

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

Омельченко Мария Анатольевна

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

Специальность: 14.01.06. – психиатрия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Научный консультант –
доктор медицинских наук
В.Г.Каледа

Москва, 2021

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Литературный обзор	19
Глава 2. Характеристика материала и методы исследования	59
2.1. Характеристика материала исследования	62
2.2. Методы исследования	68
Глава 3. Типология аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях	83
3.1. Особенности юношеских депрессий	83
3.2. Критерии выделения аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях	86
3.3. Типология аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях	95
3.4. Клинико-психопатологические и психометрические различия с группой сравнения	111
Глава 4. Патокинетические и нозологические аспекты аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях	123
4.1. Преморбидные характеристики	123
4.2. Особенности течения	137
4.3. Нозологическая оценка	151
4.4. Корреляционный анализ клинико-психометрических параметров, влияющих на качество ремиссии на катамнез	155
Глава 5. Патогенетические аспекты аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях	159
5.1. Наследственность и молекулярно-генетические аспекты	160
5.2. Иммунологические характеристики	163
5.3. Нейровизуализационные и нейрофизиологические характеристики	175
5.4. Нейропсихологические и патопсихологические характеристики	184
Глава 6. Особенности терапии больных с аттенуированными симптомами шизофрении при юношеских депрессиях	195

6.1. Общие подходы к терапии	195
6.2. Купирующая терапия	199
6.2.1. Антидепрессивная терапия и средние дозы по флуоксетиновому эквиваленту	209
6.2.2. Антипсихотическая терапия и средние дозы по хлорпромазиновому эквиваленту	218
6.2.3. Психотерапевтические и психокоррекционные мероприятия на этапе купирующей терапии	224
6.3. Стабилизирующая и противорецидивная терапия	227
Заключение	232
Выводы	259
Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы	265
Список используемых сокращений	267
Список литературы	268
Приложение	299
Клиническое наблюдение №1	299
Клиническое наблюдение №2	306
Клиническое наблюдение №3	313
Клиническое наблюдение №4	319
Клиническое наблюдение №5	326

Введение

Актуальность 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 (WHO 2013, 2014, 2017 [506]; NHS 2015 [396], 2016 [397]; WPA 2017 [512]) с возможностью оказания медицинской помощи до появления развернутых клинических симптомов заболевания с целью предотвращения их возникновения (Kane J. et al., 2016 [313]; Millan M., 2016 [379]; Correll C. et al., 2018 [215]; Castillo E. et al., 2019[200]), а также обеспечения персонифицированного подхода с адаптацией медицинских вмешательств к конкретным социально-демографическим условиям, индивидуальным факторам риска, а также к определенному заболеванию и даже его стадии (Schleidgen S. et al., 2013 [438]; Colizzi M. et al., 2020 [211]). В первую очередь, эти положения актуальны для такого тяжелого заболевания, как шизофрения, относящегося к хроническим психическим расстройствам с частотой выздоровления, составляющим всего 13,5% - 20% (Каледа В.Г., 2010 [39]; Богдан А.Н. с соавт., 2016 [17]; Алфимов П.В. с соавт., 2019 [4]; Jääskeläinen E. et al., 2012 [305]; Charlson F. et al., 2016 [205]), ассоциированном со значительно меньшей продолжительностью жизни (Laurson T. et al., 2014 [338]), высокой смертностью во всех возрастных группах больных (Charlson F. et al., 2015 [204]), коморбидностью с соматическими заболеваниями (Kugathasan P. et al., 2019 [335]), а также самым высоким уровнем инвалидности среди всех психических расстройств, достигающего, по некоторым данным, 78% (Fakorede O. et al., 2020 [238]), что определяет существенное финансовое бремя, возлагаемое не только на членов семьи больного, но и на общество в целом (Hajebi A. et al., 2019 [285]).

Ослабленные (аттенуированные) симптомы шизофрении, представленные психопатологическими феноменами из спектра позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации (Patel K. et al., 2014 [409]; Newton R. et al., 2018 [395]; Rathnaiah., 2020 [420]) 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 (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [64]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [97]; Armando M. et al., 2015 [167]; Fusar-Poli P. et al., 2017 [255]) и служить ранними маркерами шизофрении (Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [131]; Fusar-Poli et al., 2017 [252]; Correll C. et al., 2020 [216]).

Имеющиеся данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о наибольшей частоте манифестации шизофрении в юношеском возрасте (Ротштейн В.Г. с соавт., 2014 [113]; Кекелидзе З.И. с соавт., 2019 [47]; Алфимов П.В. с соавт., 2019 [4]; Girolamo G. et al., 2019 [154]), с максимальными значениями в возрастном периоде 20-29 лет (van der Werf M. et al., 2014 [493]; Häfner H. et al., 2019 [283]), предоставляют возможность для формирования фокусной группы молодых людей до 25 лет для проспективного выявления инициального этапа шизофрении с последующей разработкой мер профилактики и раннего лечения в рамках клинической модели стадий шизофренического процесса (Fusar-Poli P. et al., 2019 [253]). Имеются данные о том, что раннее начало терапии на доманифестных этапах способно значительно снизить риск развития первого психотического эпизода (Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116]; Fusar-Poli P. et al., 2020 [254]), а также существенно улучшить отдаленные исходы заболевания с сохранением социально-трудовой адаптации и высокого функционирования (Sommer, I. et al., 2016 [461]; Murru A. et al., 2018 [393]).

По данным исследований, одним из частых симптомов, развивающихся на инициальных этапах шизофрении, являются депрессивные расстройства (Копейко Г.И. с соавт., 2012 [58]; Барденштейн Л.М., 2015 [9]; Bosanac P. et al., 2012 [187]; Addington J. et al., 2017 [153]; Upthegrove R. et al., 2017 [490]), отличающиеся атипичной клинической картиной, особенностями аффективной триады, высокой представленностью симптомов иных психопатологических регистров, в том числе неврозоподобных и психопатоподобных (Олейчик И.В., 2011 [101]; Аведисова

A.C., 2013 [1]; Мазаева Н.А. с соавт., 2017 [83]; Bernaras E. et al., 2019 [178]; Sharma E. et al., 2019 [450]; Chung J. et al., 2019 [209]).

Таким образом, выявление аттенуированных симптомов шизофрении у больных юношескими депрессиями, впервые обратившихся за специализированной помощью, обладает неоднозначной прогностической значимостью, формирует настороженность в отношении риска развития шизофрении и требуют тщательного клинко-психопатологического и клинко-катамнестического анализа для установления нозологической принадлежности.

Разработанность 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» (Петрова Н.Н., 2020 [108]; Patel K. et al., 2014 [409]; Schultze-Lutter F., 2020 [441]). Попытки установить критерии инициальных этапов шизофрении привели к формированию представления о группе высокого клинического риска развития психоза (van der Gaag M. et al., 2013 [492]), которая в первую очередь характеризуется появлением аттенуированных психотических симптомов (АПС), с операциональными критериями, приведенными в главе III последней версии руководства 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 [126]; Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116]; Мазаева Н.А., 2020 [84]; Kaymaz N., 2012 [317]; Fusar-Poli P. et al., 2017 [255]), ассоциированных с высоким риском манифестации психоза (Fusar-Poli P. et al., 2012 [250]; Fusar-Poli P. et al., 2017 [252]). При этом по другим данным (van Os J. et al., 2017 [494]), изолированные АПС не имеют самостоятельного предикторного значения в отношении последующего развития шизофренического процесса и часто выявляются при тревоге, депрессии, синдроме дефицита

внимания/гиперактивности, посттравматическом стрессовом расстройстве, расстройстве употребления психоактивных веществ, расстройстве пищевого поведения и многих других формах психопатологических расстройств (Linscott R. et al., 2012 [350]), а также встречаются в 5% случаев в общей популяции (Linscott R. et al., 2012 [350]; Tsuang M. et al., 2013 [486]; Mills J., 2017 [383]). Это определяет необходимость уточнения предикторной роли АПС на ранних этапах эндогенного процесса.

