

На правах рукописи

Омельченко Мария Анатольевна

**АТТЕНУИРОВАННЫЕ СИМПТОМЫ ШИЗОФРЕНИИ
ПРИ ЮНОШЕСКИХ ДЕПРЕССИЯХ
(клинико-психопатологические, патогенетические и
прогностические аспекты)**

14.01.06. – Психиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2021

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Каледа Василий Глебович

Официальные оппоненты:

Аведисова Алла Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, отдел терапии психических и поведенческих расстройств, руководитель

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

Алешкина Галина Андреевна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кафедра психиатрии и наркологии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава РФ.

Защита состоится «__» июня 2021 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Никифорова И.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вопрос профилактики психических заболеваний является одним из самых актуальных в современной психиатрии. Разработка стратегий их раннего распознавания и терапевтической интервенции имеет высокий потенциал в отношении сохранения здоровья и высокого качества жизни [ВОЗ 2017; NHS 2016; WPA 2017] с возможностью оказания медицинской помощи до появления развернутых клинических симптомов с целью предотвращения их возникновения [Kane J. et al., 2016; Correll C. et al., 2018; Castillo E. et al., 2019]. В первую очередь, эти положения актуальны для такого тяжелого заболевания, как шизофрения, относящегося к хроническим психическим расстройствам с частотой формирования полной ремиссии, составляющей от 13,5% до 20% [Тиганов А.С. с соавт., 2012; Шмуклер А.Б. с соавт., 2012; Jääskeläinen E. et al., 2012; Charlson F. et al., 2016], ассоциированном со значительно меньшей продолжительностью жизни [Laursen T. et al., 2014], высокой смертностью во всех возрастных группах больных [Charlson F. et al., 2015], коморбидностью с соматическими заболеваниями [Kugathasan P. et al., 2019], а также самым высоким уровнем инвалидности среди всех психических расстройств [Fakorede O. et al., 2020].

Ослабленные (аттенуированные) симптомы шизофрении, представленные психопатологическими феноменами из спектра позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации [Patel K. et al., 2014; Newton R. et al., 2018; Rathnaiah., 2020] со степенью выраженности, достаточной для клинического распознавания, но неудовлетворяющей критериям, позволяющим верифицировать текущий шизофренический процесс, могут выявляться на инициальных этапах эндогенного процесса задолго до развития очерченной клинической картины заболевания [Скугаревская М.М. с соавт., 2015; Коцюбинский А.П. с соавт., 2017; Armando M. et al., 2015; Fusar-Poli P. et al., 2017] и служить ранними маркерами шизофрении [Смулевич А.Б. с соавт., 2020; Fusar-Poli et al., 2017; Correll C. et al., 2020].

Имеющиеся данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о наибольшей частоте манифестации шизофрении в юношеском возрасте [Ротштейн В.Г. с соавт., 2014;

Кекелидзе З.И. с соавт., 2019; Girolamo G. et al., 2019], предоставляют возможность для формирования фокусной группы молодых людей до 25 лет для проспективного выявления инициального этапа шизофрении с последующей разработкой мер ранней интервенции в рамках клинической модели стадий шизофренического процесса [Häfner H., 2019; Andreou C. et al., 2019]. Имеются данные о том, что раннее начало терапии на доманифестных этапах способно значительно снизить риск развития первого психотического эпизода [Каледа В.Г. с соавт., 2017; Fusar-Poli P. et al., 2020], а также существенно улучшить отдаленные исходы заболевания с сохранением социально-трудовой адаптации и высокого функционирования [Sommer, I. et al., 2016; Murru A. et al., 2018].

По данным исследований, одними из частых симптомов, развивающихся на инициальных этапах шизофрении, являются депрессивные расстройства [Андриенко Е.В. с соавт., 2014; Барденштейн Л.М., 2015; Addington J. et al., 2017; Upthegrove R. et al., 2017], отличающиеся атипичной клинической картиной, особенностями аффективной триады, высокой представленностью симптомов иных психопатологических регистров, в том числе неврозоподобных и психопатоподобных [Аведисова А.С., 2013; Мазаева Н.А. с соавт., 2017; Bernaras E. et al., 2019; Sharma E. et al., 2019].

Таким образом, выявление аттенуированных симптомов шизофрении у больных юношескими депрессиями, впервые обратившихся за специализированной помощью, формирует настороженность в отношении риска развития шизофрении и требует тщательного клинико-психопатологического и клинико-катамнестического анализа для уточнения нозологической принадлежности.

Степень разработанности проблемы исследования

К настоящему времени установлено, что ядром шизофренического процесса являются позитивные, первичные негативные симптомы и симптомы дезорганизации, в то время как аффективная симптоматика лишь наслаивается на эти симптомы «по периферии» [Незнанов Н.Г. с соавт., 2020; Patel K. et al., 2014; Schultze-Lutter F., 2020]. Попытки установить критерии инициальных этапов шизофрении привели к формированию представления о группе высокого клинического риска развития психоза [van der Gaag

M. et al., 2013], которая в первую очередь характеризуется появлением аттенуированных позитивных симптомов (АПС), с операциональными критериями, приведенными в DSM-5 под диагностической рубрикой «аттенуированный психотический синдром». Изучение АПС сформировало представление о них, как об ослабленных по степени выраженности или продолжительности, «подпороговых» психотических симптомах, не соответствующих критериям истинных психотических расстройств [Скугаревская М.М., 2014; Румянцев А.О. с соавт., 2018; Kaymaz N., 2012; Fusar-Poli P. et al., 2017], ассоциированных с высоким риском манифестации психоза [Fusar-Poli P., Cappucciati M., 2017]. При этом по другим данным [van Os J. et al., 2017], изолированные АПС не имеют самостоятельного предикторного значения в отношении последующего развития шизофренического процесса и часто выявляются при других формах психопатологических расстройств [Linscott R. et al., 2013], а также встречаются в 5% случаев в общей популяции [Linscott R. et al., 2012; Tsuang M. et al., 2013]. Это определяет необходимость уточнения предикторной роли АПС на ранних этапах эндогенного процесса.

Первичные негативные симптомы появляются задолго до манифестации шизофрении, как правило, исчерпываются субклиническими проявлениями [Смулевич А.Б. с соавт., 2017; 2018; Armando M. et al., 2015; Carrion R. et al., 2016], однако в последующем по мере течения эндогенного процесса постепенно начинают занимать доминирующее положение [Коцюбинский А.П., 2016; Мосолов С.Н. с соавт., 2020]. Предполагается, что негативные симптомы могут быть не только самым ранним, но и единственным маркером начала эндогенного процесса [Смулевич А.Б. с соавт., 2020; Smulevich A. et al., 2019; Correll C. et al., 2020]. Однако, с другой стороны, распространенный среди западных исследователей многомерный подход привел к расширению определения негативных симптомов с потерей их патогномичного для шизофрении значения. Негативные симптомы начали описывать при других расстройствах шизофренического и аффективного спектра [Strauss G. et al., 2017], при различных неврологических заболеваниях [Foussias G. et al., 2014], а также в общей «неклинической» популяции [Kirschner M. et al., 2017], что приводит к необходимости уточнения психопатологических характеристик патогномичных для

шизофрении первичных негативных симптомов, коррелирующих со степенью тяжести течения эндогенного процесса и с худшими исходами заболевания [Бархатова А.Н., 2019; Galderisi S. et al., 2014, 2018].

Первые признаки дезорганизации мышления и речи также могут встречаться на продромальном этапе шизофрении [Янушко М.Г. с соавт., 2014; Карякина М.В. с соавт., 2017; Patel K. et al., 2014; Hany M. et al., 2020]. Однако до настоящего времени не определено их прогностическое значение, за исключением общих выводов о том, что аномалии мышления могут быть нейробиологическим маркером манифестации психотического приступа [Bora E. et al., 2014; Anda L. et al., 2019].

Неразработанным остается вопрос терапии больных из группы высокого клинического риска развития психоза. В настоящее время существуют противоречивые рекомендации в отношении применения тех или иных фармакологических средств [Hayasaka Y. et al., 2015; McGorry P. et al., 2018]. В то время как частая коморбидность симптомов клинического высокого риска, в первую очередь АПС, с другими психопатологическими явлениями, включая депрессивные, тревожные расстройства [Brummit K. et al., 2014], а также негативные симптомы [Falkenberg I. et al., 2015] определяет необходимость проведения более активных терапевтических вмешательств.

В связи с имеющимися данными ретроспективных исследований о высокой частоте развития депрессивных симптомов на инициальных этапах шизофрении [Барденштейн Л.М., 2015; Bosanic P. et al., 2012; VcAusland L. et al., 2017] фокусной группой для поиска ранних симптомов шизофренического процесса являются пациенты, обратившиеся за психиатрической помощью по поводу впервые развившегося депрессивного расстройства [Albert N. et al., 2018].

Таким образом, неоднозначность прогностического значения отдельных симптомов, являющихся «ядерными» для шизофренического процесса, выявляемых на инициальных этапах, отсутствие комплексных, систематизированных данных об их дальнейшем развитии и взаимодействии между собой, а также влиянии на аффективную симптоматику, вопросы их нозологической принадлежности и предикции исходов, а также неоднозначные терапевтические рекомендации обосновали необходимость настоящего мультидисциплинарного исследования.

Цель исследования – выявление клинической и патогенетической значимости аттенуированных симптомов шизофрении (АСШ) в структуре юношеских депрессий, их предикторного значения в отношении дальнейшего течения и исходов заболевания, а также обоснование отнесения данных больных к группе клинического риска развития шизофрении.

На разрешение были поставлены следующие задачи:

1. Выявление клинико-психопатологических особенностей АСШ в структуре юношеских депрессий;
2. Разработка типологии АСШ при юношеских депрессиях, оценка ее клинической валидности и обоснование правомочности выделения на основании сравнения с больными юношескими депрессиями без феноменов АСШ (группа сравнения);
3. Анализ предпосылок для формирования и патокинетических механизмов развития АСШ при юношеских депрессиях с учетом преморбидных особенностей, а также психопатологических аномалий в структуре возрастных кризов с оценкой степени компенсации в межкризовые периоды;
4. Определение дальнейшей динамики АСШ при юношеских депрессиях с комплексной оценкой поступательного видоизменения как аттенуированных симптомов шизофрении, так и аффективных симптомов с последующим уточнением нозологической принадлежности психопатологического расстройства и анализом исходов;
5. Комплексная оценка клинико-психопатологических и патокинетических факторов, определяющих исход юношеских депрессий с АСШ, с выделением наиболее важных предикторов дальнейшего их течения;
6. Обнаружение биологических маркеров АСШ при юношеских депрессиях, свидетельствующих об их патогенетической основе и подтверждающих правомочность отнесения к группе клинического риска развития шизофрении;
7. Разработка алгоритма терапии больных с АСШ при юношеских депрессиях с обоснованием применения фармакологического класса лекарственных препаратов, установлением препаратов первого выбора, их дозировок и продолжительности лечения.

