} сравнение 1 и 2 типа состояний; χ^2_{1-3} - 1 и 3 типа; χ^2_{2-3} - 2 и 3 типа.

Наиболее высокий уровень приверженности терапии был зафиксирован у пациентов с 1-ым типом состояний (высокий уровень комплаенса – 45,9%, средний уровень комплаенса – 42,6%). Необходимо отметить, что высокие показатели среднего уровня комплаенса связаны с тем, что для данного типа состояний в среднем был характерен наиболее высокий уровень социального функционирования и наименьшая степень выраженности болезненной симптоматики тяжёлых регистров, в связи с чем пациенты не всегда в полной мере понимали необходимость аккуратного и постоянного приёма поддерживающей терапии, зачастую нарушали режим лечения, тем не менее не

отказываясь от него полностью. 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. Таким образом, приверженность терапии прямо коррелировала с психическим статусом больных – они или относились к своему состоянию с частичной критикой, сформированной за многие годы болезни и были склонны аккуратно принимать терапию в строгом соответствии с врачебными предписаниями, или, напротив, относились к собственным болезненным переживаниям без критики и нарушали приём лекарственных средств, не считая его необходимым.

Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований (Hofer A. et al., 2002 [334]; Ritsner M. Et al., 2003 [491]; Rocca P., 2008 [492]), 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 больного к выполнению режима лекарственных назначений.

Как уже было сказано выше, количественная характеристика психосоциальной адаптации включает в себя объективные и субъективные параметры, при этом к объективным параметрам относятся характеристики уровня социальной адаптации, отражающие соответствие характера функционирования индивидуума в различных сферах жизни существующим в обществе нормам социальной приемлемости. Уровень социального функционирования позволяет судить об успешности применяющихся терапевтических интервенций, решать вопросы, касающиеся его трудовой деятельности и вовлечения в различные социальные процессы.

Таблица 5.3 - Показатели социального функционирования изученных пациентов

Области социального функционирования	Параметры социального функционирования	Тип состояния						Всего		Статистика	
		1 тип		2 тип		3 тип					
		N	%	N	%	N	%	N	%	χ^2	P
<i>Образовательный уровень</i>	Высшее и незаконченное высшее	55	34,8%	16	20,3%	15	18,1%	86	26,9 %	9,175	0.01
	Средне-специальное	71	44,9%	28	35,4%	31	37,3%	130	40,6 %		
	Среднее и незаконченное среднее	32	20,3%	35	44,3%	37	44,6%	104	32,5 %		
<i>Трудовая деятельность</i>	Работа по специальности	40	25,3%	8	10,1%	6	7,2%	54	16,9 %	144,475	0.0000
	Низкоквалифицированный труд	39	24,7%	11	13,9%	8	9,6%	58	18,1 %		
	Не работали	79	50%	60	76,0%	69	83,2%	208	65,0 %		
<i>Семейное положение</i>	В браке	51	32,3%	12	15,2%	8	9,6%	71	22,2 %	65,706	0.0000
	Разведены	44	27,8%	18	22,8%	12	14,5%	74	23,1 %		
	Не вступали в брак	63	39,9%	49	62,0%	63	75,9%	175	54,7 %		
<i>Наличие инвалидности по психическому заболеванию</i>	Есть	71	44,9%	61	77,2%	71	85,5%	203	63,4 %	23,112	0.0000
	Нет	87	55,1%	18	22,8%	12	14,5%	117	36,6 %		
<i>Средний балл по шкале PSP</i>		70,7±4,2		56,2±4,2		48,2±6,2		58,4±11,4			

Оценка социального функционирования требует комплексных подходов, так как может существенно варьировать в различных сферах жизнедеятельности – так, успешный на профессиональном поприще пациент может быть не способен к созданию семьи и т.д. Таким образом, для фиксации параметров социального функционирования традиционно анализировались различные его стороны, такие как профессиональное функционирование, межличностные отношения, семейное положение, а также использовались формализованные оценочные шкалы.

При оценке уровня социального функционирования в рамках выделенных типов состояний на этапе отдалённого катамнеза было выявлено наличие статистически значимых отличий по таким показателям, как уровень образования, трудовая деятельность, семейное положение, наличие группы инвалидности ($p \leq 0,01$).

Показатели социального функционирования при 1-ом типе состояний были наиболее высокими, многие пациенты обнаруживали достаточно выраженные адаптационные возможности, были способны к завершению образования, получению специальности, профессиональному продвижению, имели незаконченное высшее и высшее образование. Зачастую их трудовая занятость была достаточно продуктивной, соответствовала полученному уровню образования или была связана с работой, не требующей специальной квалификации. Несмотря на это, около половины пациентов не работали. Показатели семейного статуса при данном типе также были наиболее высокими: треть индивидуумов состояли в браке, менее половины никогда не вступали в брак. Более половины пациентов на момент проведения исследования не имели группы инвалидности по психическому заболеванию.

Параметры социального функционирования при втором типе состояний были существенно ниже, чем при первом, что нашло своё отражение в показателях уровня образования и трудовой деятельности. Большинство больных здесь имели среднее специальное и среднее образование, при этом на момент проведения обследования не были трудоустроены или занимались низкоквалифицированным трудом, большая часть из них имела различные группы

инвалидности. Также обращают на себя внимание данные семейного статуса, свыше 80% таких больных не состояли в браке, что было связано с низкой брачной активностью больных, круг их общения в целом был крайне узок.

Показатели социального функционирования при третьем типе состояний были самыми низкими. Несмотря на то, что половина пациентов имели высшее или среднее специальное образование, большая часть из них не были трудоустроены, лишь несколько человек работали, занимаясь преимущественно низкоквалифицированным трудом. Инвалидность различных групп была установлена у большинства больных. Подавляющее большинство таких больных не состояли в браке, так как тяжесть имеющихся психопатологических расстройств препятствовала семейной адаптации, заставляя пациентов существовать в той нише, где их принимали, то есть в одиночестве или с родственниками.

Таким образом, уровень социального функционирования больных обнаружил отчётливые корреляции с типом состояния на отдалённых этапах юношеской шизофрении.

В целях максимальной объективизации полученных сведений, был проведён анализ состояния всех изученных пациентов с помощью формализованной оценочной шкалы PSP (рисунок 5.5).

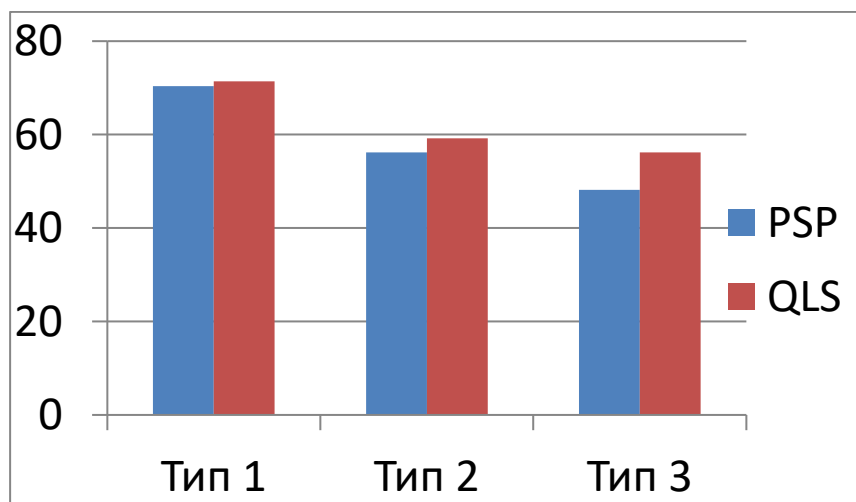


Рисунок 5.5 - Показатели социального функционирования по шкале PSP

При анализе социального функционирования с помощью шкалы PSP у

больных с 1-ым типом состояний отмечались наиболее высокие показатели – $70,7 \pm 4,2$ баллов (рисунок 5.5), причём после проведённого дисперсионного анализа различий статистически значимо лучшие показатели социального функционирования были зафиксированы во всех четырёх основных областях ($p \leq 0,01$).

Показатели социально полезной деятельности здесь были лучшими во всей выборке (рисунок 5.6).

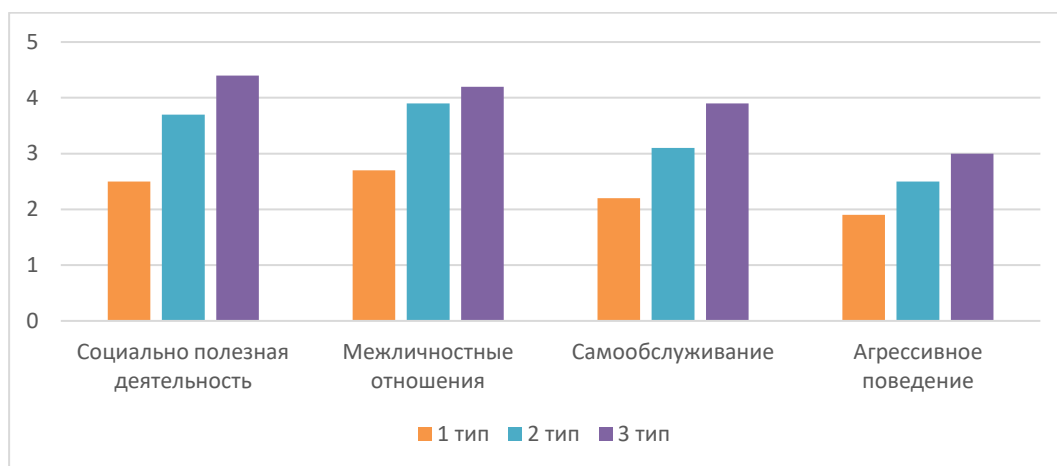


Рисунок 5.6 - Показатели уровня социального функционирования по шкале PSP

Анализ кластера социальных отношений позволил выявить, что данные пациенты в сравнении с другими больными изученной когорты чаще общаются с друзьями и знакомыми, бывают на прогулках, посещают различные мероприятия.

Оценка уровня самообслуживания, а также беспокоящего и агрессивного поведения обнаружила, что большинство больных были способны функционировать без профессиональной или социальной помощи, поведение их также укладывалось в рамки принятых социальных норм.

Признаков беспокоящего и агрессивного поведения у данных пациентов практически не отмечалось.

Показатели по шкале PSP при 2-ом типе - $56,2 \pm 4,2$ баллов, что существенно ниже, чем при первом типе состояний ($p \leq 0,05$).

Проведённый по опроснику PSP анализ (рисунок 5.6) позволил выявить, что данные пациенты имеют более низкие показатели социального функционирования во всех четырёх основных областях, чем больные с первым типом состояний ($p \leq 0,01$).

Так, при оценке кластера социально полезной деятельности было установлено, что эти больные существенно хуже справляются с трудовыми обязанностями.

Анализ кластера социальных отношений позволил выявить, что они имеют ограниченный круг общения, при этом отношения с родственниками часто носили неустойчивый или конфликтный характер. Даже в тех случаях, когда уровень социального функционирования был формально высоким, сам характер взаимоотношений претерпевал качественные изменения, на первый план выступали черты формальности, ригидности, отсутствие живого эмоционального отклика в процессе коммуникации.

При оценке уровня самообслуживания выяснилось, что многие пациенты нуждались в оказании социальной помощи, будучи неспособными самостоятельно поддерживать приемлемый уровень социального функционирования.

Поведение пациентов не всегда укладывалось в рамки принятых социальных норм, в качестве декомпенсирующих образований выступали преимущественно проявления психопатоподобного поведения. В то же время, ряд больных данной группы обнаруживали признаки социально-приемлемого поведения даже при неполной клинической компенсации.

При 3-ем типе состояний по шкале PSP отмечались наиболее низкие показатели ($p \leq 0,01$), средний балл составлял $48,2 \pm 6,2$ (рисунок 5.5).

Проведённый по опроснику PSP анализ обнаружил (рисунок 5.6), что пациенты данной группы имели самые низкие во всей обследованной когорте показатели социального функционирования во всех четырёх основных кластерах ($p \leq 0,05$).

Такие пациенты лишь в немногих случаях были способны к продуктивной трудовой деятельности.

При анализе кластера социальных отношений выяснилось, что низкий уровень социальных контактов прослеживался у большинства больных, круг общения у них был крайне узок и в большинстве случаев ограничивался лишь ближайшим окружением, в основном общение происходило с членами семьи по инициативе последних, что было связано с нарастающими негативными изменениями личности. В браке состояли лишь немногие, остальные проживали с родителями или в одиночестве.

Многие пациенты нуждались в оказании помощи либо со стороны родственников, либо со стороны специализированных организаций, поскольку не были способны без постороннего содействия в должной мере себя обслуживать и поддерживать приемлемый уровень социального функционирования.

В ряде случаев поведение пациентов не укладывалось в рамки принятых социальных норм, наиболее часто это происходило в силу декомпенсирующего влияния имеющейся резидуальной галлюцинаторной и бредовой симптоматики, а также выраженных эмоционально-волевых изменений личности.

Помимо объективных, количественная характеристика психосоциальной адаптации включает в себя и субъективные параметры – в частности, показатели качества жизни пациентов. В отличие от объективных показателей, субъективные отражают собственную удовлетворённость индивидуума различными сферами жизни через призму имеющихся у него желаний и предпочтений. Необходимо отметить, что субъективное восприятие качества жизни может отличаться от объективных параметров, фиксируемых врачом-психиатром. Данная ситуация связана с тем, что с позиций внешней оценки те или иные обстоятельства жизни и функционирования больного могут быть восприняты как неудовлетворительные, более того, врачом могут предприниматься действия, направленные на разрешение данной ситуации; при этом, сам пациент может быть полностью удовлетворён существующей картиной собственного повседневного

функционирования, а попытки изменить его способны повлечь за собой ухудшение субъективно воспринимаемого им качества жизни.

При этом, исследование качества жизни больных в психиатрии имеет свою специфику, связанную с наличием определенных трудностей использования именно субъективных измерителей. Данные сложности обусловлены низкой достоверностью получаемых данных о качестве жизни больных с дефектами когнитивных функций, пациентов со сниженной эмоциональной реактивностью или апатией; а также получением искаженных результатов измерений в результате нарушения критических функций многих пациентов. Использование неформализованной субъективной информации в «чистом» виде показало свою неэффективность (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [79]). Таким образом, оценка параметров качества жизни возможна только с использованием максимально объективизированного формализованного инструментария, через призму которого происходит анализ субъективных мнений и высказываний пациентов.

В настоящее время существует большое количество методик, которые могут использоваться для оценки качества жизни. Все они, при этом, имеют свои преимущества и недостатки в зависимости от применяющегося методологического аппарата. В связи с этим, для оценки качества жизни изученной когорты пациентов нами была использована шкала QLS, являющаяся надёжным инструментом, широко используемым в науке и клинике. Результаты анализа отражены на рисунке 5.7.

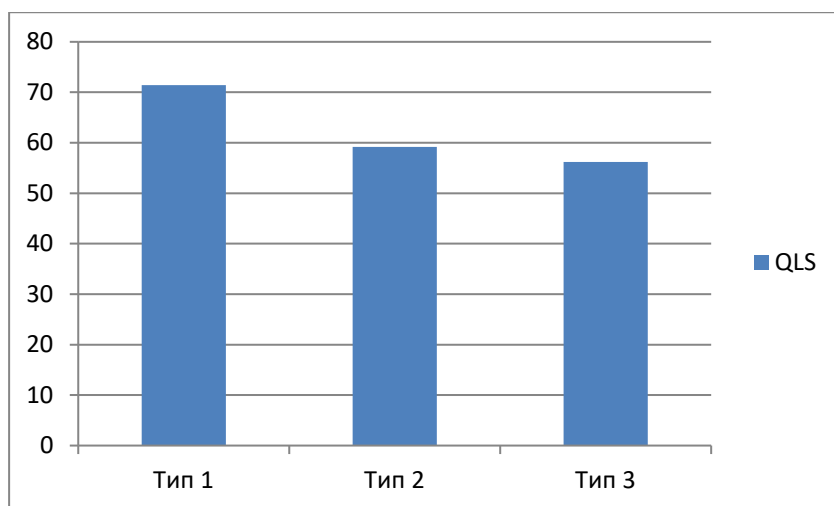


Рисунок 5.7 - Показатели качества жизни по шкале QLS

При оценке качества жизни пациентов с 1-ым типом состояний с помощью шкалы QLS показатели были максимальными во всей изученной когорте, средний балл здесь составил $71,4 \pm 12,3$.

Кластерный анализ показателей шкалы QLS выявил, что пациенты данной группы субъективно достоверно высоко оценивают свое положение по кластеру межличностных отношений – удовлетворены своим положением в семье, характером общения с ближайшим окружением, отмечают хорошие показатели по кластеру выполнения производственной деятельности, а также по кластеру других симптомов, отражающих субъективную удовлетворённость качеством жизни.

Таким образом, в группе пациентов, состояние которых характеризовалось преобладанием личностной динамики, 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 ($p \leq 0,05$).

У больных со 2-ым типом состояний средний балл по шкале QLS, характеризующей качество жизни, был существенно ниже и составлял $59,2 \pm 11,7$.

Кластерный анализ показателей шкалы QLS выявил, что пациенты с преобладанием негативных расстройств в сравнении с пациентами первой группы

субъективно существенно ниже оценивают качество своей жизни как по кластеру межличностных отношений так и по кластеру выполнения производственной деятельности. Также имеет место существенно более низкая оценка по пунктам, отражающим удовлетворённость некоторыми другими областями деятельности. Лишь у небольшого числа пациентов присутствовала субъективная переоценка качества жизни в сравнении с имеющимися объективными параметрами социального функционирования.

Таким образом, в группе пациентов со 2-ым типом состояний были отмечены более низкие в сравнении с 1-ым типом показатели уровня социального функционирования и удовлетворённости качеством жизни, при этом корреляции между ними также в большинстве случаев носили линейный характер ($p \leq 0,05$).

У больных с 3-им типом состояний парадоксальным образом показатели по шкале QLS были лишь немногим ниже, чем при состояниях с преобладанием негативных расстройств, и составили $56,2 \pm 13,1$. Многие пациенты обнаруживали удовлетворенность своими жизненными обстоятельствами и качеством жизни при объективно значительно сниженном уровне социального функционирования. Самооценка материального благосостояния, жилищных условий, взаимоотношений с социальным окружением, а также статуса в семье показала удовлетворенность пациентов своим положением при низких объективных показателях и имеющихся реальных возможностях. Данная ситуация связана с большей степенью выраженности негативных расстройств у таких пациентов, так как с их углублением нейрокогнитивный дефицит нарастает, уровень фактической адаптации падает, а уровень субъективной удовлетворённости качеством жизни возрастает в связи с нарушением критических способностей.

Помимо определения уровня психосоциальной адаптации, а также отдельных его компонентов, нами была проведена обобщённая интегративная оценка состояния пациентов на этапе отдалённого катамнеза, обозначенная как «исход». При этом, использование данного термина не подразумевает исход заболевания в целом, выражающийся в остановке, прекращении болезненного

процесса, а лишь отражает суммарную совокупность функционально – динамических характеристик биопсихосоциальной адаптации, существующих на этапе отдалённого катамнеза. В соответствии с разработанной В.Г. Каледой (2010) типологической градацией, нами были использованы четыре уровня исхода юношеской шизофрении: «благоприятный», «относительно благоприятный», «относительно неблагоприятный», «неблагоприятный».

Приведём здесь указанную типологическую градацию:

«Благоприятный» исход соответствует используемому в современной литературе (Гурович И.Я. с соавт., 2008 [38]; Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [78]; Kane J., 2006 [358]) понятиям «выздоровление» или «интермиссия», разница между которыми заключается в том, что «выздоровление» предполагает полное прекращение болезненного процесса, в то время как «интермиссия» указывает на временный характер сформировавшегося состояния и предполагает возможность развития рецидивов в будущем. В нашем исследовании он встречался у 18,4% больных. Данный вариант исхода, как правило, формируется после однократного или серийных приступов, либо на фоне стойкой ремиссии высокого качества длительностью более 2-х лет с незначительной выраженностью негативных расстройств и высоким уровнем социально-трудовой адаптации.

«Относительно благоприятный» исход, соответствующий понятию «неполного выздоровления» (Lauronen E., 2007 [402]), зафиксированный у 25,6% пациентов, характеризовался сохранением приступообразования по типу «клише» или постепенной утратой тенденции к приступообразованию и ремиссиями высокого качества с незначительной или умеренной выраженностью негативных расстройств с некоторым снижением уровня социальной адаптации.

«Относительно неблагоприятный» исход, отмечавшийся в 33,1% случаев, характеризовался сохранением тенденции к приступообразованию, течением заболевания по типу «клише» или прогрессивным течением процесса, происходило нарастание отчётливых негативных изменений со стойким

снижением социально-трудовой адаптации, зачастую сопровождавшееся утратой трудоспособности.

«Неблагоприятный» исход, верифицированный у 22,9% больных, характеризовался прогрессирующим усложнением картины психотических состояний или переходом заболевания к хроническому психотическому течению с выраженными негативными изменениями, грубыми нарушениями социально-трудовой адаптации, утратой трудоспособности, в ряде случаев – ограничением или снижением дееспособности.

Таблица 5.4 - Уровни исхода у изученных пациентов

	Тип состояния на этапе отдалённого катамнеза							
	1-ый тип		2-ой тип		3-ий тип		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего	158	49,4	79	24,7	83	25,9	320	100
Уровни исхода								
Благоприятный	51	32,3	8	10,1	0	0,0	59	18,4
Относительно благоприятный	60	38,0	16	20,3	6	7,2	82	25,6
Относительно неблагоприятный	35	22,2	31	39,2	40	48,2	106	33,1
Неблагоприятный	12	7,6	24	30,4	37	44,6	73	22,9
$\chi^2_{1-2}=39,062$; $df=3$; $p=1,68396E-08$; $\chi^2_{1-3}=94,037$; $df=3$; $p=2,97345E-20$; $\chi^2_{2-3}=16,368$; $df=3$; $p=0,0009$								

Примечания - 1 тип – состояния с преобладанием личностной динамики; 2 тип – состояния с преобладанием негативных расстройств; 3 тип – состояния с позитивными и негативными расстройствами. χ^2_{1-2} сравнение 1 и 2 типа состояний; χ^2_{1-3} - 1 и 3 типа; χ^2_{2-3} - 2 и 3 типа.

В процессе анализа с высокой степенью статистической достоверности ($p<0,01$) было установлено, что для состояний с преобладанием личностной динамики суммарно более чем в 70% случаев характерными являлись «благоприятный» и «относительно благоприятный» уровни исходов, «неблагоприятные» исходы отмечались в единичных случаях. При состояниях с преобладанием негативных расстройств «благоприятный» и «относительно благоприятный» уровни исходов отмечались лишь в трети случаев, в то время как происходило накопление относительно неблагоприятных и неблагоприятных исходов. Наиболее низкие показатели были выявлены при состояниях третьего типа, в данной группе пациентов с наиболее часто встречались «относительно неблагоприятный» и «неблагоприятный» уровни исходов. При этом,

«относительно благоприятный» исход был зафиксирован лишь у 7,2% больных, случаев благоприятного исхода не было зафиксировано вовсе.

Помимо изучения исходов при различных выделенных типах состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении, было проведено сравнение их уровня по результатам катamnестического изучения 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) [62] в той же клинике ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф. М.Я. Цуцульковской, что обеспечило единство методологических и диагностических подходов. Исследование В.Г. Каледы было проведено на материале 278 больных, страдающих юношеской шизофренией, госпитализированных в 1984-1995 годах с первым психотическим приступом в клинические отделения НЦПЗ РАМН (ныне ФГБНУ НЦПЗ), обследованных клинико-катamnестически, с длительностью катamnеза 15 лет. Сравнимые выборки больных не имели между собой статистически значимых отличий по возрасту к началу и манифестации заболевания ($p>0,05$). Различная продолжительность катamnеза (20-25 и 15 лет, соответственно) позволила определить динамику изменений функционального исхода заболевания на его отдалённых этапах, по миновании активного периода течения.

Таблица 5.5 - Сравнение уровня исхода у пациентов

	Автор и год проведения исследования					
	Каледа В.Г. 2010		Голубев С.А. 2021		Достоверность различий по χ^2 тесту	
	n	%	n	%	χ^2	P
Всего	278	100	320	100		
Уровни исхода						
Благоприятный	52	18,7	59	18,4	6,052	0,04
Относительно благоприятный	94	33,8	82	25,6		
Относительно неблагоприятный	84	30,2	106	33,1		
Неблагоприятный	48	17,3	73	22,9		

Как видно при сопоставлении данных, «благоприятный» исход был зафиксирован в одинаковом количестве случаев (18,7% и 18,4%), в то время как по остальным уровням исхода заболевания установлены носившие характер статистической тенденции отличия: «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, по итогам сравнительного анализа данных двух указанных клинико-катамнестических когорт становится очевидным уменьшение числа случаев относительно благоприятных исходов на отдалённых этапах юношеской шизофрении, 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.

В результате комплексного анализа различных как неформализованных, так и формализованных показателей, отражающих уровень психосоциальной адаптации, был установлен ряд закономерностей, отражающих взаимосвязь между типом состояния на этапе отдалённого катамнеза и особенностями адаптивного поведения, показателями социального функционирования, качества жизни пациентов и приверженности терапии, а также комплексным уровнем исхода.

Полученные данные свидетельствуют о преобладании консолидационного варианта адаптивного поведения и лучших показателей комплаенса, значительно более высоком уровне социального функционирования и качества жизни и наиболее благоприятных уровнях исхода у больных с преобладанием личностной динамики в структуре состояний на этапе отдалённого катамнеза. Существенно более низкие показатели характерны для пациентов с преобладанием негативных расстройств. Наконец, максимальное накопление диссолюционного и диссоциативного вариантов адаптивного поведения, большое число случаев нон-

комплаенса, наиболее низкие показатели социального функционирования и неблагоприятные уровни исхода выявлены у лиц с щ90039жю.жю.жю.жю.жю.жю.жю.45кпозитивными и негативными расстройствами; при этом, субъективная оценка качества жизни пациентами здесь лишь немногим ниже, чем у больных со второй типологической разновидностью состояний, что связано с большей степенью выраженности негативных расстройств и нейрокогнитивного дефицита, приводящих к нарушению критического отношения к объективной действительности.

Подобный комплексный анализ механизмов и проявлений индивидуального реагирования пациентов позволяет оценить совокупный биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума и осуществлять персонифицированный подход как к психофармакотерапевтическим интервенциям, направленным на конкретные симптомы-мишени, так и ко всему комплексу психосоциореабилитационных мероприятий, делая возможным их адресное применение и достижение максимальных результатов.

Глава 6

Клинико-патогенетические аспекты формирования состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении

Изучение биологических основ развития шизофренического процесса тесно связано с поисками биомаркеров, т.е. измеряемых биологических параметров, детерминирующих патологический процесс (Шмуклер А.Б. с соавт., 2017 [171]; Fitzgerald G. et al., 2016 [285]). Данное направление особо актуально в связи с активным развитием доказательной медицины в последние годы (Менделевич В.Д., 2019 [105]; Полтавская Е.Г., 2020 [129]), при этом ведётся выявление биомаркеров, не только подтверждающих наличие шизофрении, но и идентифицирующих различные варианты её развития (García-Gutiérrez M. et al., 2020 [294]). Поиск таких биомаркеров при шизофрении в настоящее время осуществляется с использованием молекулярно-генетических, иммунологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и нейропсихологических подходов. Остановимся подробно на полученных результатах.

6.1. Молекулярно-генетические характеристики³

Обнаружение специфических для шизофренического процесса генов-мишеней с биологически детерминированным влиянием на эндотип шизофрении, то есть верификация генетической предрасположенности, является одним из перспективных направлений изучения (Голимбет В.Е. с соавт., 2019 [34]).

Наряду с этим, актуальным подходом является использование так называемых мультигенных тестов, включающих в себя меньшее число генов, которые отбирают не только на основании результатов GWAS, но и с опорой на гипотезы об их роли в соответствующих биологических процессах, связанных с патогенезом болезни (Dimick M.K. et al., 2020 [265]). В этом контексте интересно отметить опыт Т. Koyama et al. (2020) [385], которые тестировали полученную

³ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. В.Е.Голимбет.

ими ранее панель из пяти генов, полиморфизмы которых были связаны с импульсивной агрессией, на выборке молодых мужчин для предсказания суицидального поведения. Для оценки риска суммировали аллели риска по каждому полиморфизму. Результаты исследования показали, что у людей с низкими показателями (0-1 аллелей риска) суицидальное поведение не превышало границ нормы, а у людей с умеренными (2-3 аллеля) и высокими показателями (4-5 аллелей) риск развития такого поведения повышался.

Целью настоящего фрагмента работы являлось создание мультигенной панели для верификации выделенных на основе предложенной ранее классификации типов состояний у больных юношеской шизофренией с различной выраженностью психопатологической симптоматики и формой течения шизофренического процесса, тестирование ее предиктивной способности относительно отдаленного функционального исхода болезни.

Таблица 6.1.1 - Характеристика генов и полиморфизмов

Кодируемый белок	Хромосома, положение	Тип полиморфизма	Обозначение	Номер идентификации и в базе данных NCBI*	Аллели
5-HT2A	13, экзон 1	Однонуклеотидный	T102C	rs6313	T, C
5-HTT	17, область, примыкающая к промотору	Вариации числа tandemных повторов	5HTTLPR	Нет	L, S
CRP	1, промотор	Однонуклеотидный	-717A>G	rs2794521	A, G
AGTR1	3, 3'нетранслируемая область	Однонуклеотидный	A1166C	rs5186	A, C
BDNF	11, экзон 2	Однонуклеотидный	Val66Met (G196A)	rs6265	Val (G), Met (A)

*The National Center for Biotechnology Information

Для создания мультигенной панели были выбраны 5 генов, которые связаны с выраженностью основных симптомов шизофрении, а также ее течением и тяжестью. Это 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). Характеристика генов и изучаемых в них полиморфных локусов представлена в таблице 6.1.1. На основании литературных данных, в том числе результатов, полученных в собственных исследованиях, были определены генотипы высокого и низкого риска, которые представлены ниже (табл. 6.1.2).

Таблица 6.1.2 - Генотипы высокого и низкого риска для генов, включенных в панель оценки мультигенного риска

Ген	Полиморфизм	Вариант (аллель) высокого риска	Вариант (аллель) низкого риска
5-HTR2A	T102C	C	T
5-НТТ	5HTTLPR	L	S
CRP	-717A>G	G	A
AGTR1	A1166C	A	C
BDNF	Val66Met (G196A)	Met	Val

В группу для генотипирования вошёл 101 человек (98 мужчин и 3 женщины), средний возраст 45,6 (стандартное отклонение (СО) 12,5) лет, средний возраст манифестации заболевания 23,2 (5,7) лет. Когорта пациентов, у которых на отдалённых этапах юношеской шизофрении отмечались состояния с преобладанием личностной динамики, состояла из 29 человек (все мужчины, средний возраст 44,3 (15,3) лет, средний возраст манифестации заболевания 21,6 (2,9) лет), второй тип состояний (состояния с преобладанием негативных расстройств) был представлен 31 пациентом (1 женщина, средний возраст 46,7 (11,6) лет, средний возраст манифестации 20,5 (4,0) лет), третий тип (состояния с позитивными и негативными расстройствами) включал 41 человека (2 женщины,

средний возраст 45,5 (12,0) лет, средний возраст манифестации 19,4 (5,0) лет). Выборку для молекулярно-генетического исследования составили пациенты, для которых был получен биологический материал для выделения ДНК. Материал отбирали в периоды нахождения пациентов в стационаре, отбор проводили преимущественно в мужских отделениях, в связи с чем выборка состояла в основном из мужчин.

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.

В процессе проведения анализа не было обнаружено значимых межгрупповых различий по соотношению мужчин и женщин, среднему возрасту пациентов и среднему возрасту к началу заболевания. Не выявлено значимого повышения частоты какого-либо варианта при сравнении распределения генотипов отдельных генов в исследуемых группах. Распределение аллелей риска у больных шизофренией с различными типами исходов приведено в таблице 6.1.3.