Первичные негативные симптомы появляются задолго до манифестации шизофрении и, как правило, исчерпываются субклиническими проявлениями (Демчева Н.К., 2015 [27]; Петрова Н.Н., 2020 [107]; Armando M. et al., 2015 [167]; Carrion R. et al., 2016 [198]), однако в последующем по мере течения эндогенного процесса постепенно начинают занимать доминирующее положение (Смулевич А.Б. с соавт., 2017 [136], 2018 [133]; Коцюбинский А.П., 2016 [63]; Мосолов С.Н. с соавт., 2020 [93]). Таким образом, предполагается, что негативные симптомы могут быть не только самым ранним, но и единственным маркером начала эндогенного процесса (Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [131]; Smulevich A. et al., 2019 [459]; Correll C. et al., 2020 [216]). Однако, с другой стороны, распространенный среди западных исследователей дименсиональный подход привел к расширению определения негативных симптомов с потерей их патогномичного для шизофрении значения. Негативные симптомы начали описывать при других расстройствах шизофренического спектра, включая шизоаффективное, шизотипическое расстройство, шизоидное и паранойяльное расстройство личности, при заболеваниях нешизофренического спектра, таких как биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (Strauss G. et al., 2017 [469]), при различных неврологических заболеваниях (Foussias G. et al., 2014 [244]), включая рассеянный склероз, при травматических поражениях головного мозга, а также в общей «неклинической» популяции (Kirschner M. et al., 2017 [326]), 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 [10]; Galderisi S. et al., 2014 [257], 2018 [258]).

Первые признаки дезорганизации мышления и речи также могут встречаться на продромальном этапе шизофрении (Коцюбинский А.П. с соавт., 2015 [62]; Карякина М.В. с соавт., 2017 [46]; Незнанов Н.Г., 2020 [97]; Patel K. et al., 2014 [409]; Hany M. et al., 2020 [289]). Однако до настоящего времени не определено их прогностическое значение, за исключением общих выводов о том, что аномалии мышления могут быть нейropsychологическим маркером риска манифестации психотического приступа (Bora E. et al., 2014 [186]; Anda L. et al., 2019 [161]).

Неразработанным остается вопрос терапии больных из группы высокого клинического риска развития психоза. В настоящее время существуют противоречивые рекомендации, одни допускают возможность применения малых доз антипсихотиков (McGorry P. et al., 2018 [369]) и антидепрессантов (Hayasaka Y. et al., 2015 [292]), а другие категорически запрещают это (Stafford M. et al., 2013 [464]; NICE, 2014 [476]), предлагая обходиться психотерапевтическими методиками интервенции. С другой стороны, частая коморбидность симптомов клинического высокого риска, в первую очередь АПС, с другими психопатологическими явлениями, включая депрессивные, тревожные расстройства (Brummit K. et al., 2014 [192]), а также негативные симптомы (Falkenberg I. et al., 2015 [239]), определяет необходимость проведения более активных терапевтических вмешательств.

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, нерешенные вопросы их нозологической принадлежности и предикции исходов, а также неоднозначные терапевтические рекомендации обосновали необходимость настоящего мультидисциплинарного исследования.

Целью настоящего исследования являлось 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 решение 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.

Объект исследования

Больные юношеского возраста (16-25 лет), впервые госпитализированные в клинику по поводу депрессивного состояния, имеющего в своей структуре аттенуированные симптомы шизофрении, а также группа сравнения, которую составили сопоставимые по социально-демографическим и возрастным характеристикам больные с юношескими депрессиями без АСШ.

Предмет исследования

Юношеские депрессии с наличием в структуре депрессивного состояния аттенуированных (ослабленных) феноменов шизофрении, включающие психопатологические феномены из круга позитивных, негативных и когнитивных симптомов, представленных дезорганизацией речи и поведения.

Общая гипотеза

Выявление АСШ в психопатологической структуре юношеских депрессий свидетельствует о том, что развитие болезненного состояния происходит не только по аффективному механизму, его патогенез также определяется начавшимся эндогенным шизофреническим процессом, не имеющим на ранних этапах достаточно очерченных клинических проявлений, позволяющих верифицировать его в рамках тех или иных форм шизофрении. Однако наличие аттенуированных симптомов шизофрении позволяет сформировать настороженность в отношении инициальных ее этапов и отнести таких больных к группе высокого клинического риска, что позволит провести адекватные терапевтические мероприятия и осуществить последующее динамическое наблюдение.

Частные гипотезы

1. АСШ представлены отдельными ослабленными симптомами позитивного, негативного спектра, а также симптомами дезорганизации речи и поведения, которые имеют высокое сродство друг к другу, оказывают влияние на аффективную симптоматику в структуре юношеских депрессий и в

дальнейшем по мере течения заболевания подвергаются определенной трансформации с изменением соотношения между аффективным и шизофреническим компонентами;

2. АСШ при юношеских депрессиях имеют определенные условия формирования, представленные различными продромальными особенностями, развивающимися задолго до формирования клинической картины депрессивного состояния и характеризующимися на начальных этапах нестойкостью и обратимостью, а затем постепенно нарастающих по мере истощения компенсаторных механизмов;
3. Клинические особенности АСШ при юношеских депрессиях коррелируют с рядом биологических аномалий, характерных для шизофренического процесса, которые могут быть выявлены при проведении параклинических исследований;
4. Имеются ключевые клиничко-психопатологические и биологические факторы, которые возможно применять, как предикторы дальнейшего течения и исходов юношеских депрессий с АСШ.

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 [126]; Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116]; Kaymaz N. et al, 2012 [317]; Fusar-Poli P. et al, 2017 [252]) в настоящем исследовании определена роль и других «ядерных» симптомов с осуществлением комплексного анализа аттенуированных симптомов шизофрении на ранних этапах заболевания, а также их взаимосвязи с депрессивным аффектом. В отличие от ранее проведенных работ (McGorry P. et al., 2018 [369]; Polari A. et al., 2018 [414]; Lin A. et al., 2015 [347]; Rutigliano G. et al., 2016 [432]) прослежена динамика развития аттенуированных симптомов шизофрении и их последующая редукция 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 и психопатоподобных, которые по данным ранее проведенных работ могут иметь прогностическое значение (Крылова Е.С., 2004 [71]; Этингоф А.М., 2004 [151]; Бебуришвили А.А., 2009 [13]; Олейчик И.В., 2010 [102], 2011 [101]), 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 [137]; Скугаревская Т.О. с соавт., 2019 [127]; Rodrigues-Amorim D. et al., 2017 [428]; Thakkar K. et al., 2017 [475]; Hamilton H. et al., 2020 [286]). Показано, что на основании выявленных клинико-биологических параметров больных юношескими депрессиями с АСШ можно расценивать, как относящихся к группе риска шизофрении, что расширяет и углубляет сложившуюся к настоящему времени дефиницию клинически высокого риска. Проанализированы терапевтические подходы ведения больных с АСШ при юношеских депрессиях, с обоснованием класса фармакологических средств, выделением препаратов первого выбора и предложением оптимальных сроков проведения лечения, а также разработана схема курации больных, что систематизирует и углубляет имеющиеся положения о терапии больных из группы риска (Руководства NICE [476] и ЕРА [442]).