Научная новизна исследования

В отличие от имевшихся ранее представлений о предикторном значении аттенуированных позитивных симптомов в отношении последующего развития шизофрении [Скугаревская М.М. с соавт., 2014; Румянцев А.О. с соавт., 2018; Kaymaz N. et al, 2012; Fusar-Poli P. et al., 2017] в настоящем исследовании определена роль и других «ядерных» симптомов с осуществлением комплексного анализа их формирования на ранних этапах заболевания, а также взаимосвязи с депрессивным аффектом. В отличие от ранее проведенных работ [McGorry P. et al., 2018; Polari A. et al., 2018; Lin A. et al., 2015; Rutigliano G. et al., 2016] также прослежена динамика развития аттенуированных симптомов шизофрении на пятилетний катамнез. Впервые проведен сравнительный анализ больных с АСШ при юношеских депрессиях и группы сравнения, состоящей из больных со сходными социально-демографическими и возрастными характеристиками с юношескими депрессиями без АСШ.

Установлена самостоятельная предикторная роль АСШ в структуре юношеских депрессий в отношении дальнейшего течения и исходов заболевания, а также показано, что особенности аффективной структуры депрессии и наличие дополнительных неаффективных симптомов, преимущественно неврозоподобных, которые по данным ранее проведенных работ могут иметь прогностическое значение [Крылова Е.С., 2004; Этингоф А.М., 2004; Бебуришвили А.А., 2009; Олейчик И.В., 2010, 2011], не обладают достоверной значимостью в отношении их дифференциально-диагностической оценки.

Впервые проведен комплексный анализ биологических аномалий, определяющих почву для развития АСШ при юношеских депрессиях, в то время как в ранее проведенных исследованиях изучались лишь отдельные аспекты этой проблемы [Сухачевский И.С. с соавт., 2018; Скугаревская Т.О. с соавт., 2019; Rodrigues-Amorim D. et al., 2017; Thakkar K. et al., 2017; Hamilton H. et al., 2020]. Показано, что на основании выявленных клинико-биологических параметров больных юношескими депрессиями с АСШ можно расценивать, как относящихся к группе риска шизофрении, что уточняет сложившуюся к настоящему времени дефиницию клинически высокого риска развития шизофрении.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В проведенном исследовании решена научная проблема выделения группы риска по развитию шизофрении, что способствует изучению т.н. «окна возможностей», формирующегося на ранних этапах болезненного процесса и несущего в себе высокий потенциал влияния на дальнейшее течение заболевания и его исходы с улучшением прогноза, предотвращением манифестации первого психотического приступа и сохранением полноценного социального и ролевого функционирования, трудовой и семейной адаптации, а также высокого качества жизни. Определение группы риска, как фокусной группы для дальнейших исследований, также способствует созданию клинических моделей для изучения биологических основ шизофренического процесса с установлением этиологии и патогенеза, а также для выяснения протективных факторов, способствующих приостановлению или даже прекращению прогрессивности эндогенного процесса, включением компенсаторных механизмов, направленных на полное восстановление и возвращение психического здоровья.

Настоящая работа также способствует разработке адекватных терапевтических мероприятий, имеющих несомненную практическую значимость для больных юношеского возраста с созданием определенной внутренней картины болезни, оптимальной для обеспечения высокого уровня комплаентности и понимания важности соблюдения врачебных рекомендаций. Предложенный алгоритм лечения обуславливает комплексное воздействие лекарственных средств на все нейромедиаторные звенья патогенеза юношеских депрессий с АСШ, что способствует проведению как эффективной купирующей терапии, направленной на редукцию имеющихся психопатологических симптомов, так и стабилизирующего и противорецидивного лечения, имеющего целью предотвращение повторных депрессивных состояний, улучшение качества ремиссий и снижение прогрессивности заболевания. Результаты исследования вносят вклад в развитие персонифицированной медицины с учетом индивидуальных особенностей больного, установлением ключевых для каждого конкретного пациента факторов риска и защитных факторов, способствующих повышению эффективности терапевтических мероприятий и уменьшению сроков лечения, что приведет к сокращению времени пребывания в стационаре и периода

нетрудоспособности, а также снижению финансовой нагрузки на общество в целом.

Методология и методы исследования

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

Материал настоящего исследования составили данные сплошного обследования 219 пациентов юношеского возраста (16-25 лет), впервые госпитализированных в клинику по поводу депрессивного состояния с аттенуированными симптомами шизофрении (АСШ). Группа сравнения, состоящая из больных с юношескими депрессиями без АСШ (52 больных) была отобрана для верификации клинических, клинико-катамнестических данных и результатов биологических исследований методом выборочного исследования с 2011 по 2020 гг. с применением метода расчета достаточного объема репрезентативной выборки.

Применялись клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический (HDRS, SOPS, SANS, PAS, PSP, Шкала медикаментозного комплаенса, условная шкала общего клинического впечатления выраженности неврозоподобной и психопатоподобной симптоматики), статистический, а также совместно с соответствующими лабораториями ФГБНУ НЦПЗ генетический, иммунологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, нейропсихологический, патопсихологический методы.

Формирование выборок осуществлялось в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения

Юношеский возраст (16-25 лет), мужской пол (для исключения влияния гендерного фактора на результаты клинических и биологических исследований), первый депрессивный эпизод с достаточно высоким преморбидным функционированием больных на основании социально-трудовых характеристик, наличие в структуре депрессивного состояния ослабленных феноменов шизофрении, включающих психопатологические феномены из спектра позитивных, негативных и когнитивных симптомов, представленных дезорганизацией речи и поведения, со степенью выраженности, с

одной стороны, достаточной для проведения их клинического распознавания, а с другой стороны, не удовлетворяющей критериям полноценных, развернутых симптомов, позволяющих верифицировать текущий шизофренический процесс в рамках нозологических рубрик F20-F29.

Для группы сравнения применялись те же критерии включения, кроме последнего – наличие АСШ в структуре юношеских депрессий для них служило критерием невключения.

Критерии невключения

Наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, начало заболевания в детском возрасте, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию с конгруэнтным (F32.33) и неконгруэнтным (F32.34) аффекту бредом, выраженные негативные симптомы, сопутствующая психическая патология, клинически значимые хронические соматические, неврологические и инфекционные заболевания.

Исследование соответствовало Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НПЦЗ (протокол №281 от 05.05.2016). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для изучения дальнейшей динамики юношеских депрессий с АСШ, установления и верификации их нозологической принадлежности из отобранных для исследования больных с юношескими депрессиями с АСШ 124 пациента (56,6%) были прослежены катанестически (средний возраст на момент катанеза $27,1 \pm 1,4$ лет). Дополнительно для проведения дифференцированного анализа течения юношеских депрессий катанестически изучено 27 больных (51,9%) из группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ (средний возраст на момент катанеза $28,4 \pm 2,8$ лет). Длительность катанеза составила не менее 5 лет (для больных основной группы средняя длительность $7,1 \pm 1,6$ лет, для больных группы сравнения $6,1 \pm 0,9$ лет).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Аттенуированные симптомы шизофрении в структуре юношеских депрессий представлены ослабленными позитивными, негативными симптомами и симптомами дезорганизации,

характеризуются определенными клинико-психопатологическими особенностями, а также различной динамикой развития и взаимодействия с аффективными расстройствами;

2. Сочетание аффективных расстройств и аттенуированных симптомов шизофрении отличается нестойкостью и в дальнейшем подвергается динамике с формированием вектора направленности либо к аффективному, либо к шизофреническому «полюсу», что определяет варианты течения заболевания и исходы;
3. АСШ при юношеских депрессиях имеют характерные биологические маркеры, позволяющие расценить их как факторы высокого клинического риска развития шизофрении;
4. Выявленные АСШ имеют высокое сродство друг к другу, что подчеркивает единую патогенетическую основу их возникновения, но обладают неодинаковым прогностическим значением в отношении последующего развития различных форм шизофрении.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью выборки с достаточным объемом клинического материала (219 больных), наличием группы сравнения (52 больных), комплексом примененных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам, а также последующей оценкой степени достоверности полученных результатов с помощью статистического метода.

Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности «Психиатрия».

Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на 4-м Международном Симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», 18-21 июня, 2013, Санкт-Петербург; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии», 19-21 сентября, 2013, Самара; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход к психическим расстройствам и их лечению: миф или реальность?», май 2014, Санкт-Петербург; XVI Съезде психиатров России на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 2015, Казань; I

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Университетская клиника психиатрии: союз науки и практики», посвященной 110-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва 25 мая, 2016, Москва; 18-th WPA World Congress of Psychiatry, 27-30 September, 2018, Mexico City, Mexico; Конференции «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств», 17-18 мая, 2018, Санкт-Петербург; Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья «Психиатрическая наука в истории и перспективе», 7 июня, 2019, Москва; 27-th European Congress of Psychiatry, 6-9 April, 2019, Warsaw, Poland; 28-th European Congress of Psychiatry 4-7 July 2020.

Публикации результатов исследования

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 41 публикациях, из них – 31 статья в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в том числе 18 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus), а также в двух методических рекомендациях («Оценка риска манифестации эндогенных приступообразных психозов у больных юношеского возраста с непсихотическими формами психических расстройств» и «Психофармакотерапия аттенуированных психотических расстройств при эндогенных расстройствах в юношеском возрасте»).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу клиники ФГБНУ НЦПЗ, филиалов ГБУЗ "ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы «Психоневрологический диспансер №5», «Психоневрологический диспансер №8», «Психоневрологический диспансер №9», а также в отделе клиники терапии эндогенных расстройств лиц молодого возраста (Клиника первого психотического эпизода) ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева».

Апробация диссертации состоялась 15 декабря 2020 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Личный вклад автора в работу

Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку дизайна исследования, анализ теоретической методологической основы с последующим созданием практической базы проведения работы, формулировки цели и задачи исследования, критериев включения и невключения. Лично автором произведен набор больных в исследование, отобрана группа сравнения. Все больные были обследованы лично автором как клиничко-психопатологическим и клиничко-катамнестическим, так и психометрическим методом. Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими и биологическими показателями больных. Лично автором оценена степень комплаентности больных и причины преждевременного отказа от лечения. Отбор всех выборок больных для параклинических исследований, их клиничко-психопатологическое и психометрическое обследование также осуществлено автором. Автор лично применяла статистический метод для верификации полученных результатов и установления их степени достоверности. Все данные изложены в тексте диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 331 странице текста (основной текст – 267 страниц) и содержит введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы, список используемых сокращений, список цитированной литературы из 524 источников (из них 152 отечественных, 372 иностранных) и приложение, включающее 5 клинических примеров. Диссертация содержит 28 рисунков и 44 таблицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При клиническом исследовании аттенуированных симптомов шизофрении (АСШ) в структуре депрессий у больных юношеского возраста были установлены их общие характеристики, которые отличались нестойкостью, абортивностью, кратковременностью, сопровождались сохранением критического отношения. В силу того, что АСШ были крайне трудны для выявления и диагностики и требовали дополнительного психопатологического и психометрического обследования, проведение типологической дифференциации основывалось на клиническом выявлении ведущих симптомов из кластера позитивных, негативных и симптомов дезорганизации речи и поведения с последующей оценкой степени их выраженности с помощью подшкал позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации шкалы SOPS.