Таблица 6.1.3 - Распределение аллелей риска у пациентов с различными типами состояний

Тип	Число аллелей риска (%)							
	0-1	2	3	4	5	6	7	8-10
1(n=29)	1(3.5)	5 (17.2)	9 (31)	10 (34.5)	4 (13.8)	0 (0)	0(0)	0(0)
2(n=31)	0(0)	1(3.2)	4 (12.9)	11 (35.4)	9 (29.1)	3 (9.7)	3(9.7)	0(0)
3(n=41)	0(0)	0(0)	6 (14.6)	12 (29.3)	10 (24.4)	10 (24.4)	3 (7.3)	0(0)

Как следует из приведенных данных, 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 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 – 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 различия обнаружены при сравнении числа носителей 0-4 аллелей риска с носителями 5-7 аллелей риска. Тип 1 отличался от типа 2 (точный тест Фишера $p=0.005$, ОШ 5.9. 95%ДИ 1.7- 20.9) и типа 3 (точный тест Фишера $p=0.0004$, ОШ 5.9. 95%ДИ 2.4- 27.1). Различия между типами 2 и 3 носили характер статистической тенденции. Таким образом, полученные результаты молекулярно-генетического исследования в целом подтверждают правильность предложенной типологии.

При построении ROC-кривой и расчете показателя AUC оказалось, что при сравнении больных 1-го типа с пациентами 2-го типа величина AUC составила 0.78 (Estimated std. error = 0.06), а с 3-им типом - 0.83 (Estimated std. error = 0.05), что указывает на достаточно 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 1-го и 2-го типа чувствительность составила 51.6 %, специфичность 86.2 %, позитивное предсказательное значение (PPV) 80%, негативное предсказательное значение (NPV) 62.5%. При сравнении 1-го и 3-го типа чувствительность составила 56.1 %, специфичность 86.2%, позитивное предсказательное значение (PPV) 85.2 %, негативное предсказательное значение (NPV) 58.1 %. При сравнении 1-го 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) неблагоприятный исход можно прогнозировать лишь в 53% случаев.

6.2. Иммунологические характеристики⁴

Выборка лиц, обследованных клинико-иммунологическим методом, составила 45 человек, включая 34 пациента с шизофренией, манифестировавшей в юношеском возрасте и 11 психически здоровых испытуемых. Больные были разделены на три типа в зависимости от клинико-психопатологических особенностей состояния на этапе отдаленного исхода: 1-ый тип (10 человек); 2-ой тип (9 человек); 3-ий тип (15 человек).

Для количественной оценки выраженности клинических симптомов в сопоставлении с иммунологическими показателями использовалась шкала PANSS, для определения уровня социального функционирования - шкала PSP. В плазме крови пациентов определяли ряд иммунологических показателей - энзиматическую активность маркера активации нейтрофилов лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора, α 1-ПИ, количественное определение антител к белку S-100B (АТ к S-100B) и основному белку миелина (АТ к ОБМ). Результаты представлены в виде медианы Me и межквартильного размаха (Me (Q₁-Q₃)).

Принимая во внимание вовлеченность иммунной системы в патофизиологию шизофрении (Клюшник Т.П. с соавт., 2014 [67]; Зозуля С.А. с соавт., 2019 [52]; Khandaker G.M. et al., 2015 [370]; Müller N., 2018 [452]; Marques T.R. et al., 2019 [424]), выделенные психопатологическим методом типологические разновидности были охарактеризованы по уровню воспалительных и аутоиммунных маркеров, а также по уровню активации иммунной системы, учитывающему корпоративные связи между врожденным и приобретенным звеньями иммунитета.

⁴ Исследование проводилось совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ, к.б.н. С.А. Зозулей (руководитель лаборатории - проф., д.б.н. Т.П. Клюшник).

Таблица 6.2.1 - Сравнение типов состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении по психометрическим показателям (шкалы PANSS, PSP) (Me (Q1-Q3))

Катамнестическая группа	PANSS pos	PANSS neg	PANSS tot	PANSS sum	PSP
Тип 1 (n=10)	14,5 (12-18)	18 (15-21)	25,5 (21-33)	55,5 (51-70)	54 (51-56) <i>p</i>1,2=0,017*
Тип 2 (n=9)	13 (11-20,5)	30 (24-31) <i>p</i>2,1=0,014* <i>p</i> 2,3=0,671	47 (30-62) <i>p</i>2,1=0,03* <i>p</i> 2,3=1,0	91 (69-111) <i>p</i>2,1=0,029* <i>p</i> 2,3=0,994	32 (25-39)
Тип 3 (n=15)	18 (14-18)	24 (18-27,5) <i>p</i> 3,1=0,165	34 (29-44) <i>p</i> 3,1=0,126	71 (59,5-87) <i>p</i> 3,1=0,17	40 (32,5-45,5) <i>p</i>3,1=0,004* <i>p</i> 3,2=1,0
<i>p</i>	0,438	0,017*	0,027*	0,029*	0,003**

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - статистически значимые различия

Таблица 6.2.2 - Сравнение типов состояний на отдалённых этапах по иммунологическим показателям крови с показателями контрольной группы (Me (Q1-Q3))

Катамнестическая группа	ЛЭ, нмоль/мин·мл	а1-ПИ, ИЕ/мл	АТ к S100В, ед.опт.пл.	АТ к ОБМ, ед.опт.пл.
Тип 1 (n=10)	245 (224,6-265,7) <i>p</i>=0,008*	46,4 (42,7-48,7) <i>p</i>=0,002*	0,70 (0,68-0,71) <i>p</i> =0,756	0,64 (0,64-0,73) <i>p</i> =0,705
Тип 2 (n=9)	226,8 (213,8-250,6) <i>p</i> =0,095	42,0 (40,0-45,2) <i>p</i>=0,001*	0,69 (0,65-0,75) <i>p</i> =0,824	0,62 (0,61-0,81) <i>p</i> =1,0
Тип 3 (n=15)	226,8 (212,8-253,8) <i>p</i> =0,097	49,6 (42,0-51,6) <i>p</i>=0,009*	0,67 (0,62-0,76) <i>p</i> =0,646	0,68 (0,64-0,78) <i>p</i> =0,443
Контроль (n=11)	209,7 (202,5-216,0)	32,6 (30,0-35,7)	0,72 (0,64-0,76)	0,67 (0,62-0,70)

* - $p < 0,01$ - статистически значимые различия

Приведенные в таблице 6.2.2 результаты свидетельствуют, что все типологические разновидности состояний характеризуются значимым повышением активности 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 ЛЭ ($p < 0,01$).

Сравнение групп с различными типологическими разновидностями состояний показало, что, несмотря на выраженные различия по клиническим признакам (таблица 6.2.1), статистически значимых межгрупповых отличий по уровню или активности изучаемых иммунологических показателей выявлено не было ($p > 0,05$), при этом при каждой типологической разновидности наблюдался существенный разброс полученных значений.

Выявленная вариабельность послужила основанием для деления общей выборки пациентов на две иммунологические группы по уровню активации воспалительных реакций. В качестве основных показателей была выбрана активность двух маркеров воспаления: лейкоцитарной эластазы – секреторного белка нейтрофилов, являющейся важнейшей составляющей воспалительных реакций, и её ингибитора – острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ, синтезируемого печенью.

В 1-ю группу (17 человек) вошли пациенты с умеренным провоспалительным статусом, характеризующимся повышением активности 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.

В таблице 6.2.3 приведено сравнение выделенных групп пациентов с разным уровнем активации воспалительных реакций по значениям иммунологических показателей, а в таблице 6.2.4 – сопоставление их балльной оценки по шкалам PANSS и PSP.

Таблица 6.2.3 - Сопоставление иммунологических показателей крови в группах пациентов с разным уровнем активации воспалительных реакций (Me (Q₁-Q₃))

Иммунологические показатели	Активация воспалительных реакций		p
	1 группа Умеренный уровень	2 группа Низкий уровень	
ЛЭ, нмоль/мин·мл	254,8 (247-267,8)	214 (190-226,8)	<0,001**
α1-ПИ, ИЕ/мл	48 (45,2-52,1)	36,0 (32,1–38,2)	0,011*
АТ к S100В, ед.опт.пл.	0,7 (0,65-0,76)	0,68 (0,62-0,69)	0,106
АТ к ОБМ, ед.опт.пл.	0,66 (0,64-0,73)	0,65 (0,58-0,86)	0,734

* - p<0,05, ** - p<0,001 - статистически значимые различия

Таблица 6.2.4 - Сопоставление психометрических показателей в группах пациентов с разным уровнем активации иммунной системы (Me (Q₁-Q₃))

Психометрические шкалы	Активация воспалительных реакций		p
	1 группа Умеренный уровень	2 группа Низкий уровень	
PANSS pos	13 (11,5-18)	18 (13,5-22)	0,114
PANSS neg.	18,5 (18-25,5)	25 (22,5-33)	0,038*
PANSS tot	27 (22,5-34)	39 (30-70)	0,012*
PANSS sum	60 (51,5-72,5)	85 (68-125)	0,024*
PSP	46 (36-54)	40 (22-46,5)	0,231

* - p<0,05- статистически значимые различия

Приведенные в таблицах 6.2.3 и 6.2.4 данные свидетельствуют, что сниженный уровень воспалительных реакций, оцененных по активности воспалительных маркеров ЛЭ, а1-ПИ, а также уровню аутоантител к нейроантигенам S-100В 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 (таблица 6.2.4).

Сопоставление клинических типов исхода с уровнем активации воспалительных реакций представлено в таблице 6.2.5.

Таблица 6.2.5 - Сопряженность уровня активации воспалительных реакций у обследованных пациентов с типами отдаленного исхода (критерий хи-квадрат Пирсона)

Группы	Активация воспалительных реакций				р
	Умеренный уровень (n=17)		Низкий уровень (n=17)		
	п	%	п	%	
1 тип (n=10)	8	80,0	2	20,0	0,044
2 тип (n=9)	3	33,3	6	66,7	
3тип (n=15)	6	40,0	9	60,0	

Показано, что пациенты с различными типами состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении различаются по уровню активации иммунной системы (воспалительных реакций), что позволяет говорить о феномене «истощения клеточного звена иммунного ответа», который является отражением стадии динамики заболевания.

В МКБ-10 и современной зарубежной литературе (Agius M. et al., 2010 [183]; Cosci F. et al., 2013 [246]; Costa L.G. et al., 2014 [247]; Wójciak P. et al., 2016

[577]) выделяется резидуальная стадия шизофрении, при этом основанием для её определения служит не динамический компонент (факт остановки болезненного процесса или его продолжающегося течения), а изменение пропорций соотношения продуктивных и негативных расстройств в клинической картине заболевания, отражающих этап течения заболевания. Так, считается, что для резидуальной стадии характерна относительная редукция продуктивных симптомов шизофрении по сравнению с пациентами в острых стадиях на фоне сохранения выраженных негативных расстройств и формирования частичной критики к состоянию (van Epen J.H., 1969 [558]). Уменьшение выраженности продуктивной симптоматики при этом связывается с уменьшением толщины коры головного мозга в лобной и височной долях (Millan M.J., 2014 [440]). Тем не менее, авторы подчёркивают, что пациенты с резидуальной стадией шизофрении могут вновь перенести развёрнутый психотический эпизод в случае ухудшения состояния.

Необходимо отметить, что в действующей классификации МКБ-10 резидуальная шизофрения (F20.5) описывается как поздняя стадия течения шизофрении, при которой наблюдается отчетливый переход от ранней стадии (состоящей из одного или более эпизодов с психотической симптоматикой, отвечающим общим критериям шизофрении) к последующей, характеризуемой длительно сохраняющимися, хотя и необязательно необратимыми негативными симптомами. Данный код соответствует понятию стойкого шизофренического дефекта, включающего и конечное состояние при шизофрении или шизофреническое резидуальное состояние.

Как следует из данных, представленных в таблице 6.2.5, для преобладающего большинства пациентов с 1 типом отдаленного исхода (с преобладанием личностной динамики) (80%), относящихся к наиболее «благоприятной» катамнестической группе, характерен «умеренный» уровень активации воспаления, сопровождающийся повышением в крови активности ЛЭ и a1-ПИ и отсутствием аутоиммунных реакций к нейроантигенам, что

свидетельствует о незначительной прогрессивности шизофренического процесса у таких больных, либо об остановке болезненного процесса на ранних стадиях его течения. Данная позиция подтверждается более высоким уровнем социально-трудового функционирования и клинико-функционального исхода, отмечающимися у таких пациентов, а также относительно малой представленностью проявлений негативной и продуктивной симптоматики, смещением акцента клинико-психопатологической картины к полюсу личностной динамики.

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, что свидетельствует о формировании феномена «истощения клеточного звена иммунного ответа», который отражает большую степень прогрессивности болезненного процесса у таких больных с переходом его динамики в резидуальную стадию с большей выраженностью сформированного ранее необратимого дефекта. Данная позиция подтверждается более низкими показателями социально-трудового функционирования и клинико-функционального исхода, наличием в клинико-психопатологическом статусе таких больных выраженных негативных, а в ряде случаев и продуктивных психопатологических расстройств (яркость и острота которых, однако, существенно ниже, чем на ранних этапах течения заболевания). При этом наибольшее число случаев с низким уровнем активации иммунной системы зафиксировано именно у пациентов со 2 типом отдалённых исходов, характеризующихся преобладанием негативной симптоматики.

Проведенное сопоставление типов состояний с уровнем активации воспаления на данной выборке пациентов с использованием критерия χ^2 -Пирсона показало значимость на уровне тенденции $\chi^2=5,2$, $p=0,074$.

С позиций клинико-биологической концепции шизофрении, нейровоспаление в значительной мере определяет активность и тяжесть

патологического процесса в мозге и ассоциировано с выраженностью как позитивной, так и негативной симптоматики (Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [148]; Ключник Т.П. с соавт., 2021 [68]).

Для пациентов с активацией иммунной системы характерен активный патологический процесс в мозге, хотя и меньшей интенсивности по сравнению с манифестным этапом. Более низкий уровень активации иммунной системы отражает феномен «истощения клеточного звена иммунного ответа» и ассоциирован с завершением этапа активного течения патологического процесса, переходом его в резидуальную стадию, а также «проявлением» на этом фоне сформированных ранее, на активных этапах заболевания, нейродегенеративных изменений, лежащих в основе шизофренического дефекта. Вероятно, у этих пациентов патологический процесс быстрее достигает своего финала.

Таким образом, представленные типологические разновидности состояний являются отражением степени прогрессивности заболевания, что находит отражение в различном уровне активации воспаления на отдаленных этапах. Различия в психопатологической структуре выделенных типов состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении, ассоциированных с различными уровнями активации воспаления, определяются, вероятно, генетическими факторами.

6.3. Нейровизуализационные характеристики⁵

Выборка испытуемых, прошедших МРТ исследование, составила 81 человек, включая 46 мужчин с хронической шизофренией, манифестировавшей в юношеском возрасте (возраст $42,0 \pm 6,1$ лет, средний срок заболевания $20,5 \pm 3,7$ лет) и 35 психически здоровых испытуемых (возраст $42,7 \pm 9,2$ лет). Группа пациентов была разделена на три типа согласно психическому состоянию

⁵ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. И.С. Лебедевой.

больных на момент отдаленного катамнеза (представлено ранее в Голубев С.А., 2020) [36]): 1-ый тип (14 человек, возраст $43,4 \pm 6,0$ лет); 2-ой тип (19 человек, возраст $41,2 \pm 6,7$ лет); 3-ий тип (13 человек, возраст $41,6 \pm 5,5$ лет).

Помимо основных критериев исключения, обозначенных в главе 2, дополнительными критериями исключения при отборе больных для данного исследования были тяжелые нейроинфекционные заболевания или черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин. в анамнезе, леворукость.

Клиническое и МРТ обследование больные проходили при отсутствии психомоторного возбуждения и дезорганизации поведения, что являлось необходимым условием для проведения нейровизуализационного исследования. Обследования проводили в один и тот же день или с интервалом в один день.

Клиническое обследование включало оценку по шкале позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale, далее PANSS).

В общей группе больных (без разделения на клинические типы) было обнаружено снижение толщины серого вещества в левом полушарии в среднем, а также в ряде его областей (верхняя лобная извилина, орбитальная и оперкулярная части нижней лобной извилины, верхняя, средняя и нижняя височные извилины, супрамаргинальная извилина, постцентральная извилина, нижняя теменная кора, предклинье, парацентральная доля, веретенообразная извилина, латеральная затылочная кора), в правом полушарии в среднем и в ряде его областей (верхняя лобная извилина, треугольная часть нижней лобной извилины, нижняя височная извилина, извилина Гешля, верхняя теменная кора, клин, задняя поясная кора, перешеек поясной извилины, веретенообразная извилина, латеральная затылочная кора) (рис. 6.3.1.). Также было обнаружено увеличение объемов левого бледного шара.

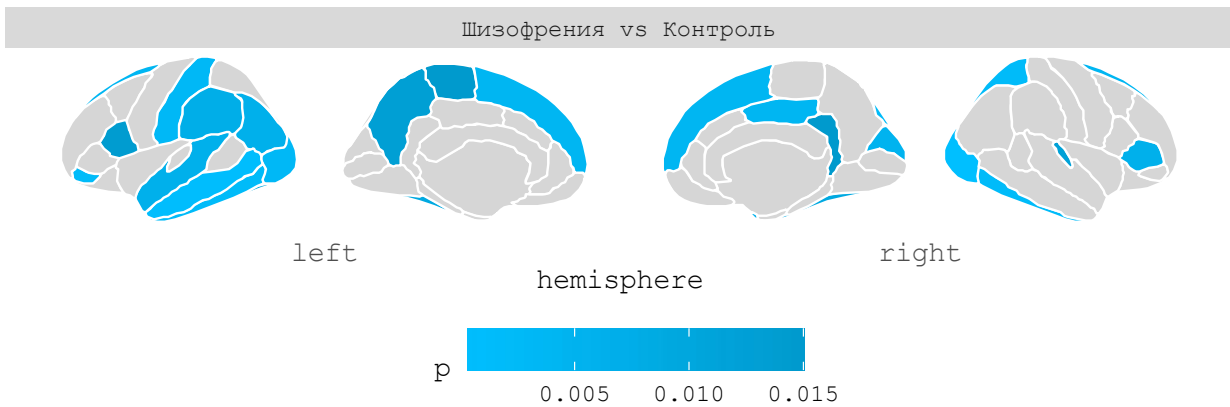


Рис. 6.3.1 - Показаны кластеры снижения толщины коры в двух полушариях (согласно атласу Desikan R.S. et al. (2006) [258]) в группе шизофрении в целом (без разделения на клинические типы) по сравнению с группой контроля. Р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

При сравнении клинических типов с группой контроля по отдельности, во 2-ом типе зафиксировано снижение толщины коры в среднем по левому и правому полушариям, при 1-ом типе показано снижение толщины в среднем по левому полушарию, а при 3-ем типе различий в средней толщине серого вещества не обнаружено ни в левом, ни в правом полушарии (рис. 6.3.2.). При рассмотрении отдельных областей согласно атласу Desikan R.S. et al. (2006) [258], в 1-ом типе зафиксировано снижение толщины серого вещества в следующих областях коры левого полушария: нижняя височная извилина, постцентральная извилина, клин, предклинье и нижняя теменная кора; правого полушария: клин и предклинье, латеральная затылочная кора, верхняя теменная кора, извилина Гешля (рис. 6.3.3. А). При 2-ом типе зафиксировано снижение толщины в следующих областях левого полушария: верхняя лобная извилина, орбитальная часть нижней лобной извилины, постцентральная извилина и парацентральная доля, островковая доля, предклинье, нижняя теменная кора, медиальная язычная извилина, веретенообразная извилина, латеральная затылочная кора; правого полушария: верхняя лобная извилина, треугольная часть нижней лобной извилины, нижняя височная извилина, супрамаргинальная извилина, парацентральная доля, нижняя и верхняя теменная кора, клин и шпорная борозда, латеральная затылочная кора, веретенообразная извилина, задняя поясная кора и перешеек поясной извилины (рис. 6.3.3. Б). При 3-ем типе зафиксировано

снижение толщины в следующих областях левого полушария: орбитальная часть нижней лобной извилины; средняя височная извилина и височный полюс; правого полушария: нижняя височная извилина и височный полюс (рис. 6.3.3. В).

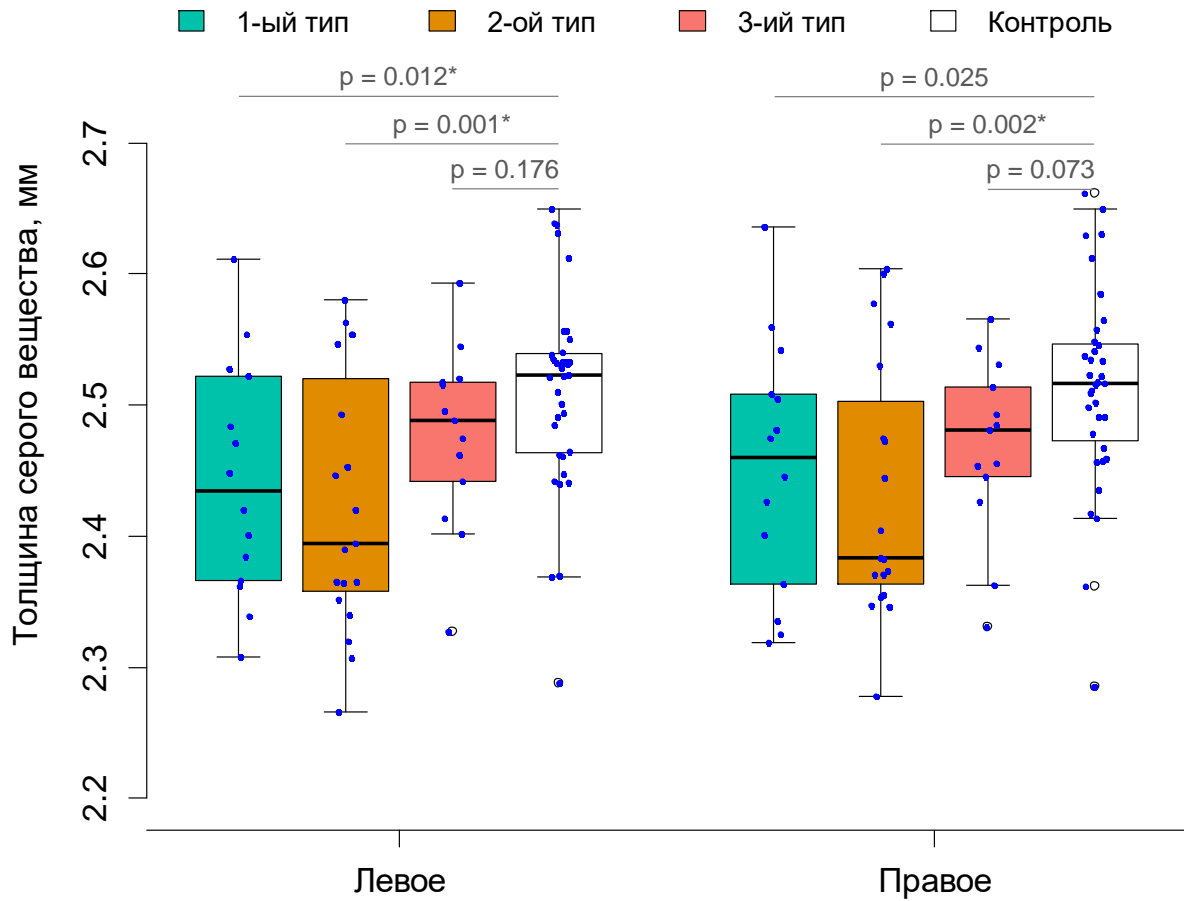


Рис. 6.3.2 - Боксплоты демонстрируют показатели толщины серого вещества коры в среднем в левом и правом полушариях для трех клинических типов и группы контроля. Горизонтальными линиями на отмечены медианы, верхняя и нижняя границы прямоугольников обозначают больший и меньший квартиль. * – отмечены уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений

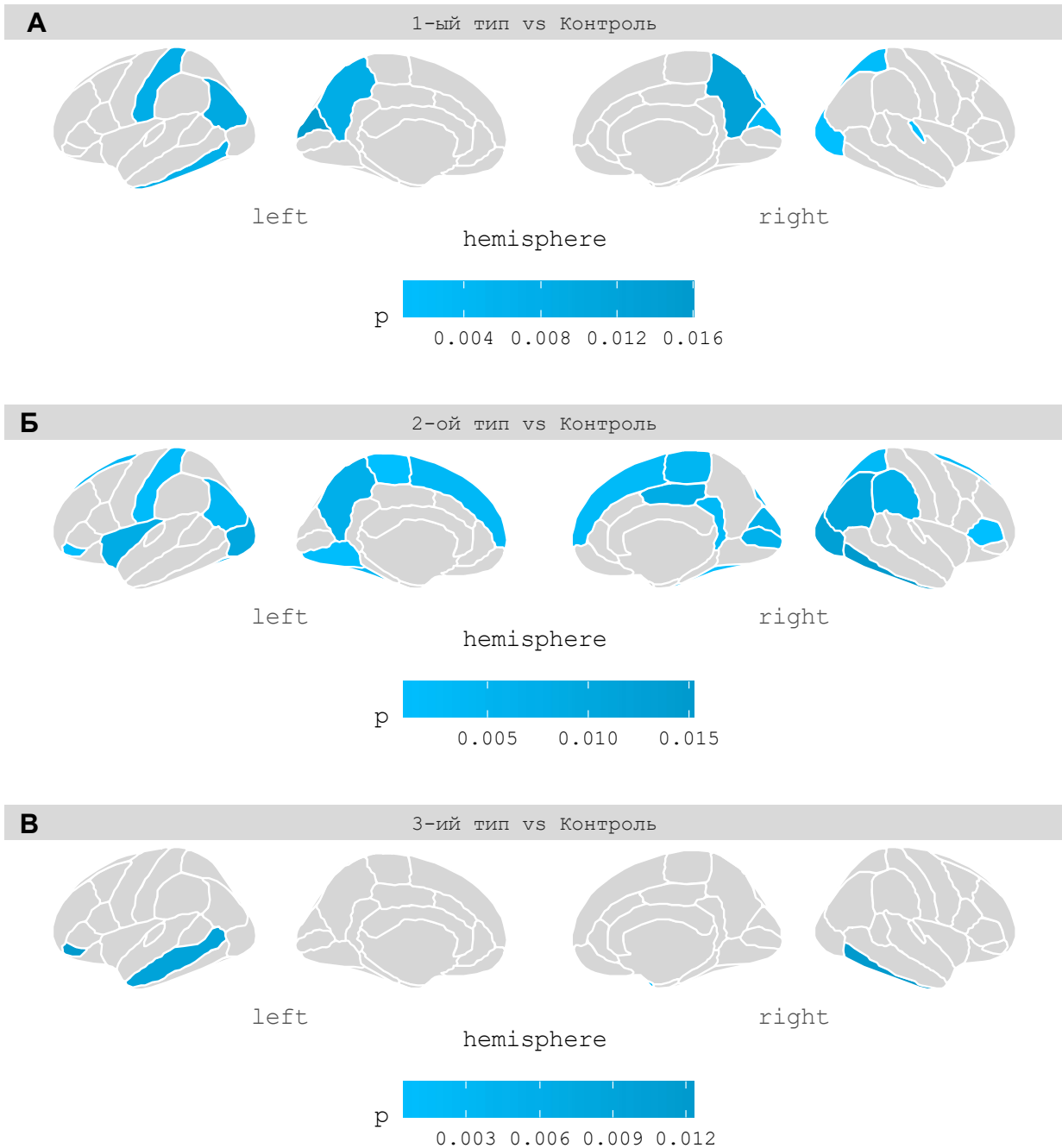


Рис. 6.3.3 - Сравнение клинических типов с группой контроля. Кластеры снижения толщины серого вещества коры (согласно атласу Desikan R.S. et al. (2006) [258]) в 1-ом типе (А), 2-ом типе (Б) и 3-ем типе (В) по сравнению с группой контроля. Р-значения нанесены на кластеры в соответствии с цветовыми шкалами

При сравнении клинических типов между собой было обнаружено снижение толщины серого вещества при 1-ом типе по сравнению с 3-им в предклинье и медиальной язычной извилине слева и в верхней теменной коре и островковой доле правого полушария (рис. 6.3.4. А), а также снижение толщины серого вещества при 2-ом типе по сравнению с 3-им в островковой доле и

язычной медиальной извилине левого полушария (рис. 6.3.4. Б). Межгрупповых различий между 1-ым и 2-ым клиническими типами обнаружено не было.

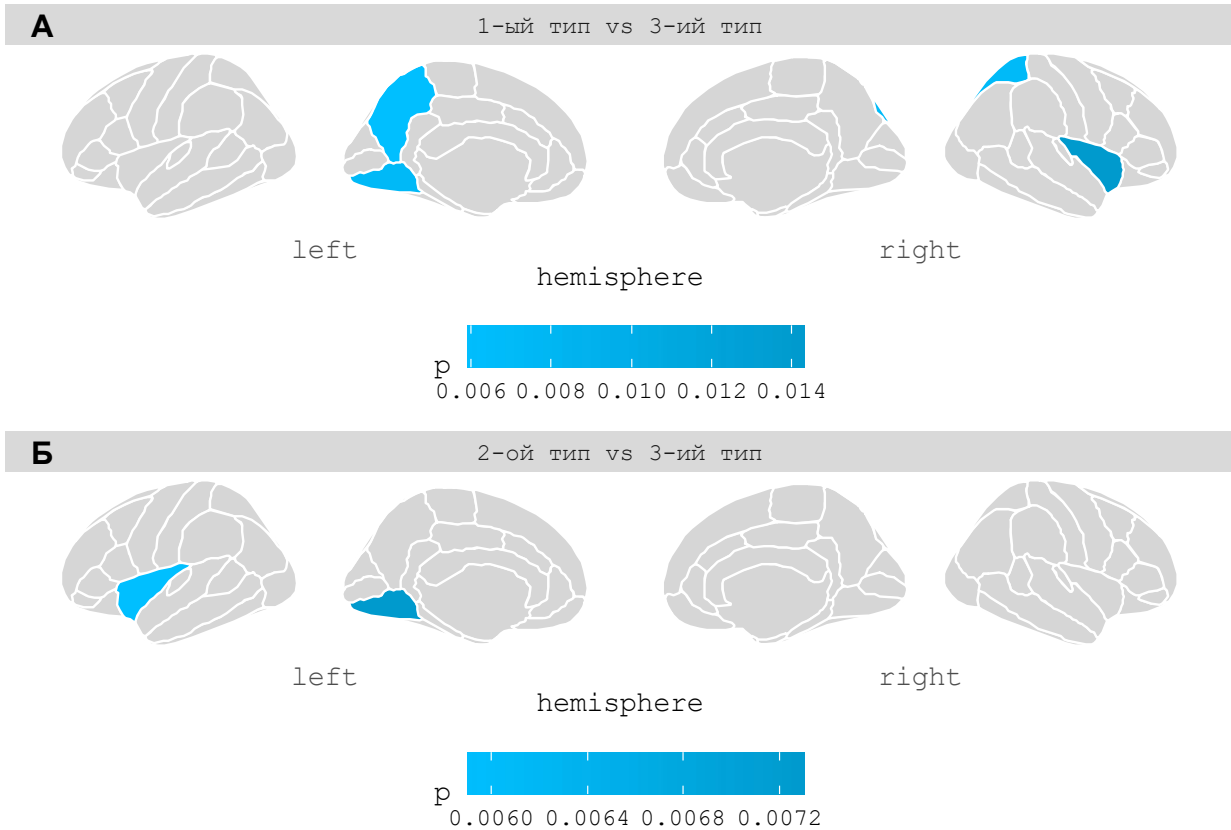


Рис. 6.3.4 - Сравнение клинических типов между собой. Кластеры снижения толщины серого вещества коры (согласно атласу Desikan R.S. et al. (2006) [258]) в 1-ом типе по сравнению с 3-им (А), 2-ом типе по сравнению с 3-им (Б). Р-значения нанесены на кластеры в соответствии с цветовыми шкалами

При исследовании подкорковых образований обнаружено увеличение объемов скорлупы и бледного шара в обоих полушариях и увеличение третьего желудочка в 3-ем типе по сравнению с группой контроля (рис. 6.3.5.), а также увеличение бледного шара слева во 2-ом типе по сравнению с группой контроля. Кроме того, при сравнении клинических типов между собой, было обнаружено увеличение объемов скорлупы и бледного шара в обоих полушариях в 3-ем типе по сравнению с 1-ым типом.