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. Также результаты исследования вносят вклад в развитие персонализированной 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.

Теоретико-методологическая основа

Настоящее исследование выполнено в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – д.м.н., проф. Т.П.Клюшник) в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г.Каледа) с января 2011 по март 2020 гг. Исследование носило сплошной характер, в процессе работы всего было обследовано 219 пациентов юношеского возраста (16-25 лет), впервые госпитализированных в клинику по поводу депрессивного состояния с аттенуированными симптомами шизофрении в его структуре, которые включали психопатологические феномены, встречающиеся на ранних этапах у подавляющего большинства пациентов с уже установленным диагнозом шизофрении (Patel KR., 2014 [409]; Newton R, 2018 [395]), и выявление которых в ослабленном, аттенуированном, виде позволяет отнести таких больных к группе высокого клинического риска по развитию шизофрении (Коцюбинский А.П., 2017 [64]; Каледа и др., 2017 [41]; Незнанов Н.Г., 2020 [97]; Мазаева Н.А., 2020 [84]; van der Gaag M. et al., 2013 [492]; Fusar-Poli P. et al., 2017 [255]; McGorry et al., 2020 [370]).

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.

Методы исследования

Клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический (HDRS, SOPS, SANS, PAS, PSP, Шкала медикаментозного комплаенса, условная шкала общего клинического впечатления выраженности неврозоподобной и психопатоподобной симптоматики), генетический, иммунологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, нейропсихологический, патопсихологический, статистический.

Комплексное применение указанных методов исследования с последующей оценкой степени достоверности полученных результатов с помощью

статистического метода, а также достаточный объем выборки больных с юношескими депрессиями с АСШ и формирование группы сравнения обеспечивают достоверность и репрезентативность полученных результатов.

Критерии включения

Юношеский возраст (16-25 лет), 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.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Аттенуированные симптомы шизофрении (АСШ) в структуре юношеских депрессий представлены ослабленными психотическими, негативными симптомами и симптомами дезорганизации, отличаются 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 высокий клинический риск 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.

Апробация результатов исследования

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».

Личный вклад автора в работу

Работа выполнена автором на базе ФГБНУ НЦПЗ (директор – д.м.н., профессор Т.П.Клюшник), в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г. Каледа). 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 задач исследования, критериев включения и невключения. Лично автором произведен набор больных в исследование, отобрана группа сравнения. Все больные были обследованы лично автором как клинико-психопатологическим, так и психометрическим методом. Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими и биологическими показателями больных, а также предприняты все этапы терапии больных, включая купирующее лечение на период стационарного лечения, так и, для больных из катamnестической группы, стабилизирующую терапию после выписки из клиники. Лично автором оценена степень комплаентности больных и причины преждевременного отказа от лечения. Отбор всех выборок больных для параклинических исследований, их клинико-психопатологическое и психометрическое обследование также осуществлено автором. Автор лично 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.

Глава 1

Литературный обзор

Изучение ранних этапов психических расстройств, выявление специфических симптомов, позволяющих провести дифференциально-диагностическую и нозологическую оценку до формирования развернутой клинической картины заболевания, привлекает внимание многих исследователей (Коцюбинский А.П. с соавт., 2015 [64]; Скугаревская М.М. с соавт., 2015 [125]; Каледа В.Г. с соавт., 2017 [41]; Мазаева Н.А., 2020 [84]; Woodberry K. et al., 2016 [508]; Oliver D. et. al., 2020 [403]). Р. McGorry в 2011 году [371] писал, что «критическая точка в диагностике всех серьезных расстройств наступает тогда, когда риск переходит в клинический синдром». В дальнейшем было проведено несколько работ по исследованию этого «перехода» и сформулировано понятие «критический период», т.е. наиболее важный в отношении дальнейшей динамики и исходов заболевания временной интервал, к которому относятся первые 2 - 5 лет от его начала (Marin O. 2016 [361], Malla A. et al., 2017 [356]; Lewandowski K. et al., 2020 [343]), и во время которого возможно проведение профилактических вмешательств (Newton R. et al., 2018 [395]). Установление критического периода с возможностью превентивной интервенции становится особенно актуальным при изучении такого инвалидизирующего заболевания как шизофрения. По данным эпидемиологических исследований наибольшая частота манифестации шизофрении приходится на юношеский возраст (Ротштейн В.Г. с соавт., 2014 [113]; Кекелидзе З.И. с соавт., 2019 [47]; Алфимов П.В. с соавт., 2019 [4]; Girolamo G. et al., 2019 [154]), с максимальными значениями в периоде с 20 по 29 лет (van der Werf M., 2014 [493], Häfner H., 2019 [283]). Таким образом, установление клинических и биологических маркеров начала формирования эндогенного процесса, т.е. верификация инициальных его этапов, в юношеском возрасте является одним из самых перспективных направлений современной психиатрии.

Юношеский возраст, определяемый по разным данным в интервале 16-25 лет (Цуцельковская М.Я. с соавт., 2003 [145]; Каледа В.Г., 1998 [36], 2010 [39])¹, является периодом стремительных изменений психобиологических процессов, социальных потрясений, связанных с переходом ко множественным социальным ролям, достижением полной личностной и социальной зрелости во всех сферах и структурных компонентах личности – потребностно-мотивационной, волевой, эмоциональной (Критская В.П. с соавт., 2015 [69]; Malla A., 2018 [357]). Биологическая основа этих процессов связана с существенными изменениями в анатомической и функциональной структуре мозга и является результатом динамических взаимодействий между наследственной предрасположенностью и факторами окружающей среды (Gomes F. et al., 2016 [272]; Chou J., 2017 [207]). Предполагается, что высокая встречаемость психических заболеваний в юношеском возрасте опосредована нарушениями дофаминового обмена в мезокортикальной и мезолимбической системах, что лежит в основе формирования аффективных и психотических расстройств (Keshavan M. et al., 2014 [319]), а изменения в префронтальной коре приводят к возрастным поведенческим расстройствам и повышенной чувствительности к стрессу (Lichenstein D. et al., 2016 [345]).

Депрессивные расстройства в юношеском возрасте являются одним из самых сложных и спорных состояний в отношении их диагностической принадлежности (Копейко Г.И. с соавт., 2012 [58]). Было проведено множество исследований, подтверждающих неоднозначную прогностическую значимость депрессий в юношеском возрасте. Помимо собственно расстройств аффективного спектра, депрессивные симптомы встречались на инициальных этапах различных форм шизофрении – от малопрогрессирующей до юношеской злокачественной непрерывной (Цуцельковская М.Я. с соавт., 1986 [143]; Бильжо А.Г., 1983 [15]), в рамках декомпенсации расстройств личности (Крылова Е.С., 2003 [71];

¹ По другим данным юношеский возраст определяется периодом 18-26 лет (Arroyo J. et al., 2013 [168]; Committee on Improving the Health, Safety, and Well-Being of Young Adults, 2015 [212]), рассматривается в рамках единого подростково-юношеского возраста с 10 до 24 лет (WHO, 2020 [506]; Bonati M., 2020 [185]) или определяется интервалом 13-30 лет (Woodberry K., 2016 [508])

Бебуришвили А.А., 2009 [13]; Rudolph K., 2009 [430]), а также в качестве патопсихологических проявлений особенностей юношеского возрастного периода при дисгармоничном развитии (Олейчик И.В., 2008 [100]; 2010 [102]; 2011 [101]; Zuckerbrot R. et al., 2007 [524]; Rao U. et al., 2009 [419]).