На основании наиболее клинически представленных АСШ в структуре юношеских депрессий было выделено три их типа: 1-й тип (59,4%), аттенуированные позитивные симптомы, которые в свою очередь подразделялись на 1а подтип, аттенуированные по выраженности позитивные симптомы (АПС-В), и 1б подтип, аттенуированные по продолжительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы (КИПС); 2-й тип (32,4%), аттенуированные негативные симптомы (АНС), включающие в себя два подтипа: 2а подтип, АНС с преимущественным поражением эмоциональной сферы, и 2б подтип, АНС с мотивационными нарушениями, а также 3-й тип (8,2%), аттенуированные симптомы дезорганизации (АСД), с доминированием изолированных формальных нарушений мышления в структуре аффективных расстройств (рисунок 1).

Юношеские депрессии с 1-м типом с АПС (средняя продолжительность $15,1 \pm 13,3$ мес.) характеризовались аттенуированными симптомами бредового и галлюцинаторного регистров (медианное значение по подшкале позитивных симптомов шкалы SOPS – 11 баллов), представленных нестойкими идеями значения, отношения, с элементами внешнего контроля и воздействия, элементарными слуховыми, зрительными, перцептивными обманами восприятия. Общими чертами АПС было их предпочтительное возникновение в вечернее и ночное время,

особенно в просоночном состоянии, наличие внешней провокации, при этом триггерами служили перенесенные заболевания, повышенные психоэмоциональные нагрузки, а также прием алкоголя. Представляется важным, что пациенты самостоятельно никогда не жаловались на АПС, сведения об их наличии больные давали позже, после установления доверительного отношения с врачом и при дополнительных, наводящих расспросах.



Рисунок 1. – Типология аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях

Аттенуированные по степени выраженности позитивные симптомы (1а подтип) в структуре юношеских депрессий коррелировали с динамикой развития депрессивного эпизода, достигали максимальной степени своей представленности на высоте депрессии и в дальнейшем подвергались обратному развитию по мере выравнивания настроения и становления эутимии. Следует отметить, что этот подтип депрессий встречался наиболее часто и составлял почти половину (45,7%) всех юношеских депрессий с АСШ. Отличительной чертой больных с 1а подтипом депрессий было формирование аттенуированных позитивных симптомов по эгосинтонному механизму, с постепенным их вплетением в структуру депрессивного состояния, наличием «психологической выводимости», вследствие чего пациенты считали их «нормой» и

самостоятельно жалоб не предъявляли, что и определяло трудность идентификации АПС.

Кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы (1б подтип) представляли собой полноценные психотические феномены, аттенуированные по длительности, занимающие от нескольких минут до двух часов и сопровождающиеся отсутствием критики с последующим ее полным восстановлением при редукции симптоматики. Эпизоды КИПС предшествовали развитию депрессии и, в некоторых случаях, возобновлялись на короткое время уже как аттенуированные позитивные симптомы на этапе развернутого депрессивного аффекта. При депрессиях с 1б подтипом АСШ больные в полной мере осознавали болезненную природу психотических симптомов, что приводило к попытке скрыть перенесенный эпизод от врача и фокусировке жалоб на текущем депрессивном состоянии. Лишь возобновление психотических симптомов и опасение повтора острого эпизода вынуждало больных признать наличие КИПС в прошлом.

Юношеские депрессии со 2-м типом (средняя продолжительность $27,5 \pm 17,2$) требовали особенно тщательного психопатологического анализа, т.к., с одной стороны, выявляемые аттенуированные негативные симптомы могли быть вторичными, тесно связанными с аффектом, а с другой стороны, при более оформленной структуре, относиться к отчетливым негативным симптомам, что потребовало бы верификации депрессивного состояния в рамках текущего шизофренического процесса. Таким образом, АНС представляли собой отличающиеся рудиментарностью и парциальностью, а также потенциальной частичной обратимостью симптомы, относящиеся к негативному спектру шизофрении (медианное значение по подшкале негативных симптомов SOPS – 18,5 баллов). В рамках настоящего исследования при изучении начальных этапов развития АНС была установлена их неоднородность с тенденцией к отнесению к двум спектрам, впоследствии объединяющимся в единый симптомокомплекс собственно негативных расстройств при шизофрении: эмоциональному и мотивационному.

Аттенуированные негативные симптомы эмоциональной сферы (2а подтип) были представлены, в первую очередь, аномалиями в возникновении и выражении эмоций, что отличалось от изменения

вектора эмоциональной направленности к отрицательному полюсу, т.н. «негативной аффективности» по D.Watson и L.Clark (1984) и А.Б. Смулевичу (1997), характерной для депрессии. У больных этого подтипа выявлена консуматорная ангедония со снижением способности к переживанию положительных эмоций без нарушения активности в поиске удовольствия, даже, напротив, с усилением этой активности, патогенез которой отличался от современных представлений об ангедонии, как негативном симптоме при шизофрении, отражающим абулические расстройства [Marder S. et al., 2017].

Аттенуированные негативные симптомы мотивационной сферы (2б подтип) напоминали явления абулии, свойственные шизофреническому процессу, наряду с астеническими расстройствами с недостатком энергии, влечений и заинтересованности в деятельности. В основном, симптоматика проявлялась в интеллектуальной сфере, определяя картину ослабления инициативы в процессе обучения, снижения уровня активности, обеднения интересов, побуждений в сфере учебы, а также антиципаторной ангедонии со снижением приятных ощущений не столько от переживания удовольствия, сколько от его предвосхищения.

Юношеские депрессии с 3-м типом с АСД (средняя продолжительность $13,5 \pm 12,3$ мес.) встречались реже всего (8,2%, $n=18$), однако обладали характерными психопатологическими особенностями, позволяющими выделить отдельный тип АСШ. Дезорганизация мышления проявлялась в первую очередь в нарушении ассоциативного процесса, что определяло возникновение клинических симптомов расплывчатости, разноплановости, непоследовательности речи, формировании неологизмов, явлений, напоминающих парафазии. Внезапное торможение мыслительного акта приводило к формированию шперрунгов, а усиление опосредовало наплыв мыслей и «параллельные» мысли. Дезорганизация поведения проявлялась в преходящих симптомах импульсивности, мутизма, негативизма (медианное значение по подшкале симптомов дезорганизации SOPS – 10 баллов).

Необходимо отметить, что у всех пациентов с юношескими депрессиями, как с АСШ, так и из группы сравнения, имели место отдельные неврозоподобные и психопатоподобные симптомы,

развивающиеся совместно с аффективными расстройствами и подвергающиеся редукции при обратном развитии депрессивного состояния. При проведении психометрической оценки степени выраженности неврозоподобных и психопатоподобных симптомов по условной шкале общего клинического впечатления [Guy W., 1976] (0 баллов – отсутствие признака, 3 балла – максимальная степень его выраженности) не было установлено достоверных различий в степени их представленности у больных с юношескими депрессиями с АСШ и в группе сравнения ($U=3954,5$, $p=0,130$ и $U=4432,5$ $p=0,784$ соответственно), что свидетельствует об их малой самостоятельной диагностической значимости в отношении дифференциально-диагностической и нозологической оценки состояний и отражает лишь общую тенденцию к формированию этих симптомов у больных юношеского возраста.

Проведен анализ преморбидных условий для формирования шизофренического процесса с оценкой симптоматики возрастных кризов, отражающей скрытое подспудное его течение, на короткое время кризисных периодов жизни становящееся выявляемым с последующей полной или частичной компенсацией в межкризисные литические периоды, что косвенно позволяет оценить степень «уязвимости» и предположить формирование почвы для последующего развития шизофрении. Получены результаты о достоверных различиях в протекании второго детского криза и пубертатного криза с большей степенью представленности психопатологических симптомов у больных с юношескими депрессиями с АСШ, чем в группе сравнения ($\chi^2=6,01$, $p=0,014$ и $\chi^2=4,74$, $p=0,029$ соответственно), и с относительно большей частотой фобий и отдельных симптомов психотического спектра в структуре подросткового криза. При анализе дошкольного криза также установлены различия с большей выраженностью фобических расстройств и симптомов психотического круга у больных юношескими депрессиями с АСШ, которые, однако, не достигали степени достоверных.

Различий по наличию перинатальных вредностей, включая соматические и инфекционные заболевания и интоксикацию матери по время беременности, аномалии течения беременности и родов, между депрессиями с АСШ и группой сравнения выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о том, что внешние

экзогенные перинатальные факторы, которые по некоторым данным считаются факторами риска развития шизофрении [Вандыш-Бубко В.В. с соавт., 2014; Patel K. et al., 2014; Woodberry K. et al., 2016], могут определять лишь общий риск развития психических заболеваний [Davies C. et al., 2020] и не являться специфическими для формирования шизофренического процесса.

При анализе протекания возрастных кризов при попарном сравнении юношеских депрессий с выделенными типами АСШ выявлена относительно меньшая встречаемость перинатальных вредностей, а также аномалий протекания детских возрастных кризов у больных с 3-м типом с АСД. Однако, к моменту формирования дошкольного криза, частота психопатологических симптомов у больных выделенных типов становилась сопоставимой. Полученные результаты позволяют предполагать более позднее начало эндогенного процесса у больных с 3-м типом АСШ.

Исследование степени компенсации в межкризисные периоды, оцененные по уровню преморбидного функционирования по шкале PAS, также продемонстрировало постепенное его ухудшение с 12 лет у больных с юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с группой сравнения, где этого не наблюдалось ($U=1416,5$, $p=0,004$).

Попарное сравнение уровня преморбидного функционирования у больных юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ показало, что у пациентов с 2а подтипом АНС с нарушениями эмоционального спектра отмечались достоверно худшие показатели функционирования в возрастном периоде от 12 до 15 лет ($p=0,047$), что согласовывается с клиническими данными о спаянности эмоциональных расстройств с психопатоподобным «фасадом» юношеских депрессий с более выраженной степенью представленности у них психопатоподобных симптомов по шкале общего клинического впечатления ($p=0,002$).

При анализе преморбидных черт личности у больных с юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с больными без АСШ чаще встречались шизоиды с аутистическими чертами и реже гипертимы ($\chi^2=11,94$; $p=0,001$). При попарном сравнении больных по выделенным типам АСШ установлена относительно более частая встречаемость неустойчивых черт у пациентов с 2а подтипом АНС с эмоциональными нарушениями.

Изучение последующего течения юношеских депрессий с АСШ продемонстрировало, что сосуществование аффективных и аттенуированных шизофренических симптомов отличалось нестойкостью, и в дальнейшем наблюдалась отчетливая редукция одного из них, что приводило к смещению болезненного процесса либо к аффективному, либо к шизофреническому «полюсу». Таким образом, были выделены два варианта течения юношеских депрессий с АСШ: регрессиентный и прогрессиентный.

Регрессиентный вариант (35,5% случаев) характеризовался постепенной редукцией аттенуированных симптомов шизофрении с периодическими эксцессами в повторных депрессивных состояниях, но со значительно меньшей степенью выраженности, и последующей полной нивелировкой по минованию юношеского возраста (Рисунок 2).