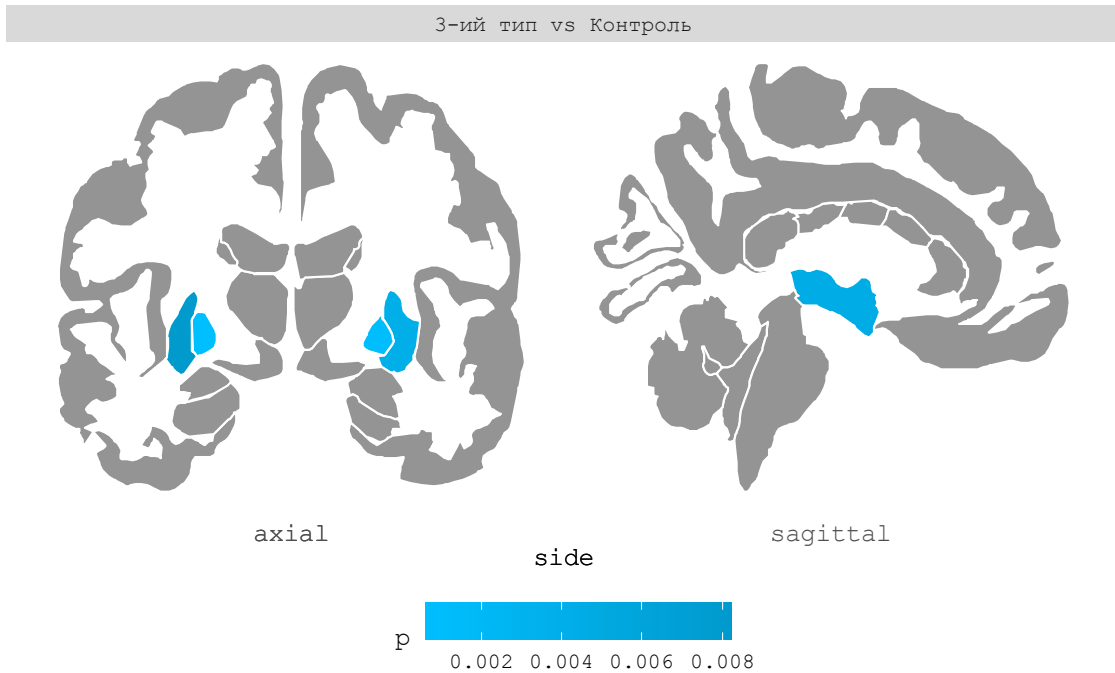


Рис. 6.3.5 - Увеличение объемов скорлупы и бледного шара в обоих полушариях и увеличение третьего желудочка в 3-ем типе по сравнению с группой контроля. Увеличенные по сравнению с контролем подкорковые образования выделены цветом. Р-значения нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Для целей проведения корреляционного анализа были отобраны те показатели МРТ, по которым было зафиксированы межгрупповые различия по любому из исследуемых контрастов.

Единственными корреляциями, прошедшими коррекцию на множественность сравнений, стали отрицательные корреляции между баллами PSP и объемом левой ($R=-0.73$, $p=0.016$), а также правой скорлупы ($R=-0.74$, $p=0.014$) в группе 3-го типа пациентов (рис. 6.3.6.), данные отрицательные корреляции также были показаны для всей группы больных в целом. Корреляций между объемами скорлупы и бледного шара и хлорпромазиновым эквивалентом принимаемой на момент обследования антипсихотической фармакотерапии обнаружено не было.

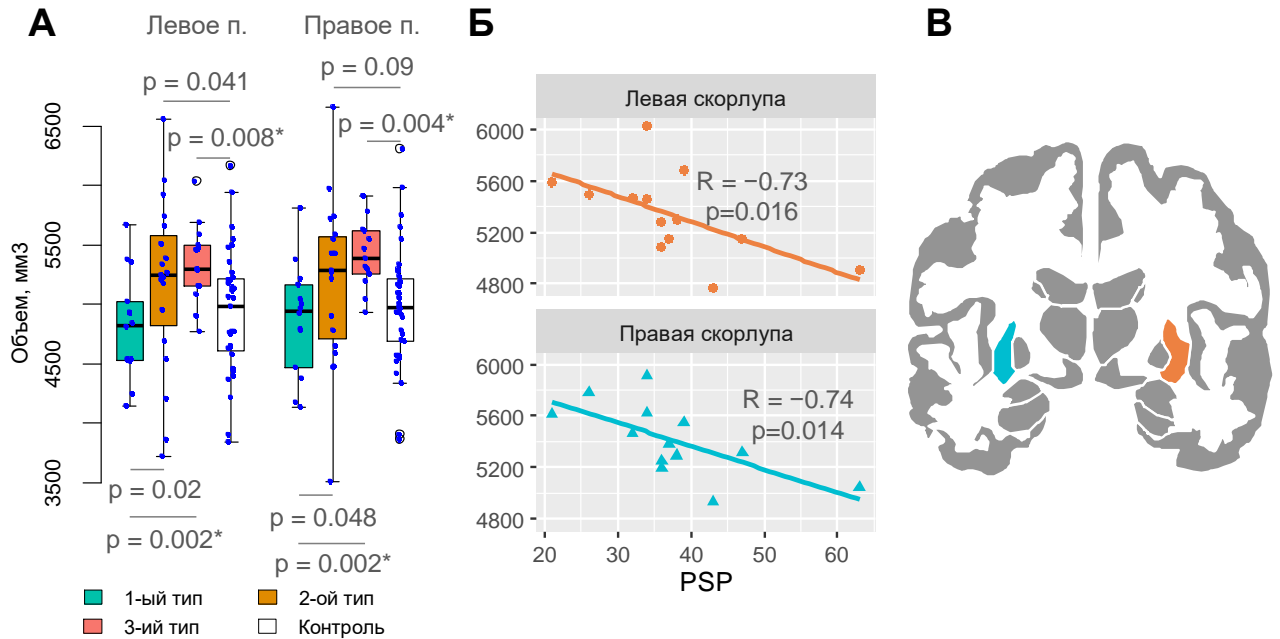


Рис. 6.3.6 - А: Боксплоты объемов левой и правой скорлупы для трех клинических типов и группы контроля. * – отмечены уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. Б: Диаграмма рассеяния между баллами PSP и объемами левой и правой скорлупы для 3-го типа пациентов. В: Аксиальный срез головного мозга, проходящий через левую и правую скорлупу (изображение среза получено с помощью пакета *gseg v.1.6.00* и атласа подкорковых образований *FreeSurfer 6.0*)

В группе больных в целом (без разделения на три клинических типа) было обнаружено снижение толщины серого вещества в ряде областей лобной, височной, теменной и поясной коры обоих полушарий, что согласуется с результатами современных исследований (Bartholomeusz C.F. et al., 2017 [203]; Dietsche B. et al., 2017 [264]; Каледа В.Г. с соавт., 2019 [59]; Keshavan M.S. et al., 2020 [367]; Manyukhina V.O. et al., 2020 [421]; van Erp T.G. et al., 2016 [559]; Алфимова М.В. с соавт., 2016 [3]; Лебедева И.С. с соавт., 2017 [89]). Важно отметить, что не было обнаружено ни одной области коры и подкорковых образований, в которых были бы зафиксированы одновременные различия между всеми тремя типами пациентов по отдельности и группой контроля (различия, прошедшие коррекцию на множественность сравнений). Такие результаты могут свидетельствовать о существенной гетерогенности в изменениях толщины серого вещества и о различном вкладе распределенных структурных изменений в развитие психопатологического процесса при трех исследованных типах психического состояния больных на этапе отдаленного катамнеза.

Кроме того, результаты демонстрируют (рис. 6.3.2.), что наиболее существенное снижение толщины серого вещества коры (с точки зрения величин эффектов) наблюдаются во 2-ом клиническом типе. Так, если при 1-ом и 3-ем типе были обнаружены изменения в 10 и 5 областях обоих полушарий, соответственно, то у больных 2-го типа различия были показаны сразу для 23 областей, и при этом у таких больных было обнаружено снижение толщины серого вещества в среднем для обоих полушарий. С одной стороны, такой результат может свидетельствовать о том, что у больных с преобладанием негативной симптоматики и псевдоорганических нарушений (Golubev S.A., 2019) в целом наблюдается более выраженный неспецифический дефицит серого вещества коры больших полушарий по сравнению с больными других клинических типов. С другой стороны, такой результат может отражать более выраженную клиническую гомогенность 2-го типа по сравнению с двумя другими, что отражается и в меньшей вариабельности структурных показателей коры. Кроме того, нельзя исключать и влияние параметров статистической мощности на полученные результаты; так, при в целом ограниченном размере общей выборки, количество больных 2-го типа (19 человек) несколько превышает количество пациентов 1-го (14 человек) и 3-го (13 человек) типа. Не исключено, что при увеличении количества испытуемых 1-го и 3-го типов будут обнаружены дополнительные области снижения толщины серого вещества коры.

Однако, что касается подкорковых структур, то, в противоположность результатам, полученным по толщине коры, нами 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, рис. 6.3.5.), а также увеличение третьего желудочка по сравнению с группой контроля. У пациентов второго 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 (рис. 6.3.6. А). Таким образом, данные

результаты предположительно демонстрируют, что наиболее выраженные изменения подкорковых образований, специфичные для шизофрении (van Erp T.G. et al., 2016 [559]), наблюдаются в 3-ем клиническом типе, промежуточное положение занимает 2-ой, а наиболее сохранным является 1-ый тип состояния больных на момент отдаленного катамнеза. Данный предположительный вывод согласуется с отрицательными корреляциями, обнаруженными между объемами левой и правой скорлупы и показателем PSP у 3-го типа пациентов (рис. 6.3.6. Б), а также по всей группе в целом, и не обнаруженными ни в 1-ом, ни во 2-ом типе. Таким образом, обнаруженные различия и корреляции могут свидетельствовать о том, что увеличение объемов скорлупы может являться биологическим маркером механизма, вносящего вклад в клиническое течение и исход шизофрении, в том числе маркером процессов, ассоциированных с аномалиями дофаминэргической системы. В то же время, хотя нами не было обнаружено корреляций между объемами скорлупы и хлорпромазиновым эквивалентом ни в одном из исследованных типов, дизайн настоящего исследования не позволяет полностью исключить влияние накопленного эффекта антипсихотического лечения на объемы базальных ганглий (van Erp T.G. et al., 2016 [559]) и отнести их изменение исключительно к внутренним патогенетическим процессам течения болезни. Однако, 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 головного мозга, характеризующих обследованные группы с различными типами состояний на этапе отдаленного катамнеза. Так, маркером, потенциально оказывающим негативное влияние на функциональный исход, 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 с преобладанием негативных расстройств и псевдоорганической симптоматики.

6.4. Нейрофизиологические характеристики⁶

Несмотря на бурное развитие различных подходов к неинвазивному анализу структурно-функционального состояния головного мозга (в первую очередь, в виде методов нейровизуализации), регистрация биоэлектрической активности по-прежнему - из-за объективности и высокого временного разрешения при анализе наблюдаемых феноменов, - остается одним из основных путей к пониманию механизмов функциональных аномалий, свойственных эндогенным психозам, и, в том числе, шизофрении.

Внимание исследователей связано и с другими особенностями нейрофизиологического метода – его относительной простотой и доступностью в системе здравоохранения. Последнее становится ключевым в аспекте исследований возможности применения электрографических показателей как маркеров прогноза и эффективности проводимой терапии, не только в условиях стационара, но и при амбулаторном наблюдении.

Задачей многочисленных научных изысканий стало выявление особенностей различных нейрофизиологических показателей при шизофрении. К числу наиболее изучаемых характеристик в настоящее время относятся параметры «фоновой» (состояние спокойного бодрствования с закрытыми

⁶ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. И.С. Лебедевой.

глазами) ЭЭГ и амплитудно-временные данные так называемого «когнитивного» потенциала» - волны P300.

Самым распространенным является вариант регистрации вызванных потенциалов в условиях т.н. парадигмы oddball, при котором испытуемому предлагается задача на избирательное внимание: предъявляется два вида стимулов с инструкцией реагировать (нажимать на кнопку) только на один из них. В ВП на стимул, являющийся значимым, целевым в данной задаче (т.е. тот, на который должна последовать реакция) с пиковой латентностью около 300 мс регистрируется волна P300.

Целью настоящего фрагмента работы являлось выделение особенностей функционального состояния головного мозга у больных юношеской шизофренией на этапе отдаленного катамнеза (с учетом типологизации их состояния).

Были сформулированы и реализованы следующие задачи:

1. Выделение нейрофизиологических особенностей у больных шизофренией с длительностью катамнеза 20-25 лет по сравнению с психически здоровыми испытуемыми как в целом, так и для отдельных типологических разновидностей.
2. Определение корреляции между нейрофизиологическими параметрами, отмечающимися у больных с разными типами состояний, и клиническими характеристиками заболевания.

Дополнительными критериями отбора всех испытуемых были праворукость, отсутствие в анамнезе неврологических заболеваний с тяжелым органическим поражением головного мозга.

В данном фрагменте работы было обследовано 80 больных, социо-демографические и клинические характеристики которых на момент обследования представлены в таблице 6.4.1.

Таблица 6.4.1 - Социо-демографические и клинические характеристики обследованных групп

	Тип состояния		
	I тип (N=17)	II тип (N=23)	III тип (N=40)
Ср.возраст, лет	51.4+-9.7	50.4+-7.1	49.3+-7.4,
Пол	11 мужчин, 6 женщин	13 мужчин, 10 женщин	18 мужчин, 22 женщины
PANSS, сумм.балл позитивн.р-ва	12.8 ±6.3	15.3 ±5.4	13.8 ±5.8
PANSS, сумм.балл негативн.р-ва	21.0 ±8.5	25.7 ±6.9	20.7 ±9.0
PANSS, сумм.балл по шкале общ.психопат.	36.6±10.8	41.9 ±11.9	35.4±10.4
PANSS, сумм.балл по шкале	70.4 ±21.5	81.3 ±21.1	70.9 ±20.0
SANS сумм.балл по всей шкале	98.7±47.1	131.5 ±43.6	115.7 ±41.2

Все обследованные больные принимали комбинированную антипсихотическую терапию, включавшую нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики и/или транквилизаторы.

ЭЭГ и слуховые ВП регистрировали на аппаратно-программном электроэнцефалографическом комплексе "Мицар-ЭЭГ" (Мицар-ЭЭГ-10/70-201) в 17 отведениях с референтными ипсилатеральными ушными электродами. Полоса пропускания составляла 0.3-70 Гц, с последующей off-line фильтрацией в диапазоне 1.6-30 Гц.

После «ручного» удаления артефактов для отрезка фоновой ЭЭГ проводился спектральный анализ отдельно для поддиапазонов 4-8 (тета), 8-13 (альфа), 13-20 (бета1) Гц в отведениях F3, F4, T3, C3, Cz, C4, T4, P3, Pz, P4, O1, O2. Анализ проводили для величин спектральной мощности (рис 6.4.1.) и доминирующей частоте в соответствующем диапазоне.

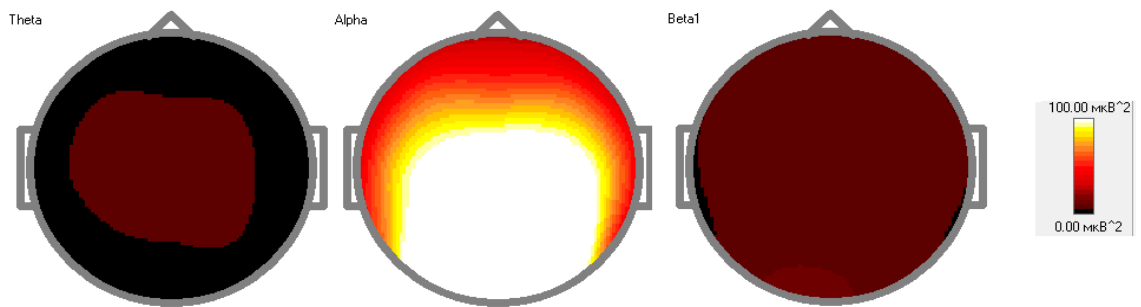


Рис. 6.4.1 - Результаты спектрального анализа (картирование спектральной мощности, диапазоны тета, альфа, бета1) у одного из пациентов из группы 2

Парадигма oddball включала предъявление двух типов (высоких (1300 Гц) и низких (1000 Гц)) тонов (соотношение 1 к 9), длительность стимула составляла 50 мс. Испытуемый получал инструкцию нажимать кнопку на высокий звук и пропускать низкий. Перед началом записи проводилась короткая обучающая серия.

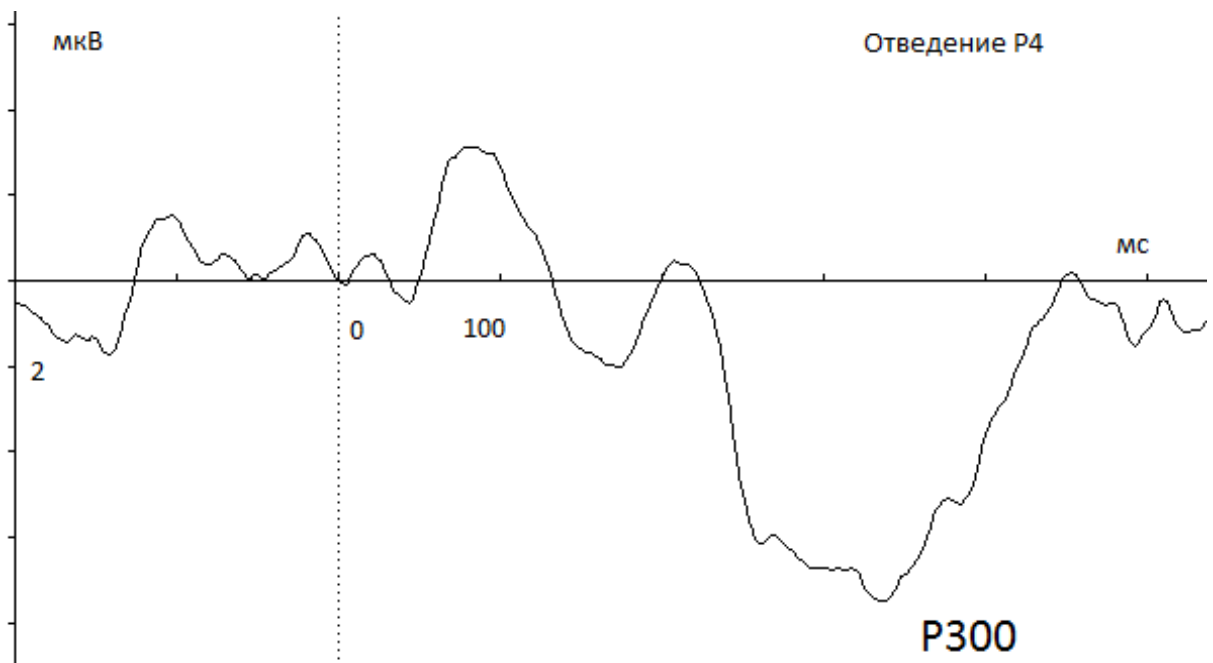


Рис.6.4.2 - ВП на целевые стимулы у одной из психически здоровых испытуемых в отведении P4. Время предъявления стимула обозначено пунктирной линией

Усредняли безартефактные отрезки с целевыми стимулами (престимульный интервал 200 мс, постстимульный – 700), определяли пиковую амплитуду и латентный период волны P300 (максимального позитивного пика в диапазоне 290-500 мсек после предъявления стимула) (рис. 6.4.2.).

Как показало проведенное исследование, у больных на отдалённых этапах юношеской шизофрении был обнаружен как ряд общих закономерностей в изменении нейрофизиологических профилей, так и ряд особенностей, свойственных каждому из выделенных типов состояний.

При сравнении больных с разными типами состояний по показателям спектральной мощности тета, альфа- и бета1 ритмов и доминирующим частотам в альфа- и бета1 диапазонах статистически значимых различий выявлено не было.

При сопоставлении групп больных по доминирующей частоте в тета-диапазоне были выявлены статистически значимые различия по показателям в левом центральном отведении С3 ($F_{68}=5.83$, $p=0.005$) и (на уровне тенденции) в правой средневисочной области Т4 ($F_{68}=2.76$, $p=0.07$).

Усредненные по группам величины доминирующей частоты тета-ритма в левом центральном отведении (С3) показаны на рис. 6.4.3.

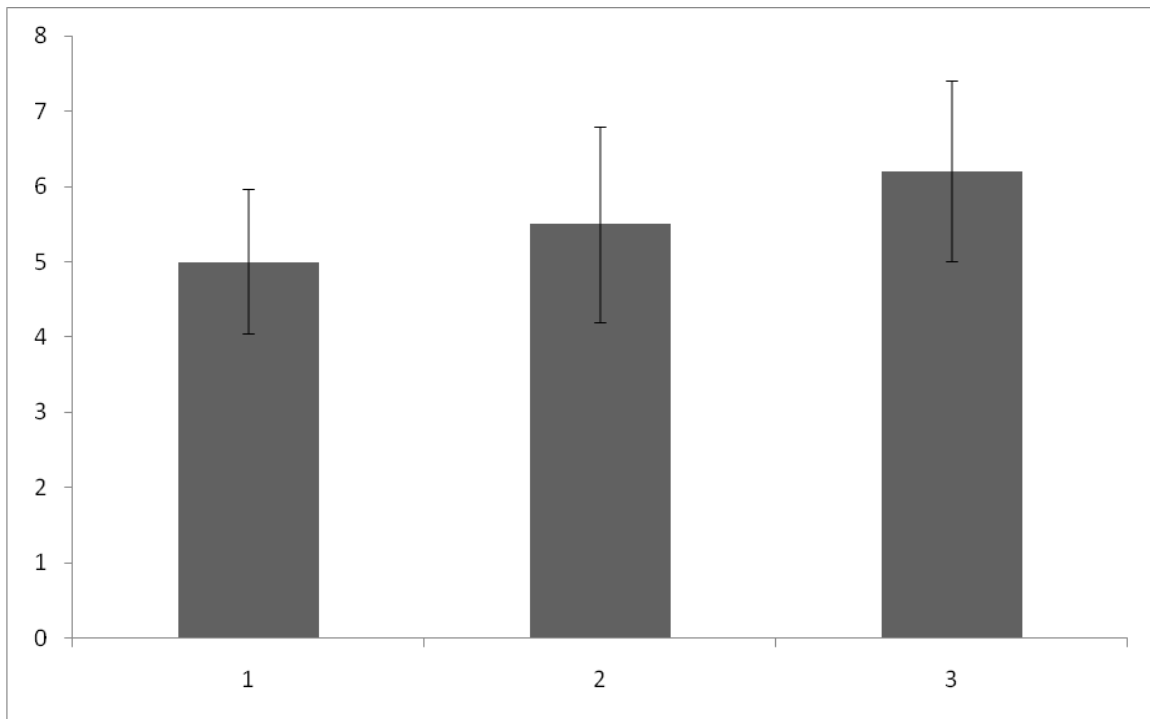


Рис. 6.4.3 - Средние величины доминирующей частоты тета-ритма и стандартные отклонения (по данным спектрального анализа) у больных с разными типами состояний на момент отдалённого катамнеза (отведение СЗ)

Проведенный post-hoc анализ (с коррекцией Бонферрони) показал статистически значимые различия между 1-ым и 3-им типом ($p=0.007$), в то время как различия между 2-ым и 3-им типом не достигали уровня статистической значимости ($p=0.106$).

Корреляционный анализ (для всей группы больных) обнаружил, что величина частоты тета-ритма коррелирует с выраженностью позитивных расстройств (по шкале PANSS) $r=0.32$ ($p=0.008$, проходит коррекцию на множественность сравнений).

Статистически значимые различия были также обнаружены для доминирующей частоты альфа-ритма в отведении О2 ($F_{64}=4.13$, $p=0.021$), в отведении Pz различия наблюдались на уровне тенденции ($F_{65}=2.94$, $p=0.06$).

Соответствующие величины (средние и стандартные отклонения) частоты альфа-ритма составляли в отведении О2 при 1-ом типе - 10.0 ± 0.98 , при 2-ом - 10.0 ± 1.6 , при 3-ем - 9.2 ± 1.1 Гц (post-hoc анализ между 2-ым и 3-им типами $p=0.044$), для отведения Pz соответствующие величины были - 10.1 ± 0.67 , 9.5 ± 1.2 , 9.2 ± 1.0 Гц (post-hoc анализ между 1-ым и 3-им типами $p=0.056$).

Проведенный корреляционный анализ (для всей группы больных) между этими показателями и данными психометрии не обнаружил статистически значимых величин.

При анализе данных слуховых ВП в парадигме oddball не было выявлено статистически значимых различий между типами.

Величины ЛП волны P300, усредненные при разных типах, приведены на рис. 6.4.4.

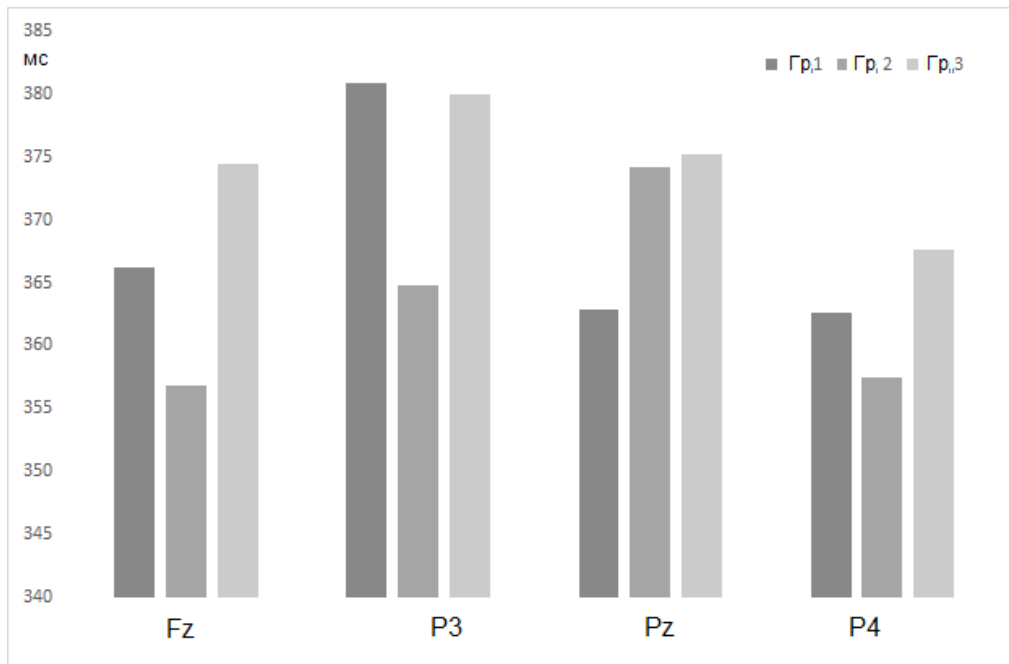


Рис. 6.4.4 - Средние латентные периоды волны P300 у пациентов с разными типами состояний в различных отведениях

Величины амплитуды волны P300, усредненные пр разных типах, приведены на рис. 6.4.5.

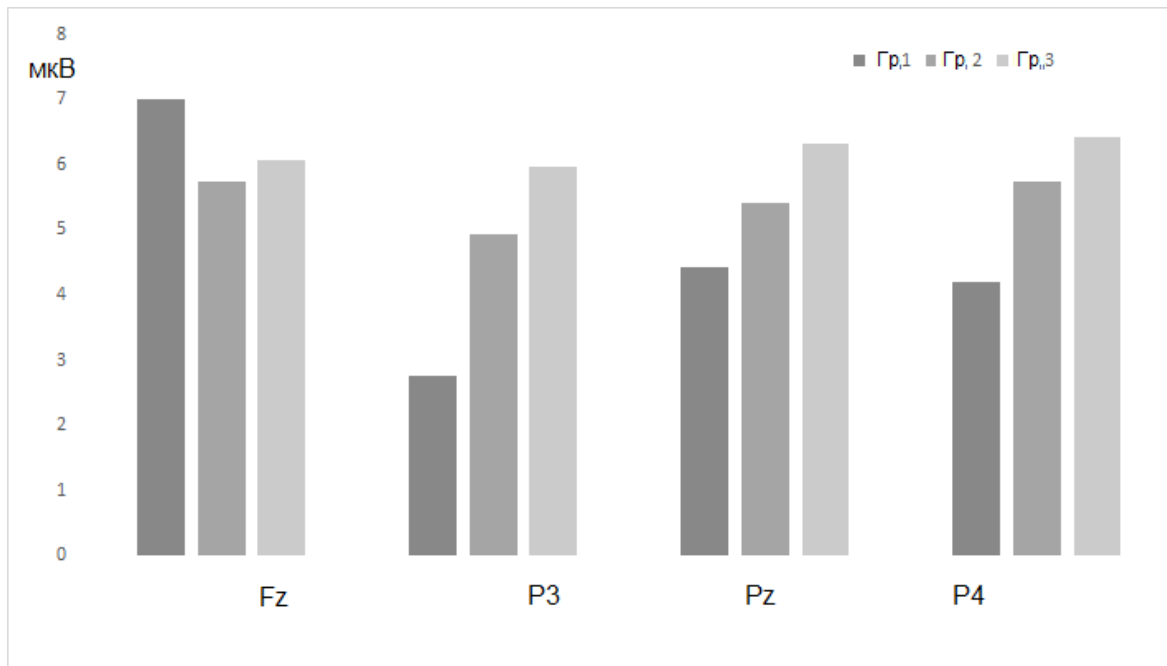


Рис. 6.4.5 - Средние амплитуды волны P300 у пациентов с разными типами состояний в различных отведениях

Проведенный анализ особенностей нейрофизиологических показателей в рамках трёх выделенных клинических типов обнаружил статистически значимо большую доминирующую частоту тета-ритма и меньшую доминирующую частоту альфа-ритма при 3-ем типе (по сравнению с данными для типа 1 в первом случае, по сравнению со данными для типа 1 и 2 – во втором). Также величина доминирующей частоты тета-ритма коррелировала (с положительным знаком) с суммарной оценкой выраженности позитивных расстройств по шкале PANSS.

Обсуждая указанные выше феномены, необходимо подчеркнуть, что согласно современным представлениям, биоэлектрическая активность в диапазоне 4-8 Гц (тета-ритм) является гетерогенным по своим механизмам феноменом.

Так, у здорового взрослого испытуемого отмечаются тета-ритм, связываемый с уровнем бодрствования и тета-ритм в лобно-центральных отделах во время решения задач, напряжения (Roohi-Azizi M et al., 2017 [495]; Arnolds D.E. et al., 1980 [198]). Однако, не вызывает сомнений, что одним из основных генераторов выступает гиппокамп (Bland В.Н., 1986 [210]). Более того, тета-активность связывают с процессами взаимодействия между гиппокампом и

префронтальной корой (Colgin LL., 2011 [243]; Benchenane K. et al., 2011 [205]), а именно - аномалия структурно-функциональной связанности этих структур головного мозга рассматривается рядом авторов как ключевая в патогенезе психических заболеваний (Godsila B. et al., 2013 [298]), вследствие чего подобное сопряжение патологии на нейрофизиологическом и структурном уровнях может иметь место при шизофрении (Pittman-Polletta B. et al., 2015 [478]).

И действительно, нарастание спектральной мощности тета-активности (вместе с редукцией альфа-активности) является феноменом, регулярно регистрируемым при шизофрении и некоторых других заболеваниях (Newson J.J. et al., 2019 [459]), однако, в настоящей работе межгрупповые различия вовлекали не столько спектральную мощность тета-ритма, сколько его частоту.

Другой выявленной закономерностью являлось изменение, связанное также с частотой - только в альфа-диапазоне - здесь она была снижена у упомянутых выше пациентов с 3-им типом состояний. Активность в альфа-диапазоне интерпретируют как отражение различных когнитивных процессов (Москаленко И.В., 1985 [111]; Mizuki Y., 1987 [445]; Bosel R., 1990 [218]). При этом замедление альфа-ритма достаточно устойчиво регистрируют при шизофрении (Etevenon P. et al., 1982 [272]; Small J. et al., 1984 [527]).

Как следует из результатов исследования, по сравнению с типом 1, тип 3 характеризовался большей частотой тета-ритма и меньшей – альфа-ритма (тип 2 занимал промежуточное положение). Следует отметить, что генераторы упомянутых выше ритмов, как предполагается, генетически связаны (Hong L. et al., 2011 [336]), так что нельзя исключить, что мы имеем дело с единым феноменом.