Так, по данным проведенного в 1986 году катamnестического исследования Т.В.Владимировой [21], нозологическая квалификация состояний, манифестирующих депрессивным расстройством в юношеском возрасте была следующей: у большинства больных диагностирована шизофрения (72,9%), при этом малопрогрессивная форма составила 57,4%, в том числе в форме атипичного пубертатного затяжного приступа - 25,7%, приступообразная шизофрения диагностирована у 15,4%, у 10,2% был установлен диагноз маниакально-депрессивный психоз и циклотимия, у 16,8% больных выявлена психопатия и псевдопсихопатия. Результаты исследования И.В.Олейчика [101], проведенного через 25 лет (2011), продемонстрировали, что депрессивный эпизод в юношеском возрасте редко бывает единичным (в 2,9% случаев), развивается в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (в 13,1% случаев) или циклотимии (в 19,4% случаев), а чаще встречается при шизотипическом расстройстве – в 64,6% наблюдений.

По данным последних ретроспективных исследований манифестному психотическому приступу в юношеском возрасте в 91,7% случаев предшествуют депрессивные расстройства с незавершенной атипичной аффективной триадой с доминированием внутреннего напряжения, плаксивостью, подавленностью, раздражительностью, развивающиеся как аутохтонно, так и имеющие психогенную провокацию (Барденштейн Л.М., 2015 [8]). По другим данным, на ранних стадиях шизофренического процесса у 80% пациентов выявляются те или иные депрессивные симптомы (Bosanc P. et al., 2012 [187]). При проспективном анализе больных из групп риска по развитию шизофрении установлено, что встречаемость депрессивных симптомов составляет от 34% (Addington J. et al., 2017 [153]) до 51% случаев (McAusland L. et al., 2017 [366]). Это позволило предположить, что истинная распространенность депрессивных расстройств на

инициальных этапах шизофрении явно недооценена, и что их прогностическая значимость может быть даже большей, чем других симптомов эндогенного процесса (Uphthegrove R. et al., 2017 [489]).

В этом отношении представляется необходимым поиск патопсихологических особенностей юношеских депрессий, позволяющих провести их дифференциально-диагностическую и нозологическую оценку. Об атипичности клинической картины депрессивных состояний юношеского возраста с выраженным ее полиморфизмом, незавершенностью, фрагментарностью, изменчивостью психопатологических симптомов, их нечеткой оформленностью, стертой и атипичной классической аффективной триады писали многие отечественные исследователи (Владимилова Т.В., 1987 [21]; Цуцельковская М.Я. с соавт., 2000 [146], 2003 [145]; Кравченко Н.Е., 2006 [68]; Копейко Г.И. с соавт., 2007 [59], 2012 [58]; Мазаева Н.А. с соавт., 2008 [82], 2017 [83]; Олейчик И.В., 2011 [101]). Установлено, что по особенностям тимического компонента в структуре депрессий юношеского возраста доминируют апатоадинамический (37,2%), дисфорический (25,3%) аффект, реже встречаются тоскливые депрессии (15,3%) (Олейчик И.В., 2011 [101]). По результатам проведенного А.С. Аведисовой в 2013 году [1] исследования аффективной структуры депрессий установлено, что в юношеском возрасте (18-25 лет) большую долю занимают тревожные депрессии (41%), апатические депрессии по частоте встречаемости занимают второе место (31%), а классические тоскливые депрессии развиваются редко – лишь в 4% случаев.

Помимо особенностей аффекта в структуре депрессий исследователи выделяли свойственные юношескому возрасту симптомокомплексы, придающие определенные черты клинической картине состояния с выделением депрессий с "юношеской астенической несостоятельностью" (37,9%), психастеноподобных (12,6%), дисморфофобических (12,2%), метафизических (11,7%), деперсонализационных (10,7%), гебоидных (9,3%) депрессий и депрессии с психогенным содержанием (5,5%) (Владимилова Т.В., 1987 [21]). Исследователи подчеркивали высокую сопряженность юношеских депрессий с симптомами

«неаффективного» спектра: неврозоподобного (Крылова Е.С., 2004 [71]; Этингер А.М., 2004 [151]; Бебуришвили А.А., 2009 [13]) и психопатоподобного (Озерцовский С.Д., 1990 [99]; Курашов А.С., 2001 [73]; Цуцельковская М.Я., 2003 [145]; Олейчик И.В., 2010 [102], 2011 [101]).

Такая неоднородность клинической картины юношеских депрессий и неоднозначность диагностической принадлежности определяет необходимость их дальнейшего изучения с учетом патогенетических и патокинетических механизмов развития с комплексной оценкой психопатологических симптомов как аффективного, так и неаффективного спектра, выделяемых в структуре депрессивного состояния, их взаимного влияния друг на друга и на психическое состояние в целом, а также особенностей их дальнейшей динамики и прогностической значимости в отношении верификации инициальных этапов шизофренического процесса.

Исторические аспекты изучения инициальных этапов шизофрении

О существовании кратковременной, неустойчивой психотической симптоматики с изменчивой полиморфной структурой с тревогой, страхом, растерянностью на фоне нарушения нормальных психофизиологических функций, вызванных «врожденным несовершенством мозга», исследователи сообщали со второй половины XIX века. Так, следуя концепции «вырождения» В. Morel [388], V. Magnan [354] выделял «бредовые вспышки дегенератов» представленные эпизодическими синдромами и эпизодическими вспышками (Каннабих Ю.В., 1928 [43]). Позже Н. Еу [237] выделил реактивную форму острых бредовых психозов на дегенеративной почве. Предполагалось, что такие психотические вспышки «готовят почву» для последующего развития шизофрении (Гиляровский В.А., 1936 [22]). Е. Bleuler в 1911 году [182], исследуя ее динамику, писал: «острый психоз не всегда представляет собой начало заболевания, а является эпизодом в течении процесса, который начался постепенно», и считал, что необходимо выявлять абсолютные, доказуемые критерии, позволяющие с уверенностью диагностировать шизофренический процесс даже при слабой степени его выраженности. Позже, выделив латентную

форму шизофрении, т.н. «шизофрении без шизофрении» («schizophrenia sine schizophrenia»), установил, что на ее фоне могут возникать кратковременные психотические эпизоды, предшествующие развернутому дебюту шизофрении (Bleuler E., 1911 [182]).

При ретроспективном анализе заболевания и другие исследователи обращали внимание, что еще за много месяцев или даже лет до манифестации (Личко А.Е., 1989 [79]) можно выявить короткие, молниеносные психотические эпизоды, т.н. «форпост-симптомы» (Huber G., 1966 [301]; Gross G., 1969 [279]). Р.А. Наджаров [96] писал, что «шизофрении в целом свойственны доманифестные, инициальные признаки болезни, возникающие задолго до первого явного психотического обострения». Чаще эти симптомы оставались незамеченными для окружающих, а нередко даже и для самого больного, которому требовалось задавать наводящие вопросы, чтобы он понял, о чем идет речь. К таким «зарницам» (Conrad K., 1958 [213]) А.Е.Личко [78, 79] относил пять типов предвестников шизофрении: (1) нелепые поступки, например внезапное обнажение, самоповреждение, которые больной впоследствии был неспособен ни понять сам, ни объяснить другим; (2) эпизодические галлюцинации и психические автоматизмы, часто ограничивающиеся слуховыми обманами; (3) бредовые эпизоды с длительностью, ограничивающейся часами или даже минутами; (4) аффективные приступы с немотивированным страхом, «леденящим ужасом»; (5) эпизоды дереализации и деперсонализации. Сходные по психопатологической структуре ранние предвестники шизофрении описывал J.Chapman [201], который также отмечал трудности их выявления с необходимостью отдельного, специального расспроса больных. Среди прочих, автор выделял нарушения визуальной перцепции с явлениями дефективной ревизуализации (Critchey M., 1953 [217], Chapman L. et al., 1978 [202]), представляющую собой искажения в воображении визуальных представлений, феномен блокировки с остановкой не только потока мыслей, но и всей психической активности, нарушение продукции речи, напоминающее дисфазию, нарушение моторной функции с утратой автоматизма выполнения целенаправленных движений и когнитивную дисфункцию с кататоническим

поведением, преходящими эпизодами мутизма, негативизма, эхопраксии и эхολалии. По данным Т. П. Симпсон [123] такие «зарницы» можно было выявить на инициальных этапах шизофрении в 29 % случаев.