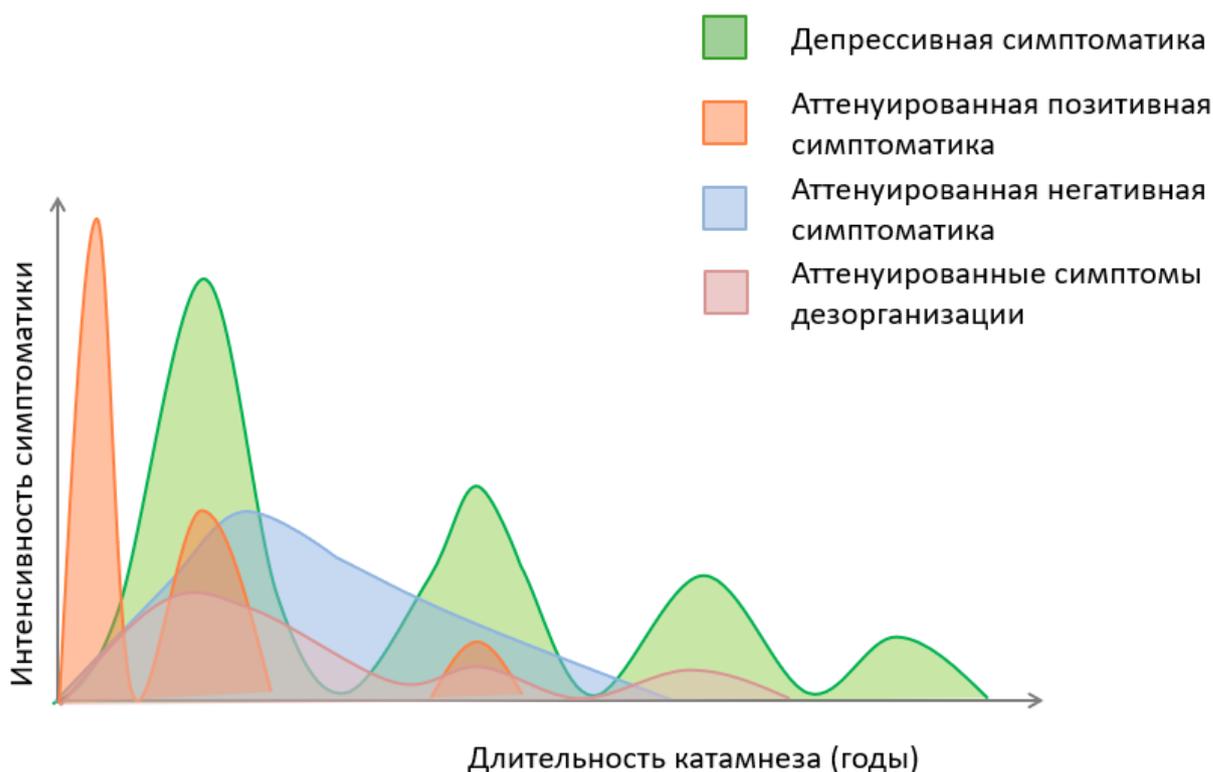


Рисунок 2. – Регрессиентный вариант течения юношеских депрессий с АСШ

Сходной обратной динамике подвергалась сопутствующая неврозоподобная и психопатоподобная симптоматика, которая, по сути, являлась частью депрессивного эпизода и практически не определялась на этапе становления ремиссии, а в последующем

полностью редуцировалась. Повторные аффективные состояния регистрировались на протяжении первых 4-5 лет болезни (что, в целом, совпадало с продолжительностью юношеского возраста), в дальнейшем в 8,9% наблюдений полностью редуцировались с формированием полной симптоматической и функциональной ремиссии (81-100 баллов по шкале PSP), а в 26,6% случаев сохранялись в виде отдельных аффективных симптомов, преимущественно носящих характер кратковременных депрессивных реакций (61-80 баллов по шкале PSP).

Прогрессирующий вариант течения (61,3% случаев) характеризовался нарастанием АСШ, которые постепенно выходили на первый план в жалобах больных и начинали доминировать в клинической картине. Динамика депрессивных расстройств, в целом, была сходной с таковой при регрессирующем варианте с постепенным обеднением аффекта, его стереотипизацией и потерей витальности. При оценке функциональной ремиссии в 26,6% случаев она определялась как неполная (60-41 балл по шкале PSP), а в 16,9% наблюдений устанавливалось отсутствие ремиссии (менее 40 баллов по шкале PSP) с выраженным ухудшением функционирования по всем сферам жизни, со стойкой нетрудоспособностью и невозможностью поддерживать какие-либо социальные связи.

В рамках прогрессирующего варианта течения в 78,7 % случаев наблюдался феномен амплификации, т.е. усиление и верификация имеющихся на начальных этапах клинически не дифференцируемых, но выявляемых психометрически АСШ других типов. Наиболее часто отмечалось последующая верификация негативных симптомов у больных с 1-м и 3-м типами АСШ (в 44,4% случаев), а также аттенуированных симптомов дезорганизации у больных с 1-м и 2-м типами (в 44,4% случаев). Формирование аттенуированных позитивных симптомов и симптомов дезорганизации у больных со 2-м типом с АНС встречалось значительно реже – в 11,1% случаев.

Феномен амплификации в целом подчеркивает единый патогенетический механизм формирования вышеописанных трех типов АСШ и соответствует результатам ранее проведенных исследований начальных этапов шизофрении, свидетельствующих о последовательном усложнении клинической картины продромальной стадии по мере течения заболевания, в первую очередь за счет присоединения субклинических позитивных симптомов к

имеющимся субклиническим негативным и симптомам дезорганизации [Dominguez M. et al., 2010], что обуславливало худшие функциональные исходы заболевания. Результаты последних работ также подтверждают предикторное влияние «предоминантных» или «персистирующих», т.е. по сути, первичных негативных симптомов, на формирование аттенуированной позитивной симптоматики [Schultze-Lutter F. et al., 2020].

Отдельно изучен вопрос манифестации у больных юношескими депрессиями с АСШ приступообразных форм шизофрении (Рисунок 3), которая была установлена в 17,8% наблюдений, причем в большинстве случаев (81,8%) психотический приступ развивался остро, в среднем к концу третьего года катамнеза ($36,4 \pm 20,7$ мес.), и лишь у 18,2% отмечалось плавное нарастание АПС с усилением их интенсивности и продолжительности с постепенным формированием отчетливой параноидной и галлюцинаторной симптоматики.

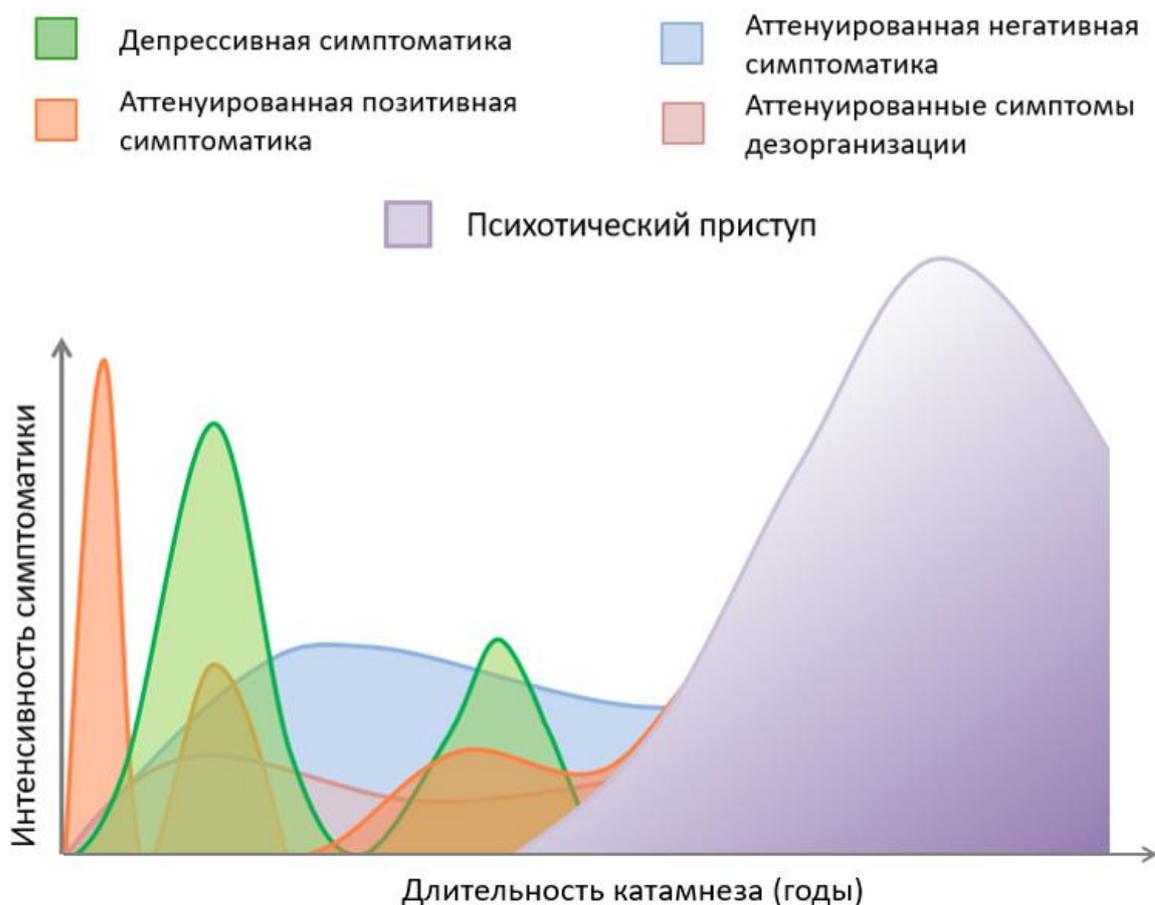


Рисунок 3. – Прогредивентный вариант течения с манифестацией психотической симптоматики

Наибольшая частота развития психотических приступов была выявлена у больных с 1б подтипом (с КИПС) и с 3-м типом (с АСД) (23,8% и 22,2% случаев соответственно). Полученные данные оказались ниже показателей крупного мета-анализа, проведенного P.Fusar-Poli (2012) на когортах нелеченных больных, в соответствии с которыми, уровень манифестации в группе клинического риска составляет 18% (12%-25%) в течение 6 месяцев, 22% (17%-28%) в течение 1 года, 29% (23%-36%) в течение 2 лет, 32% (24%-35%) в течение 3 года, и 36% (30%-43%) более 3 лет катamnестического наблюдения, и ниже показателей для больных с КИПС, которые определяются как 40-50% за 2 года с момента их выявления [Fusar-Poli P. et al., 2017]. Можно предположить, что полученные данные о более низкой частоте манифестации, свидетельствуют о возможности влияния на течение эндогенного процесса ранней лекарственной интервенции со снижением риска развития психотического приступа у таких больных.

Нозологическая квалификация юношеских депрессий с АСШ на момент катamnеза лишь в 33,3% случаев сохранялась в рамках заболеваний аффективного спектра, в то время как большинство больных из группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ (96,3%) подходило под диагностические критерии рекуррентного депрессивного расстройства (74,1%) и биполярного расстройства (22,2%). Полученные результаты предполагают прогностическую значимость АСШ в структуре юношеских депрессий в отношении развития шизофренического процесса (в 66,7% наблюдений), причем в большей степени малопрогредиентных (48,3%), чем приступных (18,4%) форм шизофрении.