Вместе с тем, увеличение доминирующей частоты тета-активности коррелировало с выраженностью позитивной симптоматики. Интересно, что в литературе есть сходные данные (Gross A. et al., 2004 [314]; Gomez-Pilar J. et al., 2018 [307]). Возможная причина наблюдаемых нами корреляций связана с упомянутой выше ролью тета-активности как маркера гиппокапально-префронтальных взаимодействий - на роль последних в механизмах позитивной

симптоматики указано в ряде публикаций (Kühn S. et al., 2012 [394]; Pittman-Polletta B. et al., 2015 [478]; Sigurdsson T. et al., 2016 [524]). В этом контексте понятным становится выявление подобного нейрофизиологического феномена именно при третьем типе – у пациентов с выраженными позитивными психопатологическими расстройствами.

Неожиданно не были выявлены статистически значимые различия по амплитуде и латентности волны P300 – как в лобном отведении (что соответствует топографическому локусу субкомпонента P3a), так и в теменных зонах (где наблюдается фокус субкомпонента P3b).

Рассматривая психофизиологические корреляты этих показателей, можно предположить, что особенности когнитивных показателей (ассоциируемых с обработкой новых стимулов и поддержанием рабочей памяти (Polich J., 1999 [479])) оказываются сходными при всех типах состояний.

Отдельно следует остановиться на вопросе о возможном влиянии фармакотерапии на результаты исследования. В настоящем фрагменте исследования не проводился количественный анализ проводимого лечения, которое могло различаться, и этот фактор мог оказать влияние на полученные данные, в первую очередь, в виде замедления ритмов или изменения параметров P300 (Korostenskaja M. et al., 2009 [383]; Jackson A. et al., 2019 [349]). Тем не менее, вопрос о влиянии психотропных препаратов на нейрофизиологические показатели все же пока остается открытым ввиду большого объема противоречивой информации.

Подытоживая, можно сказать, что 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 психопатологических и социальных отклонений. Можно предположить, что отмеченные нейрофизиологические феномены связаны с нарушением гиппокампально-префронтальных взаимодействий.

6.5. Нейропсихологические характеристики⁷

Нейропсихологическое обследование прошли 49 больных. Клиническая выборка включала 31 пациента (средний возраст $45,6 \pm 4,8$ лет; все мужчины; средняя длительность заболевания $22,4 \pm 2,2$ лет). На момент нейропсихологической диагностики все пациенты были клинически стабильны, понимали инструкции и старались им следовать, поведение было адекватно ситуации обследования. Контрольная группа состояла из респондентов без психических и/или неврологических заболеваний ($N = 18$; средний возраст $44,8 \pm 3,2$ лет; все мужчины). Группы пациентов и здоровых респондентов не отличались по возрасту ($t(47) = -1,363$; $p = 0,18$) и уровню образования¹ ($U = 210$, $p = 0,089$).

В клинической группе были представлены больные всех трёх типов: состояния с преобладанием личностной динамики (тип 1; $N = 10$; средний возраст $44,4 \pm 6,0$ лет; средняя длительность заболевания $23,8 \pm 2,5$ лет), состояния с преобладанием негативных расстройств (тип 2; $N = 12$; средний возраст $43,9 \pm 2,6$ лет, средняя длительность заболевания $22,7 \pm 2,6$ лет), состояния с негативными и позитивными расстройствами (тип 3; $N = 9$; средний возраст $42,5 \pm 5,2$ лет, средняя длительность заболевания $22,4 \pm 2,4$ лет). Больные разных типов не отличались по возрасту ($F(2, 28) = 1,889$; $p = 0,17$), длительности заболевания ($F(2, 26) = 0,383$; $p = 0,686$), принимаемому лечению ($F(2, 25) = 0,789$; $p = 0,465$; хлорпромазиновый эквивалент) и уровню образования⁸ (критерий Краскала-Уоллиса, $H(2) = 2,796$; $p = 0,247$).

⁷ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ под руководством проф., д.б.н. И.С. Лебедевой.

⁸ Уровень образования оценивался в порядковой шкале от 0 до 4: 0 - незаконченное среднее образование, 1 - законченное среднее образование, 2 - среднее специальное образование, 3 - незаконченное высшее образование, 4 - законченное высшее образование.

Для оценки состояния когнитивных процессов использовались следующие методики. Компьютеризированный тест “Точки” (Корнеев А.А. с соавт., 2019 [74]; Davidson M.C. et al., 2006 [253]; Diamond A. et al., 2005 [260]), используемый для оценки регуляторных функций (компонентов оттормаживания и переключения), предполагает быструю релевантную реакцию на предъявляемый стимул. Проба включает три субтеста: в первом из них испытуемому необходимо нажать стрелку на клавиатуре компьютера в ту сторону, на которой находится стимул (например, стимул в левой стороне экрана - необходимо нажать стрелку “влево”), во втором необходимо нажать стрелку в сторону, противоположную местонахождению стимула (визуально отличного от предъявляемого в первом субтесте), наконец, третий субтест является сочетанием первых двух: появляются стимулы из первых двух субтестов, и необходимо реагировать соответственно релевантной стимулу инструкции.

Компьютеризированный тест “Башня Лондона” (Anderson P. et al., 1996 [189]), используемый для оценки планирования, включает в себя восемь заданий, в каждом из которых респонденту необходимо расставить цветные диски в соответствии с образцом.

В методике “Понимание слов, близких по звучанию” (Цветкова Л.С. с соавт., 198 [165]; Корнеев А.А. с соавт., 2019 [74]), оценивающей переработку слухоречевой информации, необходимо прослушать ряд слов, близких по звучанию (например, “точка, дочка, миска, трава, мишка”), а затем показать картинки, соответствующие этим словам, в верном порядке. Максимальное количество предъявляемых слов - шесть.

Субтесты “Сходство”, “Повторение цифр” и “Последовательные картинки” являются частью теста оценки интеллекта Векслера (Филимоненко Ю.И. с соавт., 1993 [164]). В субтесте “Сходство”, оценивающим вербально-логическое мышление, необходимо установить сходство двух понятий (например, испытуемому задается вопрос “В чём сходство между пальто и платьем”), в

субтесте “Повторение цифр”, направленном на оценку рабочей памяти, необходимо повторить числовые ряды в прямом и обратном порядке, в субтесте “Последовательные картинки” (вербально-логическое мышление, планирование) – в верном порядке разложить сюжетные картинки.

С помощью модификации теста Струпа из батареи Delis-Kaplan (Delis D.C. et al., 2001 [255]) также оценивались оттормаживание и переключение. Респонденту необходимо выполнить три субтеста: называние цветов квадратов, называние цвета чернил написанных слов (конфликтный субтест; например, для слова “красный”, написанного синим цветом, верным ответом является “синий”), наконец, субтест с интерференцией и переключением предполагает называние то цвета чернил (если слово написано без рамки), то самого слова (если слово заключено в рамку).

Тест “Вербальная беглость” из батареи Delis-Kaplan (Delis D.C. et al., 2001 [255]), чувствительный к состоянию регуляторных и речевых функций, скорости переработки информации, предполагает называние в течение одной минуты слов по заданной инструкции (например, слов на определенную букву или относящихся к определенной семантической категории).

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 ($U = 33$, $p = 0,132$; Рис. 6.5.1.).

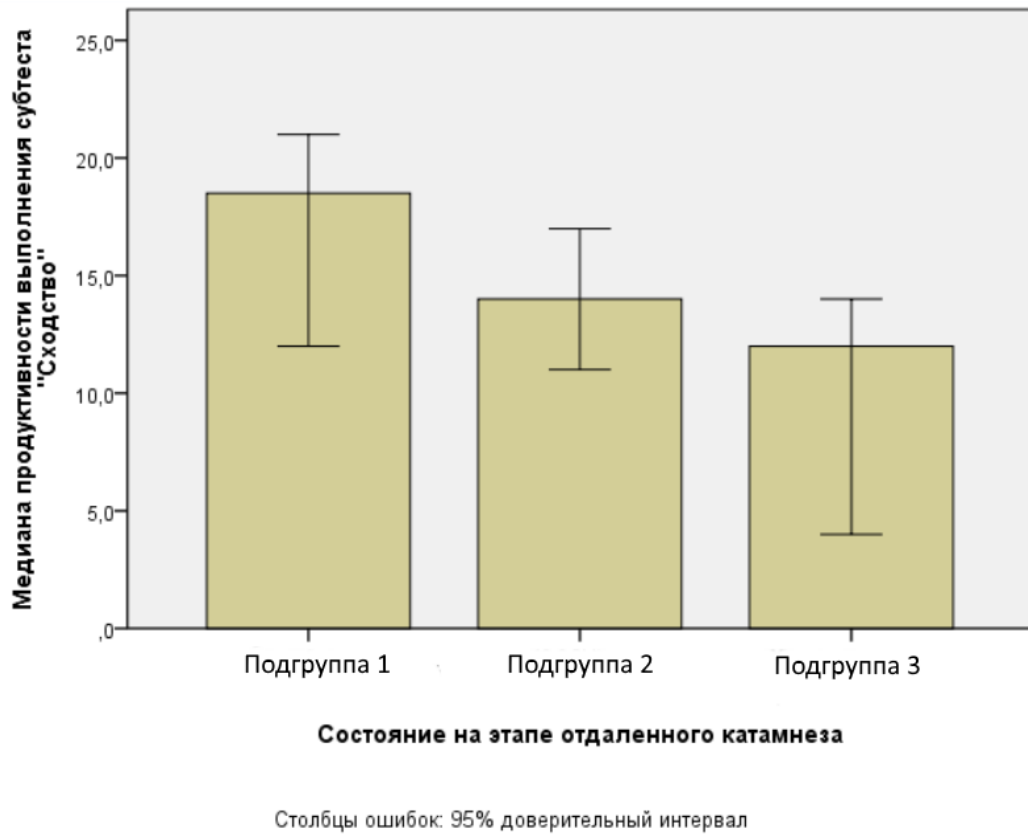


Рис. 6.5.1 - Медианы и доверительные интервалы (95%) продуктивности выполнения субтеста “Сходства” теста Векслера у пациентов с различными типами состояний

В клинической группе в целом продуктивность выполнения субтеста “Сходство” была значимо связана с баллом по шкалам негативных симптомов ($r_s = -0,493$; $p = 0,005$; Рис. 6.5.2.) и общей психопатологии PANSS ($r_s = -0,498$; $p = 0,004$; Рис. 6.5.3.); с баллом по шкале PSP ($r_s = 0,468$; $p = 0,008$; Рис. 6.5.4.).

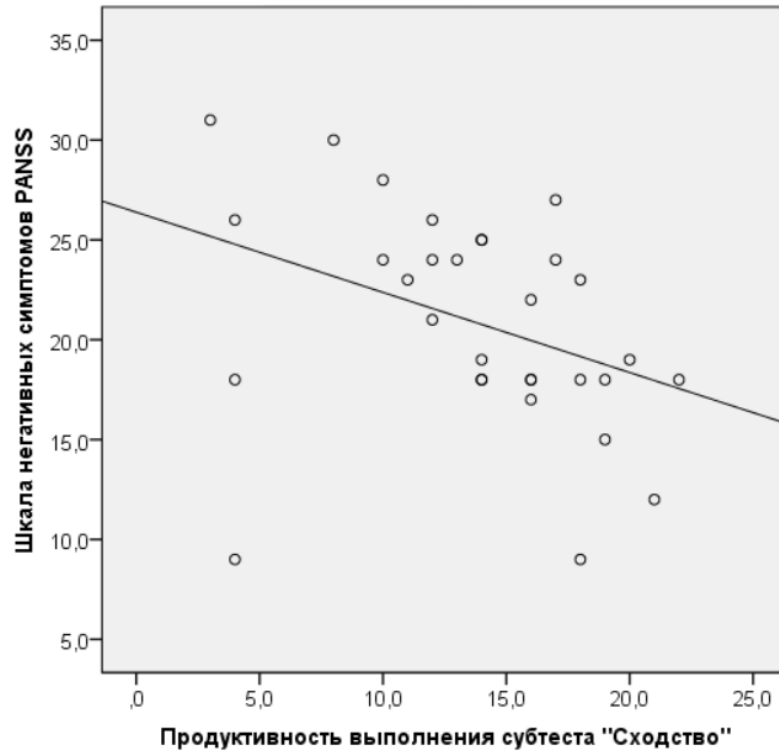


Рис. 6.5.2 - Корреляция продуктивности выполнения субтеста “Сходство” со шкалой негативных симптомов PANSS

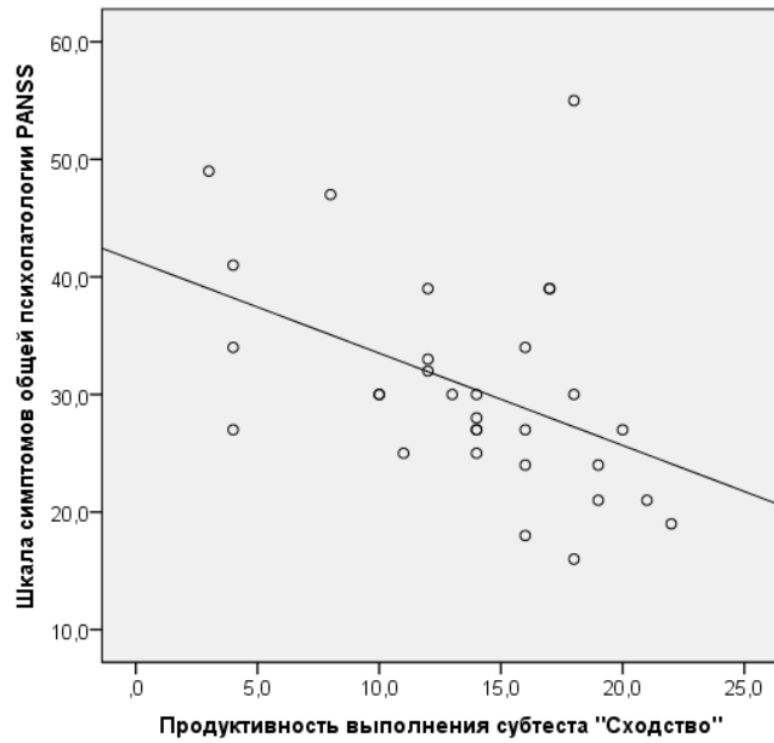


Рис. 6.5.3 - Корреляция продуктивности выполнения субтеста “Сходство” со шкалой общей психопатологии PANSS

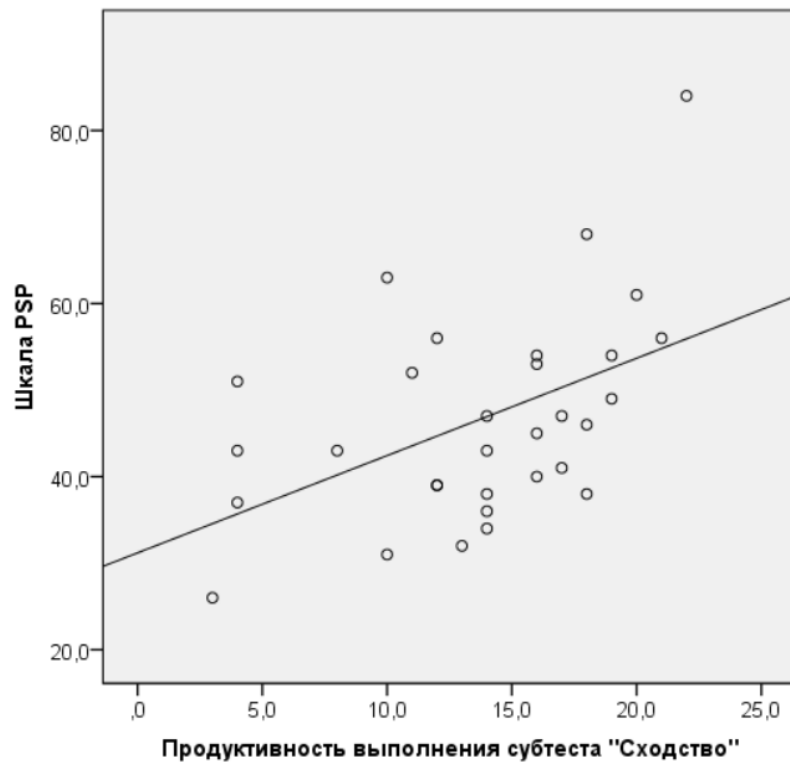


Рис. 6.5.4 - Корреляция продуктивности выполнения субтеста “Сходство” со шкалой PSP

В дополнение, было проведено сравнение продуктивности выполнения субтеста “Сходство” в клинической и контрольной группах - были выявлены значимые различия ($U = 110$; $p < 0,001$; $Me_1 = 14$, $IQR_1 = 7$; $Me_2 = 19,5$; $IQR_2 = 5,5$ соответственно; Рис. 6.5.5.).

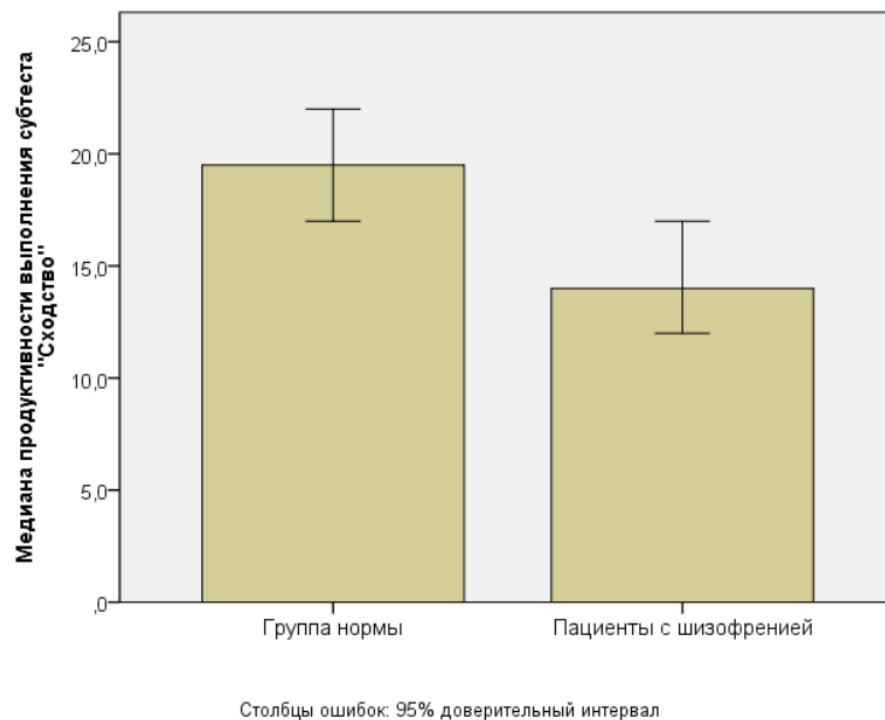


Рис. 6.5.5 - Медианы и доверительные интервалы (95%) продуктивности выполнения субтеста "Сходства" теста Векслера в группе пациентов с шизофренией и здоровых респондентов

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. Иными словами, уровень ВЛМ логично отражает функциональное состояние в исследуемой клинической группе. Это дополнительно подтверждается ассоциациями показателя состояния ВЛМ и клинических шкал (PSP, шкалы негативных симптомов и 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 [50]; Dickinson D. et al., 2007 [261]). Наряду с позитивной и негативной симптоматикой, симптомы нарушения когнитивных функций являются важной частью клинической картины шизофрении. Традиционно, при изучении шизофренических психозов особая роль отводилась исследованиям ВЛМ, и были найдены его отчетливые количественные (меньшая продуктивность) и качественные (искажение процесса обобщения и

снижение уровня обобщения) нарушения при шизофрении (Зейгарник Б.В., 1986 [50]; Критская В.П. с соавт., 1991 [83]). Кроме того, в зарубежной литературе описана связь показателей ВЛМ и бытового функционирования у пациентов с шизофренией (Kiang M. et al., 2007 [371]).

Для эффективного установления сходства между парой понятий необходим высокий уровень регуляторных функций, которые, по многочисленным данным, нарушены у пациентов с шизофренией (например, метаанализ Thai M.L. et al., 2019 [545]) и связаны с функциональным исходом заболевания (Berberian A.A. et al., 2019 [206]; Bosia M. et al., 2019 [219]). Так, некоторые пациенты могут называть различия между понятиями вместо их сходства (трудности следования инструкции); демонстрировать недостаточный уровень обобщения и дефицит контроля импульсивных ответов. В отечественном клинико-психологическом подходе категориальное мышление рассматривается как инструмент планирования и регуляции поведения (Лурия А.Р., 2008 [96]), иначе говоря, между вербально-логическим мышлением и регуляторными функциями имеются тесные двусторонние связи.

Дополнительно был проведён качественный анализ выполнения субтеста “Сходство” в клинической группе. В отечественной нейропсихологической школе при изучении познавательных процессов при шизофренических психозах особый акцент ставится на нарушениях мышления по типу искажения процесса обобщения (Зейгарник Б.В., 1986 [50]). В данной работе не было получено данных о массивных нарушениях ВЛМ по типу искажения обобщающих процессов. Для пациентов были характерны скорее нарушения мышления по типу снижения уровня обобщения, с единичными ошибками по типу искажения (например, при определении сходства пары понятий “муха” и “дерево” пациент отвечает следующее: “Опадают. Дерево падает и муха исчезает в конце”, для пары понятий “яйцо” и “зерно” другой пациент дает ответ “производные земли”, кроме того, при определении пары понятий “муха” и “дерево” многие пациенты давали ответ “цвет”). Несоответствие полученных результатов данным отечественных

работ может объясняться тем, что на момент обследования все пациенты клинической группы долгое время принимали антипсихотическую терапию. Так, в исследовании А.М. Shimkunas et al. (1967) [523] было показано, что количество «аутистических» ответов (конструкт сопоставим с тем, что в отечественной клиничко-психологической практике расценивается как искажение процесса обобщения) значительно уменьшается на фоне лечения у пациентов с шизофренией.

Полученные результаты подтверждают важность проведения диагностики состояния мышления пациентам с шизофренией. В отечественной клиничко-психологической школе общепринята развернутая оценка ВЛМ. Тем не менее, используемая в рамках классического патопсихологического обследования батарея методов может занимать достаточно много времени, кроме того, не все методики можно обработать количественно; последнее важно для оценки динамики состояния пациентов, изменений на фоне лечения, что в особенности актуально для длительно болеющих пациентов. В то же время, описанный в настоящей работе субтест «Сходство» является кратким скрининговым диагностическим инструментом, позволяющим быстро и эффективно оценить ВЛМ. Безусловно, существуют и ограничения интерпретации его результатов: предполагаемая краткость ответа, а также большая однозначность инструкции, в сравнении с классическими патопсихологическими методиками, могут быть теми факторами, которые не дают полностью проявиться нарушениям мышления у пациентов с шизофренией (Narrow M. et al., 1974 [324]).

Таким образом, пациентов с различными типами состояний на этапе отдаленного исхода отличаются по показателю состояния ВЛМ. При этом, пациенты с более высоким функциональным статусом (1 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 (Зейгарник Б.В., 1986 [50]). Ассоциации показателя ВЛМ с выраженностью негативных симптомов, симптомов общей

психопатологии, а также с эффективностью личностного и социального функционирования дополнительно акцентируют внимание на тесных связях когнитивных и клинических симптомов шизофрении. Полученные данные можно использовать в качестве дополнительной опоры при определении тяжести функционального статуса пациентов с длительным катамнезом юношеской шизофрении.

Заключение

Актуальность изучения отдалённых этапов юношеской шизофрении определяется рядом факторов. Дименсиональные структуры, определяющие психопатологическое пространство шизофрении (негативные и позитивные расстройства), по мнению ряда авторов (Kirkpatrick B et al., 2008 [375]; Crow T.J., 2015 [248]), разделены в рамках отдельных форм заболевания (позитивная, негативная шизофрения). При этом большее внимание уделяется изучению паттерна негативных расстройств в рамках негативной шизофрении, который рассматривается как «ключевой домен шизофрении» (Marder S.R. et al., 2013 [422]; Patel R., 2015 [472]; Szkultecka-Dębek M., 2015 [541]). В то же время другие исследователи (Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [148]; Tandon R. et al., 2017 [544]; Bruijnzeel D. et al., 2017 [225]) считают, что позитивные и негативные расстройства имеют относительно независимые траектории развития, которые, однако, объединены сложной системой коморбидных соотношений. Кроме того, данные дименсии тесно коррелируют и модифицируют конституционально обусловленные и нажитые патохарактерологические структуры (расстройства личности), также определяющие психопатологическое пространство шизофрении. Однако, окончательное понимание взаимосвязи негативных и позитивных расстройств, а также явлений характерологической трансформации до настоящего времени отсутствует.

Так, выявленные на сегодняшний день (Голубев С.А. 2020 [36]; Тихонов Д.В., 2020 [163]; Murru A. et al., 2018 [453]; Malla A., 2018 [420]; Moreno-Küstner B. et al., 2018 [447]; Wu G. et al., 2019 [579], Malhotra et al. 1998 [419]) взаимосвязи между преморбидными личностными аномалиями, длительностью течения инициального этапа, типом манифестного психоза, характером формирующихся негативных расстройств и общим исходом заболевания являются недостаточными для построения индивидуального прогноза.

Общая тяжесть исходов шизофрении (Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Priebe S., 2018 [481]) определяется также социальными последствиями

заболевания. Однако, в настоящее время окончательно не определены единые критерии оценки качества жизни и социальной адаптации, при этом, каждый исследователь использует различные критерии, руководствуясь задачами проводимого изучения и особенностями выборки (Гурович И.Я. с соавт., 2015 [44]; Шмуклер А.Б., 2017 [173]; Коцюбинский А.П., 2017 [78]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Vobes-Bascaran M.T. et al., 2016 [213]; Awad G. et al., 2016 [200]).

Несмотря на реализованные эпидемиологические, молекулярно-генетические, иммунологические, нейропсихологические, нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования шизофрении (Клюшник Т.П. с соавт., 2014, 2021 [67; 68]; Голимбет В.Е. с соавт., 2019 [34]; Лебедева И.С. с соавт., 2020 [91]; van Erp et al., 2016 [559]; Krug A. et al., 2020 [390]), на текущий момент отсутствует целостная картина мультидисциплинарного изучения шизофрении с началом в юношеском возрасте на всём протяжении её течения с позиций анализа динамических характеристик. В частности, имеющиеся клинико-биологические критерии, которые позволили бы установить степень прогрессивности шизофренического процесса, определить текущую стадию его динамики рассматриваются разрозненно и не обладают абсолютной специфичностью, необходимым является их совокупное рассмотрение.

Настоящее исследование проведено с целью определения психопатологических особенностей отдалённых этапов юношеской шизофрении, установления траектории течения, выявления значения клинико-психопатологических и ряда патогенетических факторов в их формировании.

Всего в рамках настоящей работы обследовано 320 пациентов с диагнозом юношеская шизофрения, впервые обратившихся по поводу данного заболевания в ПНД №1 г. Москвы в период с 1990 по 1998 год, с длительностью последующего катамнеза 20-25 лет (средняя длительность - $22 \pm 2,9$ лет). Основными критериями включения являются 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). В качестве критериев невключения выступали наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, начало заболевания в детском возрасте, наличие клинически значимых хронических сопутствующих соматических, неврологических и инфекционных заболеваний, затрудняющих обследование.

Средний возраст на момент обследования составил $46,7 \pm 3,2$ лет. Распределение по полу соответствует имеющимся статистическим данным относительно юношеской шизофрении для данной возрастной группы, мужчины составили 46,8%, а женщины – 53,2% выборки (Петрова Н.Н., 2019 [127]; Ochoa S., 2012 [465]).

Полученные результаты изучения патогенетических особенностей юношеской шизофрении были подвергнуты анализу в свете результатов отечественных и зарубежных исследований, характеризующих отдалённые этапы шизофренического процесса, проведено их сопоставление. Данные были статистически обработаны в соответствии со стандартными методиками. Для статистической обработки использовалась программа STATISTICA 12.0.

Проведённое изучение когорты больных с манифестацией шизофрении в юношеском возрасте показало, что имеет место континуум состояний, где варианты взаимодействия компонентов позволили выделить ряд типичных с точки зрения клинических параметров состояний, отмечающихся на отдалённых этапах. При этом, на одном полюсе данного 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.

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), «апато-абулические расстройства» (7,8±1,3) и «ангедония-асоциальность» (10,3±2,1)) и третьим

(«аффективное уплощение» ($8,9 \pm 2,9$)) 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 [389]) и смещением патохарактерологических свойств к стеническому полюсу с усилением анестетических черт или «астенического» типа дефицита (7,2%) с псевданеврастенией (по Berze J., 1914 [207]), 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 [151]). У некоторых пациентов изменения личности формировались за счёт накопления вычурных истерошизоидных черт («синдром злокачественной истерии») (Smith J.M. et al., 2014 [529]) 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 [275]), 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) [179], 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) [429], «второй» (по Vie J., 1935) [562] 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-адинамического 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 псевдобрадифрении, 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 приобретающий 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 perseverативность 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)) [154]. Отношение к расстройствам носило формально критический характер («диссимиляция и ассимиляция» по Зеневичу Г.В., 1964) [51], или происходило разграничение болезненных переживаний и сферы реальности («двойственная оценка патологических переживаний» (Сальникова Л.И., 1995) [136], или трактовка бредовых переживаний распространялась исключительно на прошлое («отставники бреда» (Dide M., Guiraud P., 1922 [263]; Vie J., 1939 [563])). 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 эксацербациям. По мере удаления от манифестации их картина приобретала черты инертности. В

периоды экацербаций 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 согласуются с положениями и являются развитием одной из наиболее современных и актуальных на сегодняшний день концепций, описывающей клинико-биологическую модель шизофрении (Смулевич А.Б., 2020 [148]; Ключник Т.П. с соавт., 2021 [68]). 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, также 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 [166]; Каледа В.Г., 2010 [62]; Бархатова А.Н., 2016 [7]; Cannon T., et al., 2008 [229]; Lichenstein D. et al., 2016 [410]; Malla A., 2018 [420]), 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 этапе отдалённого исхода с высоким уровнем достоверности коррелировал с психопатологической структурой манифестной формы 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 психоза обнаруживаются среди пациентов 1 и 3 типов состояний на этапе отдаленного катамнеза ($p = 0,037$). Накопление случаев развития аффективно-бредовых манифестных психозов 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 участием кататонической симптоматики при 3-ем типе состояний свидетельствует о менее благоприятной динамике заболевания. При 2-ом типе происходило накопление случаев развития галлюцинаторно-бредовых психозов, по степени тяжести занимающих промежуточное положение. Полученные результаты коррелируют с данными, описанными в ряде исследований (Вдовенко А.М., 2011 [15]; Каледа В.Г., 2010 [62], 2015 [61]; Бархатова А.Н., 2016 [7]), посвящённых анализу различных типов манифестных психотических эпизодов в рамках юношеской шизофрении и их прогностическому значению для дальнейшего течения; при этом, получественно 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 этапе отдалённого катамнеза. 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 (Thorup A. et al., 2006 [547]; Penttila M. et al., 2014 [474]; Fusar-Poli P., 2016 [279]; Connor C. et al., 2016 [244]). 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 [463]; Holla B. et al., 2015 [335]; Rangaswamy

Т., 2020 [485]), 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 [8]; Голубев С.А., 2010 [37]; Каледа В.Г., 2015 [61]; Tordesillas-Gutierrez D. et al., 2015 [550]).

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 [40]; Шмуклер А.Б., 2020 [172]; Mucci A. et al., 2019 [449]; Lincoln S.H. et al., 2021 [411]).

В настоящей работе было использовано деление на качественные и количественные характеристики для оценки психосоциальной адаптации психически больных (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [78]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]; Henriksen M.G. et al., 2016 [331]). 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 [126]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [116]) важнейшим компонентом которой 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 [537]; Flückiger R. et al., 2016 [286]; Ang M.S. et al., 2019 [195]).

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 [138]; Коцюбинский А.П. с соавт., 2013 [81]; Морозова М.А. с соавт., 2015 [110]), 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 [546]). Оценка

проводилась для пациентов, которым на момент проведения исследования назначалась психофармакотерапия (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 [209]; Phan S.V., 2016 [476]; Gray R. et al., 2018 [310]), высокий уровень приверженности терапии подчёркивает активную партнёрскую роль пациента в лечебном процессе и косвенно свидетельствует о вероятности хорошего социального исхода (Бурыгина Л.А., 2013 [13]; Коцюбинский А.П., 2015 [80]). Полученные данные подтверждают результаты ряда современных исследований (Hofer A. et al., 2002 [334]; Ritsner M.