Е.Н.Каменева [42] выделяла «бред намека», представляющий собой момент «патологического отнесения к себе», стоящий «на границе» психопатологического расстройства. Другие авторы выделяли неформленные нарушения перцепции в слуховой, зрительной, соматической, тактильной, обонятельной, вкусовой сенсорных сферах (шумы, вспышки, прикосновения и пр.), или более отчетливые симптомы (образы, геометрические фигуры, лица, отчетливые звуки/слова, оклики), вызывающие аффект недоумения и беспокойство (Miller T., 1999 [382]; McGlashan T., 2001 [368]; Schultze-Lutter F. et al., 2007 [444], 2009 [445]), т.н. шизофрениоформные симптомы (Корнетов Н.А., 1993 [61]).

На инициальных этапах эндогенного процесса описывались отдельные кататонические симптомы «редуцированного», или «расслоенного» характера (Элиава В.Н., 1983 год [150]), проявляющиеся в виде своеобразных моторных нарушений: изменении мимики, интонаций, движений, походки, почерка, появлении стереотипных движений, немотивированного смеха, импульсивных поступков и т. д., что создавало «особый кататонический фон».

В дальнейшем, по мере развития знаний об эпидемиологии шизофрении, в частности, о высокой частоте встречаемости заболевания в пределах юношеского возраста, стали появляться фокусные работы по изучению инициального этапа в когортах юношеских больных, у которых помимо таких относительно специфических психопатологических симптомов обнаруживались и другие клинические проявления в виде высокой представленности аффективной симптоматики, отчетливого падения психической активности, грубых психопатоподобных расстройств, черт психического инфантилизма (ювенилизма), особом характере эмоциональных реакций, поступков, оценки окружающего (Пекунова Л.Г., 1974 [106]; Цуцульковская М.Я. с соавт., 1975 [142]; Цуцульковская М.Я., 1977 [144]; Михайлова В.А., 1978 [90]). Исследователи

подчеркивали высокую частоту встречаемости на доманифестных этапах юношеской шизофрении аффективных расстройств, представленных атипичными стертыми депрессиями, реже нарушениями аффекта биполярно-континуального характера (Пекунова Л.Г., 1974 [106]).

М.Ю.Дробижев [28] при проведении ретроспективного исследования больных с шизофренией установил, что первые клинические проявления относились к возрасту 16-18 лет и были представлены очерченными аффективными, преимущественно депрессивными, состояниями с негативными симптомами в виде псевдоорганических расстройств с интеллектуальным снижением, нарушением подвижности и гибкости психических процессов, ослаблением побуждений с падением спонтанности психических процессов, признаками редукции энергетического потенциала со стойким снижением работоспособности, явлениями т.н. сомато-психической хрупкости с особой чувствительностью к физическим, эмоциональным или умственным нагрузкам.

О высокой частоте аффективных расстройств на инициальных этапах шизофрении сообщали и другие авторы. Д.А.Пожарицкая [110] описала дебют юношеской шизофрении с появления разнообразных психастеноподобных симптомов: сензитивности, робости, трудностей общения, чувства напряжения на людях, потери контакта с окружающими, рефлексии, нерешительности и легких негативных изменений с последующим присоединением аффективных нарушений в виде атипичных депрессий с астенодинамическими, сверхценными, обсессивными и деперсонализационными проявлениями. По данным исследования Л.Г.Мовиной [91] у 73,3% больных на этом этапе диагностировались депрессии преимущественно тоскливо-апатической, динамической и астено-ипохондрической структуры, реже выявлялись неврозоподобные нарушения (55,0%), представленные обсессиями, дисморфофобией, метафизической интоксикацией, патологическим фантазированием, паническими расстройствами и астеническими состояниями. В 40% случаев обнаруживалось нарушение мышления с замедлением темпа, аморфностью, отвлекаемостью, элементами резонерства. Собственно симптомы

шизофрении, форпост-симптомы с транзиторными психотическими эпизодами от одного до нескольких дней, эпизодическими галлюцинациями, идеями отношения, выявлялись лишь у 32,5% больных. У трети больных (31,67%) обнаруживались нарушения поведения – девиантные формы с негативизмом, агрессивностью, а также нелепыми импульсивными поступками.

По результатам исследования Е.В.Андриенко [6] облигатным показателем для всех состояний, предварявших манифест, было наличие разнообразных аффективных расстройств с выделением четырех типологических вариантов доманифестных этапов: аффективного, аффективного с неврозоподобной симптоматикой, аффективного с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой и аффективного с проявлениями дефицитарности.

В целом к настоящему времени установлено, что в юношеском возрасте сочетание различных психопатологических расстройств, чаще дефицитарных симптомов с неврозоподобными (Мовина Л.Г., 2007 [91]; Этингоф А.М., 2004 [151]; Крылова Е.С., 2004 [71]; Бебуришвили А.А., 2009 [13]; Niendam T. et al., 2009 [398]) и психопатоподобными расстройствами (Цуцульковская, 1986 [143]; Пантелеева Г.П., 1986 [104]; Бархатова А.Н., 2015 [11]; Perkins D., 2012 [410]), имеют неоднозначную прогностическую значимость и могут развиваться в рамках шизофренического процесса.

Современные представления о продромальных стадиях шизофрении

В последние десятилетия, на основании представления о «продроме» заболевания, который определяется как временной интервал от первых заметных неспецифических признаков до первых клинически выявляемых психотических симптомов (Loebel A., 1992 [351]), сложилась концепция доманифестных этапов шизофрении с выделением преморбида, ранней продромальной стадии и поздней продромальной стадии (Fusar-Poli P. et al., 2013 [256]; George M. et al., 2017 [263]).

В настоящее время понятие преморбида тесно связано с комплексным взаимодействием ряда эндогенных и экзогенных факторов, участвующих в формировании психических расстройств, т.н. «биопсихосоциальной» модели шизофрении (Engel G., 1977 [234]; Коцюбинский А.П., 1997 [65], 2017 [64];

Kotsiubinskii A., 2002 [332]; Незнанов Н.Г., 2020 [97]), базирующейся на представлении о континууме «уязвимость – диатез – стресс» (Селье Г., 1972 [121]; Zubin J. et al., 1977 [523]; Berner P. et al., 2002 [179]; Salokangas R. et al. 2004 [433]), что определило важность многоосевого диагностического подхода, базирующегося на теоретических представлениях и отвечающего современным интересам клинической психиатрии. Такой научной и практической потребности в наибольшей степени соответствует холистический (целостный) подход с учетом биологического (клинико-психопатологического), психологического, социального и функционального состояния (Коцюбинский А.П. с соавт., 2013 [66]; Караваева Т.А. с соавт., 2018 [44]).