Были выявлены некоторые закономерности в частоте развития тех или иных вялотекущих форм шизофрении у больных с выделенными типами и подтипами юношеских депрессий с АСШ. Так, шизотипическое расстройство (F21.8) чаще диагностировалось у пациентов в 1а подтипом с АПС-В и 3-м типом с АСД (20,3% и 25,0% соответственно), психопатоподобная шизофрения (F21.4) чаще встречалась у больных со 2а подтипом с АНС эмоционального спектра – в 17,4% случаев, а неврозоподобная форма (F21.3) – со 2б подтипом с АНС мотивационного спектра – в 40,0% наблюдений. Для последних характерным было развитие бедной симптомами шизофрении (F21.5) – у 30,0% больных. Следует уточнить, что

представленные на пятилетний катамнестический период данные отражают лишь общую тенденцию, для верификации результатов исследования требуются более длительные периоды наблюдения, что является предметом будущих исследований.

При проведении корреляционного анализа выявлены основные клинико-психопатологические характеристики, определяющие исходы на пятилетний катамнез. Установлена обратная зависимость уровня исхода по шкале PSP от длительности первого депрессивного эпизода ($r=-0,432$, $p<0,05$), что согласовывается с общими представлениями о течении эндогенного процесса и данными о том, что чем больше длительность нелеченного состояния, тем хуже исход [Fraguas D. et al., 2014; Goff D. et al., 2018]. Это положение также подтверждается отрицательной зависимостью между уровнем исхода и средним баллом по шкале PAS, начиная с 12 лет (в периоде 12-15 лет – $r=-0,276$, $p<0,05$; в возрасте 16-18 лет – $r=-0,359$, $p<0,05$), что отражает сроки начала эндогенного процесса, начиная с первых изменений в уровне преморбидного функционирования больных до развития первых клинических симптомов психического неблагополучия.

Установлено, что уровень исходов находился в обратной зависимости от суммы баллов по подшкале негативных симптомов SOPS ($r=0,312$, $p<0,05$) и по подшкале симптомов дезорганизации SOPS ($r=0,246$, $p<0,05$) при первичной психометрической оценке состояния при поступлении, независимо от выделенных типов АСШ, что подчеркивает важность аттенуированных негативных симптомов и аттенуированных симптомов дезорганизации в качестве предикторов дальнейшего течения заболевания, в то время как собственно АПС, оцененные по позитивной субшкале SOPS, не продемонстрировали достоверной корреляции с исходом ($p>0,05$).

Отдельно проведенное попарное сравнительное исследование пациентов с феноменом амплификации другими АСШ и без него по критерию Манна-Уитни показало у первых более низкий уровень исходов по шкале PSP ($U=1326,0$; $p=0,003$), при этом достоверным отрицательным влиянием на уровень исхода обладало последующее клиническое выявление аттенуированных негативных симптомов ($U=485,5$; $p=0,008$) и аттенуированных симптомов дезорганизации ($U=370,5$; $p=0,002$). Последующая клиническая верификация аттенуированных позитивных симптомов у больных со 2-м типом

АСШ не только встречалось довольно редко, но и не оказывала достоверного влияния на исход ($U=470,0$; $p=0,9$), что можно объяснить тем, что начало эндогенного процесса с аттенуированных негативных симптомов, возможно, свидетельствует о формировании малопрогрессирующих форм шизофрении с низкой готовностью к приступообразованию с развитием психотической симптоматики.

Для установления патогенетических особенностей течения юношеских депрессий с АСШ и выявления биологических аномалий, подтверждающих полученные клинические данные о высоком сродстве таких депрессий с шизофреническим процессом, проведены поисковые исследования с применением молекулярно-генетического, иммунологического, нейровизуализационного, нейрофизиологического, нейропсихологического и патопсихологического методов.

Выявленные различия¹ по аллелям генов интерлейкина-1 β (IL-1 β , полиморфизм С-511Т), интерлейкина-6 (IL-6, полиморфизм С-174G), интерлейкина-10 (IL-10, полиморфизм С-592А), С-реактивного белка (CRP, полиморфизм G-308А), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), цинк пальцевого белка (ZNF804А, полиморфизм rs1344706 С/А) между больными юношескими депрессиями с АСШ и группой сравнения свидетельствуют о наличии у первых биологической почвы для развития шизофренического процесса, прежде всего, связанной с особенностями иммунного ответа, и подтверждают полученные клинически данные.

Исследование² клеточного звена иммунного ответа у больных юношескими депрессиями с АСШ выявило изменения в показателях фагоцитарного индекса с отрицательной корреляционной связью ($r=0,6$ $p<0,001$) между ним и фагоцитарным числом, что определяет существование компенсаторного механизма, позволяющего удерживать фагоцитарную активность на нормальном уровне. Также у больных выявлена сниженная цитотоксическая активность лимфоцитов естественных киллеров ($29,8\pm 3,7$, при норме $55,9\pm 4,6$), что было сходно со значениями в группе больных с первым психотическим приступом ($36,15\pm 3,3$), при этом уровень провоспалительного

¹ Исследование проведено совместно с сотрудниками лаборатории клинической генетики (руководитель – д.б.н., проф. В.Е. Голиббет)

² Исследования клеточного и гуморального звена иммунитета проведены совместно с сотрудниками лаборатории нейроиммунологии (руководитель – д.м.н., проф., Т.П. Ключник)

интеллекта-1 у больных депрессиями с АСШ был значительно повышен ($6615,1 \pm 711,3$) по сравнению со здоровыми ($4242,9 \pm 748,5$).

Комплексный анализ лейкоцитарно-ингибиторного индекса, представляющий собой соотношение активности лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеинового ингибитора, а также уровень антител к нейроантигену S100 β , которые в значительной мере определяют течение и исход воспалительной реакции [Клюшник Т.П. с соавт., 2016; Парамонова Н.С. с соавт., 2017], продемонстрировал значительную вариабельность показателей в группе больных юношескими депрессиями с АСШ, что позволило выделить три иммунологических кластера. Первый из них был ассоциирован с патологическим процессом легкой и средней степени тяжести и относительно благоприятным течением заболевания [Клюшник Т.П. с соавт., 2018], а второй, и, особенно, третий – с несбалансированным воспалительным ответом и отражал «истощенность» нейтрофильного звена иммунитета и ассоциировался с неблагоприятным вариантом течения. Установлено, что 38,5% больных с 1-м типом с АПС относилось к первому иммунологическому кластеру, в то время, как среди больных со 2-м типом с АНС ему соответствовало лишь 8,3% пациентов, а у большинства определялись показатели, характерные для второго и третьего кластера.

Следует отметить, что положительная динамика иммунологических показателей наблюдалась преимущественно у пациентов первого и третьего иммунологического кластеров без аутоиммунного компонента, отражающего степень патологических процессов в головном мозге [Клюшник Т.П. с соавт., 2008, 2012]. В то же время уровень аутоантител к общему белку мозга при нейровизуализации коррелировал с фракционной анизотропией в теменной части правого верхнего продольного пучка ($r_s = -0,64$, $p = 0,0004$), а также с показателем радиальной диффузии в височной и теменной частях правого верхнего продольного пучка ($r_s = 0,50$, $p = 0,009$ и $r_s = 0,50$, $p = 0,009$, соответственно), что связано с процессами, вызывающими нарушение структурированности белого вещества и патологией миелиновых оболочек.

Полученные данные подтверждаются также достоверной корреляционной связью между недостаточным терапевтическим ответом, оцененным по степени редукции баллов по подшкалам позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации

шкалы SOPS за время стационарного лечения, и худшим исходом на момент катамнеза ($r=-0,206$, $p<0,05$; $r=-0,309$, $p<0,05$; $r=-0,355$, $p<0,05$ и $r=-0,349$, $p<0,05$ соответственно), что свидетельствует о нарастании степени эндогенного процесса с истощением иммунного ответа к моменту первой госпитализации и структурными аномалиями головного мозга.

Нейровизуализационное³ исследование больных юношескими депрессиями с АСШ продемонстрировало микроструктурные нарушения в левой передней таламической лучистости (увеличение радиальной диффузии) ($p=0,002$) и правом заднем поясном пучке (снижение аксиальной диффузии) ($p=0,001$), что соответствует характерным изменениям, выявляемым у больных на начальных этапах шизофрении и коррелирует с уровнем манифестации психотических форм [Roalf D. et al., 2019; Yao B. et al., 2020]. При этом были установлены различия в топографии аномалий серого вещества головного мозга у больных с 1-м и 2-м типами АСШ, что подтверждает неоднозначность биологической основы их формирования.

Результаты нейрофизиологических исследований подтверждают правомочность отнесения больных юношескими депрессиями с АСШ к группе высокого клинического риска развития шизофрении по параметрам выделения у них аномалии амплитуды волны N100 [Лебедева И.С. с соавт., 2017; Hsieh M. et al., 2019], волны P300, представляющей собой физиологический маркер когнитивных процессов [Graber K, 2019], а также нарушения тонкой моторики глаз, являющимися постоянными и считающимися практически единственными специфическими неврологическими признаками эндогенного процесса [Скугаревская Т.О., 2019; Gracitelli C. et al., 2015].

Нейропсихологические аномалии⁴, выявляемые в большом количестве исследований на этапах течения эндогенного процесса, предшествующих появлению первых клинических симптомов шизофрении [Bora E. et al., 2014] и обладающих предикторной значимостью для последующего развития психотического приступа [Haining K. et al., 2020], у больных юношескими депрессиями с АСШ

³ Нейровизуализационное и нейрофизиологическое исследования проведены совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа (руководитель д.б.н., проф. И.С. Лебедева)

⁴ Исследование проведено совместно с научными сотрудниками отдела юношеской психиатрии к.п.н. И.В. Плужниковым и Ю.С. Фадеевым

были представлены изменениями динамических параметров с замедленностью продуктивности деятельности, а также нарушениями в области оптико-пространственной памяти, произвольной регуляции и дефицитом вербально-логического мышления. При этом установлены отличия между выделенными типами АСШ. Так, у пациентов с 1-м типом с АПС выявлено достоверное снижение функции контроля, низкий уровень самокоррекции, а также высокий уровень повторов и нарушений инструкции, что может свидетельствовать о трудностях удержания программы деятельности и дефиците симультанности. У больных со 2-м типом с АНС выявлены более выраженные нарушения регуляторных функций со снижением контроля, функций планирования и регуляции деятельности, а также рабочей памяти.

Попарное сопоставление патопсихологических параметров ⁵ больных юношескими депрессиями с АСШ с больными группы сравнения выявило у первых более выраженные аномалии показателей избирательности и когнитивных процессов со снижением уровня мотивации ($p=0,007$), регуляции, инициативы ($p=0,000$) и темпа деятельности ($p=0,01$), а также показателей межличностного общения ($p=0,005$) и социальной перцепции ($p=0,006$). При анализе полученных результатов с данными ранее проведенных исследований больных с первым психотическим приступом [Критская В.П. с соавт., 2015] в рамках заболеваний шизофренического спектра (F20 и F25 по МКБ-10) у пациентов с юношескими депрессиями с АСШ выявленные аномалии не достигали степени выраженных нарушений социальной перцепции, свойственной больным с первым приступом. Это определило «промежуточное» положение юношеских депрессий с АСШ на патопсихологическом континууме нарушений от аффективного до шизофренического полюса.

В целом, полученные результаты комплексных параклинических обследований подтверждают клинические особенности больных юношескими депрессиями с АСШ и свидетельствуют об их патогенетическом соответствии ранним этапам шизофренического процесса [Woodberry K. et al., 2016], что позволяет отнести изученных больных к группе клинического риска развития шизофрении.