Et al., 2003 [491]; Rocca P., 2008 [492]), 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 больного к выполнению режима лекарственных назначений.

При оценке уровня социального функционирования в рамках выделенных типов состояний на этапе отдалённого катамнеза 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 – $70,7 \pm 4,2$ баллов, причём лучшие показатели социального функционирования были зафиксированы во всех четырёх основных областях. Показатели по шкале PSP при 2-ом типе – $56,2 \pm 4,2$ 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 ($48,2 \pm 6,2$), 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 [249]; Zipursky R.V. et al., 2014 [585]), 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 $71,4 \pm 12,3$. 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 $59,2 \pm 11,7$; 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 $56,2 \pm 13,1$, 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 [116]; Ritsner M. et al., 2003 [491]).

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 [62]).

«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) [62] 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 катмнеза (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 катмнеза, 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 исследования 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 [25], Голимбет В.Е. с соавт. 2019 [34]). 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 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 %, положительное предсказательное значение (PPV) 80%, негативное предсказательное значение (NPV) 62.5%. При сравнении типа 1 и 3 чувствительность составила 56.1 %, специфичность 86.2%, положительное 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%, положительное 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 [568]). 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 [257]). В более поздних работах, в которых использовали ППР, рассчитанный на основании результатов более информативного GWAS (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014 [506]), 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 [503]). 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 исследование проводилось для комплексной оценки ряда показателей состояния иммунитета. Согласно современным концепциям (Клюшник Т.П. с соавт., 2014 [67]; Зозуля С.А. с соавт., 2019 [52]; Khandaker G.M. et al., 2015 [370]; Müller N., 2018 [452]; Marques T.R. et al., 2019 [424]), 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 α_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 деления 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 α_1 -ПИ. В 1-ую группу (17 человек) вошли пациенты с умеренным провоспалительным статусом, характеризующимся повышением активности 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, α_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 течения 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 [176]; Костюк Г.П. с соавт., 2019 [77]; Ключник Т.П. с соавт., 2021 [69]). 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 (Groutas W. et al., 2011 [315]; Парамонова Н.С. с соавт., 2017 [125]; Симонов А.Н. с соавт., 2020 [142]; Зозуля С.А. с соавт., 2021 [54]) зачастую носили противоречивый характер. Связь со

степенью прогрессивности в рамках длительного течения заболевания, установленная в настоящем исследовании, фактически выявлена впервые.

При проведении *нейровизуализационного* исследования 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 [559]), наблюдаются в 3-ем клиническом типе, промежуточное положение занимает 2-ой,

а наиболее сохранным является 1-ый тип состояния больных на отдаленном этапе юношеской шизофрении. Обнаруженные различия и корреляции могут свидетельствовать о том, что увеличение объемов скорлупы может являться биологическим маркером механизма, вносящего вклад в клиническое течение и 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 (Dietsche V. et al., 2017 [264]; van Erp T.G. et al., 2016 [559]; Каледа В.Г. с соавт., 2019 [59]), а также увеличение бледного шара (van Erp T.G. et al., 2016 [559]) 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* показателей (обследовано 80 больных, выборка репрезентативна по полу и возрасту) 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 [314]; Gomez-Pilar J. et al., 2018 [307]). Очевидной является связь доминирующей частоты тета-активности как маркера гиппокапально-префронтальных взаимодействий со степенью выраженности позитивных психопатологических расстройств. Нарастание спектральной мощности тета-активности (вместе с редукцией альфа-активности) является феноменом, регулярно регистрируемым при шизофрении и некоторых других заболеваниях (Newson J.J. et al., 2019 [459]), 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 (Kühn S. et al., 2012 [394]; Pittman-Polletta B. et al., 2015 [478]; Sigurdsson T. et al., 2016 [524]).

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 (Москаленко И.В., 1985 [111]; Mizuki Y., 1987 [445]; Bosel R., 1990 [218]). При этом замедление альфа-ритма достаточно устойчиво регистрируют при шизофрении (Etevenon P. et

al., 1981 [272]; Small J. et al., 1984 [527]). Статистически значимых различий при анализе данных слуховых вызванных потенциалов в парадигме oddball выявлено не было. Подытоживая, можно сказать, что проведенное нейрофизиологическое исследование выявило определенные различия между типами состояний со статистически значимым смещением средних частот в тета- и альфа-диапазонах у пациентов, характеризуемых максимальной выраженностью клинико-социальных отклонений.

При проведении нейропсихологического исследования было обследовано 49 человек, включая 31 больного 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 контрольной группах - 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, шкалы негативных симптомов и 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 [50]; Dickinson D. et al., 2007 [261]).

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, клинко-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 клинко-психопатологическими характеристиками состояний на этапе отдалённого исхода. Создан мультигенный тест, обладающий высокими предиктивными способностями и специфичностью, позволяющий определять возможный клинко-функциональный исход в отдалённом периоде болезни. Определена специфичность нейрокогнитивного дефицита у больных юношеской шизофренией на отдалённом этапе течения,

оказывающая влияние на особенности их познавательной деятельности, личностные характеристики и параметры функционирования. Результаты, полученные в настоящем исследовании, существенно расширяют понимание биологических основ шизофренического процесса, клинико-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.

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 – состояния с преобладанием личностной динамики, 2-ой тип – состояния с преобладанием негативных расстройств, 3-й тип – состояния 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 ($51,2 \pm 5,9$; $9,2 \pm 1,5$, $15,2 \pm 4,7$, $26,8 \pm 4,6$) 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 (показатели PANSS - $69,1 \pm 5,1$, $10,8 \pm 2,2$, $26,4 \pm 4,6$, $31,9 \pm 2,7$; 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 PANSS ($75,7 \pm 3,5$, $17,1 \pm 1,9$, $23,5 \pm 2,3$, $35,1 \pm 2,0$) 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, клинко-психопатологических и клинко-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 регрессивного 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 катamnестический период с повторным всплеском активности процесса на 10-ом – 12-ом году его течения; накопление случаев приступообразно-прогредиентного 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 катamnеза; накопление приступообразно - прогредиентных 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-HT_{2A}), 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 гиппокампально-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 используемых сокращений

EPA – The European Psychiatric Association

GWAS – Genome-wide Association Studies

MARS – Medication Adherence Rating Scale

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence

NPV – Negative Predictive Value

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale

PPV – Positive Predictive Value

PSP – Personal and Social Performance scale

SANS – Scale for Assessment of Negative Symptoms

QLS – Quality of Life Scale

АТ – антитела

ВЛМ – вербально-логическое мышление

ВП – вызванные потенциалы

ИЛ – интерлейкин

ЛП – латентный период

ЛЭ – лейкоцитарная эластаза

МГР – мультигенный риск

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОБМ – основной белок миелина

СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина

СИОЗСиН - селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Список литературы

1. Алфимов, П. В. Шизофрения. Клинические рекомендации. Электронное издание. Проект / П. В. Алфимов, А. Н. Еричев, Н. Б. Лутова [и др.] / Российское общество психиатров. — М., 2019.
2. Алфимова, М.В. Ассоциация полиморфизма -717A>G гена С-реактивного белка (CRP) с шизотипическими чертами личности / М. В. Алфимова, В. Е. Голимбет, Т. В. Лежейко, Н. В. Кондратьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162. – № 7. – С. 99-101.
3. Алфимова, М.В. Связь управляющих функций и скорости обработки информации со структурными особенностями коры головного мозга в норме и на начальных этапах шизофрении / М. В. Алфимова, А. С. Томышев, И. С. Лебедева [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66. – № 4. – С. 448-457.
4. Амбрумова, А.Г. Социально – психологическая дезадаптация личности и профилактика суицида / А.Г. Амбрумова // Вопросы психологии. - 1981.- №4.- С. 91-100.
5. Ануфриев, А.К. Шизофрении / А.К. Ануфриев // Независимый психиатрический журнал. — 2003. — № 3. — С. 35—44.
6. Бархатова А.Н. Особенности эндогенного юношеского приступообразного психоза с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа / А.Н. Бархатова // Психиатрия. – 2005. - №3. – С. 38-44.
7. Бархатова А.Н. Дефицитарные расстройства на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза (мультидисциплинарное исследование). Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.: 14.01.06 / Бархатова Александра Николаевна. Москва, 2016. – 327 с.
8. Бархатова, А. Н. Эндогенный юношеский приступообразный психоз с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа: специальность 14.00.18: диссертация на соискание ученой степени

- кандидата медицинских наук / Бархатова Александра Николаевна. – Москва, 2005. – 284 с.
9. Бильжо, А.Г. Благоприятные исходы на уровне практического выздоровления при юношеской малопрогрессирующей шизофрении: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 290 с.
10. Богомолов, А. М. Структурно-функциональный подход к оценке адаптационного потенциала личности / А. М. Богомолов // Сибирский психологический журнал. – 2008. – № 28. – С. 53-58.
11. Болбат, Н.С. Нелеченный психоз и перспективы развития заболевания при расстройствах шизофренического спектра. / Н.С. Болбат // Медицинский журнал.- 2014.-№4 (50).- С.131-135.
12. Бочкарёва, О.С. Отдаленный катамнез шизофрении и расстройств шизофренического спектра / О.С. Бочкарёва // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. – Т. 24. – №32. – С. 102-106.
13. Бурыгина, Л.А. Сравнительная эффективность медикаментозного и комплексного медикаментозно-психосоциального подходов при оказании амбулаторной помощи больным параноидальной шизофренией с частыми обострениями (рецидивами) диссертация ... канд.мед.наук 14.01.06: /Л.А. Бурыгина. – 2013 г. - 149 стр.
14. Бутковский, П.А. Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом ее содержании (в 2-х ч.). / П.А. Бутковский. – СПб. – 1834. – Ч. 1. – 168 с. – Ч. 2. – 160 с.
15. Вдовенко, А. М. Манифестные депрессивно-бредовые приступы юношеского эндогенного психоза / А. М. Вдовенко // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2011. - Т. 111, № 12, вып. 1. - С. 9-15.
16. Вид В. Д. Психотерапия шизофрении. – 3-е изд., перераб. и доп. / В. Д. Вид. – СПб.: Питер, 2008. – 512 с.

17. Вовси, М.С. Руководство по внутренним болезням. Болезни системы мочеполового аппарата. / М.С. Вовси. — 1-е изд. — М.: Медгиз. — 1960 (1936). — 252 с.
18. Волкова, И.П. Первый психотический эпизод: клинико-катамнестическое исследование / Волкова И.П. // Социальная и клиническая психиатрия. — 2011. — Т 21. — С. 90-92.
19. Воловик, В. М. Клиника начальных проявлений медленно развивающейся шизофрении и проблема ранней реабилитации больных: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: Воловик Виктор Маркович. — Ленинград, 1980. — 39 с.
20. Воловик, В.М. О приспособляемости больных шизофренией. / В.М. Воловик // В кн. Реабилитация больных психозами. — Л.: [б.и.], 1981. — С. 62–71.
21. Воловик, В.М. Об особенностях формирования приспособительного поведения больных малопрогредиентной шизофренией / В.М. Воловик, А.П. Коцюбинский, Н.С. Шейнина // Ранняя реабилитация психически больных. — Л., 1984. — С. 39-46.
22. Воробьев В. Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств): Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.18 (АМН СССР Всесоюзный Научный Центр психического здоровья). — М., 1988. — 44 с.
23. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: // <https://www.who.int/westernpacific/news/q-a-detail/adolescent-health-and-development> Доступен на 27.08.2021 г.
24. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf> .04.2011 г. Доступен на 27.08.2021 г.
25. Габаева М.В. Анализ ассоциаций полиморфизмов G1444A гена PPARGC1A и A1166C гена AGTR1 с преморбидными особенностями личности при шизофрении / М. В. Габаева, Г. И. Коровайцева, Д. В. Тихонов [и др.] // Психиатрия. — 2018. — № 1(77). — С. 39-44.

26. Гиляровский, В.А. Психиатрия. Руководство для врачей и студентов. / В.А. Гиляровский. Редактор Л. Альтшуллер. Второе издание. М.-Л., Биомедгиз 1935 г. - 750 с.
27. Гиляровский, В.А. Психиатрия: Руководство для врачей и студентов. / В.А. Гиляровский. Москва–Ленинград: Государственное медицинское издательство. - 1931. - 660 с.
28. Голимбет, В. Е. Вариации числа копий в геноме – новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs / В. Е. Голимбет, Е. В. Корень // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 1. – С. 107-109.
29. Голимбет, В. Е. Молекулярно-генетический полиморфизм и клиническая гетерогенность эндогенных психозов : специальность 03.00.15 : диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Голимбет Вера Евгеньевна. – Москва, 2003. – 225 с.
30. Голимбет, В. Е. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов / В. Е. Голимбет, В. Г. Каледа, М. В. Алфимова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – № 8. – С. 49-54.
31. Голимбет, В.Е. Аллельный полиморфизм гена серотонинового рецептора и клиничко-патогенетические особенности больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра / В.Е. Голимбет, К. К. Манандян, Л. И. Абрамова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 2000. - № 2. - С. 36 - 39.
32. Голимбет, В.Е. Полиморфизм Val66Met BDNF модифицирует проявления шизофрении / В. Е. Голимбет, М. В. Алфимова, Г. И. Коровайцева [и др.] // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – № 1. – С. 81.
33. Голимбет, В.Е. Полиморфизмы генов интерлейкина-1 (IL-1B) и антагониста рецептора интерлейкина (IL-1RN) при шизофрении / В. Е. Голимбет, Г. И.

- Коровайцева, Т. В. Лежейко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 12. – С. 63-68.
34. Голимбет, В.Е. Прогностическая оценка влияния генетических и патопластических внешних факторов, действующих на ранних этапах развития, на тяжесть шизофрении / В. Е. Голимбет, Т. В. Лежейко, Г. И. Коровайцева [и др.] // Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: материалы научно-практической конференции, Москва, 29 октября 2018 года. – Москва: ООО "Издательский дом КДУ", 2019. – С. 91-93.
35. Голимбет, В.Е. Связь полиморфного маркера val66met гена нейротрофического фактора головного мозга с шизофренией в русской популяции / В. Е. Голимбет, Г. И. Коровайцева, Л. И. Абрамова [и др.] // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42. – № 4. – С. 599-603.
36. Голубев, С. А. Особенности длительного течения юношеской шизофрении (клинико-катамнестическое исследование) / С. А. Голубев, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 6-2. – С. 23-30.
37. Голубев, С. А. Юношеская приступообразная шизофрения, протекающая с доминированием галлюцинаторных расстройств в структуре первого приступа (клиническое и клинико-катамнестическое исследование): специальность 14.01.06 "Психиатрия": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Голубев Сергей Александрович. – Москва, 2010. – 265 с.
38. Гурович, И. Я. Выздоровление при шизофрении. Концепция "recovery" / И. Я. Гурович, Е. Б. Любов, Я. А. Сторожакова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18. – № 2. – С. 7-14.
39. Гурович, И. Я. Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки / И. Я.

- Гурович, О. О. Папсуев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 9-18.
40. Гурович, И. Я. Психосоциальная реабилитация - важнейшее направление психиатрической помощи на социальное восстановление лиц с психическими расстройствами / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, О. О. Папсуев // Психическое здоровье человека XXI века : Сборник научных статей по материалам Конгресса, Москва, 07–08 октября 2016 года. – Москва: Издательский дом "Городец", 2016. – С. 316-317.
41. Гурович, И. Я. Современные требования к психиатрической помощи и реальность / И. Я. Гурович // Материалы международной конференции психиатров, Москва, 16–18 февраля 1998 года. – Москва: РЦ "Фармединфо", 1998. – С. 48-49.
42. Гурович, И. Я. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии / И. Я. Гурович, Е. Б. Любов. – Москва, 2003. – 264 с.
43. Гурович, И. Я. Актуальные проблемы совершенствования внебольничной психиатрической помощи / И. Я. Гурович // Актуальные вопросы организации психиатрической помощи, лечения и социальной реабилитации психически больных- — М., 1978. - С. 5-19.
44. Гурович, И. Я. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных : Практическое руководство: коллективная монография / Под редакцией профессора И. Я. Гуровича и профессора А. Б. Шмуклера. – Москва : Издательский дом "Медпрактика-М", 2015. – 420 с.
45. Демчева, Н. К. Формирование, клиника и динамика негативной симптоматики на инициальном этапе шизофрении / Н. К. Демчева, С. В. Кузнецов, В. И. Михайлов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2015. – № 10. – С. 13-20.
46. Демчева, Н. К. Характеристика негативных расстройств при различных типах течения параноидной формы шизофрении / Н. К. Демчева, С. В. Кузнецов // Российский психиатрический журнал. – 2009. – № 2. – С. 34-39.

47. Доценко, В. Л. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным альфа1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом / В. Л. Доценко, Е. А. Нешкова, Г. А. Яровая // Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40. – № 3. – С. 20-25.
48. Зайцева, Ю.С. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза / Ю.С. Зайцева, Н.К. Корсакова // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. – Т. 18 – № 2. – С. 15–25.
49. Захарова, Н.В. Нарушения общения и произвольная регуляция деятельности у больных шизофренией детей / Н.В. Захарова // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1990. – вып.1. – С. 96-101.
50. Зейгарник, Б. В. Патопсихология. / Б.В. Зейгарник. М.: Издательство Московского университета, 1986. – 287 с.
51. Зеневич, Г.В. Ремиссии при шизофрении. / Г.В. Зеневич. - Л. «Медицина». - 1964.- 216 с.
52. Зозуля, С. А. Иммунофенотипы эндогенных психозов: связь с клинической симптоматикой / С. А. Зозуля, Т. П. Ключник // Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: материалы научно-практической конференции, Москва, 29 октября 2018 года. – Москва: ООО "Издательский дом КДУ". 2019. – С. 233-239.
53. Зозуля, С. А. Оптимизация терапии астенических расстройств в ремиссии у больных приступообразно-прогрессивной шизофренией (клинико-иммунологический анализ) / С. А. Зозуля, И. В. Олейчик, А. В. Якимец, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120. — № 6. — С. 64–74.
54. Зозуля, С. А. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / С. А. Зозуля, М. А. Омельченко, З. В. Сарманова [и др.] // Психиатрия. – 2021. Т. 19. – № 2. – С. 29-38.

55. Зозуля, С. А. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах / С. А. Зозуля, И. Н. Отман, И. В. Олейчик [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2020. — № 3 (108). — С. 17–27.
56. Иванов, М. В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия / М. В. Иванов, Н. Г. Незнанов. Санкт-Петербургский науч.-исслед. психоневрологический ин-т им. В. М. Бехтерева. – Санкт-Петербург: Европейский Дом, 2008. – 288 с.
57. Каледа, В. Г. Динамика и вопросы прогноза юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / В. Г. Каледа, М. А. Омельченко // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2021. – № 1. – С. 42-52.
58. Каледа, В. Г. Клиника и течение шизоаффективного психоза юношеского возраста (клинико-катамнестическое исследование). диссертация ... канд.мед.наук: 14.00.18 / Каледа Василий Глебович. Москва, 1998. – 275 с.
59. Каледа, В. Г. Нейроанатомические особенности головного мозга при юношеской приступообразной шизофрении: морфометрия серого вещества префронтальной коры и подкорковых структур / В. Г. Каледа, О. В. Божко, Т. А. Ахадов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 8. – С. 7.
60. Каледа, В. Г. Психотический риск в юношеском возрасте / В. Г. Каледа, М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – № 2(19). – С. 27-33.
61. Каледа, В. Г. Юношеская шизофрения: особенности психопатологии, клиники и терапии / В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 11-2. – С. 26-33.
62. Каледа, В. Г. Юношеский эндогенный приступообразный психоз (психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты первого приступа): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Каледа Василий Глебович — М., 2010. — 42 с.

- 63.Кекелидзе, З.И. Фебрильная кататония: Клинические рекомендации. Электронное издание / З. И. Кекелидзе, Д. И. Малин, С. Н. Мосолов [и др.]; Российское общество психиатров. – Москва: Российское общество психиатров, 2019. – 28 с.
- 64.Ким, А. С. Структура социальной депривации у пациентов, страдающих резидуальной шизофренией / А. С. Ким, Е. С. Черапкин, И. Ю. Найманова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2018. – Т. 18. – № 6. – С. 36-38.
- 65.Клюшник, Т. П. Воспаление и психические заболевания: от фундаментальных исследований к клинической практике / Т. П. Клюшник // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы: Научно-практическая конференция. Сборник материалов, Москва, 30 октября 2017 года / Под редакцией Г.П. Костюка. – Москва: КДУ, 2018. – С. 393-400.
- 66.Клюшник, Т. П. Иммунодиагностика в оценке остроты психоза при эндогенных психических заболеваниях (технология "нейро-иммуно-тест") / Т.П. Клюшник, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, [и др.] // Биотехнология: состояние и перспективы развития. материалы VIII Московского Международного Конгресса. ЗАО «Экспо-биохим-технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева. – 2015. – С. 135-136.
- 67.Клюшник, Т. П. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов / Т. П. Клюшник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 114. — № 2. — С. 37–41.
- 68.Клюшник, Т. П. Нейробиология шизофрении и клиничко-психопатологические корреляты (к построению клиничко-биологической модели) / Т. П. Клюшник, А. Б. Смулевич, С. А. Зозуля, [и др.] // Психиатрия. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 6-15.
- 69.Клюшник, Т. П. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении / Т. П. Клюшник,

- А. Н. Бархатова, В. С. Шешенин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 2. – С. 53-59.
70. Ключник, Т. П. Поиск предикторов эффективности антипсихотической терапии шизофрении по иммунологическим показателям сыворотки крови / Т. П. Ключник, Т. М. Сиряченко, О. С. Брусов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т. 108 (1). — С. 31–35.
71. Ключник, Т. П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах / Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, С. А. Зозуля [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2018. — № 2 (99). — С. 64–69.
72. Ковалев, В.В. Социально - психиатрический аспект проблемы школьной дезадаптации и некоторые пути её профилактики / В.В. Ковалев // В кн.: «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии детского возраста (тезисы докладов) 5-8 июня 1984».- Ташкент, 1984.- с. 172—176.
73. Копейко, Г.И. Сенситивный бред отношения в юношеском возрасте (вопросы феноменологии и динамики) / Г.И. Копейко // Журн. невропатол. и психиатр. 1987. - Т.87. — Вып.11. — С.1710—1716.
74. Корнеев, А. А. Компьютерные методы нейропсихологической диагностики / А. А. Корнеев, Е. Ю. Матвеева, Т. В. Ахутина // Вестник Белорусского государственного педагогического университета. Серия 1. Педагогика. Психология. Филология. – 2019. – № 2(100). – С. 84-89.
75. Корсаков, С.С. Курс психиатрии. / С.С. Корсаков М.; 1901. - С 677.
76. Костюк, Г. П. Отдаленный катамнез больных шизофренией, уволенных из Вооруженных Сил (С позиций многоосевой диагностики) : специальность 14.00.18 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Костюк Георгий Петрович. – Санкт-Петербург, 1999. – 18 с.
77. Костюк, Г.П. Анализ сплошной когорты пациентов с впервые в жизни верифицированным диагнозом "шизофрения" / Г. П. Костюк, Л. А.

- Бурыгина, А. В. Масыкин [и др.] // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15. – № 9(136). – С. 18-28.
78. Коцюбинский, А. П. Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние малоадаптивные схемы. Часть 2. Ранние малоадаптивные схемы у больных шизофренией / А. П. Коцюбинский, А. Н. Еричев, В. О. Клайман, [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2017. — № 1. — С. 81–88.
79. Коцюбинский, А. П. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии (биологический, психологический, социальный и функциональный диагнозы) / А. П. Коцюбинский. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2017. – 285 с.
80. Коцюбинский, А. П. Ремиссии при шизофрении: Категориальный и дименсиональный подходы / А. П. Коцюбинский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2015. – № 3. – С. 3-8.
81. Коцюбинский, А. П. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 1 / А. П. Коцюбинский, Н. С. Шейнина, Б. Г. Бутома [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2013. — №4. — С. 45—49.
82. Коцюбинский, А.П. Аутохтонные непсихотические расстройства / А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо, Н. С. Шейнина [и др.]. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2015. – 495 с.
83. Критская, В.П. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация познание общение. / В.П. Критская, Т.К. Мелешко, Ю.Ф. Поляков. — М.: МГУ, — 1991. — 256 с.
84. Критская, В.П. Патопсихология шизофрении / Критская В.П., Мелешко Т.К.. — Москва : Институт психологии РАН, 2015. — 392 с.
85. Крылова, Е. С. Клинико-психопатологические аспекты юношеских депрессий с картиной "метафизической интоксикации" / Е. С. Крылова // Психиатрия. – 2003. – № 6(6). – С. 29-35.

86. Куликова, О. С. Когнитивные факторы социальной адаптации больных с параноидной формой шизофрении / О. С. Куликова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. – 2014. – Т. 7. – № 2. – С. 109-115.
87. Лазарев, И.В. Катамнез шизофреников, поступивших в Харьковскую психиатрическую больницу в 1907 /И.В. Лазарев, Т.И. Юдин //Советская психоневрология. – Харьков. - 1934. - С. 75-80.
88. Лебедева, И. С. Нейробиологический профиль ультравысокого риска шизофрении: обзор итогов мультидисциплинарного ВП-МРТ исследования / И. С. Лебедева, Н. А. Семенова, М. А. Омельченко [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2017. — Т. 27. — № 1. — С. 55–61.
89. Лебедева, И. С. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении / И. С. Лебедева, А. С. Томышев, Т. А. Ахадов [и др.] // Физиология человека. — 2017. — Т. 43. — № 4. — С. 35–41.
90. Лебедева, И. С. Структурно-функциональные (МРТ, ЭЭГ, ВП) маркеры шизофрении и группы ультравысокого риска / И. С. Лебедева, А. С. Томышев, Т. А. Ахадов [и др.] // Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты: Сборник материалов научно-практической конференции / Под ред. Г. П. Костюка. — М.: 2017. — С. 221–227.
91. Лебедева, И.С. Нейрофизиологическая характеристика больных юношеской шизофренией на этапе отдаленного катамнеза / И. С. Лебедева, С. А. Голубев, И. В. Ключкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 3. – С. 34-40.
92. Личко, А. Е. Подростковая психиатрия (Руководство для врачей) / А. Е. Личко. — Л.: Медицина, 1979. — 336 с.
93. Личко, А. Е. Шизофрения у подростков / А. Е. Личко. — Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1989. — 214 с.

94. Логвинович, Г. В. Первичные и вторичные нарушения адаптации при шизофрении / Г. В. Логвинович, А. В. Семке. – Томск : Национальный исследовательский Томский государственный университет, 1995. – 212 с.
95. Логвинович, Г.В. Факторы социально-трудовой адаптации больных приступообразной шизофренией / Г.В. Логвинович // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С Корсакова. - 1990. - Т. 90. - Вып. 1. - С. 110–116.
96. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека / А. Р. Лурия ; под ред. Л. И. Московичюте. – СПб. : Питер, 2008. – 624 с.
97. Максимов, В.И. Психогении по типу реакции отказа у пациентов с малопрогрессирующей шизофренией. / В.И Максимов // Журн неврол и психиатр 1987. - Т 87 №5: - С 703—709.
98. Малиновский, П.П. Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике (1847). / П.П. Малиновский. М.: Медгиз. – 1960. – 215 с.
99. Маричева, М.А. Особенности копинг-стратегий у юношей, перенесших первый психотический приступ / М.А. Маричева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Том 14. – № 6. – С.55-61.
100. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. / Д.Е. Мелехов. — М., 1963. — 168 с.
101. Мелехов, Д. Е. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза) / Д. Е. Мелехов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1981. - Т.81. - №1. С. 128-138.
102. Мелехов, Д.Е. К вопросу о классификации ремиссий при шизофрении. / Д.Е. Мелехов // В сб.: Проблемы шизофрении (вопросы клиники). Под редакцией Л.Л. Рохлина. — М., 1962. - С. 438
103. Мелехов, Д.Е. Проблема дефекта в клинике и реабилитации больных шизофренией / Д.Е. Мелехов // Врачебно-трудовая экспертиза и социально-трудовая реабилитация лиц с психическими заболеваниями. — М., 1977. — С. 27–41.

104. Мельникова, Т. С. Диагностическая значимость когерентного анализа ЭЭГ при шизофрении / Т. С. Мельникова, М. В. Алфимова, Т. А. Рогачева // Психиатрия. – 2013. – № 3(59). – С. 37-40.
105. Менделевич, В. Д. Этика психофармакотерапии в эпоху доказательной медицины / В. Д. Менделевич // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 19-22.
106. Михайлова, В.А. Разновидности течения юношеской приступообразной шизофрении в свете отдаленноо катамнеза / В.А. Михайлова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1979. – № 1. – С. 71–78.
107. Молочек, А. О. Динамика дефектных состояний при шизофрении: дис. ... д-ра мед. наук. / А. О. Молочек – М., 1944. – 302 с.
108. Морозов, В.М. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении / В.М. Морозов, Ю.К. Тарасов // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. - 1951. Вып. 4. - С. 44–47.
109. Морозов, П. В. Актуализация проблемы приверженности пациента режиму лечения. Что такое приверженность терапии? / П. В. Морозов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 26-28.
110. Морозова, М. А. Динамика выраженности стойкого первичного негативного расстройства у больных приступообразной шизофренией / М. А. Морозова, Г. Е. Рупчев, Д. С. Бурминский // Психиатрия. – 2015. – № 3(67). – С. 5-15.
111. Москаленко, И.В. Экспериментальное исследование тонкой структуры спектра ЭЭГ человека в диапазоне альфа-ритма/ И.В. Москаленко // Психофизиологические закономерности восприятия и памяти. М.: Наука, 1985. – С. 120.
112. Мосолов, С. Н. Длительная терапия сертиндолом больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики / С. Н. Мосолов, С. Г. Капилетти, Н. П. Жигарева [и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 17-25.

113. Мосолов, С. Н. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении / С. Н. Мосолов, П. А. Ялтонская // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 1. – С. 2-14.
114. Мосолов, С. Н. Эффективность сертиндола у больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики / С. Н. Мосолов, С. Г. Капилетти, А. А. Шафаренко [и др.] // Биологические методы терапии психических расстройств : Доказательная медицина – клинической практике. – Москва : Социально-политическая мысль, 2012. – С. 197-222.
115. Нартикова, В. Ф. Унифицированный метод определения активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В. Ф. Нартикова, Т. С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 25. – № 4. – С. 494-499.
116. Незнанов, Н. Г. Биопсихосоциальная психиатрия: руководство для врачей / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо. — М.: СИМК, 2020. — 904 с.
117. Незнанов, Н. Г. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи / Н. Г. Незнанов, А. Б. Шмуклер, Г. П. Костюк, А. Г. Софронов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28. – № 3. – С. 5-11.
118. Нюсс, Ф. Терапия антипсихотиками, функциональный исход и качество жизни при шизофрении: фокус на амисульприд (расширенный реферат) / Ф. Нюсс, Ц. Тессьер // Современная терапия психических расстройств. - 2012. - № 3. - С. 30-37.
119. Овчинников, Б.В. Психологические аспекты психического здоровья. / Б.В. Овчинников, И.Ф. Дьяконов И.Ф.: под ред. проф. В.К. Шамрея.: – СПб.: Военно-медицинская академия. 2009. – 312 с.
120. Олейчик, И.В. Синдром юношеской астенической несостоятельности / И.В. Олейчик // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова – 1998, № 2. – С. 13-19.

121. Омельченко, М. А. Юношеский эндогенный психоз с маниакально-бредовой структурой первого приступа (психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты): специальность 14.01.06 "Психиатрия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Омельченко Мария Анатольевна. – Москва, 2011. – 243 с.
122. Омельченко, М.А. Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии / М.А. Омельченко // Психиатрия. — 2020. Т. 18. — № 2(86). — С. 82-91.
123. Орлова, В.А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая иммунологическая оценка / В. А. Орлова, И. И. Михайлова, В. Л. Минутко [и др.]// Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25. – № 4. – С. 45-53.
124. Пантелеева, Г.П. Гебоидная шизофрения / Г.П. Пантелеева, М.Я. Цуцуйковская, Б.С. Беляев. - М., 1986. – 192 с.
125. Парамонова, Н. С. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях : монография / Н. С. Парамонова, Л. Н. Гурина, О. А. Волкова, [и др.]; под ред. Н. С. Парамоновой; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", 2-я кафедра детских болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 129 с.
126. Петрова, Н. Н. Особенности психосоциальной адаптации и когнитивный стиль больных шизофренией / Н. Н. Петрова, В. Ю. Задвинский // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2007. – № 3. – С. 56-62.
127. Петрова, Н. Н. Половые особенности шизофрении: фокус на психоэндокринологию / Н. Н. Петрова, А. И. Васильева // Неврологический вестник. – 2019. – Т. 51. – № 1. – С. 32-37.