В соответствии с холистическим подходом, «уязвимость» представляет собой латентный, скрытый, клинически не выявляемый фактор риска развития шизофрении, т.е. биологическую основу заболевания (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [64]), к которой относятся генетические аномалии и нарушения в процессе экспрессии генов, когнитивная дисфункция, малые физические аномалии и мягкие неврологические знаки.

Изучение вопросов наследуемости шизофрении показало, что, в целом, риск развития заболевания в течение жизни в общей популяции составляет 0,5-1% со значительным его повышением при наличии наследственной отягощенности для sibсов до 9%, для их детей – до 13%, а для родителей – только до 6%, тогда как наличие заболевания у родственников второй линии повышает риск от 2 до 6% (Bosia M. et al., 2015 [188]; Trifu S. et al., 2020 [481]). В то же время установление роли генов в патогенезе шизофрении при близнецовых исследованиях продемонстрировало, что коэффициент конкордантности по шизофрении составляет 33% для монозиготных и 7% для гетерозиготных близнецов (Hilker R. et al., 2017 [294], 2018 [295]), что позволяет считать генетический фактор более значимым по сравнению с факторами окружающей среды (Imamura A. et al., 2020 [303]).

В настоящее время поиск биологических основ шизофрении осуществляется с помощью установления роли генов, связанных с заболеванием при

широкомасштабном исследовании генома человека (GWAS – genome-wide association study), позволяющее с высокой достоверностью выявить варианты риска (Алфимова М.В. с соавт., 2019 [5]; Лежейко Т.В. с соавт., 2020 [77]; Reay W.R. et al., 2020 [421]). Регрессивная оценка показала, что шизофрения имеет положительную корреляцию с несколькими фенотипами, определяющими психические заболевания (Brainstorm Consortium, 2018 [189]), причем наиболее значимые корреляции были выявлены с биполярным аффективным расстройством (Stahl E. et al., 2019 [465]). Крупномасштабное исследование, предпринятое консорциумом PsychENCODE продемонстрировало общность биологической основы не только шизофрении и биполярного аффективного расстройства, но и заболеваний аутистического спектра, а GWAS предполагает наличие общего геномного риска в отношении и других психических заболеваний (Gandal, M. J. et al., 2018 [259]). Биологические механизмы таких перекрестных корреляций пока остаются неизвестными, поэтому установление генетической основы, специфичной для шизофрении, может способствовать пониманию патогенеза характерных клинических симптомов (Reay W.R. et al., 2020 [421]), т.н. эндофенотипов шизофрении (Gottesman I. et al., 2003 [274]; Ritsner M. et al., 2009 [426]).

Нарушения концентрации внимания, памяти, речи, двигательных и исполнительных функций, как правило, становятся очевидны задолго до манифестации, в том числе при проспективном наблюдении лиц из группы высокого риска (Плужников И.В. с соавт., 2013 [109]; Скугаревская М.М., 2019 [124]; Карякина М.В. с соавт. 2020 [45]; Шмуклер А.Б. с соавт., 2020 [148]; Fusar-Poli P. et al., 2012 [250]; Giuliano A. et al., 2012 [268]; Sheffield J. et al., 2018 [451]; Candini V., 2020 [196]). Генетические и когортные исследования, направленные на изучение детей с наследственной отягощенностью, выявляют нарушения нейрокогнитивных функций с четырех лет (Agnew-Blais J. et al., 2013 [156], 2015 [155]), в том числе отставание в развитии интеллекта с 7 до 13 лет и нарушения речевых функций на протяжении подросткового возраста (MacCabe J. et al., 2013 [352]; Meier M. et al., 2014 [375]). По данным других исследований, когнитивный

дефицит выявляется во время продромальной стадии заболеваний шизофренического спектра и постепенно прогрессирует к моменту первого психотического эпизода (Bora E. et al., 2014 [186]; Sanchez-Torres A.M. et al., 2018 [435]). Среди всех когнитивных функций особую роль в качестве прогностического маркера риска манифестации психоза и определения дальнейшего уровня функционирования имеет вербальная память (Корнетов А.Н. с соавт., 2019 [60]; Fett A.J. et al., 2019 [240]; Zanelli J. et al., 2019 [519]). Возможный нейробиологический механизм, лежащий в основе дефицита вербальной памяти, связан с уменьшением серого вещества в левой височной доле, гиппокампальной области и лобно-височной коре (Kilciksiz C. et al., 2020 [321]). Установлено, что раннее выявление нарушений вербальной памяти имеет решающее значение, поскольку своевременно проведенная когнитивная ремедиация значительно улучшает прогноз таких больных и (Revell E. et al., 2015 [423]) и, в конечном счете, определяет функциональные исходы (Lee R. et al., 2013 [339]).

Малые физические аномалии и неврологические знаки (Горюнова А.В. с соавт., 2015 [25], 2019 [24]; Мазаева Н.А., 2020 [84]) представленные незначительными морфологическими аномалиями малой функциональной или косметической значимости в области головы, лица, рук и ног, аномалиями радужной оболочки глаза (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [64]; Trixler D, 2017 [483]) и нарушениями двигательной активности, затруднениями в соблюдении правильной последовательности выполнения сложных моторных заданий, дефицитом сенсорной интеграции (Wang X. et al., 2016 [504]), а также примитивными или инфантильными рефлексам (Mehta U. et al., 2019 [374]), свидетельствуют о повреждениях в гестационном периоде и об аномальном нейроразвитии, которые с большей частотой встречаются у больных шизофренией (Meier M. et al., 2014 [375]; Ambrosio-Gallardo F. et al., 2015 [160]). О нарушении нейроразвития также свидетельствуют возникающие в дошкольном и раннем школьном возрасте разнообразные фобические, ипохондрические симптомокомплексы, логоневроз, энурез, ситуационно обусловленные

повторяющиеся астенические реакции, метаморфозы, экзогенно спровоцированные кратковременные субпсихотические эпизоды (эпизоды бреда на высоте температуры, ментизм, акаозмы, зрительные иллюзии), чаще возникающие в ответ на психогению, реже – аутохтонно и, как правило (у 22 – 39,3 %), обходящиеся к пубертату (Кравченко Н.Е., 2009 [67]; Мазаева Н.А. с соавт., 2017 [83]).

К внешним, экзогенным, факторам риска на этапе преморбиды относятся возраст отца к моменту зачатия, осложнения во время беременности и родов, месяц рождения, макросредовые и микросредовые факторы, а также употребление психоактивных веществ, особенно каннабиса (Woodberry K. et al., 2016 [508]; Marconi A. et al., 2016 [359]; Giorgi O. et al., 2019 [266]; Hamilton I. et al., 2019 [287]).

Установлено, что потомство отцов моложе 20 лет или старше 45 лет имело в 1,72 раза более высокий риск развития неблагоприятного набора социальных навыков по сравнению с потомством отцов в возрасте от 25 до 29 лет (Krug A. et al., 2020 [334]), а риск развития шизофрении у потомства был выше у возрастных отцов, впервые вступивших в брак, по сравнению с теми, у кого уже были дети (Ek M. et al., 2015 [231]). Возможными причинами такой закономерности могли быть вновь возникшие мутации наследственного материала отца, ответственного за нейроразвитие. Так, установлено, что возраст отца оказывает влияние на частоту развития спорадических аутосомно-доминантных врожденных заболеваний (Janeczko D. et al., 2020 [306]). При этом возраст матери на момент зачатия вовсе не коррелирует с частотой развития шизофрении у потомства (Hubert A. et al., 2011 [302]). В целом, с поправкой на возраст матери риск развития психических заболеваний у потомства выше у отцов старше 45 лет (Khandwala Y. et al., 2018 [320]).