⁵ Исследование проведено совместно с сотрудниками отдела медицинской психологии (руководитель – к.п.н. С.Н. Ениколопов)

Проанализировано три терапевтических этапа, включающих купирующее, стабилизирующее и противорецидивное лечение. Средний срок купирующего лечения совпадал с длительностью госпитализации и составлял $56,3 \pm 28,1$ дней, при этом наибольшая продолжительность установлена у больных со 2-м типом АСШ ($p=0,04$).

У всех больных установлена высокая эффективность терапии в отношении депрессивных симптомов по шкале HDRS (средняя редукция баллов – 67,9%), однако АСШ, оцененные по шкалам SOPS и SANS, к моменту завершения купирующего этапа терапии редуцировались не полностью (средняя редукция баллов 46,1% и 31,2% соответственно), что также определяло почву для последующего развития феномена амплификации. Наиболее резистентными к терапии по редукции общего балла по шкале SOPS были больные с 3-м типом АСШ (средняя редукция баллов – 42,1%), а недостаточная эффективность лечения в отношении негативных симптомов по шкале SANS в большей степени отмечалась у пациентов со 2а подтипом (средняя редукция баллов – 27,0%).

При сравнении результатов терапии с больными депрессиями без АСШ, последние показали большую ее эффективность в отношении редукции депрессивных симптомов по шкале HDRS (средняя редукция баллов – 76,6%). Однако в отношении продолжительности купирующей терапии достоверных различий установлено не было ($p>0,05$), что отражает общие механизмы течения депрессии у пациентов юношеского возраста.

Выбор класса фармакологических средств определялся эмпирическим способом исходя из психопатологических особенностей ведущего депрессивного аффекта и наличия в структуре юношеских депрессий психопатологических включений других регистров, а также высокого суицидального риска и самоповреждающего поведения, что требовало присоединения к антидепрессантам препаратов из группы антипсихотиков.

В целом, установлено, что препаратами выбора из класса антидепрессантов для депрессий умеренной степени тяжести были пероральные формы СИОЗС, СИОЗСиН, мirtазапин и вортиоксетин, а для тяжелых депрессий в начале терапии наиболее эффективными являлись парентеральные форма ТЦА. Средние дозы антидепрессантов в пересчете на флуоксетиновый эквивалент

составили 46,0 мг/сут. Выбор ведущего антидепрессанта для лечения больных с 1-м типом АСШ проводился из препаратов сбалансированного или седативного действия для предотвращения потенцирующей активности в отношении аттенуированных психотических симптомов с несколько большими средними дозами у больных с 1а подтипом. Лечение больных со 2-м типом требовало назначения тимоаналептиков со стимулирующим или сбалансированным действием с относительно более высокими средними дозами, особенно у больных со 2б подтипом с АНС мотивационного спектра. В целом, средний срок купирующего лечения у больных со 2-м типом был достоверно выше, чем у больных с 1-м типом ($p=0,042$). Антидепрессивная терапия больных с 3-м типом с АСД проводилась антидепрессантами сбалансированного или седативного действия с довольно быстрым обратным развитием аффективной симптоматики, при этом средние суточные дозы были наименьшими среди больных с другими типами депрессий. Терапия больных из группы сравнения проводилась исходя из клинико-психопатологических особенностей депрессивного аффекта с сопоставимыми средними суточными дозами антидепрессантов.

Назначение антипсихотической терапии обосновывалось необходимостью повышения эффективности терапии больных юношескими депрессиями с АСШ и характеризовалось началом лечения с малых доз с постепенным их наращиванием, а также преимущественным выбором атипичных антипсихотиков последних поколений с меньшей частотой развития экстрапирамидных, вторичных негативных и когнитивных симптомов. Препаратами выбора для больных с 1-м типом АСШ являлись антипсихотики второй и третьей генерации с относительно большими дозами при пересчете на хлорпромазиновый эквивалент у больных 1а подтипа. Для терапии больных со 2-м типом АСШ в первую очередь применялись антипсихотики с активизирующим и антинегативным действием, с более низкими средними дозами, чем у больных с 1-м типом, с относительно большими их значениями у пациентов с АНС эмоционального спектра 2а подтипа. Ведущим нейрелептиком в антипсихотической терапии больных с 3-м типом АСШ в трети случаев был оланзапин, который продемонстрировал наилучшую эффективность в отношении нарушений мышления, а также рисперидон, ариприразол и кветиапин с доказанным

положительным действием на рабочую память и внимание со стимуляцией когнитивного функционирования [Woodward N. et al., 2005; Urban S. et al., 2012; Goozee R. et al., 2016; MacKenzie N. et al., 2018]. При этом средние суточные дозы антипсихотиков у этих больных были наименьшими по сравнению с пациентами с другими выделенными типами АСШ.

Наряду с психофармакотерапией применялись и психотерапевтические мероприятия, рекомендованные в мировой психиатрической практике (NICE, EPA), которые в некоторой степени были адаптированы для лечения больных юношескими депрессиями с АСШ и включали когнитивно-поведенческую терапию, метод, основанный на базовых потребностях, психообразовательные программы и семейную психотерапию.

Разработанный алгоритм купирующей терапии больных юношескими депрессиями с АСШ в зависимости от типологической принадлежности представлен на рисунке 4.

1 тип	2 тип	3 тип
Антидепрессивная терапия		
<p>Препараты первого выбора: СИОЗС (флуфоксамин, сертралин) ТАЦ (амитриптилин) *Особое внимание на 3 неделе терапии</p> <p>Препараты второго выбора: Комбинация ТАЦ+СИОЗС, СИОЗСиН (дулоксетин, венлафаксин)</p>	<p>Препараты первого выбора: СИОЗС (пароксетин, сертралин) ИМАО-А (пиразидол) ТАЦ (имипрамин, кломипрамин) *При неэффективности замена на 4 неделе терапии</p> <p>Препараты второго выбора: Комбинация ТАЦ+СИОЗС, СИОЗСиН (дулоксетин, венлафаксин)</p>	<p>Препараты первого выбора: СИОЗС (пароксетин, сертралин, флувоксамин) ТАЦ (амитриптилин) СИОЗСиН (дулоксетин, венлафаксин) * Замена терапии по причине ее неэффективности не проводилась</p>
Антипсихотическая терапия		
<p>Препараты первого выбора: оланзапин, кветиапин, рисперидон</p> <p>Препараты второго выбора: арипипразол, флупентиксол, трифлуоперазин</p>	<p>Препараты первого выбора: кветиапин, палиперидон, амисульприд, аripипразол</p> <p>Препараты второго выбора: оланзапин, флупентиксол, трифлуоперазин</p>	<p>Препараты первого выбора: оланзапин, аripипразол, трифлуоперазин</p> <p>Препараты второго выбора: рисперидон, кветиапин, флупентиксол</p>
Психотерапия		

Рисунок 4. – Схема купирующего лечения больных юношескими депрессиями с АСШ по выделенным типам

Фактические сроки стабилизирующего лечения у больных юношескими депрессиями с АСШ составили $7,4 \pm 9,6$ месяцев с

наибольшими значениями у больных с 1-м типом с АПС ($8,2 \pm 10,7$ мес.) и наименьшими – со 2-м типом с АНС ($5,7 \pm 6,8$ мес.). Такая продолжительность лечения была недостаточной, учитывая как время становления ремиссии после перенесенного депрессивного состояния с АСШ, так и существующие клинические рекомендации, определяющие сроки стабилизирующей терапии приблизительно в 12 месяцев [Baldessarini R. et al., 2013; Rosenthal J. et al., 2013; Sim K. et al., 2016]. При этом установлено, что в группе сравнения фактическая длительность лечения на этом этапе составила в среднем $11,7 \pm 9,0$ мес., что не только достоверно больше, чем в группе юношеских депрессий с АСШ ($p=0,022$), но также полностью перекрывает время становления ремиссии и соответствует рекомендованным срокам терапии.

При оценке степени комплаентности больных выявлен достоверно более низкий его уровень у больных юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с больными без АСШ ($p < 0,001$). Наиболее низкая приверженность терапии установлена у больных с 3-м типом и 2-м типом, особенно с 2а подтипом с АНС эмоционального спектра. Основными причинами отказа от терапии были негативное отношение к приему лекарственных средств в связи с развитием побочных явлений, а также недостаточная критика к состоянию. При этом первая причина была ведущей у больных с 1б подтипом с КИПС и с 2а подтипом с АНС эмоционального спектра, а вторая – у пациентов с 1а подтипом и, закономерно, с 2б подтипом с АНС мотивационного спектра. Больные с 3-м типом АСШ чаще других преждевременно прекращали терапию в связи с недостаточной поддержкой близкого окружения.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения психообразовательных программ, направленных на формирование у больных и их родственников представления о группе риска развития шизофрении и необходимости проведения полноценных терапевтических мероприятий, призванных снизить этот риск.

В целом, результаты исследования подтверждают прогностическую значимость аттенуированных симптомов шизофрении в структуре первого депрессивного состояния, развившегося в юношеском возрасте, в отношении дальнейшего формирования эндогенного процесса, причем не только приступных

форм шизофрении, но также в большей степени вялотекущих форм, которые в зарубежных исследованиях, не определяясь как самостоятельная нозологическая единица, формулируются критерием «снижение уровня функционирования» [Lin A. et al., 2015; Rutigliano G. et al., 2016; Polari A. et al., 2018]. Таким образом, установлено, что юношеские депрессии с АСШ могут быть отнесены к группе клинического риска развития шизофрении и требуют особенных подходов с более тщательной оценкой динамики состояния больного и последующим динамическим наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Аттенуированные симптомы шизофрении (АСШ) в структуре юношеских депрессий доступны для верификации и представлены позитивными, негативными и специфическими когнитивными симптомами, т.н. симптомами дезорганизации, что отражает участие шизофренического и аффективного механизмов в их формировании.

2. АСШ в структуре юношеских депрессий подразделяются на следующие типологические разновидности: *1-й тип – с аттенуированными позитивными симптомами (АПС)*, которые включает 1а подтип с аттенуированными по выраженности позитивными симптомами (АПС-В) и 1б подтип с кратковременными интермиттирующими позитивными симптомами (КИПС); *2-й тип – с аттенуированными негативными симптомами (АНС)*, состоящий из двух подтипов: 2а подтип АНС с преимущественным поражением эмоциональной сферы и 2б подтип с мотивационными нарушениями, а также *3-й тип – с аттенуированными симптомами дезорганизации мышления, речи и поведения (АСД)*.

2.1. 1-й тип АСШ представлен отдельными психотическими феноменами галлюцинаторного и бредового регистров, выявляемыми только при активном расспросе, характеризующимися наличием критического отношения, чаще возникающими в вечернее и ночное время, особенно в просоночном состоянии, а также под действием внешних неспецифических провоцирующих факторов.

2.1.1. Депрессии с 1а подтипом АСШ характеризуются медленным, поступательным развитием с постепенным усложнением клинической картины с формированием депрессии преимущественно тревожно-апатического характера (65,0%) с включениями АПС-В. Обратное развитие характеризуется постепенной редукцией позитивных симптомов на фоне плавного выравнивания фона настроения со средней длительностью депрессии $15,9 \pm 13,4$ мес.