128. Петрова, Н. Н. Терапевтический ответ и прогноз течения у больных с первым эпизодом шизофрении / Н. Н. Петрова, Е. Е. Павлова-Воинкова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28. – № 3. – С. 12-17.
129. Полтавская, Е. Г. Место доказательной медицины в диагностике психических расстройств / Е. Г. Полтавская // Неврологический вестник. — 2020. — Т. 52. — № 1. — С. 82–85.
130. Поляков, Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении / Ю.Ф. Поляков. – М.: «Медицина», 1974. – 167 с.
131. Посохова, С. Т. Рискованное поведение и возможные сферы самореализации подростков / С.Т. Посохова, Ю.Д. Башкина // Психологические проблемы самореализации личности. Выпуск 12 / под ред. Л. А. Коростылевой – СПб., 2008. – С. 130–145.
132. Резник, А.М. Проблемы предпосылок шизофрении по данным молекулярно-генетических исследований / А. М. Резник, Г. П. Костюк, А. Ю. Морозова [и др.] // Health, Food & Biotechnology. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 27-45. – DOI 10.36107/hfb.2019.i1.s163.
133. Романенко, Н. В. Юношеский эндогенный приступообразный психоз с бредовыми идеями религиозного содержания: особенности психопатологии и клиники / Н. В. Романенко, У. О. Попович // Психиатрия. – 2019. – Т. 17. – № 4(84). – С. 49-56.
134. Ротштейн, В. Г. Шизофрения: возраст больных к периоду начала заболевания / В. Г. Ротштейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — № 12. — С. 23-30.
135. Рустанович, А.В. Многоосевая диагностика психических расстройств у военнослужащих / А.В. Рустанович, Б.С. Фролов. – СПб: ВМедА, 2001. – 38 с.
136. Сальникова, Л. И. Адаптированные больные параноидной шизофренией среди населения и особенности оказания им социальной помощи / Л. И. Сальникова // XII Съезд психиатров России : Материалы

- съезда, Москва, 01–04 ноября 1995 года. – Москва: ДЭОС, 1995. – С. 112–113.
137. Сарманова, З. В. Уровень аутоантител к основному белку миелина и особенности микроструктуры трактов белого вещества головного мозга у больных из группы ультравысокого риска по развитию шизофрении / З. В. Сарманова, А. С. Томышев, И. С. Лебедева [и др.] // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2016. — Т. 3. — № 2 (13). — С. 112–114.
138. Семке, В. Я. Пограничные состояния. Региональные аспекты / В. Я. Семке, М. М. Аксенов. – Томск : Национальный исследовательский Томский государственный университет, 1995. – 184 с.
139. Сергеева, О. А. Проблема психологической готовности к школьному обучению детей с задержкой психического развития / О. А. Сергеева, Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник // Бюллетень медицинских интернетконференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 712.
140. Сергеева, О. Е. Особенности доманифестных состояний у больных с первым психотическим эпизодом / О. Е. Сергеева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14. – № 2. – С. 30-34.
141. Серейский, М.Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний / М.Я. Серейский // Труды института им. Ганнушкина. - М., 1939. – Вып. 4. - С. 9-25.
142. Симонов, А. Н. Доказательная психиатрия: параклиническая диагностика астенического синдрома шизофрении на основе определения лейкоцитарно-ингибиторного индекса / А. Н. Симонов, Т. П. Ключник, С. А. Зозуля // Психиатрия. — 2020. — № 18 (2). — С. 6–12.
143. Скороходова, Т.Ф. Психотерапия в базовой психиатрической помощи / Т.Ф. Скороходова, Е.М. Рейзман, С.А. Рожков // Реабилитация в психиатрии: (клинические и социальные аспекты). — Томск. — 1998. — С. 174-175

144. Скугаревская, М. М. Синдром риска первого психоза: клинические предпосылки прогрессирования состояния / М. М. Скугаревская, Н. И. Буйская, А. И. Старцев [и др.] // *Здравоохранение (Минск)*. — 2015. — № 4. — С. 35–39.
145. Смулевич, А. Б. Клиника, систематика и терапия ремиссий при шизофрении / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, Л. К. Павлова // *Психиатрия*. — 2008. — № 2(32). — С. 7-15.
146. Смулевич, А. Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния / А. Б. Смулевич ; А. Б. Смулевич. — 2-е изд.. — Москва : МЕДпресс-информ, 2009. — 255 с.
147. Смулевич, А. Б. Нажитые, соматогенно обусловленные, ипохондрические психопатии (к систематике расстройств личности) / А. Б. Смулевич // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2006. — Т. 8. — № 1. — С. 5-8.
148. Смулевич, А. Б. Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза) / А. Б. Смулевич, Т. П. Ключник, В. М. Лобанова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2020. — Т. 120. — № 6-2. — С. 13–22.
149. Смулевич, А. Б. Психопатология и терапия шизофрении на неманифестных этапах процесса / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2005. — Т. 7. — № 4. — С. 184-188.
150. Смулевич, А. Б. Расстройства личности : Траектория в пространстве психической и соматической патологии / А. Б. Смулевич. — Москва : Издательство "Медицинское информационное агентство", 2012. — 336 с.
151. Смулевич, А. Б. Расстройства личности и шизофренический дефект (проблема коморбидности) / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, В. М. Лобанова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — № 11. — С. 4-14.

152. Смулевич, А. Б. Шизофрения и ипохондрия (к проблеме ипохондрических ремиссий) / А. Б. Смулевич, Л. К. Павлова, Н. А. Ильина // Психиатрия. – 2007. – № 6(30). – С. 7-16.
153. Смулевич, А. Б. Эволюция учения о шизофреническом дефекте / А. Б. Смулевич, Д. В. Романов, Е. И. Воронова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2017. — Т. 117. — № 9. — С. 4–14.
154. Смулевич, А.Б. Неманифестные формы шизофрении - психопатология и терапия. / А.Б. Смулевич// Журн. неврол. и психиатрии. -2005, - т. 105, № 5. - С. 4-10.
155. Снежневский, А.В. Место клиники в исследовании природы шизофрении / А.В. Снежневский // Журн. невропатол. и психиатр. – 1975. – Т. 75. - № 9. – С. 1340-1384.
156. Снежневский, А.В. Прогноз исследования шизофрении. / А.В. Снежневский // Вестник АМН СССР. – 1970; – №6 – С. 83-88.
157. Снежневский, А.В. Руководство по психиатрии. / А.В. Снежневский - М.: «Медицина», 1983, - Т. 1. – С. 83-85.
158. Снежневский, А.В. Шизофрения. / А.В. Снежневский - М.: «Медицина», 1972, - 400 с.
159. Софронов, А.Г. Оптимизация долгосрочных результатов лечения шизофрении при длительной комплексной терапии препаратом палиперидона пальмитатом в сочетании с психосоциальными вмешательствами в амбулаторных условиях / А.Г. Софронов, Т.М. Грицевская, А.П. Савельев, Т.А. Корман // Социальная клиническая психиатрия. - 2017. - Т. 27, № 1. - С. 39–47.
160. Стрелец, В.Б. Многопараметрический комбинаторный анализ ритмов ЭЭГ в норме и при шизофрении / В. Б. Стрелец, В. Ю. Новотоцкий-Власов, Ж. В. Гарах [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2007. – Т. 57. – № 6. – С. 684-691.

161. Сухарева, Г.Е. К проблеме дефектности при мягких формах шизофрении. / Г.Е. Сухарева // Современная невропатология, психиатрия и психогигиена. 1933. – Т2 - №5. - С 24-39.
162. Тиганов, А.С. К вопросу о патоморфозе при шизофрении / А.С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 11-2. — С. 3-5.
163. Тихонов, Д. В. Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование): специальность 14.01.06 "Психиатрия": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тихонов Денис Витальевич. – Москва, 2020.
164. Филимоненко, Ю.И. Руководство к методике исследования интеллекта у детей Д. Векслера (WISC) : Адапт. вариант / Ю. Филимоненко, В. Тимофеев; [Госстандарт России, ГП "Иматон"]. - СПб.: ГП "Иматон", 1993. - 57 с.
165. Цветкова, Л. С. Методика оценки речи при афазии: Учеб. пособие к спецпрактикуму для студентов психол. фак. / Л. С. Цветкова, Т. В. Ахутина, Н. М. Пылаева. - М.: Изд-во МГУ, 1981. - 67 с.
166. Цуцульковская, М.Я. Клиника и дифференциальная оценка н которых психопатологических синдромов пубертатного возраста / М.Я. Цуцульковская, Т.П. Пантелеева // Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. - М., 1986. - С. 13-28.
167. Цуцульковская, М.Я. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенности терапии. / М.Я. Цуцульковская, Г.И. Копейко, И.В. Олейчик [и др.] // Психиатрия. – 2003. – № 5. – С. 21–28.
168. Цыганков, Б.Д. Ранняя дифференциальная диагностика ургентных приступов шизофрении как основа успешной терапии / В книге: XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с

международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы". Тезисы. / Под редакцией Незнанова Н.Г. - 2015. - С. 992.

169. Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии /Алан Ф.Шацберг Чарлз де Баттиста; пер. с англ.; под общ. Акад. РАН А.Б.Смулевича, проф. С.И.Иванова. – 2-е изд., доп. и перераб. – 2017. – 656 с.
170. Шмаонова, Л. М. Опыт дифференцированного клинического подхода к эпидемиологическому описанию популяции больных шизофренией / Л. М. Шмаонова, Ю. И. Либерман // Журн. невропатол. и психиатр. – 1982. – Вып. 8. – С. 1184–1191.
171. Шмуклер, А. Б. Биомаркеры шизофрении / А. Б. Шмуклер // Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты : Сборник материалов Научно-практической конференции, Москва, 31 октября 2016 года / Под редакцией Г.П. Костюка. – Москва: ООО "Издательский дом КДУ", 2017. – С. 167-174.
172. Шмуклер, А. Б. Клинико-психопатологический подход в системе реабилитации психически больных / А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30. – № 1. – С. 8-12.
173. Шмуклер, А. Б. Поддержание психического, физического и социального благополучия - основная цель пациент-ориентированных программ в психиатрии / А. Б. Шмуклер // Региональный опыт модернизации психиатрических служб : Сборник материалов Научно-практической конференции, Москва, 05 июня 2017 года / Под редакцией Г.П. Костюка. – Москва: ООО "Издательский дом КДУ", 2017. – С. 185-193.
174. Шмуклер, А. Б. Современные подходы к оказанию помощи больным шизофренией / А. Б. Шмуклер // Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: материалы научно-практической конференции, Москва, 29 октября 2018 года. – Москва: ООО "Издательский дом КДУ", 2019. – С. 145-152.

175. Штернберг, Э.Я. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте / Э.Я.Штернберг; под ред. Э.Я. Штернберга. – М.: Медицина, 1981. – 192 с.
176. Щербакова, И. В. Иммунная система и шизофрения: клинико-биологические взаимосвязи (обзор состояния проблемы) / И. В. Щербакова, Т. П. Ключник // Психиатрия. – 2005. – № 6(18). – С. 48-61.
177. Эдельштейн, А. О. Исходные состояния шизофрении / А. О. Эдельштейн. - М.: Изд. 1-го мед. ин-та, 1938. - 116 с.
178. Этингоф, А. М. Клиника-психопатологические особенности и типология юношеских дисморфофобических депрессий / А. М. Этингоф // Психиатрия. – 2003. – № 5(5). – С. 53-58.
179. Ястребов, В.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика негоспитализированных больных шизофренией. / В.С. Ястребов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987. - Т. 87, №8. - С. 1207-1214.
180. Abdolmaleky, H.M. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia / H.M. Abdolmaleky, S.V Faraone, S.J. Glatt [et al.] // Schizophr Res. - 2004. - №67(1). - P. 53-62.
181. Addington, J. Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis / J. Addington, D. Piskulic, L. Liu [et al.] // Schizophr Res. — 2017. — № 190. — P. 90–95.
182. Agarwal, V. Simple Schizophrenia Remains a Complicated Diagnosis: Case Report and Literature Review / V Agarwal, S Maheshwari, V Agarwal [et al.] // J Nerv Ment Dis. - 2016. - №204 (1). - P. 57-60.
183. Agius, M. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications / M. Agius, C Goh, S Ulhaq, McGorry P [et al.] // Psychiatr Danub. — 2010. — Vol. 22, № 2. — P. 211-220.
184. Ahmed, A.O. Are negative symptoms dimensional or categorical? Detection and validation of de cit schizo-phrenia with taxometric and latent

- variable mixture models. / A.O. Ahmed, G.P. Strauss, R.W. Buchanan [et al.] // *Schizophr Bull.* — 2015. — № 41. — P. 879–891.
185. Alfimova, M.V. Effect of the C-reactive protein gene on risk and clinical characteristics of schizophrenia in winter-born individuals / M. V. Alfimova, T. V. Lezheiko, S. V. Smirnova [et al.] // *European Neuropsychopharmacology.* – 2020. – №. 33.
186. Allott, K. Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. / K. Allott, D Fraguas, C Bartholomeusz [et al.] // *Psychological Medicine.* — 2015. — № 48(10). — P. 1592-1607.
187. Almasi, N. The Relationship of Meta-Emotion Dimensions and Positive and Negative Symptoms in the Patients of Chronic Schizophrenia. / N. Almasi. // *Journal of Behavioral and Brain Science.* — 2017. — № 7. — P. 62-67.
188. American Psychiatric Association. (2013). Cautionary statement for forensic use of DSM-5. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
189. Anderson, P. The Tower of London Test: Validation and standardization for pediatric populations. / P. Anderson, Anderson, V., G. Lajoie. // *The Clinical Neuropsychologist.* — 1996. — № 10. — P. 54–65.
190. Andreasen, N. C. Relationship between intelligence and brain structure / N. C. Andreasen. // *The American Journal of Psychiatry.* — 1994. — № 151(3). — P. 457.
191. Andreasen, N.C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability / N.C. Andreasen, // *Arch Gen Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39, №. 7. – P. 784–78.
192. Andreasen, N.C. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus / N.C Andreasen, W.T. Carpenter, J.M. Kane [et al] // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 441–449.

193. Andreasen, N.C. Symptoms of schizophrenia: methods, meanings and mechanisms/ N.C Andreasen, S Arndt, R Alliger [et al] // Arch. Gen. Psychiat. 1995. – Vol. 52. P. 341–351.
194. Andreasen, N.C. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. / N.C Andreasen// Br J Psychiatry Suppl. 1989. – № 7 – P. 49-58.
195. Ang, M.S. The effects of clinical illness severity and physical activity on health-related quality of life in schizophrenia / M.S. Ang, M. Nurjono, J. Lee. // Qual Life Res. — 2019. — № 28(6). — P. 1509-1520.
196. Armando, M. Twelve-month psychosis-predictive value of the ultra-high risk criteria in children and adolescents. / M. Armando, M. Pontillo, C. F. De Crescenzo [et al] // Schizophr Res. — 2015. — № 169(1-3). — P. 186-192.
197. Arnautovska, U. Predictors of unplanned discharge from community-based residential mental health rehabilitation for people affected by severe and persistent mental illness. / U. Arnautovska, G. McKeon, F. Dark [et al] // J Ment Health. — 2021. — № 30(4). — P. 500-508.
198. Arnolds, D.E. The spectral properties of hippocampal EEG related to behaviour in man. / D.E. Arnolds, FH Lopes da Silva, JW Aitink [et al] // Electroencephalogr Clin Neurophysiol. — 1980. — № 50(3-4). — P. 324-328.
199. Arroyo, J. Crossover in median age at first marriage and first birth: Thirty years of change / J. Arroyo, KK Payne, SL Brown [et al] // Bowling Green, OH: National Center for Family and Marriage Research. — 2013.
200. Awad, A.G. Beyond Assessment of Quality of Life in Schizophrenia. / A.G. Awad L.N.P. Voruganti. — 2016.
201. Bachmann, S. Compliance with medication but not structural MRI measures predict functional outcome in first-episode schizophrenia patients / S. Bachmann, C. Bottmer, M. Essig [et al.] // Schizophrenia Research. — 2007. — № 90(1-3). — P. 355-356.
202. Bang, M. Reduced DNA methylation of the oxytocin receptor gene is associated with anhedonia-asociality in women with recent-onset schizophrenia

- and ultra-high risk for psychosis. / M. Bang, JI Kang, SJ Kim [et al] // *Schizophr. Bull.* — 2019. — № 45. — P. 1279–1290.
203. Bartholomeusz, C.F. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model / CF Bartholomeusz, VL Cropley, C. Wannan [et al] // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* — 2017. — № 51 (5). — P. 455–476.
204. Begić, D. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression / D. Begić, V. Popović-Knapić, J. Grubišin. [et al] // *Psychiatr Danub.* — 2011. — № 23(4). — P. 355-362.
205. Benchenane, K. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention / K. Benchenane, P.H. Tiesinga, F.P. Battaglia // *Curr Opin Neurobiol.* — 2011. — № 21(3). — P. 475-485.
206. Berberian, A.A. mechanisms of executive function in schizophrenia and their contribution to functional outcomes. / A.A. Berberian, A. Gadelha, N.M. Dias [et al] // *Braz J Psychiatry.* — 2019 . — № 41(1). — P. 22-30.
207. Berze, J. Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität : Ihr Wesen, ihre Erscheinungen u. ihre Bedeutung als Grundstörung d. Dementia praecox u. der Hypophrenien überhaupt / J. Berze // *Wien: Deuticke* — 1914. – 404 p.
208. Berze, J. Psychologie der schizophrenen Prozesse und schizophrenen Defekt-Symptome / J. Berze // *Wien med. wschr.* — 1929.– 141 p.
209. Bitter, I. Treatment adherence and insight in schizophrenia / I. Bitter, L. Fehér, T. Tényi [et al] // *Psychiatr Hung.* — 2015. — № 30(1). — P. 18-26.
210. Bland, B.H. The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms / B.H. Bland. *Prog Neurobiol.* — 1986. — № 26(1). — P. 1-54.
211. Bleuler, E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien / E. Bleuler.// *In Handbuch der Psychiatrie .* — 1911.
212. Bleuler, M. Die Schizophrenen Geistesstörungen im Lichte Langjähriger Kranken und Familiengeschichten / M. Bleuler. // *Stuttgart: George Thieme Verlag (New York: Intercontinental Medical Book Corporation, U.S. distributor).* — 1972.

213. Bobes-Bascaran, M.T. A Review of Quality-of-Life Assessment Measures in Schizophrenia: Limitations and Future Developments. / Bobes-Bascaran, Maria, García-Portilla [et al] // In book: Beyond Assessment of Quality of Life in Schizophrenia. — 2016.
214. Bonati, M. Transitioning youth to adult age also through health services / M. Bonati.// *Epidemiol Psychiatr Sci**Epidemiol Psychiatr Sci.* — 2020. — № 29. — P. 88.
215. Bonner-Jackson, A. Neurocognition in schizophrenia: a 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge / A. Bonner-Jackson, L.S Grossman, M. Harrow. [et al] // *Compr Psychiatry.* — 2010. — № 51(5). — P. 471-479.
216. Boozalis, T. C-Reactive Protein Correlates with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia / T. Boozalis, A.L. Teixeira, R.Y. Cho [et al]. // *Front Public Health.* — 2018. — № 5. — P. 360.
217. Bora, E. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis / E. Bora, A. Lin, S.Wood [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2014. — № 130 (1). — P. 1–15.
218. Bösel, R. Changes in spontaneous EEG activity indicate a special kind of information processing in concept learning / R. Bösel, A. Mecklinger, R. Stolpe. // *Biol Psychol.* — 1990. — № 31(3). — P. 257-269.
219. Bosia, M. From cognitive and clinical substrates to functional profiles: Disentangling heterogeneity in schizophrenia / M. Bosia, M. Bechi, F. Bosinelli [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2019 . — № 271 . — P. 446-453.
220. Bouwmans, C. Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia / C. Bouwmans, C. de Sonnevile, CL Mulder [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2015 . — № 11:2125. —P. 42.
221. Bramon, E. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia / E. Bramon, S. Rabe-Hesketh, P. Sham. [et al.] // *Schizophr Res.* — 2004. — № 70(2-3). — P. 315-329.

222. Breier, A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis / A. Breier // *British Journal of Psychiatry*. — 1999. — № 174 . — P. 16-18.
223. Brenner, H.D. Biological and Cognitive Vulnerability Factors in Schizophrenia: Implications for Treatment / H.D. Brenner, B. Hodel, R. Genner [et al.] // Published online by Cambridge University. — 2018.
224. Brown, K. J. Target and non target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia / K. J. Brown, C. Gonsalvez, A. Harris [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. — 2002. — № 113: 11. — P. 1754—1763.
225. Bruijnzeel, D. Antipsychotic treatment of schizophrenia. We can do better / D. Bruijnzeel, R. Tandon. // *Asian J Psychiatr*. — 2017. — № A1-A2.
226. Busner, J. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice / J. Busner, S.D. Targum // *Psychiatry (Edgmont)*. — 2007. — № 4(7). — P. 28-37
227. Cahn, W. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia / W. Cahn, N E M van Haren, H E Hulshoff Pol. [et al.] // *Br J Psychiatry*. — 2006. — № 189(4) — P. 381-382.
228. Candini, V. Aggressive behavior and metacognitive functions: a longitudinal study on patients with mental disorders / V. Candini, M. Ghisi, G. Bianconi [et al.] // *Ann. Gen. Psychiatry*. — 2020. — № 19. — P. 36.
229. Cannon, T.D. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America / T.D. Cannon, K. Cadenhead, B. Cornblatt [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. — 2008. — № 65(1) . — P. 28-37.
230. Cardno, A.G. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms / A.G. Cardno, F.V. Rijdsdijk, P.C. Sham. [et al.] // *Am J Psychiatry*. — 2002 . — № 159(4). — P. 539-545.
231. Carpenter, W. New Standards for Negative Symptom Assessment / W. Carpenter, J. Blanchard, B. Kirkpatrick // *Schizophr. Bull*. — 2016. — № 42 (1). — P. 1–3.

232. Carpenter, W.T. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept / W.T. Carpenter, D.W. Heinrichs, A.M. Wagman. // *Am. J. Psychiatry*. — 1988. — Vol. 145. P. 578–583.
233. Carpenter, W.T. Treatment of negative symptoms. / W.T. Carpenter, D.W. Heinrichs, L.D. Alphas // *Schizophrenia Bull.* — 1985. — № 11. — P. 440 – 452.
234. Carrión, R.E. Personalized Prediction of Psychosis: External Validation of the NAPLS-2 Psychosis Risk Calculator With the EDIPPP Project / R.E. Carrión, B.A. Cornblatt, C.Z. Burton. [et al.] // *Am J Psychiatry*. — 2016. — № 173(10). — P. 989-996.
235. Chang, W.C. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study / W.C. Chang, C.L. Hui, J.Y. Tang. [et al.] // *Schizophr Res.* — 2011. — № 133(1-3) . — P. 22-28.
236. Chao, H.M. BDNF Val66Met variant and age of onset in schizophrenia / H.M. Chao, H.T. Kao, B. Porton // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2008. — № 147B(4) . — P. 505-506.
237. Chen, J. Shared Genetic Risk of Schizophrenia and Gray Matter Reduction in 6p22.1 / J. Chen, V.D. Calhoun, D. Lin. [et al.] // *Schizophr Bull.* — 2019. — № 45(1) . — P. 222-232.
238. Chen, S.F. HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients / S.F. Chen., Y.C. Shen, C.H. Chen // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2009. — №.205(2). — P.285-292.
239. Chiappelli, J. Testing trait depression as a potential clinical domain in schizophrenia. / J. Chiappelli, P. Kochunov, K. DeRiso [et al.] // *Schizophr Res.* — 2014. — № 159(1). — P. 243-248.
240. Chong, H.Y. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review / H.Y. Chong, S.L. Teoh, D.B. Wu. [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2016. — № 12. — P. 357-373.

241. Chou, I.J. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families / I.J. Chou, C.F. Kuo, Y.S. Huang. [et al.] // *Schizophr Bull.* — 2017. — № 43(5). — P. 1070-1078.
242. Clarke, AM Retrospective study of first episode psychosis in the Dublin Southwest Mental Health Service: demographics, clinical profile and service evaluation of treatment. / AM Clarke, P. McLaughlin, J. Staunton [et al.] // *Ir J Psychol Med.* — 2019. — № 36(4). — P. 249-258.
243. Colgin, L.L. Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony / L.L. Colgin. // *Curr Opin Neurobiol.* — 2011. — № 21(3). — P. 467-474.
244. Connor, C. Seeking help for first-episode psychosis: a family narrative / C. Connor, S. Greenfield, H. Lester [et al.] // *Early Intervention in Psychiatry.* — 2016. — № 10(4). — P. 334–345.
245. Conrad, K. Die beginnende Schizophrenie; Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns / K. Conrad. // Stuttgart: Thieme. — 1958. P. 165.
246. Cosci, F. Staging of mental disorders: systematic review / F. Cosci, GA Fava // *Psychother Psychosom.* — 2013. — № 82(1). — P. 20-34.
247. Costa, LG Functioning in early and late stages of schizophrenia / LG Costa, R. Massuda, M. Pedrini [et al.] // *Trends Psychiatry Psychother.* — 2014. — № 36(4). — P. 209-213.
248. Crow T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine: Discussion 2 / T.J. Crow // *Br. J. Psychiatry.* — 2015. Vol. 137. - P. 383-386.
249. Crumlish, N. Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis / N. Crumlish, P. Whitty, M. Clarke [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* — 2009. — № 194. — P. 18–24.
250. Cummings, E. Clinical symptomatology and the psychosis risk gene ZNF804A / E. Cummings, G. Donohoe, C. McDonald [et al.] // *Schizophr Res.* — 2010. — № 122(1-3). — P. 273-275.

251. Dale, A M. Improved Localizadon of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach/ A. M. Dale, M. I. Sereno // *J Cogn Neurosci.* - 1993. - P. 162-176.
252. Dale, A. M. Optimal experimental design for event-related fMRI / A. M. Dale. // *Hum. Brain Mapp.* — 1999. — № 8. — P. 109-114.
253. Davidson, M.C. Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching / M.C. Davidson, D. Amso, LC Anderson. [et al.] // *Neuropsychologia.* — 2006. — № 44(11). — P. 2037–2078.
254. Dazzan, P. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research / P. Dazzan, C. Arango, W. Fleischacker [et al.] // *Schizophr Bull.* — 2015. — № 41(3). — P. 574-583.
255. Delis, D.C. Delis-Kaplan Executive Function System:Technical Manual / D.C. Delis, E. Kaplan, J.H. Kramer // San Antonio, TX: Harcourt Assessment Company. — 2001. —132 p.
256. Demiralp, T. N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects / T. Demiralp, A. Uçok, M. Devrim [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2002. — № 111(2-3). — P. 167-179.
257. Derks, EM Investigation of the Genetic Association between Quantitative Measures of Psychosis and Schizophrenia: A Polygenic Risk Score Analysis / EM Derks, JAS Vorstman, S. Ripke [et al.] // *The Schizophrenia Psychiatric Genomic Consortium.* — 2012. — № 7(6).
258. Desikan, RS An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest / RS Desikan, F. Ségonne, B. Fischl [et al.] // *Neuroimage.* — 2006. — № 31(3). — P. 968-980.
259. Destrieux, C. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature / C. Destrieux, B. Fischl, A. Dale [et al.] // *Neuroimage.* — 2010. — № 53(1). — P. 1-15.

260. Diamond, A. Attention-deficit disorder (attention-deficit/hyperactivity disorder without hyperactivity): A neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity) / A. Diamond // *Development and Psychopathology*. — 2005. — №17(3). — P. 807–825.
261. Dickinson, D. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia / D. Dickinson, ME Ramsey, JM Gold. // *Arch Gen Psychiatry*. — 2007. — № 64(5). — P. 532-542.
262. Dickinson, D. Zeroing in on early cognitive development in schizophrenia / D. Dickinson. // *Am J Psychiatry*. — 2014. — № 171(1). — P. 9-12.
263. Dide, M. *Psychiatrie du medecin praticien* / M. Dide, P. Guiraud. // Masson, Paris. — 1922.
264. Dietsche, B. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies / B. Dietsche, T. Kircher, I. Falkenberg. // *Aust N Z J Psychiatry*. — 2017. — № 51(5). — P. 500-508.
265. Dimick, M.K. Proof-of-concept study of a multi-gene risk score in adolescent bipolar disorder / M.K. Dimick, J. Cazes, L.M. Fiksenbaum [et al.] // *J Affect Disord*. — 2020. — № 262. — P. 211-222.
266. Dollfus, S. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms / S. Dollfus, C. Mach, R. Morello. // *Schizophr Bull*. — 2016. — № 42(3). — P. 571-578.
267. Drake, R.E. *Individual Placement and Support: an evidence-based approach to supported employment* / RE Drake, GR Bond, DR Becker // New York: Oxford University Press. — 2012.
268. Drake, R.E. *Mental health disability: an international perspective* / R.E. Drake, G.R. Bond, G. Thornicroft. // *J Disab Policy Stud*. — 2012. — № 23(2). — P. 110–120.

269. Ek, M. Advancing paternal age and schizophrenia: the impact of delayed fatherhood / M. Ek, S. Wicks, AC Svensson // *Schizophr Bull.* — 2015. — № 41(3). — P. 708-714.
270. El-Bilsha, M.A. Effectiveness of a Psycho-Social Intervention on Negative Symptoms of Patients with Schizophrenia in Conjunction with Anti-Psychotic Drugs / M.A. El-Bilsha // *International Journal of Novel Research in Healthcare and Nursing.* — 2020 — №6 (1). — P. 735-747.
271. Esquirol, J. Des maladies mentales, considerees sous les rapports medical, hygienique et medico-legal / J. Esquirol. // Paris: Baillaire. — 1838. — № I—II
272. Etevenon, P. In quest of the best spectral EEG parameters towards a multicentric consensus for measuring normality, psychopathology and psychotropic drug effects / P. Etevenon, D. Samson-Dollfus, D. Kemali [et al.] // *Advances in Biological Psychiatry.* — 1982. — № 9. — P. 28–38.
273. Ey, H. Hughlings jackson's principles and the organo-dynamic concept of psychiatry / H. Ey. // *Am.J.Psychiatry.* — 1962. — № 118. — P. 673–682.
274. Fakorede, O. O. Disability among patients with schizophrenia: A hospital-based study / O. O. Fakorede, A. Ogunwale, A. O. Akinhanmi // *Int. J. Soc. Psychiatry.* — 2020. — Mar. — № 66 (2). — P. 179–187.
275. Falret, J. De la Raisonnable ou Folie Morale. *Annales medico-psychol.* / Falret, J — 1866 — 7 — 382-431.
276. Fan, X. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia / X. Fan, C. Pristach, EY Liu. [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2007. — № 149 (1-3). — P. 267-271.
277. Fanous, A.H. The genetic relationship of personality to major depression and schizophrenia / AH Fanous, KS Kendler // *Neurotox Res.* — 2004. — № 6(1). — P. 43-50.
278. Fanous, AH Genetic heterogeneity, modifier genes, and quantitative phenotypes in psychiatric illness: searching for a framework / AH Fanous, KS Kendler. // *Mol Psychiatry.* — 2005. — № 10(1). — P. 6-13.