К факторам, связанным с увеличением числа случаев шизофрении во время беременности и родов, относятся осложнение беременности, в том числе кровотечения у матери, диабет, преэклампсия, резус-несовместимость, аномалии развития плода за счет внешних факторов, включая недостаточность питания и

вирусные заболевания, воздействие электромагнитного излучения и осложнения во время родов, в том числе асфиксия, гипоксия, кесарево сечение, наложение акушерских щипцов (Вандыш-Бубко В.В. с соавт., 2014 [18]; Patel K. et al., 2014 [409]).

Установлено, что дети, рожденные в северных странах в зимне-весенний период демонстрируют более высокие показатели заболеваемости шизофренией (Karlsson H. et al., 2019 [316]), причем эта зависимость возрастает по мере удаления от экватора и касается не только местных жителей, но и мигрантов (Schoenrock S. et al., 2016 [440]). Этот феномен объясняется, прежде всего, дефицитом витамина D, который связан с механизмом экспрессии генов, стимулирующим внутриклеточные сигнальные связи в дофаминергических нейронах, расположенных в черной субстанции, гиппокампе и префронтальной коре, т.е. в областях, вовлеченных в патогенез шизофрении (Cui X. et al., 2013 [218]) в также с инфекционными заболеваниями в пре- и перинатальном периоде (Lee Y. et al., 2020 [341]).

Макросредовые факторы, увеличивающие индивидуальный уровень стресса и истощающие защитные механизмы за счет стресс-зависимого изменения нейротрансмиссии дофамина, представлены проживанием в развивающихся странах, урбанизацией, а также миграцией. Риск развития шизофрении при проживании в развивающихся странах в первую очередь связан с низким уровнем достатка (Fett A. et al., 2019 [240]), большим количеством безработных и бездомных (Ayano G. et al., 2019 [171]). Проживание в городской среде также связывается с риском развития шизофрении, при этом смена места жительства в детстве с переездом из сельской местности в город увеличивает риск в два раза с последующим продолжением его увеличения в зависимости от сроков проживания в городе (Stilo S. et al., 2019 [467]). Установлена защитная роль зеленой зоны со снижением риска манифестации при проживании в ней или вблизи нее (Engemann K. et al., 2018 [235]). Установлено, что мигранты и беженцы не только первого, но и второго поколения имеют более высокий уровень заболеваемости, чем коренные жители (Henssler J. et al., 2020 [293]). При этом он

связан также и со страной, так у чернокожих мигрантов карибского происхождения при миграции в Великобританию риск манифестации шизофрении повышается в пять раз по сравнению с местным населением (Tortelli A. et al., 2015 [479]).

Микросредовые факторы в первую очередь связаны с аномальными стилями воспитания, особенно с сексуальным, физическим и эмоционально-психологическим насилием и отсутствием заботы, и ассоциированы с повышенным риском психоза в зрелом возрасте (Varese F. et al., 2012 [496]). Существует связь между постоянной разлукой или смертью одного или обоих родителей и психозом (Stilo S. et al., 2017 [468]), а также виктимизацией и запугиванием и психозом (Trotta A. et al., 2013 [484]). Выявлена достоверная взаимосвязь между детской травмой и симптомами шизофрении во взрослом возрасте, причем детская травма ассоциируется с большей степенью выраженности позитивной симптоматики, особенно галлюцинаторной (Bentall R. et al., 2014 [176]), а также аффективными расстройствами (Matheson S. et al., 2013 [364]).

Полученные данные в последующем могут быть применены для установления протективного потенциала макро- и микросредовых факторов и разработки профилактических мероприятий.

Таким образом, комплексное взаимодействие между эндогенными и экзогенными факторами на этапе преморбида приводит к истощению и «недостаточности адаптивных механизмов» (Александровский Ю.А., 1976 [2]) и, в конечном счете, к «срыву регуляции и переходу ее на иной патологический уровень» (Нуллер Ю.Л. с соавт., 1988 [98]). Под действием стресса, который связывают с изменением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, формируется большая сенситивность (уязвимость) индивидуума, со снижением его устойчивости, преодолением «порога уязвимости» и формированием диатеза, т.е. признака риска психического расстройства (Коцюбинский А.П. с соавт., 2017 [64]), что опосредует переход на

следующий этап развития шизофренического процесса – раннюю продромальную стадию.

Ранняя продромальная стадия представлена рядом неспецифических симптомов, которые невозможно дифференцировать от нарушений настроения, социального взаимодействия, активности и концентрации внимания в рамках аффективных расстройств (Незнанов Н.Г., 2020 [97]; Dominguez M. et al, 2010 [228]; Woodberry K. et al, 2016 [508]; Kline E. et al., 2018 [327]). Продолжительность этого этапа составляет от нескольких недель до нескольких лет (в среднем $185,1 \pm 100,1$ нед) (Albert U. et al., 2018 [158]) и при обращении пациентов за специализированной помощью может диагностироваться в рамках других, отличных от шизофрении нозологий: депрессивный эпизод (10-66,7%), биполярное аффективное расстройство (0-8,7%), тревожное расстройство (2,8-50,9%), в т.ч. социальная фобия (5,0-19,4%), обсессивно-компульсивное расстройство 2,0-12,3%, расстройство пищевого поведения (1,0-4,0%) (Albert N. et al., 2018 [157]). Установлено, что пациенты с последующим диагнозом шизофрении первично обращаются за медицинской помощью в среднем за 3 года до манифестации (Woodberry K. et al., 2016 [508]).

Основными признаками начала шизофренического процесса на этом этапе служат т.н. «базисные симптомы» (Gross G. et al., 1987 [278]), которые являются «ядерными» симптомами шизофрении и включают в себя в себя субъективно выявляемые нарушения мышления, речи, восприятия и двигательные аномалии, телесные сенсации, снижение толерантности к стрессу, эмоциональные нарушения, ухудшение концентрации внимания и памяти, а также снижение социального функционирования (Klosterkotter J. et al., 2001 [328]; Grover S., 2019 [281]). Будучи субъективно переживаемыми, они могут быть выявлены лишь путем расспроса. Следует отметить, что возникновение базисных симптомов сразу же распознается пациентом как психическое отклонение, однако в силу своей странной и необъяснимой природы больные не в состоянии их описать, для этого им нужны наводящие вопросы (Parnas J. et al., 2005 [407], George M. et al., 2017 [263]). Клинически базисные симптомы представлены «помехами» в

мышлении, внедрением отдельных мыслей, персеверациями, напряжением, давлением в голове, т.е. хаосом несвязных мыслей, их блокировкой, нарушением рецептивной речи с невозможностью воспринять и понять известное значение слова и предложения, нарушением экспрессивной речи с уменьшением словарного запаса, нарушениями абстрактного мышления, невозможностью распределять внимание на две задачи одновременно, рассеиванием внимания на детали в поле зрения, нарушением способности отличать реальность, воображение и воспоминание, нестойкими идеями отношения, дереализацией, визуальными и зрительными обманами, которые никогда не воспринимаются как реальные (Schultze-Lutter F. et al., 2009 [445]; Miret S. et al., 2017 [384]).