2.1.2. Депрессии с 1б подтипом АСШ в большинстве случаев предшествует эпизод КИПС, развивающийся по механизму, сходному с формированием острого чувственного бреда, однако без сохранения последовательности стадий его развития, продолжительностью от нескольких минут до 2 часов с последующей

полной редукцией и формированием отчетливой депрессивной симптоматики тревожно-апатической структуры (40,0%); дальнейшее течение депрессивного состояния характеризуется возобновлением позитивной симптоматики, однако, в более стертом, рудиментарном виде, напоминающие АПС, со средней длительностью депрессивного состояния $12,8 \pm 12,6$ мес.

2.2. 2-й тип АСШ представлен отдельными симптомами, соответствующими негативным расстройствам при шизофрении, характеризующимися рудиментарностью и парциальностью, а также частичной обратимостью, что оправдывает такое определение как «аттенуированные» негативные симптомы.

2.2.1. Юношеские депрессии со 2а подтипом начинаются с постепенного снижения настроения с доминированием дисфорического аффекта (47,4%), а также нарастающих изменений в эмоциональной сфере с уменьшением экспрессии, а также феноменом консуматорной ангедонии. Обратное развитие депрессии характеризуется постепенным выравниванием фона настроения, а также постепенным, но несколько отставленным во времени, возвращением эмоциональных реакций, со средней продолжительностью депрессии $25,6 \pm 19,5$ мес.

2.2.2. Юношеские депрессии со 2б подтипом отличаются самым медленным и постепенным развитием с появления астении и последующим формированием адинамической и астенической депрессии (33,3% и 27,3% соответственно) с отдельными негативными симптомами, представленными недостатком энергии, влечений и заинтересованности в деятельности, а также недостаточной настойчивостью в учебе и труде, физической анергией с быстрой истощаемостью и утомляемостью, а также антиципаторной ангедонией. Обратное развитие депрессии характеризуется постепенным выравниванием фона настроения с парциальным восстановлением активности и заинтересованности в деятельности с длительностью депрессии в среднем $30,5 \pm 13,7$ мес.

2.3. 3-й тип АСШ представлен аттенуированными симптомами дезорганизации мышления и поведения. Депрессии с АСД начинаются с постепенно нарастающих неспецифических трудностей концентрации внимания и последующим формированием аномалий мышления с нарушением ассоциативного процесса с признаками аспонтанности, внезапным торможением и остановкой

ассоциативного потока с «блокировкой мыслей», последующим его усилением с «наплывом» мыслей и «параллельными мыслями», разорванностью моторных актов. АСШ этого типа отличаются кратковременностью, абортивностью и полным сохранением критики. Психопатологическая структура депрессии определяется как тревожно-апатическая (27,8%), астеническая (22,2%) и адинамическая (22,2%), обратное развитие характеризуется довольно быстрой редукцией аффективных расстройств и явлений дезорганизации поведения с относительно длительной персистенцией остаточных когнитивных нарушений со средней длительностью $13,5 \pm 12,3$ месяцев.

2.4. Установлено, что юношеские депрессии с АСШ достоверно отличаются от депрессий без АСШ большей длительностью ($p < 0,001$).

3. Больные с юношескими депрессиями с АСШ, по сравнению с депрессиями без АСШ, характеризуются большей степенью выраженности психопатологических расстройств в структуре подросткового криза ($p = 0,029$), а также снижением преморидного функционирования с 12 лет ($p = 0,004$).

4. Взаимосвязи между аффективными и аттенуированными симптомами шизофрении отличаются нестойкостью с последующим смещением вектора болезненного процесса либо к аффективному, либо к шизофреническому «полюсу» в рамках двух вариантов: регрессиентного и прогрессиентного.

4.1. Регрессиентный вариант (35,5% случаев) характеризуется постепенной полной редукцией АСШ с сохранением аффективных фаз, последующим затуханием выраженности аффективных симптомов и переходом на субдепрессивный уровень с формированием полной симптоматической и функциональной ремиссии (8,9% наблюдений) или полной функциональной и неполной симптоматической ремиссией (26,6% наблюдений).

4.2. Прогрессиентный вариант (61,3% случаев) отличается персистенцией АСШ с постепенным их усилением и доминированием в клинической картине заболевания с усложнением (78,7% случаев) психопатологической структуры за счет развития других АСШ и манифестацией психотического приступа (17,8% случаев) с установлением неполной функциональной ремиссии (26,6% наблюдений) или отсутствием ремиссии со стойкой

нетрудоспособностью и неспособностью к самообслуживанию (16,9% наблюдений).

4.3. Нозологическая оценка юношеских депрессий с АСШ на момент катамнеза в подавляющем большинстве представлена различными формами шизофрении (66,7%), при этом приступообразные формы чаще развиваются у больных с 1-м типом АСШ, для больных с 1а подтипом и с 3-м типом характерно шизотипическое расстройство, с 1б подтипом и 2б подтипом – неврозоподобная шизофрения, а с 2а подтипом – психопатоподобная шизофрения. Расстройства аффективного спектра (рекуррентного депрессивного и биполярного аффективного расстройства), диагностируются в 33,3% случаев в отличие от депрессий без АСШ (96,3%),

5. Основными предикторами неблагоприятных исходов с низкой функциональной и симптоматической ремиссией служат: высокая представленность аттенуированных негативных симптомов и аттенуированных симптомов дезорганизации в структуре юношеской депрессии; недостаточная степень редукции позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации за время стационарного лечения; длительное течение депрессии; высокая степень выраженности психопатоподобной симптоматики во время пубертатного криза и в структуре текущего депрессивного состояния с АСШ; низкий уровень преморбидного функционирования (оцененных по шкале PAS) с 12 лет; феномен амплификации с последующим усложнением структуры депрессивного состояния за счет присоединения аттенуированных негативных симптомов и аттенуированных симптомов дезорганизации.

6. У обследованных больных установлены молекулярно-генетические, иммунологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, нейропсихологические и патопсихологические аномалии, сходные с таковыми при шизофрении, что определяет возможность отнесения их к группе риска шизофрении.

6.1. Выявлены различия по аллелям генов интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10, С-реактивного белка, нейротрофического фактора головного мозга, цинк пальцевого белка у больных с юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с группой сравнения с депрессиями без АСШ.

6.2. Установлены изменения клеточного и гуморального звена иммунитета, что происходит в различной степени выраженности, формируя тем самым различные варианты иммунного ответа; выявленное «истощение» иммунного звена у больных со 2-м типом АСШ в структуре юношеских депрессий сходно с таковым при шизофрении.

6.3. При нейровизуализационном исследовании выявлено снижение фракционной анизотропии в височной и теменной частях правого верхнего продольного пучка, микроструктурные нарушения в левой передней таламической лучистости и правом заднем поясном пучке, а также нарушение соотношения уровня ГАМК/Глутамат+Глутамин в области передней поясной извилины слева, что отражает наличие очаговых нарушений в белом веществе головного мозга, характерных для ранних этапов шизофренического процесса.

6.4. Нейрофизиологические аномалии представлены изменениями амплитуды волны N100, волны P300, нарушениями тонкой моторики глаз с увеличением числа ошибочных саккад на тормозные стимулы, а также увеличением амплитуды компонента P100 вызванных потенциалов, также характерных для ранних этапов шизофрении.

6.5. Установлены нейропсихологические аномалии с изменениями динамических параметров психической активности в виде замедленности, нарушений в сфере оптико-пространственной памяти и произвольной регуляции деятельности, дефицита вербально-логического мышления со снижением функции контроля, низкого уровня самокоррекции, высокого уровня повторов у больных с 1-м типом АСШ и более выраженными нарушениями регуляторных функций со снижением контроля, функций планирования и регуляции деятельности и рабочей памяти у больных со 2-м типом, что характерно для шизофренического процесса.

6.6. Выявлены патопсихологические аномалии показателей избирательности и когнитивных процессов со снижением уровня мотивации, регуляции, инициативы и темпа деятельности, а также показателей межличностного общения и социальной перцепции. Указанные нарушения в большей степени представлены у пациентов основной группы по сравнению с больными юношескими депрессиями без АСШ, но не достигают степени выраженных патопсихологических расстройств, свойственных больным с первым психотическим приступом, что определяет «промежуточное» место

юношеских депрессий с АСШ на континууме патопсихологических нарушений от аффективного до шизофренического «полюса».

7. Установлена высокая эффективность лечения в отношении редукции депрессивных расстройств и частичная эффективность в отношении редукции аттенуированных симптомов шизофрении, что определило необходимость сочетанной терапии антидепрессантами и антипсихотиками.

7.1. Установлены достоверные различия в эффективных дозах антипсихотиков ($p < 0,000$), применяемых для комбинированного лечения больных юношескими депрессиями с АСШ и без АСШ с большими значениями у первых, с отсутствием различий по дозам антидепрессантов.

7.2. На этапе поддерживающей терапии больные юношескими депрессиями с АСШ демонстрируют низкий комплаенс по сравнению с пациентами с юношескими депрессиями без АСШ, реализующийся в частом преждевременном отказе от терапии и укороченных сроках лечения в основном за счет негативного отношения к приему лекарственных средств в связи с развитием побочных явлений, а также недостаточной критикой к своему состоянию.

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Практические рекомендации

1. Выявление аттенуированных симптомов шизофрении в структуре первых депрессий у юношеских больных, обратившихся за специализированной помощью, формирует настороженность в отношении развития шизофренического процесса и позволяет отнести таких пациентов к группе риска, нуждающейся в динамическом психиатрическом наблюдении.

2. Обнаружение аттенуированных позитивных симптомов и симптомов дезорганизации в структуре первой юношеской депрессии требует от клинициста, помимо проведения активных терапевтических мероприятий, особенно тщательного катамнестического наблюдения за больным в отношении последующего клинического выявления аттенуированных негативных симптомов, присоединение которых является предиктором неблагоприятного исхода и свидетельствует о

необходимости продолжения терапии с коррекцией выбранных лекарственных средств и/или их дозировок.

3. Доминирование в структуре юношеских депрессий аттенуированных негативных симптомов может являться предиктором последующего развития малопрогрессирующих форм шизофрении, что определяет необходимость присоединения к проводимой антидепрессивной терапии фармакологических средств с антинегативным действием.

4. В лечении пациентов с юношескими депрессиями с АСШ необходимо применять сочетание антидепрессивных и антипсихотических средств для повышения эффективности терапии.

5. Больные с АСШ в структуре юношеских депрессий отличаются низкой комплаентностью, высокой частотой отказов от продолжения лечения, что определяет необходимость проведения психотерапевтических мероприятий, направленных на формирование терапевтического альянса между врачом, пациентом и членами их семей и повышение степени приверженности терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Когорта больных юношескими депрессиями с АСШ представляет собой группу риска по развитию шизофрении и может рассматриваться в клинических исследованиях как модель инициальных этапов заболевания для разработки эффективных методов терапии и поиска протективных факторов, способствующих приостановлению или даже прекращению шизофренического процесса.

2. Последующее динамическое наблюдение за больными юношескими депрессиями с АСШ даст возможность проспективного исследования последовательности развития стадий шизофренического процесса с уточнением клинических и биологических характеристик каждой из них для поиска высокочувствительных и специфичных маркеров манифестации шизофренического приступа и предикторов исхода.