279. Fine, E.M. Delis–Kaplan Executive Functioning System / E.M. Fine, D.C. Delis // *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY. — 2011.
280. Fischl, B. Automatically parcellating the human cerebral cortex / B. Fischl, A.J van der Kouwe, C. Destrieux [et al.] // *Cereb Cortex*. — 2004. — № 14(1). — P. 11-22.
281. Fischl, B. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system / B. Fischl, MI Sereno, AM Dale. // *Neuroimage*. — 1999. — № 9(2). — P. 195-207.
282. Fischl, B. FreeSurfer / B. Fischl. // *Neuroimage*. — 2012. — № 62(2). — P. 774-781.
283. Fischl, B. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images / B. Fischl, DH Salat, A.J van der Kouwe. [et al.] // *Neuroimage*. — 2004. — № 23(1). — P. 69-84.
284. Fischl, B. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain / B. Fischl, DH Salat, E. Busa [et al.] // *Neuron*. — 2002. — № 33(3). — P. 341-355.
285. FitzGerald, G.A. Measure for Measure: Biomarker standards and transparency / G.A. FitzGerald // *Sci Trans Med*. — 2016. — 8(343)
286. Flückiger, R. Psychosis-predictive value of self-reported schizotypy in a clinical high-risk sample / R. Flückiger, S. Ruhrmann, M. Debbané [et al.] // *J Abnorm Psychol*. — 2016. — № 125(7). — P. 923-932.
287. Francesconi, M. Psychosis prediction in secondary mental health services. A broad, comprehensive approach to the "at risk mental state" syndrome / M. Francesconi, A. Minichino, RE Carrión [et al.] // *Eur Psychiatry*. — 2017. — № 40. — P. 96-104.
288. Friis, S. Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis / S. Friis, I. Melle, JO Johannessen [et al.] // *Psychiatric Services*. — 2016. — № 67. — P. 438-443.

289. Fusar-Poli, P. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. / P. Fusar-Poli, M. Tantardini, S. De Simone [et al.] // *Eur Psychiatry*. — 2017. — № 40. — P. 65-75.
290. Fusar-Poli, P. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview / P. Fusar-Poli, P.D. McGorry, J.M. Kane [et al.] // *World Psychiatry*. — 2017. — № 16. — P. 251-265.
291. Gaebel, W. Psychiatry as a therapeutic discipline / W. Gaebel, J. Zielasek // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. — 2009. — № 259(2). — P. 107.
292. Galderisi, S. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions / S. Galderisi, A. Mucci, R. Buchanan [et al.]// *Lancet Psychiatry*. — 2018. — Aug. — № 5 (8). — P. 664–677.
293. Galderisi, S. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial / S. Galderisi, A. Mucci, I. Bitter [et al.]// *Eur Neuropsychopharmacol*. — 2013. — № 23(3). — P. 196-204.
294. García-Gutiérrez, M. S. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality / M. S. García-Gutiérrez, F. Navarrete, F. Sala [et al.] // *Front Psychiatry*. — 2020. — № 11. — P. 432.
295. Gebra, B. Sustained favorable long-term outcome in the treatment of schizophrenia: a 3-year prospective observational study / B. Gebra, DR Milton, H. Ascher-Svanum. [et al.]// *BMC Psychiatry*. — 2011. — 11:143
296. George, M. Understanding the schizophrenia prodrome / M. George, S. Maheshwari, S. Chandran [et al.] // *Indian J. Psychiatry*. — 2017. — № 59 (4). — P. 505–509.
297. Girolamo, G. Age of Onset of Mental Disorders. Etiopathogenetic and Treatment Implications / G. Girolamo, P. McGorry, N. Sartorius. [et al.] // Springer. — 2019.

298. Godsila, BP The hippocampal-prefrontal pathway: the weak link in psychiatric disorders? / BP Godsila, JP Kiss, M. Spedding [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2013. — № 23(10). — P. 1165-1181.
299. Goldberg, TE Circumstances under which practice does not make perfect: a review of the practice effect literature in schizophrenia and its relevance to clinical treatment studies / TE Goldberg, RSE Keefe, RS Goldman [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* — 2010. — № 35 (5). — P. 1053–1062.
300. Goldberg, TE The serotonin transporter gene and disease modification in psychosis: evidence for systematic differences in allelic directionality at the 5-HTTLPR locus / T.E. Goldberg, R. Kotov, A.T. Lee [et al.]// *Schizophr Res.* — 2009. — № 111(1-3). — P. 103-108.
301. Goldsmith, D.R. TNF- α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia / D.R. Goldsmith, E. Haroon, A.H. Miller. [et al.] // *Schizophr Res.* — 2018. — № 199. — P. 281-284.
302. Goldsmith, DR A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression / DR Goldsmith, MH Rapaport, BJ Miller // *Mol Psychiatry.* — 2016. — № 21(12). — P. 1696-1709.
303. Golimbet, V.E. A study of IL-1B and IDO gene polymorphisms in patients with schizophrenia / V. E. Golimbet, G. I. Korovaitseva, M. V. Gabaeva [et al.] // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* — 2014. — №. 114(5). — P. 46-49.
304. Golimbet, V.E. Supportive evidence for the association between the T102C 5-HTR2A gene polymorphism and schizophrenia: A large-scale case-control and family-based study / V. E. Golimbet, O. M. Lavrushina, V. G. Kaleda [et al.] // *European Psychiatry.* — 2007. — №. 22(3). — P. 167-170.
305. Golimbet, V.E. The serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism is associated with affective psychoses but not with schizophrenia: A large-scale

- study in the Russian population / V. Golimbet, G. Korovaitseva, T. Lezheiko [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. — 2017. — №. 208. — P. 604-609.
306. Gomes, F.V. Adolescence as a period of vulnerability and intervention in schizophrenia: Insights from the MAM model / F.V. Gomes, M. Rincon-Cortes, A.A. Grace // *Neurosci Biobehav Rev*. — 2016. — № 70. — P. 260–270.
307. Gomez-Pilar, J. Relations between structural and EEG-based graph metrics in healthy controls and schizophrenia patients / J. Gomez-Pilar, R. de Luis-García, A. Lubeiro [et al.] // *Hum Brain Mapp*. — 2018. — № 39(8). — P. 3152-3165.
308. Goulding, S.M. The prodrome and clinical risk for psychotic disorders / S.M. Goulding, C.W. Holtzman, H.D. Trotman [et al.] // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. — 2013. — № 22(4). — P. 557-567.
309. Gratacòs, M. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia / M. Gratacòs, JR González, JM Mercader [et al.] // *Biol Psychiatry*. — 2007. — № 61(7). — P. 911-922.
310. Gray, R. Safety and Efficacy of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis / R. Gray, SA Hillel, E. Brown [et al.] // *Methods Protoc*. . — 2018. — № 1(4). — P. 38.
311. Green, M. F. What Are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* / M. F. Green. // *Schizophr Res*. — 1996. — № 153. — P. 321-330.
312. Green, M.F. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS / M.F. Green, R.S. Kern, RK Heaton [et al.] // *Schizophr Res*. — 2004. — № 72(1). — P. 41-51.
313. Greenstein, DK Remission status and cortical thickness in childhood-onset schizophrenia / DK Greenstein, S. Wolfe, P. Gochman [et al.] // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. . — 2008. — № 47(10). — P. 1133-1140.

314. Gross, A. Clozapine-induced QEEG changes correlate with clinical response in schizophrenic patients: a prospective, longitudinal study / A. Gross, SL Joutsiniemi, R. Rimon. [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. — 2004. — № 37(3). — P. 119-122.
315. Groutas, W. C. Neutrophil elastase inhibitors / W. C. Groutas, D. Dou, K. R. Alliston // *Expert. Opin. Ther. Pat.* — 2011. — № 21 (3). — P. 339–354.
316. Grover, S. Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia in Children and Adolescents / S. Grover, A. Avasthi // *Indian J Psychiatry*. — 2019. — № 61 (2). — P. 277–293.
317. Gruber, O. Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms, and the glutamate system / O. Gruber, A. Chadha Santucci, H. Aach // *Front Psychiatry*. — 2014. — 5:32.
318. Gutter, M. Rate and predictors of interrupted patient follow-up after first-episode psychosis - a retrospective cohort study in France/ M. Gutter, V. Laprevote, A. Lala, R. Schwan// *EARLY INTERV PSYCHIA*. — 2020 Dec.
319. Gureje, O. Differential outcome of schizophrenia: where we are and where we would like to be / O. Gureje, A. Cohen // *Br J Psychiatry*. — 2011. — № 199(3). — P. 173–175.
320. Häfner, H. From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness / H. Häfner // *Psychiatry J*. — 2019.
321. Harris, A. Temporally dissociable mechanisms of self-control: early attentional filtering versus late value modulation / A. Harris, T. Hare, A. Rangel // *J Neurosci*. — 2013. — № 33(48). — P. 18917-18931.
322. Harrison, G. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study / G. Harrison, K. Hopper, T. Craig [et al.] // *Br J Psychiatry*. — 2001. — № 178. — P. 506-517.

323. Harrison, P. J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance / P. J. Harrison // *Psychopharmacol.* — 2015. — № 28(2). — P. 85–96.
324. Harrow, M. Abstract and concrete thinking in schizophrenia during the prechronic phases / M. Harrow, D. Adler, E. Hanf // *Arch Gen Psychiatry.* — 1974. — № 31(1). — P. 27-33.
325. Harrow, M. Long-term antipsychotic treatment of schizophrenia: does it help or hurt over a 20-year period? / M. Harrow, TH Jobe // *World Psychiatry.* — 2018. — № 17(2). — P. 162-163.
326. Hartberg, C. Brain Cortical Thickness and Surface Area Correlates of Neurocognitive Performance in Patients with Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Healthy Adults / C. Hartberg, K. Sundet, L. Rimol [et al.] // *Journal of the International Neuropsychological Society.* — 2011. — № 17(6). — P. 1080-1093.
327. Harvey, RC A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia / RC Harvey, AC James, GE Shields. // *CNS Drugs.* — 2016. — № 30(1). — P. 27-39.
328. Haukvik, UK Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis / UK Haukvik, CK Tamnes, E. Söderman [et al.] // *Psychiatr Res.* — 2018. — № 104. — P. 217-226.
329. Heilbronner, U. A common risk variant in CACNA1C supports a sex-dependent effect on longitudinal functioning and functional recovery from episodes of schizophrenia-spectrum but not bipolar disorder / U. Heilbronner, D. Malzahn, J. Strohmaier [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2015. — № 25(12). — P. 2262-2270.
330. Heinrichs, DW The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome / DW Heinrichs, TE Hanlon, WT Carpenter // *Schizophr Bull.* — 1984. — № 10(3). — P. 388-398.
331. Henriksen, M. G. Self-Disorders in Schizophrenia / M. G. Henriksen, J. Nordgaard. // Springer, Cham. — 2016.

332. Henry, L.P. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission / Henry L.P., Amminger G.P., Harris M.G. et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 716–728.
333. Heydebrand, G. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia / G. Heydebrand, M. Weiser, J. Rabinowitz [et al.] // *Schizophr Res.* — 2004. — № 68(1). — P. 1-9.
334. Hofer, A. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia / A. Hofer, G. Kemmler, U. Eder [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry.* — 2002. — № 63. — P. 49–53.
335. Holla, B. Course and outcome of schizophrenia in Asian countries: Review of research in the past three decades / B. Holla, J. Thirthalli // *Asian Journal of Psychiatry.* — 2015. — № 14. — P. 3-12.
336. Hong, L. Shared Low-Frequency Oscillatory Rhythm Abnormality in Resting and Sensory Gating in Schizophrenia / L. Hong, A. Braxton, M. Guvant [et al.] // *Clinical Neurophysiology.* — 2011. — № 123(2). — P. 285-292.
337. Huber, G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen / G. Huber. // *Nervenarzt.* — 1983. — № 54. — C. 23-32.
338. Huber, G. Longitudinal studies of schizophrenic patients / G. Huber, G. Gross, R. Schiittler. // *Schiz Bull.* — 1980. — № 6. — P. 592-605.
339. Huber, G. Pneuencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen / G. Huber. // Berlin-Gijttingen-Heidelberg, Springer. — 1957
340. Huber, G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen / G. Huber // *Fortschr Neurol Psych.* — 1966. — № 34. — P. 409-426.
341. Huber, G. Schizophrenia: A long-term followup and social psychiatric study / G. Huber, G. Gross, R. Schiltler // *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatric.* — 1979. — № 21. — P. 356-375.

342. Hui, C. Letter to the Editor: Comparing delusional disorder and schizophrenia: A comment on Hui et al. (2015) – a reply / C. Hui, E. Lee, W. Chang [et al.] // *Psychological Medicine*. — 2016. — № 46(7). — P. 1561-1562.
343. Hulshoff, P. H. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia / P. H. Hulshoff, RS Kahn. // *Schizophr Bull*. — 2008. — № 34(2). — P. 354-366.
344. Immonen, J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. / J. Immonen, E. Jääskeläinen, H. Korpela [et al.] // *J. Early Interv Psychiatry*. - 2017. - №11(6). - P. 453-460.
345. Improving the Health, Safety, and Well-Being of Young Adults. — Washington (DC) : National Academies Press (US), 2013.
346. İpçi, K. Subjective Recovery in Patients with Schizophrenia and Related Factors / K. İpçi, M. Yildiz, A. İncedere [et al.] // *Community Ment Health J*. — 2020. — № 56(6). — P. 1180-1187.
347. Isjanovski, V. Validation of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) Among Patients with Schizophrenia / V. Isjanovski, A. Naumovska, D. Bonevski. [et al.] // *Open Access Maced J Med Sci*. — 2016. — № 4(1). — P. 65-69.
348. Jääskeläinen, E. A. Systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia / E. Jääskeläinen, P. Juola, N. Hirvonen // *Schizophr Bull*. — 2013. — № 39(6). — P. 1296–1306.
349. Jackson, A. EEG changes in patients on antipsychotic therapy: A systematic review / A. Jackson, U. Seneviratne // *Epilepsy Behav*. — 2019. — № 95. — P. 1-9.
350. Jackson, J. H. Selected writings of John Hughlings Jackson / J. H. Jackson. — New York, NY : Basic Books, 1958.
351. Janzarik, W. Eine revision mit struktur-dynamischen mitteln / W. Janzarik. // *Nervenarzt*. — 1983. — № 54. — P. 122-130.
352. Janzarik, W. Schizophrene Verläufe. Eine strukturdynamische Interpretation / W. Janzarik. // Springer, Berlin Heidelberg New York. — 1968.

353. John, J.P. Fronto-temporal dysfunction in schizophrenia: A selective review / JP John // *Indian J Psychiatry*. — 2009. — № 51(3). — P. 180-190.
354. Jooper, R. Analysis of 14 CAG repeat-containing genes in schizophrenia / R. Jooper, C. Benkelfat, A. Toulouse. [et al.] // *Am J Med Genet*. — 1999. — № 88(6). — P. 694-699.
355. Joseph, B. Insight in schizophrenia: relationship to positive, negative and neurocognitive dimensions / B. Joseph, JC Narayanaswamy, G. Venkatasubramanian // *Indian J Psychol Med*. — 2015. — № 37(1). — P. 5-11.
356. Juola, P. Predictors of short-and long-term clinical outcome in schizophrenic psychosis—the northern Finland 1966 birth cohort study / P. Juola, J. Miettunen, J. Veijola. [et al.]// *Eur Psychiatry*. — 2013. — № 28(5). — P. 263–268.
357. Kaiser, R. Serotonin transporter polymorphisms: No association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoïd and residual subtypes of schizophrenia / R. Kaiser, PB Tremblay, J. Schmäder [et al.] // *Mol Psychiatry*. — 2001. — № 6(2). — P. 179–185.
358. Kane, J.M. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia / J.M. Kane // *J Clin Psychiatry*. — 2006. — № 67(5). — P. 9-14
359. Kane, JM Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. / JM Kane, DG Robinson, NR Schooler [et al.]. // *Am J Psychiatry*. — 2016. — № 173(4). — P. 362-372.
360. Kapelski, P. Brak asocjacji pomiedzy polimorfizmem insercyjno-delecyjnym promotorowego odcinka genu transportera serotoniny oraz polimorfizmem T102C genu kodujacego receptor 5HT2A a schizofrenia--badania rodzinne [Lack of association between the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene, T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene and schizophrenia--family based study] / P. Kapelski, J. Hauser, M. Skibińska [et al.] // *Psychiatr Pol*. — 2010. — № 44(2). — P. 197-206.

361. Kapelski, P. Family-based association study of interleukin 6 (IL6) and its receptor (IL6R) functional polymorphisms in schizophrenia in the Polish population / P. Kapelski, M. Skibinska, M. Maciukiewicz. [et al] // *J Neuroimmunol.* — 2015. — № 285. — P. 62-67.
362. Kay, SR The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / SR Kay, A. Fiszbein, LA Opler // *Schizophr Bull.* — 1987. — № 13(2). — P. 261-276.
363. Keefe, R. Longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis / R. Keefe, D. Perkins, H. Gu. [et al] // *Schizophrenia Research.* — 2006. — Vol. 88. — P. 26-35.
364. Keefe, RS Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial / RS Keefe, RM Bilder, SM Davis [et al] // *Arch Gen Psychiatry.* — 2007. — № 64(6). — P. 633-647.
365. Kelley, M.E. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis / ME Kelley, DP van Kammen, DN Allen. [et al] // *Am. J. Psychiatry.* — 1999. — № 156(3). — P. 406-411.
366. Kernberg, O.F. Psychotic Personality Structure / O.F. Kernberg // *Psychodyn Psychiatry.* — 2019. — № 47(4). — P. 353-372.
367. Keshavan, M. The synaptic pruning hypothesis of schizophrenia: promises and challenges / M. Keshavan, P. Lizano, K. Prasad. // *World Psychiatry.* — 2020. — № 19(1). — P. 110-111.
368. Keshavan, M.S. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology / M.S. Keshavan, R. Tandon, N.N. Boutros [et al] // *Schizophr Res.* — 2008. — № 106(2-3). — P. 89-107.
369. Keshavan, MS Changes in the adolescent brain and the pathophysiology of psychotic disorders / MS Keshavan, J. Giedd, JY Lau. [et al] // *Lancet Psychiatry.* — 2014. — № 1(7). — P. 549-558.

370. Khandaker, GM Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment / GM Khandaker, L. Cousins, J. Deakin [et al] // *Lancet Psychiatry*. — 258-270. — № 2(3). — P. 2015.
371. Kiang, M. Cognitive, neurophysiological, and functional correlates of proverb interpretation abnormalities in schizophrenia / M. Kiang, GA Light, J. Prugh. [et al] // *J Int Neuropsychol Soc*. — 2007. — № 13(4). — P. 653-663.
372. Kim, H.K. Factors Associated With Psychosocial Functioning and Outcome of Individuals With Recent-Onset Schizophrenia and at Ultra-High Risk for Psychosis / H.K. Kim, H.Y. Park, E. Seo [et al] // *Front Psychiatry*. — 2019. — № 10. — C. 459.
373. Kim, J.W. Diagnostic utility of quantitative EEG in un-medicated schizophrenia / J.W. Kim, Y.S. Lee, D.H. Han [et al] // *Neurosci Lett*. — 2015. — № 589. — P. 126-131.
374. Kirkpatrick, B. Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia / B. Kirkpatrick, RW Buchanan, A. Breier [et al] // *Psychiatry Research*. — 1993. — № 47. — P. 47–56.
375. Kirkpatrick, B. Deficit schizophrenia: an update. / B. Kirkpatrick, S. Galderisi // *World Psychiatry*. — 2008. — № 7(3). — P. 143-147.
376. Kirkpatrick, B. Inflammation and schizophrenia / B. Kirkpatrick, B.J. Miller // *Schizophr Bull*. — 2013. — № 39(6). — P. 1174-1179.
377. Kirkpatrick, B. Progress in the study of negative symptoms / B. Kirkpatrick // *Schizophr Bull*. — 2014. — № 2. — P. 101–106.
378. Kirkpatrick, B. The brief negative symptom scale: psychometric properties / B. Kirkpatrick, GP Strauss, L. Nguyen [et al] // *Schizophr Bull*. — 2011. — № 37(2). — P. 300–305.
379. Kiviniemi, M. Mortality, disability, psychiatric treatment and medication in first-onset schizophrenia in Finland: the register linkage study / M. Kiviniemi. // *Acta Univ Oulu*. — 2014. — № 1267
380. Kleist, K. Die Katatonien / K. Kleist. // *Nervenarz*. — 1943. — № 16. — P. 1-10.

381. Kolb, L. Modern clinical psychiatry (8th ed.) / L. Kolb // Philadelphia: Saunders. — 1973.
382. Konneker, TI No association of the serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and RS25531 with schizophrenia or neurocognition / TI Konneker, JJ Crowley, CR Quackenbush [et al] // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. — 2010. — № 153B (5). — P. 1115-1117.
383. Korostenskaja, M. What do ERPs and ERFs reveal about the effect of antipsychotic treatment on cognition in schizophrenia? / M. Korostenskaja, S. Kähkönen // Curr Pharm Des. — 2009. — № 15(22). — P. 2573-2593.
384. Kostyuk, G. Serum immunological parameters as markers of remission quality in schizophrenia/G. Kostyuk, A. Galkina, O. Karpenko, A. Golubev. // European Neuropsychopharmacology. — 2019. — № No S1. Vol. 29. — P. 300-301.
385. Koyama, E. Predicting risk of suicidal ideation in youth using a multigene panel for impulsive aggression / E. Koyama, CC Zai, L. Bryushkova. // Psychiatry Res. — 2020. — № 285.
386. Kraepelin, E. Dementia praecox / E. Kraepelin // In: PsychiaJrie. 5th ed. Leipzig, Barth. TransJated and published in: Outting J, SbepeId M, cds. (1987), The clinical roots qf the schizophrmic concept. Oxford, Oxford University Press. — 1896. — P. 13-24
387. Kraepelin, E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 8th edn / E. Kraepelin. // Leipzig: J. A. Barth. — 1915. — № 4
388. Krause, M. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis / M. Krause, Y. Zhu, M. Huhn. [et al] // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. — 2018. — № 268(7). — P. 625-639.
389. Kretschmer, E. Koerperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten / E. Kretschmer. // М.: Научный фонд им. Мельникова в рус. пер.: Строеение тела и характер Berlin: Springer. — 1921 (1930).

390. Krug, A. Kognitive Störungen bei Schizophrenie [Cognitive disorders in schizophrenia] / A. Krug, F. Stein, T. Kircher // *Nervenarzt*. — 2020. — № 91(1). — P. 2-9.
391. Krynicki, C.R. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review / C.R. Krynicki, R. Upthegrove, J.F.W. Deakin [et al] // *Acta Psychiatr Scand*. — 2018. — № 137(5). — P. 380-390.
392. Kua, J. A 20-year follow-up study on schizophrenia in Singapore / J. Kua, KE Wong, EH Kua [et al] // *Acta Psychiatr Scand*. — 2003. — № 108(2). — P. 118-125.
393. Kubicki, M. Diffusion Tensor Imaging findings and their implications in schizophrenia / M. Kubicki, ME Shenton. // *Curr Opin Psychiatry*. — 2014. — № 27(3). — P. 179-184.
394. Kuhn, S. Hippocampal subfields predict positive symptoms in schizophrenia: First evidence from brain morphometry / S. Kuhn, F. Musso, A. Mobascher. // *Transl Psychiatry*. — 2012. — № 2(6). — P. 127.
395. Kumari, S. An Assessment of Five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used Symptoms Rating Scales in Schizophrenia and Comparison to Newer Scales (CAINS, BNSS) / S. Kumari, M. Malik, C. Florival [et al] // *J Addict Res Ther*. — 2017. — № 8(3). — P. 324.
396. Kuo, S.S. Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies / S.S. Kuo, M.F. Pogue-Geile. *Neurosci Biobehav Rev*. — 2019. — № 98. — P. 85-94.
397. Kwapil, TR Prediction of psychopathology and functional impairment by positive and negative schizotypy in the Chapmans' ten-year longitudinal study. / TR Kwapil, GM Gross, PJ Silvia [et al] // *J Abnorm Psychol*. — 2013. — № 122(3). — P. 807-815.
398. Lahera, G. Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning / G. Lahera, S. Herrera, M. Reinares. [et al] // *Acta Psychiatr Scand*. — 2015. — № 131(6). — P. 472-482.

399. Lambert, M. Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia / M. Lambert, D. Naber, A. Schacht // *Acta Psychiatr Scand.* — 2008. — № 118(3). — P. 220-229.
400. Langfeldt, G. The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease / G. Langfeldt // *Acta Psychiatrica et Neurologica (Kjøbenhavn).* — 1937. — № 13 — 228 p.
401. Lappin, J.M. Bilateral hippocampal increase following first-episode psychosis is associated with good clinical, functional and cognitive outcomes / J.M. Lappin, C. Morgan, S. Chalavi [et al] // *Psychol Med.* — 2014. — № 44(6). — P. 1279-1291.
402. Lauronen, E. Course of illness, outcome and their predictors in schizophrenia. The Northern Finland 1966 Birth Cohort study/ E. Lauronen, J. Miettunen, J. Veijola [et al] // *Acta Universitatis Ouluensis D Medica* 910. Oulu, Finland, 2007. - 114 p.
403. Lauronen, E. Outcome and its predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort / E. Lauronen, J. Miettunen, J. Veijola [et al] // *Eur Psychiatry.* — 2007. — № 22(2). — P. 129-136.
404. Leeson, V.C. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study / V.C. Leeson, P. Sharma, M. Harrison [et al] // *Schizophr Bull.* — 2011. — № 37(4). — P. 768-777.
405. Lencz, T. Molecular differentiation of schizoaffective disorder from schizophrenia using BDNF haplotypes / T. Lencz, RH Lipsky, P. DeRosse [et al] // *Br J Psychiatry.* — 2009. — № 194. — P. 313–318.
406. Lewandowski, K.E. Neuroprogression across the Early Course of Psychosis / K.E. Lewandowski, S. Bouix, D. Ongur [et al] // *J Psychiatr Brain Sci.* — 2020. — № 5.
407. Lewandowski, K.E. Relationship of neurocognitive deficits to diagnosis and symptoms across affective and non-affective psychoses / K.E. Lewandowski,

- B.M. Cohen, M.S. Keshavan [et al] // *Schizophr Res.* — 2011. — № 133(1-3). — P. 212-217.
408. Lezheiko, T.V. Data on association of the variation (rs1344706) in the ZNF804A gene with schizophrenia and its symptoms in the Russian population / T. V. Lezheiko, D. V. Romanov, N. Y. Kolesina [et al] // *Data in Brief.* — 2019. — Vol. 24. — P. 103.
409. Liberman, R. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia / R. Liberman, A. Kopelowicz, J. Ventura [et al] // *International Review of Psychiatry.* — 2002. — № 14. — P. 256-272.
410. Lichenstein, S.D. Adolescent brain development and depression: A case for the importance of connectivity of the anterior cingulate cortex / S.D. Lichenstein, T. Verstynen, E.E. Forbes // *Neurosci Biobehav Rev.* — 2016. — № 70. — P. 271-287.
411. Lincoln, S.H. Psychosis proneness, loneliness, and hallucinations in nonclinical individuals / S.H. Lincoln, T. Johnson, S. Kim [et al] // *PLoS One.* — 2021. — № 16(5).
412. Liu, T. Occipital Alpha Connectivity During Resting-State Electroencephalography in Patients With Ultra-High Risk for Psychosis and Schizophrenia / T. Liu, J. Zhang, X. Dong [et al] // *Front Psychiatry.* — 2019. — № 10. — P. 553.
413. Llerena, K. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms / K. Llerena, S.G. Park, McCarthy [et al] // *Compr Psychiatry.* — 2013. — № 54(5). — P. 568-574.
414. Loftus, J. Factor structure and familiarity of first-rank symptoms in sibling pairs with schizophrenia and schizoaffective disorder / J. Loftus, L.E. Delisi, T.J. Crow // *Br J Psychiatry.* — 2000. — № 177. — P. 15-19.
415. Lysaker, P.H. Metacognitive capacities for reflection in schizophrenia: implications for developing treatments / P.H. Lysaker, G. Dimaggio // *Schizophr Bull.* — 2014. — № 40(3). — P. 487-491.

416. MA, I. H. Collecting Information for Rating Global Assessment of Functioning (GAF): Sources of Information and Methods for Information Collection / I. H. MA. // *Curr Psychiatry Rev.* — 2014. — № 10(4). — P. 330-347.
417. MacCabe, J. H. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males / J. H. MacCabe, S. Wicks, S. Lofving [et al.] // *JAMA Psychiatry.* — 2013. — № 70. — P. 261–270.
418. Malhotra, AK The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response / A.K. Malhotra, D. Goldman, R.W. Buchanan // *Mol Psychiatry.* — 1998. — № 3(1). — P. 72-75.
419. Malhotra, S. Onset of acute psychotic states in India: a study of sociodemographic, seasonal and biological factors / S. Malhotra, VK Varma, AK Misra [et al] // *Acta Psychiatr Scand.* — 1998. — № 97(2). — P. 125-131.
420. Malla, A. Youth Mental Health Should Be a Top Priority for Health Care in Canada / A. Malla, J. Shah, S. Iyer [et al.] // *Can. J. Psychiatry.* — 2018. — № 63 (4). — P. 216–222.
421. Manyukhina, V.O. Structural Characteristics of the Thalamocortical System and α -Rhythm in Mentally Healthy Subjects and Schizophrenic Patients / V. O. Manyukhina, A. S. Tomyshev, V. G. Kaleda [et al] // *Human Physiology.* — 2020. — Vol. 46. — No 6. — P. 627-635.
422. Marder, S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia / S. Marder, S. Galderisi // *World Psychiatry.* — 2017. — № 16 (1). — P. 14–24.
423. Marín, O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders / O. Marín // *Nat Med.* — 2016. — № 22(11). — P. 1229-1238.

424. Marques, TR Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies / T.R. Marques, A.H. Ashok, T. Pillinger // *Psychol Med.* — 2019. — № 49(13). — P. 2186-2196.
425. Mason, P. Characteristics of Outcome in Schizophrenia at 13 Years / P. Mason, G. Harrison, C. Glazebrook [et al] // *British Journal of Psychiatry.* — 1995. — № 167(5). — P. 596-603.
426. Mattsson, M. Gender differences in the prediction of 5-year outcome in first episode psychosis / M. Mattsson, L. Flyckt, G. Edman [et al] // *Int J Methods Psychiatr Res.* — 2007. — № 16(4). — P. 208-218.
427. Mauz, F. Die Prognostik der endogenen Psychosen / F. Mauz // Leipzig: Georg Thieme. — 1930.
428. Mayer-Gross, W. Die Schizophrenie / W. Mayer-Gross. — Bd. IX, Spez. Teil V. Springer, Berlin. Die Klinik. In: Bumke. O. (Hrsg.): *Handbuch der Geisteskrankheiten*, 1932.
429. Mayer-Gross, W. Über die Stellungnahme zur abgelaufenen akuten Psychose. Eine Studie über verständliche Zusammenhänge in der Schizophrenie / W. Mayer-Gross // *Gesamte Neurol Psychiatr.* — 1920. — № 60. — P. 160–212.
430. Mazurkiewicz, I. an outline of psychophysiological psychiatry / I. Mazurkiewicz. // Warsaw. PZWL. — (1980)
431. McGorry, P. Transition to adulthood: the critical period for pre-emptive, disease-modifying care for schizophrenia and related disorders / P. McGorry // *Schizophr Bull.* — 2011. - № 37(3). — P. 524-530.
432. McGorry, PD Clinical staging: a heuristic and practical strategy for New research and better health and social outcomes for psychotic and related disorders / PD McGorry, B. Nelson, S. Goldstone [et al] // *Can. J. Psychiatry.* — 2010. — № 55(8). — P. 486–497.
433. McGurk, SR A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia / SR McGurk, EW Twamley, DI Sitzer [et al] // *Am J Psychiatry.* — 2007. — № 164(12). — P. 1791-1802.

434. Meier, M. H. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study / M. H. Meier, A. Caspi, A. Reichenberg [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2014. — № 171 (1). — P. 91–101.
435. Menezes, N.M. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis / N.M. Menezes, T. Arenovich, R.B. Zipursky // *Psychol Med*. — 2006. — № 36(10). — P. 1349-1362.
436. Messinger, J.W. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research / J.W. Messinger, F. Trémeau, D. Antonius [et al.] // *Clin Psychol Rev*. — 2011. — № 31(1). — P. 161-168.
437. Mezquida, G. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders / G. Mezquida, R. Penadés, B. Cabrera [et al.] // *European Psychiatry*. — 2016. — № 38. — P. 61–69.
438. Michael, S. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. / Sanfilippo M., Lafargue T., Rusinek H. [et al.]. // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. — 2002. — №116, Issues 1–2. — P. 1-23.
439. Millan, M. J. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. / Millan, M.J. // *Nat. Rev. Drug Discov*. — 2016. — № 15. — P. 485–515.
440. Millan, M.J. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. / M.J. Millan, K. Fone, T. Steckler, W.P. Horan. // *Eur Neuropsychopharmacol*. — 2014. — № 24(5). — P. 645-692.
441. Miller, B.J. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. / B.J. Miller, D.R. Goldsmith. // *Neuropsychopharmacology*. — 2017. — № 42(1). — P. 299-317.