3. Выявление целого комплекса биологических аномалий, включающих молекулярно-генетические, иммунологические, нейровизуализационные, нейрофизиологические, нейро- и патопсихологические аспекты, у больных юношескими депрессиями с АСШ предоставляет широкие возможности для проведения

множественных корреляционных исследований с уточнением патогенетических механизмов шизофренического процесса.

4. Настоящее исследование имеет перспективы в отношении последующего развития персонифицированной медицины и создания т.н. «индивидуального калькулятора» риска манифестации шизофрении с учетом ключевых для каждого конкретного пациента факторов риска и протективных факторов, что способствует улучшению качества психиатрической помощи, повышению эффективности терапевтических мероприятий и сокращению времени стационарного лечения с уменьшением финансовой нагрузки на общество в целом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1.1. Статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus

1. Омельченко, М. А. Риск манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста / М. А. Омельченко, С. А. Голубев, И. Ю. Никифорова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 6. – с. 14-20.

2. Омельченко, М. А. Возможность использования иммунологических показателей для оценки риска манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими расстройствами юношеского возраста / Т. П. Ключник, М. А. Омельченко, З. В. Сарманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 10. – С. 97-101.

3. Омельченко, М. А. Особенности иммунной системы и риск развития эндогенного психоза в юношеском возрасте / Г. И. Коляскина, Т. П. Секирина, М. А. Омельченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. - №3(114). – С. 46-49.

4. Омельченко, М. А. Особенности обработки информации и некоторые метаболические характеристики головного мозга у больных из группы ультравысокого риска по развитию эндогенного психоза / М. В. Шендяпина, М. А. Омельченко, И. С. Лебедева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №1(115). – С. 24-29.

5. Омельченко, М. А. Когнитивный инсайт и динамика симптомов ультравысокого риска по шизофрении у больных с непсихотическими формами психических расстройств в юношеском возрасте / Е. И. Рассказова, М. А. Омельченко, А. О. Румянцев, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. - №8. – С. 9-16.

6. Омельченко, М. А. МРТ-исследование особенностей проводящих путей головного мозга у пациентов с ультравысоким риском развития эндогенных психозов / А. С. Томышев, И. С. Лебедева, М. А. Омельченко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – № 10(162). – С. 417-421.

7. Омельченко, М. А. Динамика психопатологических симптомов ультравысокого риска манифестации шизофрении у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста / М. А. Омельченко, А. О. Румянцев, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – № 2. – с.16-21.
8. Омельченко, М. А. Н-МРС и импульсная последовательность MEGA-PRESS в исследовании баланса возбуждающего и тормозного нейромедиаторов в мозге пациентов с ультравысоким риском развития шизофрении / П. Е. Меньщиков, Н. А. Семенова, М. А. Омельченко [и др.] // Доклады Академии наук. – 2016. - №1(468). – С. 103-107.
9. Omel'chenko, M. A. Information processing and some indicators of brain metabolism in patients at ultra-high risk of developing endogenous psychosis / M. V. Shendyapina, M. A. Omel'chenko, I. S. Lebedeva [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2016. – №5(46). – P. 523-528.
10. Омельченко, М. А. Клеточные факторы естественного иммунитета у больных с непсихотическими психическими расстройствами, отражающими высокий риск развития шизофрении / Е. Ф. Васильева, С. Г. Кушнер, М. А. Омельченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – №10(116). – С. 60-65.
11. Omel'chenko, M. A. MRI study for the features of brain conduction pathways in patients with an ultra-high risk of endogenous psychoses / A. S. Tomyshev, I. S. Lebedeva, M. A. Omel'chenko [et al.]. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2017. - № 4(162). – P. 425-429.
12. Omelchenko, M. A. Alteration in white matter microstructure and cortical thickness in individuals at ultra-high risk of psychosis: a multimodal tractography and surface-based morphometry study // A. Tomyshev, I. Lebedeva, M. Omelchenko [et al.] // Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2019. – № 289. – P. 26-36.
13. Омельченко, М. А. Оценка уровня субпопуляции моноцитов CD14+/CD16+ у больных с юношескими депрессиями / Е. Ф. Васильева, Т. П. Секирина, М. А. Омельченко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – № 21(2). – С. 257-268.

14. Омельченко, М. А. Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом / Т. А. Прохорова, Е. Б. Терешкина, М. А. Омельченко [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – №4. – С. 47-54.

15. Омельченко, М.А. Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии / М. А. Омельченко // Психиатрия. – 2020. – № 18(2). – С. 82-91.

16. Омельченко, М. А. Позитивные компоненты зрительных вызванных потенциалов в саккадической парадигме «GO/NO GO» в норме и при ультравысоком риске шизофрении / М. В. Славуцкая, И. С. Лебедева, М. А. Омельченко [и др.]. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2020. – № 1(70). – С. 12-24.

17. Омельченко, М. А. Клинико-психопатологические особенности юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / М. А. Омельченко // Психиатрия. – 2021. – № 1(19). – С. 16-25.

18. Омельченко, М. А. Клинические и патопсихологические характеристики юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / М. А. Омельченко, В. В. Мигалина, Ю. А. Атаджикова [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – №5. – С. 49-57.

1.2.Статьи в других рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

19. Омельченко, М. А. Нейропсихологический подход к изучению когнитивного дефицита при психических расстройствах юношеского возраста / В. Г. Каледа, И. В. Плужников, М. А. Омельченко [и др.]. // Психиатрия. – 2013. – № 3. – С. 16-23.

20. Омельченко, М. А. Новые воспалительные маркеры депрессивных расстройств / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, М. А. Омельченко [и др.]. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – №1(76). – С. 35-38.

21. Омельченко, М. А. Исследование продукции про- и противовоспалительных цитокинов при непсихотических психических расстройствах юношеского возраста / Т. П. Секирина,

М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Психиатрия. – 2015 – №1(65) – С. 24-28.

22. Омельченко, М. А. Психотический риск в юношеском возрасте / В. Г. Каледа, М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – № 2(19). – С. 27-33.

23. Омельченко, М. А. Нейробиологический профиль ультравысокого риска шизофрении: обзор итогов мультидисциплинарного ВП-МРТ / И. С. Лебедева, Н. А. Семенова, М. А. Омельченко [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 1. – С. 55-61.

24. Омельченко, М. А. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении / И. С. Лебедева, А. С. Томышев, М. А. Омельченко [и др.] // Физиология человека. – 2017. – № 4. – С. 35-41.

25. Омельченко, М. А. Аттенуированная психотическая симптоматика в структуре юношеской депрессии (клинико-психопатологические аспекты) / А. О. Румянцев, М. А. Омельченко, В. Г. Каледа // Российский психиатрический журнал. – 2018. – №1. – С. 61-70.

26. Омельченко, М. А. Депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой в юношеском возрасте / м. А. Омельченко, А. О. Румянцев, В. Г. Каледа // Психиатрия. – 2018. – №2 (78). – С. 138-149.

27. Омельченко, М. А. Юношеские эндогенные депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой (клинико-психологический анализ) / А. О. Румянцев, М. А. Омельченко, Т. К. Мелешко [и др.] // Психиатрия. – 2018. – № 2(78). – С. 64-72.

28. Омельченко, М. А. Поиск биохимических параметров для индивидуального прогноза эффективности фармакотерапии эндогенных психозов / Е. А. Воробьева, И. С. Бокша, М. А. Омельченко [и др.]. // Медицинский альманах. – 2018. - № 5(56). – С. 138-142.

29. Омельченко, М. А. Негативные симптомы на инициальном этапе шизофрении в юношеском возрасте (современные аспекты дифференциально-диагностической оценки и терапии) / М. А. Омельченко // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – №4-2. – С. 41-48.

30. Омельченко, М. А. Нейрокогнитивное функционирование у пациентов юношеского возраста с депрессиями с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / Ю. С. Фатеев, М. А. Омельченко, В. В. Мигалина [и др.] // Психическое здоровье. – 2021. – №1. – С. 12-21.

31. Омельченко, М. А. 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. 65-72

2. Статьи и тезисы в других периодических изданиях

1. Омельченко, М. А. К вопросу об этиопатогенетических механизмах развития симптомов ультравысокого риска по манифестации шизофрении у больных юношеского возраста с непсихотическими психическими расстройствами / М. А. Омельченко, А. О. Румянцев, В. Г. Каледа // Психиатрия. – 2015. – №4 (68). – С. 69-70.

2. Омельченко, М. А. Оценка риска манифестации эндогенных приступообразных психозов у больных юношеского возраста с непсихотическими формами психических расстройств / М. А. Омельченко, А. О. Румянцев, В. Г. Каледа // Тезисы к I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Университетская клиника психиатрии: союз науки и практики», посвященной 110-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова. – Москва. 2016. – С. 94-95.

3. Омельченко, М. А. Вопросы психофармакотерапии больных из группы психотического риска / М. А. Омельченко, А. О. Румянцев, В. Г. Каледа // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 131-132.

4. Омельченко, М. А. Аттенуированная психотическая симптоматика в юношеском возрасте – диагностические и прогностические аспекты / В. Г. Каледа, М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Сборник тезисов к конференции Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и

оптимизации терапии психических расстройств. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 67-68.

5. Омельченко, М.А. Подходы к терапии пациентов из группы высокого риска манифестации шизофрении / М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Сборник тезисов к IV Межрегиональной научно-практической конференции для специалистов работающих в сфере охраны психического здоровья «Психиатрия на этапе объединения». – Волгоград, 2018. – С. 76-79.

6. Omel'chenko, M. To the Search of Clinical and Neuroanatomical Predictors of Functional Outcome in Individuals at Risk of Psychosis / M. Omel'chenko, A. Tomyshev, I. Lebedeva [et al.] // *European Psychiatry*. – 2019. – № 5(Suppl.1). – P. 811.

7. Омельченко, М. А. Юношеские депрессии и риск развития шизофрении: обоснование терапии / М. А. Омельченко // Материалы конференции «Status praesens психиатрии. Междисциплинарный консилиум». – 2019. – С. 111-114.

8. Omelchenko, M. Is it possible to identify primary negative symptoms in young adults with depression? / M. Omelchenko., J. Atadzhykova, V. Kaleda // *European Psychiatry*. – 2020. - № 63. – P. S115.

9. Omelchenko, M. Depression and clinical high risk of psychosis in youth / M. Omelchenko, V. Migalina, V. Kaleda // *European Psychiatry*. – 2020. - № 63. – P. S204-S205.

10. Omelchenko, M. Clinical and biological signs of schizophrenia prodrome. / M. Omelchenko, Z. Sarmanova, S. Zozolya [et al.] // *European Psychiatry*. – 2020. - № 63. – P. S22.

3.Методические рекомендации

1. Омельченко, М. А. Оценка риска манифестации эндогенных приступообразных психозов у больных юношеского возраста с непсихотическими формами психических расстройств / В. Г. Каледя, М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Методические рекомендации. – М. – ФГБНУ НЦПЗ – 2015. – 31 с. – URL: <http://www.ncpz.ru/stat/435> (дата публикации: 04.02.2016).

2. Омельченко, М. А. Психофармакотерапия аттенуированных психотических расстройств при эндогенных расстройствах в юношеском возрасте» /В. Г. Каледя, М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Методические рекомендации. – М. – ФГБНУ НЦПЗ – 2018. – 29 с. – URL: <http://www.ncpz.ru/stat/434> (дата публикации: 12.02.2019).