442. Miret, S. Síntomas básicos en la esquizofrenia, su estudio clínico y relevancia en investigación [Basic symptoms in schizophrenia, their clinical study and relevance in research] / S. Miret, M. Fatjó-Vilas, V. Peralta, L. Fañanás. // *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* — 2016. — Apr—Jun. — № 9 (2). — P. 111–122.
443. Mitelman, S.A. A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. / S.A. Mitelman, A.M. Brickman, L. Shihabuddin [et al.]. // *Neuroimage*. — 2007. — № 37(2). — P. 449-462.
444. Mitra, S. Negative symptoms in schizophrenia. / S. Mitra, T. Mahintamani, A.R. Kavour, S. H. Nizamie. // *Ind Psychiatry J.* — 2016. — № 25. — P. 135-144.
445. Mizuki, Y. Frontal lobe: Mental functions and EEG. / Y. Mizuki. // *Am J EEG Technol.* — 1987. — № 27. — P. 91–101.
446. Morel, B.A. *Traité des maladies mentales.* / B.A. Morel. // *Treatise on mental diseases.* — 1860. — Paris, France: Masson.
447. Moreno-Küstner, B. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. / B. Moreno-Küstner, C. Martín, L. Pastor. // *PLoS One*. — 2018. — № 13(4). — P. 687.
448. Morrison, A.P. Psychological intervention, antipsychotic medication or a combined treatment for adolescents with a first episode of psychosis: the MAPS feasibility three-arm RCT. / A.P. Morrison, M. Pyle, R. Byrne [et al.]. // *Health Technol Assess.* — 2021. — № 25(4). — P. 1-124.
449. Mucci, A. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale. / A. Mucci, A. Vignapiano, I. Bitter [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2019. — № 29(8). — P. 947-959.
450. Mucci, A. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. / A. Mucci, E. Merlotti, A. Üçok [et al.]. // *Schizophr Res.* — 2017. — № 186. — P. 19-28.
451. Müller, L.D. Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and elderly adults: a functional near-infrared spectroscopy study. /

- L. D. Müller, A. Guhn, J.B. Zeller [et al.]. // *Neuropsychologia*. — 2014. — № 56. — P. 271–279.
452. Müller, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. / N. Müller. // *Schizophr Bull*. — 2018. — № 44(5). — P. 973-982.
453. Murru, A. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review / A. Murru, B. Carpiniello // *Neurosci. Lett*. — 2018. — Mar 16. — № 669. — P. 59–67.
454. Nafees, B. Reliability and validity of the Personal and Social Performance scale in patients with schizophrenia. / B. Nafees, de Hanswijck, van Jonge, D. Stull [et al.] // *Schizophr Res*. — 2012. — № 140(1-3). — P. 71-76.
455. Naoe, Y. No association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and schizophrenia in Asian populations: Evidence from a case-control study and meta-analysis. / Y. Naoe, T. Shinkai, H. Hori [et al.] // *Neurosci Lett*. — 2007. — № 415(2). — P. 108-112.
456. Narayanan, B. Resting state electroencephalogram oscillatory abnormalities in schizophrenia and psychotic bipolar patients and their relatives from the bipolar and schizophrenia network on intermediate phenotypes study. / B. Narayanan, K. O'Neil, C. Berwise [et al.] // *Biol Psychiatry*. — 2014. — № 76(6). — P. 456-465.
457. Nemani, K. Schizophrenia and the gut-brain axis. / K. Nemani, G. R. Hosseini, B. McCormick, X. Fan. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. — 2015. — № 56. — P. 155-160.
458. Nenadic, I. Glutamate receptor δ 1 (GRID1) genetic variation and brain structure in schizophrenia. / I. Nenadic, R. Maitra, S. Scherpiet, al et. // *J Psychiatr Res*. — 2012. — № 46(12) — P. 1531-1539.
459. Newson, J.J. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. / J.J. Newson, T.C. Thiagarajan. // *Front Hum Neurosci*. — 2019 Jan 9. — № 12. — P. 521.

460. Ni, J. T102C polymorphism of serotonin 2A type receptor gene confers susceptibility to (early onset) schizophrenia in Han Chinese: An association study and meta-analysis. / Ni, J., Lu [et al.]. // *Asia-Pacific Psychiatry*. — 2013. — №5(1). — P. 24–30.
461. Norman, R.M.G. Stability of outcomes after 5 years of treatment in an early intervention programme. / R.M.G Norman, K.K. Anderson, A. MacDougall [et al.] —// *Early Interv Psychiatry*. — 2018. — № 12(4). — P. 720-725.
462. Notaras, M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. / M. Notaras, R. Hill, den, Buuse van. // *Mol Psychiatry*. — 2015. — № 20. — P. 916–930.
463. Nuechterlein, K.H. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. / K.H. Nuechterlein, K.L. Subotnik, M.F. Green [et al.]. // *Schizophr Bull*. — 2011. — №37 Suppl 2. — P. 33 – 40.
464. Numata, S. Interaction between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms in age at onset and clinical symptoms in schizophrenia. / S. Numata, S. Ueno, J. Iga [et al.]. // *J Neural Transm (Vienna)*. — 2007. — № 114(2). — P. 255-259.
465. Ochoa, S. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. / S. Ochoa, J. Usall, J. Cobo [et al.]. // *Schizophr Res Treatment*. — 2012.
466. O'Donovan, M.C. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. / M.C. O'Donovan, N. Craddock, N. Norton [et al.]. // *Nat Genet*. — 2008. — № 40(9). — P. 1053-1055.
467. Oie, M. Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up / M. Oie, K. Sundet, T. Ueland. // *Neuropsychology*. — 2011. — № Vol. 25, N 1. — P. 25–35.

468. Oliver, D. Real-world digital implementation of the Psychosis Polyrisk Score (PPS): A pilot feasibility study. / D. Oliver, G. Spada, A. Englund [et al.] // *Schizophr Res.* — 2020. — № 226. — P. 176-183.
469. Palaniyappan, L. Structural covariance and cortical reorganisation in schizophrenia: a MRI-based morphometric study. / L. Palaniyappan, O. Hodgson, V. Balain [et al.]. // *Psychol Med.* — 2019. — № 49(3). — P. 412-420.
470. Pardiñas, A.F. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection [published correction appears in *Nat Genet.* / A.F. Pardiñas, P. Holmans, A.J. Pocklington [et al.]. // *Nat Genet.* . — 2019 Jul. — № 51(7). — P. 381-389.
471. Pasternak, O. Advances in microstructural diffusion neuroimaging for psychiatric disorders. / O. Pasternak, S. Kelly, V.J. Sydnor, M.E. Shenton. // *Neuroimage.* — 2018. — № 182. — P. 259-282.
472. Patel, R. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method / R. Patel, N. Jayatilleke, M. Broadbent [et al.] // *BMJ Open.* — 2015. — № 5.
473. Paul-Samojedny, M. Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF-alpha (TNF α) gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population. / M. Paul-Samojedny, A. Owczarek, M. Kowalczyk [et al.]. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* — 2013. — № 25. — P. 72-82.
474. Penttilä, M. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. / M. Penttilä, E. Jääskeläinen, N. Hirvonen [et al.]. // *Br J Psychiatry.* — 2014. — № 205(2). — P. 88-94.
475. Perkins, D.O. Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. / D.O. Perkins, C.D. Jeffries, J. Addington [et al.]. // *Schizophr Bull.* — 2015. — № 41(2). — P. 419-428.
476. Phan, S.V. Medication adherence in patients with schizophrenia. / S.V. Phan. // *Int J Psychiatry Med.* — 2016. — № 51(2). — P. 211-219.

477. Picco, L. Internalized stigma among psychiatric outpatients: Associations with quality of life, functioning, hope and self-esteem. / L. Picco, S. Pang, Y.W. Lau [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2016. — № 246. — P. 500-506.
478. Pittman-Polletta, B.R. Brain rhythms connect impaired inhibition to altered cognition in schizophrenia. / B.R. Pittman-Polletta, B. Kocsis, S. Vijayan [et al.]. // *Biol Psychiatry.* — 2015. — № 77(12). — P. 1020-1030.
479. Polich, J. P300, alcoholism heritability, and stimulus modality. / J. Polich, F.E. Bloom. // *Alcohol.* — 1999 Feb. — № 17(2). — P. 149-156.
480. Poloni, N. A naturalistic study on the relationship among resilient factors, psychiatric symptoms, and psychosocial functioning in a sample of residential patients with psychosis. / N. Poloni, D. Zizolfi, M. Ielmini [et al.]. // *Psychol Res Behav Manag.* — 2018 Apr 10. — №11. — P. 123-131.
481. Priebe, S. Are we neglecting the neediest patients again? An European perspective on care for patients with chronic disorders. / S. Priebe. // *European psychiatry.* — 2018. — Vol. 48. — P. 37.
482. Puri, B.K. Reduction in left supplementary motor area grey matter in adult female fibromyalgia sufferers with marked fatigue and without affective disorder: a pilot controlled 3-T magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study. / B.K. Puri, M. Agour, K.D. Gunatilake [et al.]. // *J Int Med Res.* — 2010. — № 38(4). — P. 1468-1472.
483. Ran, M.S. Family caregivers and outcome of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. / M.S. Ran, C.H. Chui, I.Y. Wong [et al.]. // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* — 2016. — № 51(4). — P. 513-520.
484. Ran, M.S. Gender differences in outcomes in people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. / M.S. Ran, W.J. Mao, C. Chan [et al.]. // *Br J Psychiatry.* — 2015. — № 206. — P. 283-288.
485. Rangaswamy, T. Invited commentary from a LAMIC country: Thirty-five years of schizophrenia - the Madras Longitudinal study. / T. Rangaswamy, A. Cohen. // *Schizophr Res.* — 2020. — № 220. — P. 27-28.

486. Ranlund, S. Resting EEG in psychosis and at-risk populations a possible endophenotype? / S. Ranlund, J. Nottage, M. Shaikh [et al.]. // *Schizophr Res.* — 2014. — № 153(1-3). — P. 96-102.
487. Rao, J.S. Increased neuroinflammatory and arachidonic acid cascade markers, and reduced synaptic proteins, in the postmortem frontal cortex from schizophrenia patient/ J.S. Rao, H.W. Kim, G.J. Harry [et al.]. // *Schizophr Res.* — 2013. — № 147(1). — P. 24-31.
488. Ratnanather, J.T. Morphometry of superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. / J.T. Ratnanather, C.B. Poynton, D.V. Pisano [et al.]. // *Schizophr. Res.* — 2013. — № 150. — P. 476–483.
489. Remberk, B. Adolescent insanity revisited: course and outcome in early-onset schizophrenia spectrum psychoses in an 8-year follow-up study. / B. Remberk, A.K. Bażyńska, A. Krempa-Kowalewska, F. Rybakowski. // *Compr Psychiatry.* — 2014. — № 55(5). — P. 1174–1181.
490. Ritsner, M. S. Hedonic capacity and related factors in schizophrenia and schizoaffective disorder. / Ritsner, S. M. // In M. S. Ritsner (Ed.), *Anhedonia: A comprehensive handbook: Neuropsychiatric and physical disorders.* — 2014. — P. 55–103.
491. Ritsner, M. S. Quality of life outcomes in mental illness: schizophrenia, mood and anxiety disorders. / M. Ritsner, R. Kurs // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* — 2003. — № 3(2). — P. 189-199.
492. Rocca, P. Correlations of attitudes toward antipsychotic drugs with insight and objective psychopathology in schizophrenia. / P. Rocca, B. Crivelli, F. Marino [et al.]. // *Compr Psychiatry.* — 2008. — № 49(2). — P. 170-176.
493. Rodrigues-Amorim, D. Cytokines dysregulation in schizophrenia: a systematic review of psychoneuroimmune relationship / D. Rodrigues-Amorim, T. Rivera-Baltanas, C. Spuch [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2017. — S. 0920-9964(17)30718-1.

494. Romanov, D.V. Longer Duration of Untreated Psychosis is Associated with Poorer Outcomes for Patients with Delusional Infestation. / D.V. Romanov, P. Lepping, A. Bewley [et al.] // *Acta Derm Venereol.* — 2018. — № 98(9). — P. 848-854.
495. Roohi-Azizi, M. Changes of the brain's bioelectrical activity in cognition, consciousness, and some mental disorders. / M. Roohi-Azizi, L. Azimi, S. Heysieattalab, M. Aamidfar. // *Med J Islam Repub Iran.* — 2017 Sep 3. — № 31. — P. 53.
496. Rosengard, R.J. Association of Preonset Subthreshold Psychotic Symptoms With Longitudinal Outcomes During Treatment of a First Episode of Psychosis. / R.J. Rosengard, A. Malla, S. Mustafa [et al.]. // *JAMA Psychiatry.* — 2019. — № 76(1). — P. 61-70.
497. Rossi, A. The relationships of personal resources with symptom severity and psychosocial functioning in persons with schizophrenia: results from the italian network for research on psychoses study. / A. Rossi, S. Galderisi, P. Rocca [et al.]. // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* — 2017. — № 267(4). — P. 285–294.
498. Rubio, J.M. Duration and Relevance of Untreated Psychiatric Disorders, 1: Psychotic Disorders / J.M. Rubio, C.U. Correll. // *J Clin Psychiatry.* — 2017. — № 78. — P. 358–359.
499. Ruggeri, M. Feasibility and Effectiveness of a Multi-Element Psychosocial Intervention for First-Episode Psychosis: Results From the Cluster-Randomized Controlled GET UP PIANO Trial in a Catchment Area of 10 Million Inhabitants. / M. Ruggeri, C. Bonetto, A. Lasalvia [et al.]. // *Schizophr Bull.* — 2015. — № 41(5). — P. 1192-1203.
500. Rund, B.R. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. / B.R. Rund, I. Melle, S. Friis [et al.]. // *Am J Psychiatry.* — 2004. — № 161(3). — P. 466-472.

501. Russell, R. Developmental prosopagnosia and super-recognition: no special role for surface reflectance processing. / R. Russell, G. Chatterjee, K. Nakayama. // *Neuropsychologia*. — 2012. — № 50(2). — P. 334-340.
502. Sanchez-Torres, A.M. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study / A. M. Sanchez-Torres, L. Moreno-Izco, R. Lorente-Omenaca [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2018. — №268. — P. 699–711.
503. Santoro, M.L. Polygenic risk score analyses of symptoms and treatment response in an antipsychotic-naive first episode of psychosis cohort. / L. M. Santoro, Ota [et al.]. // *Transl Psychiatry*. — 2018. — №8. — P. 174.
504. Sarpal, D.K. Relationship between Duration of Untreated Psychosis and Intrinsic Corticostriatal Connectivity in Patients with Early Phase Schizophrenia. / D.K. Sarpal, D.G. Robinson, C. Fales [et al.]. // *Neuropsychopharmacology*. — 2017. — № 42(11). — P. 2214-2221.
505. Schennach, R. Insight in schizophrenia-course and predictors during the acute treatment phase of patients suffering from a schizophrenia spectrum disorder. / R. Schennach, S. Meyer, F. Seemüller [et al.] // *Eur Psychiatry*. — 2012. — № 27(8). — P. 625-633.
506. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. // *Nature*. — 2014. — № 511. — P. 421–427.
507. Schlimme, J. E. Temporal experience in recovery from psychosis. /E. J. Schlimme, B. Hase. // *Phenomenology and the Cognitive Sciences*. — 2020. — P. 1–14.
508. Schmael, C. Premorbid adjustment in schizophrenia an important aspect of phenotype definition. / C. Schmael, A. Georgi, B. Krumm [et al.] // *Schizophr Res*. — 2007. — № 92(1-3). — P. 50-62.
509. Schneider, K. Die Psychologie der Sch-nen und ihre Bedeutung 1.d. Klinik der Sch. Leipzig. - 1930.

510. Searles, H.F. Collected papers on schizophrenia and related subjects. / H.F. Searles // Abingdon: Routledge. - 2018.
511. Secher, R.G. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. / R.G. Secher, C.R. Hjorthøj, S.F. Austin, [et al.]. // Schizophr Bull. — 2015. — № 41(3). — P. 617-626.
512. Seeman, M.V. Men and women respond differently to antipsychotic drugs. / M. V. Seeman. // Neuropharmacology. — 2020. — № 163. — P. 107.
513. Segman, R. Age and the relationship of dopamine D3, serotonin 2C and serotonin 2A receptor genes to abnormal involuntary movements in chronic schizophrenia. / R. Segman, B. Lerer // Mol Psychiatry. — 2002. — № 7. — P. 137–139.
514. Ségonne, F. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. / F. Ségonne, A.M. Dale, E. Busa [et al.]. // Neuroimage. — 2004. — № 22(3). — P. 1060-1075.
515. Sekar, A. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. /A. Sekar, Bialas [et al.]. // Nature. — 2016. — № 530. — P. 177–183.
516. Selvaraj, S. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. / S. Selvaraj, D. Arnone, A. Cappai, O. Howes. // Neurosci Biobehav Rev. — 2014. — № 45. — P. 233-245.
517. Sengupta, S.M. Polygenic Risk Score associated with specific symptom dimensions in first-episode psychosis. / S. M. Sengupta, K. MacDonald, F. Fathalli [et al.] // Schizophr. Res. — 2017. — № 184. — P. 116–121.
518. Shahab, S. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. / S. Shahab, B.H. Mulsant, M.L. Levesque [et al.] // Neuropsychopharmacology. — 2019. — № 44(5). — P. 898-906.

519. Sheffield, J.M. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. / J.M. Sheffield, N.R. Karcher, D.M. Barch. // *Neuropsychol Rev.* — 2018. — №28(4). — P. 509-533.
520. Shenton, M.E. A review of MRI findings in schizophrenia. / M.E. Shenton, C.C. Dickey, M. Frumin, R.W. McCarley. // *Schizophr Res.* — 2001. — № 49(1-2). — P. 1-52.
521. Shi, Q. Bonferroni-based correction factor for multiple, correlated endpoints. / Q. Shi, E.S. Pavey, R.E. Carter. // *Pharm Stat.* — 2012. — № 11(4). — P. 300-309.
522. Shibre, T. Long-term clinical course and outcome of schizophrenia in rural Ethiopia: 10-year follow-up of a population-based cohort. / T. Shibre, G. Medhin, A. Alem [et al.] // *Schizophr Res.* — 2015. — № 161(2-3). — P. 414–420.
523. Shimkunas, A.M. Schizophrenic responses to the Proverbs Test: Abstract, concrete, or autistic? / M. Shimkunas, A. Gynther [et al.] // *Journal of Abnormal Psychology.* — 1967. — № 72. — P. 128–133.
524. Sigurdsson, T. Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition, Behavior and Psychiatric Disease. / T. Sigurdsson, S. Duvarci. // *Front Syst Neurosci.* — 2016. — №9. — P. 190.
525. Sjobring, H. Personality structure and development: A model and its application. / H. Sjobring, S. Bachmann, C. Bottmer [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* — 1973. — № Suppl. 244. — P. 204.
526. Skibinska, M. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. / M. Skibinska, J. Hauser, P.M. Czerski [et al.] // *World J Biol Psychiatry.* — 2004. — №5(4). — P. 215-220.
527. Small, J. Electroencephalographic findings in relation to diagnostic constructs in psychiatry. / J. Small, V. Milstein, P. Sharpley [et al.] // *Biol Psychiat.* . — 1984. — № 19:4. — P. 471-487.
528. Smelror, R.E. Negative and disorganized symptoms mediate the relationship between verbal learning and global functioning in adolescents with

- early-onset psychosis / R.E. Smelror, B.R. Rund, V. Lonning [et al.] // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. — 2020. — № 29(12). — P. 1693-1703.
529. Smith, J.M. Correction to: Psychodynamics in the Female Psychopath: A PCL-R/Rorschach Investigation / J.M. Smith, C.B. Gacono, T.B. Cunliffe [et al.] // *Violence and Gender*. — 2014. — № 1(4). — P. 176-187.
530. Solano. Premorbid adjustment and previous personality in schizophrenic patients. / Solano & Gonzalez, De José, Manuel // *European Journal of Psychiatry*. — 2005. — № 19. — P. 10.
531. Sterz, R. Ober Besserungs- und Heilungsaussichten bei Dementia praecox nach den Erfahrungen in der 2 Oberfrankischen Heil- und Pflegeanstalt. / R. Sterz. // *Diss. Kutzenburg*. — 1903.
532. Stirling, J. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. / J. Stirling, C. White, S. Lewis [et al.] // *Schizophr Res*. — 2003. — № 65(2-3). — P. 75-86.
533. Stöber, G. Susceptibility for schizophrenia is not influenced by a functional insertion/deletion variant in the promoter of the serotonin transporter gene / G. Stöber, S. Jatzke, A. Heils [et al.] // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. — 1998. — № 248(2). — P. 82–86.
534. Strauss, G.P. The Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. / G.P. Strauss, A. Nuñez, A.O. Ahmed [et al.] // *JAMA Psychiatry*. — 2018. — №75(12). — P. 1271-1279.
535. Strauss, J. S. Negative symptoms: future developments of the concept. / J. S. Strauss. // *Schizophr Bull: journal*. — 1985. — № Vol. 11, no. 3. — P. 457—460.
536. Strauss, J.S. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. / J. S. Strauss, Jr. Carpenter [et al.]. // *Schizophr.Bull*. — 1974. — P. 61–69.
537. Su, C.T. Psychometric evaluation of the Short Form 36 Health Survey (SF-36) and the World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version

- (WHOQOL-BREF) for patients with schizophrenia. / C.T. Su, H.S. Ng, A.L. Yang, C.Y. Lin. // *Psychol Assess.* — 2014. — № 26(3). — P. 980-989.
538. Sujitha, S.P. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. / S.P. Sujitha, A. Nair, M. Banerjee [et al.] // *Indian J Med Res.* — 2014. — № 140(6). — P. 736-743.
539. Sullivan, S.A. Association of Primary Care Consultation Patterns with Early Signs and Symptoms of Psychosis. / S.A. Sullivan, W. Hamilton, K. Tilling [et al.] // *JAMA Netw Open.* — 2018. — № 1(7). — P. 185.
540. Sun, M.M. BDNF Val66Met polymorphism and anxiety/depression symptoms in schizophrenia in a Chinese Han population. / M.M. Sun, L.M. Yang, Y. Wang [et al.] // *Psychiatr Genet.* — 2013. — № 23(3). — P. 124-129.
541. Szkultecka-Dębek, M. Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizo-phrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. / M. Szkultecka-Dębek, J. Walczak, J. Augustyńska [et al.] // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH.* — 2015. — № 11. — P. 158-165.
542. Taipale, H. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20) / H. Taipale, A. Tanskanen, J. Mehtala [et al.] // *World Psychiatry.* — 2020. — № 19(1). — P. 61-68.
543. Tandon, R. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. / R. Tandon, W. Gaebel, D.M. Barch [et al.] // *Schizophrenia Research.* — 2013. — № 150(1). — P. 3-10.
544. Tandon, R. Modelling schizophrenia: Opportunities and challenges. / R. Tandon, D.M. Bruijnzeel. // *Asian J Psychiatr.* — 2017 Feb. — № 25. — P. A1.
545. Thai, M.L. A meta-analysis of executive dysfunction in patients with schizophrenia: Different degree of impairment in the ecological subdomains of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. / M.L. Thai, A.K. Andreassen, V. Bliksted. // *Psychiatry Res.* — 2019. — № 272. — P. 230-236.

546. Thompson, K. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses / K. Thompson, J. Kulkarni, A.A. Sergejew. // *Schizophr Res.* — 2000. — № 42(3). — P. 241-247.
547. Thorup, Anne & Petersen. Social network among young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders - Results from the Danish OPUS trial. / Thorup Anne & Peterson, J. Lone [et al.] // *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* — 2006. — № 41. — P. 761-770.
548. Tina Gupta. Secondary Sources of Negative Symptoms in Those Meeting Criteria for a Clinical High-Risk Syndrome / Gupta Tina, P. S. Gregory, R. C. Henry [et al.] // *Biological Psychiatry Global Open Science.* — 2021. — P.1743.
549. Tirupati, N.S. Duration of untreated psychosis and treatment outcome in schizophrenia patients untreated for many years. / N.S. Tirupati, T. Rangaswamy, P. Raman. // *Aust N Z J Psychiatry.* — 2004. — № 38. — P. 339 - 343.
550. Tordesillas-Gutierrez, D. Grey matter volume differences in non-affective psychosis and the effects of age of onset on grey matter volumes: A voxelwise study. / D. Tordesillas-Gutierrez, N. Koutsouleris, R. Roiz-Santiañez [et al.] // *Schizophr Res.* — 2015. — № 164(1-3). — P. 74-82.
551. Torgalsboen, A.K. Resilience trajectories to full recovery in first-episode schizophrenia. / A.K. Torgalsboen, S. Fu, N. Czajkowski // *Eur Psychiatry.* — 2018. — № 52. — P. 54-60.
552. Trimble, M.R. Positive and negative symptoms in psychiatry. / M.R. Trimble // *Br J Psychiatry.* — 1986. — № 148. — P. 587 - 589.
553. Trovão, N. Peripheral Biomarkers for First-Episode Psychosis- Opportunities from the Neuroinflammatory Hypothesis of Schizophrenia. / N. Trovão, J. Prata, O. VonDoellinger [et al.] // *Psychiatry Investig.* — 2019. — № 16(3). — P. 177-184.
554. Upthegrove, R. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / R. Upthegrove, N. Manzanares-Teson, N. M. Barnes // *Schizophr. Res.* — 2014. — № 155. — P. 101–108.

555. Upthegrove, R. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? / R. Upthegrove, S. Marwaha, M. Birchwood. // *Schizophr. Bull.* — 2017. — № 43 (2). — P. 240–244.
556. van der Werf, M. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. / W.M. Van der, M. Hanssen, S. Köhler [et al.] // *Psychol Med.* — 2014. — № 44(1). — P. 9-16
557. Van Haren, N.E. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. / H. N. Van, P. H. Hulshoff, H.G. Schnack [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* — 2007. — № 32(10). — P. 2057-2066.
558. Van, Epen. J. Defect schizophrenic states (residual schizophrenia). A clinical study prompted by K. Leonhard's classification. / E. J. Van. // *Psychiatr Neurol Neurochir.* — 1969. — № 72(4). — P. 371-394.
559. Van, Erp. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. / Erp. Van, D.P. Hibar, J.M. Rasmussen [et al.] // *Mol Psychiatry.* — 2016. — № 21(4). — P. 585.
560. Vázquez-Bourgon, J. Variations in Disrupted-in-Schizophrenia 1 gene modulate long-term longitudinal differences in cortical thickness in patients with a first-episode of psychosis. / J. Vázquez-Bourgon, R. Roiz-Santiañez, S. Papiol [et al.] // *Brain Imaging and Behavior* 2015. — 2015 Jul 26. — P. 1 - 7.
561. Vernal, D.L. Long-term outcome of early-onset compared to adult-onset schizophrenia: A nationwide Danish register study. / D.L. Vernal, S.K. Boldsen, M.B. Lauritsen [et al.] // *Schizophr Res.* — 2020 Jun. — № 220. — P. 123-129.
562. Vie, J. La vieillesse des dements precoce. // *Ann. Med. Psychol.* — 1935. — 15(2). — P. 190.
563. Vie, J. Quelques terminaisons des delires chroniques. / J.Vie // *Ann. Med. Psychol.* — 1939. — Vol.2. — P. 97 - 103.
564. Vita, A. Recovery from schizophrenia: is it possible? / A. Vita, S. Barlati. // *Curr Opin Psychiatry.* — 2018. — № 31(3). — P. 246 - 255.

565. Volavka, J. Very long-term outcome of schizophrenia. / J. Volavka, J. Vevera. // *Int J Clin Pract.* — 2018 Jul. — № 72(7). — P. 130.
566. Walters, J.T. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. / J.T. Walters, A. Corvin, MJ Owen [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* — 2010. — № 67(7). — P. 692 - 700.
567. Wang, P. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders / P. Wang, T. Si. // *Shanghai Arch. Psychiatry.* — 2013. — № 25 (3). — P. 134–140.
568. Wang, S. Association of microRNA137 gene polymorphisms with age at onset and positive symptoms of schizophrenia in a Han Chinese population. / S. Wang, W. Li, H. Zhang [et al.] // *Int J Psychiatry Med.* — 2013. — № 47(2). — P. 153 - 168.
569. Wang, S. M. How much to worry about the FDA warning in the use of citalopram? / S. M. Wang, C. U. Pae // *Expert Rev. Neurother.* — 2013. — № 13. — P. 883 – 886.
570. Wassink, T.H. Heritability of BDNF alleles and their effect on brain morphology in schizophrenia. / T.H. Wassink, J.J. Nelson, R.R. Crowe, N.C. Andreasen. // *Am J Med Genet.* — 1999. — № 88(6). — P. 724 - 728.
571. Wassink, T.H. Influence of ZNF804a on brain structure volumes and symptom severity in individuals with schizophrenia. / T.H. Wassink, E.A. Epping, D. Rudd [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* — 2012. — № 69(9). — P. 885 - 892.
572. Watanabe, Y. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in a Japanese population. / Y. Watanabe, T. Muratake, N. Kaneko [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2006. — № 84. — P. 29– 35.
573. Weinberger, D.R. Schizophrenia, the prefrontal cortex, and a mechanism of genetic susceptibility. // *Psychiatry.* — 2002. — № 17 Suppl 4. — P. 355 -362.
574. Wible, C.G. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. / C.G. Wible, J. Anderson, M.E. Shenton [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2001. — № 108(2). — P. 65 - 78.

575. Wichniak, A. Electroencephalographic theta activity and cognition in schizophrenia: preliminary results. / A. Wichniak, L. Okruszek, M. Linke [et al.] // *World J Biol Psychiatry*. — 2015. — № 16(3). — P. 206 - 210.
576. Wils, R.S. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. / R.S. Wils, D.R. Gotfredsen, C. Hjorthøj [et al.] // *Schizophr Res*. — 2017. — № 182. — P. 8-42.
577. Wójciak, P. Stages of the clinical course of schizophrenia - staging concept. Etapy przebiegu schizofrenii - koncepcja stagingu. / P. Wójciak, A. Remlinger-Molenda, J. Rybakowski. // *Psychiatr Pol*. — 2016. — № 50(4). — P. 717 - 730.
578. Woodberry, K.A. Treatment Precedes Positive Symptoms in North American Adolescent and Young Adult Clinical High Risk Cohort. / K.A. Woodberry, L.J. Seidman, C. Bryant [et al.] // *J Clin Child Adolesc Psychol*. — 2018. — № 47(1). — P. 69-78.
579. Wu, G. Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: Study Protocol for a Prospective Observational Study (ShangHai at Risk for Psychosis-Phase 2) / G. Wu, R. Gan, Z. Li [et al.] // *Real-World Neuropsychiatr Dis Treat*. — 2019. - № 15. — P. 3541-3548.
580. Wykes, T. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. / T. Wykes, V. Huddy, C. Cellard [et al.] // *Am J Psychiatry*. — 2011. — № 168(5). — P. 472 - 485.
581. Wykes, T. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. / T. Wykes, C. Reeder, C. Williams [et al.] // *Schizophr Res*. — 2003. — № 61(2-3). — P. 163-174.
582. Wykes, T. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. / T. Wykes, C. Reeder, J. Corner [et al.] // *Schizophr Bull*. — 1999. — № 25(2). — P. 291-307.
583. Zakharyan, R. Functional variants of the genes involved in neurodevelopment and susceptibility to schizophrenia in an Armenian population.

- / R. Zakharyan, A. Boyajyan, A. Arakelyan [et al.] // Hum Immunol. — 2011. — № 72 (9). — P. 746-748.
584. Zhao, Z. Classification of Schizophrenia by Combination of Brain Effective and Functional Connectivity. / Z. Zhao, J. Li, Y. Niu [et al.] // Front Neurosci. — 2021 Jun. — № 3. — P. 15.
585. Zipursky, R.B. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. / R.B. Zipursky, N.M. Menezes, D.L. Streiner. // Schizophr Res. — 2014. — № 152(2-3). — P. 408-414.