Еще одним важным проявлением раннего продромального этапа является снижение уровня функционирования, первые признаки которого выявляются уже в 12 лет (Velthorst E. et al., 2018 [498]), в дальнейшем отмечается его неуклонное снижение до 15 лет с последующим формированием плато в среднем в возрасте до 18 лет (Velthorst E. et al., 2015 [497]). Предполагается, что уровни социального и ролевого функционирования коррелируют с различными когнитивными функциями (Carrion R. et al., 2013 [199]; Meyer E. et al., 2014 [377]), если первый связан с параметром производительности и скоростью обработки данных, то в патогенезе вторую важную роль играет вербальная память (Velthorst E. et al., 2018 [498]). На этом этапе снижение социального функционирования связано как со снижением рабочей памяти, так и с появлением негативных симптомов, по мере развития которых нарушаются процессы мотивации, усугубляющие когнитивные расстройства (Gerritsen C. et al., 2019 [264]). В целом прогрессирующее ухудшение социального и ролевого функционирования (Chun C. et al., 2020 [208]) является одним из надежных маркеров перехода на следующую стадию развития шизофренического процесса – позднюю продромальную стадию, или, по терминологии последних лет – стадию высокого клинического риска развития психоза (van der Gaag M. et al., 2013 [492]).

Стадия высокого клинического риска развития психоза в первую очередь определяются появлением аттенуированных (ослабленных) позитивных

симптомов (АПС), операциональные критерии которых под диагностической рубрикой «аттенуированный психотический синдром» приведены в главе III последней версии руководства DSM-5 и включают ослабленные по степени выраженности АПС и ослабленные по продолжительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы (КИПС) (Fusar-Poli P. et al, 2017 [252]).

АПС, ослабленные по степени выраженности представляют собой «подпороговые» психотические симптомы, не соответствующие критериям истинных психотических расстройств (Скугаревская М.М. с соавт., 2014 [126]; Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116]; Kaymaz N. et al, 2012 [317]; Fusar-Poli P. et al, 2017 [252]). Клинически они проявляются в нестойких, кратковременных, неразвернутых бредовых идеях отношения, особого значения, инсценировки, воздействия, а также идеях персекуторного характера, возникающих на фоне непомраченного сознания; зрительных и слуховых иллюзиях, элементах истинных галлюцинаторных и псевдогаллюцинаторных переживаний, идеаторных, сенестопатических и кинестетических автоматизмах; симптомах малой кататонии и формальных расстройствах мышления, отличающихся крайней неоднородностью, калейдоскопичностью, отрывочностью и нестойкостью. Обычно они развиваются на фоне уже имеющихся непсихотических психических расстройств (аффективных, невротоподобных, психопатоподобных), часто имеющих экзогенную провокацию (употребление ПАВ, спектр активности которых не включает психотомиметические эффекты и не может напрямую способствовать развитию психотической симптоматики; перенесенные острые респираторные вирусные инфекции, в особенности краснуха; период реконвалесценции после оперативных вмешательств), имеющих тенденцию к усилению в просоночном состоянии и характеризующихся сохранением критики после редукции (Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116]). Критерием является также развитие АПС в течение последнего года до момента диагностики и повторение, по крайней мере, раз в неделю за последний месяц. Также АПС должны быть выражены достаточно, чтобы обратить на себя внимание пациента, и их можно было выявить клинически (DSM-5, раздел III) [225].

АПС выявляются у 85% пациентов на этой стадии и ассоциированы с высоким риском манифестации психоза, который составляет от 18% за 6 мес., 22% за год, 29% за два года и до 36% за три года наблюдения (Fusar-Poli P. et al., 2012 [252]).

Ослабленные по продолжительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы (КИПС) с момента их первого описания определяются как «мимолетные психотические переживания, спонтанно редуцирующиеся в течение одной недели» (Yung A. et al., 1996 [516; 518]). В последующем продолжалось уточнение критериев КИПС, в первую очередь, для проведения их дифференциального диагноза с «Острыми и преходящими психотическими расстройствами» (ОППР) (F23, МКБ-10) (Алешкина Г.А. с соавт., 2019 [3]), которые имеют сходную психопатологическую картину с острым внезапным развитием, выраженным полиморфизмом симптоматики, растерянностью, тревогой, страхом, наличием острого чувственного бреда, нарушения ориентировки, эпизодами измененного сознания, иллюзорного восприятия и зрительных псевдогаллюцинаций (Петракова А.В., 2003 [107]) и обладают тенденцией к рецидивированию с последующей сменой диагноза на шизофрению у 40% в течение первых 6 месяцев катамнестического наблюдения, у 64,8% в течение первого года и у 81% в течение двух лет (Rusaka M. et al., 2015 [431]). В настоящее время ключевую роль в разграничении этих патопсихологических феноменов играет исключительно временной фактор. Если основным критерием F23 является «острое начало (в течение от 48 часов до двух недель) – переход от состояния без психотических симптомов к отчетливому психотическому состоянию» с общей продолжительностью не более 3 месяцев, то сроки полной самостоятельной редукции КИПС значительно короче. При этом недавно проведенное исследование Л.М.Барденштейна [9] продемонстрировало, что продолжительность ОППР в когорте больных юношеского возраста (средний возраст $17,1 \pm 1,7$ года) колебалась в широких пределах — от 1 до 60 суток, а доля психозов, длительность которых не превышала недели, составила 50,0% всех психотических расстройств без симптомов шизофрении (F23.0 по МКБ-10).

Последние метааналитические данные также демонстрируют патогенетическую близость КИПС и ОППР, так у больных с КИПС риск развития шизофренического психоза составляет 73%, в то время как последующие аффективные психозы диагностируются лишь у 11 % (Fusar-Poli P. et al., 2017 [252]), что определяет необходимость уточнения дифференциально-диагностических критериев КИПС. В целом, риск манифестации у пациентов с КИПС выше, чем с АПС и составляет около 40-50% за 2 года (Fusar-Poli P. et al., 2017 [252]).

Другие ядерные симптомы при шизофрении и начальные этапы их развития

Наиболее распространенная современная концепция шизофрении включает помимо позитивных, также негативные симптомы и симптомы дезорганизации речи/поведения, которые, по последним данным, являются результатом не только дофаминергической, но и глутаматергической дисрегуляции (McCutcheon R. et al., 2020 [367]). При этом встречаемость психотических симптомов при аффективных расстройствах (Sekhon S. et al., 2020 [449]), а также при органических заболеваниях головного мозга (Joyce E. et al., 2018 [310]), не позволяет считать их патогномоничными для шизофрении (Strauss G. et al., 2017 [470]). Что определило смещение фокуса внимания исследователей на другие ядерные симптомы шизофрении, которые, возможно, даже в большей степени, чем позитивные, вызывают страдания пациента, инвалидность и даже определяют продолжительность жизни (Kirkpatrick B. et al., 2014 [324]; Galderisi S. et al., 2014 [258]).

Одними из таких ядерных признаков считаются негативные симптомы. G. Foussias и G. Remington [244] писали: «Возвращаясь к крепелиновским и блейлеровским описаниям шизофрении, мы предлагаем рассматривать негативные симптомы в качестве ядра (сердцевины) болезни и наиболее значимого фактора нарушения функционального восстановления, которое ассоциируется с шизофренией». Негативные симптомы включают притупленный аффект (уменьшение внешнего выражения эмоций, в виде лицевой экспрессии,

модуляции голоса, жестикуляции), алогию (количественный признак уменьшения речевой продукции и спонтанности речи), абулию (снижение инициативности и устойчивой целенаправленной активности), ангедонию (снижение интенсивности позитивных эмоций и/или снижение частоты вовлеченности в активность, доставляющую удовольствие) и асоциальность (обеднение социальных взаимоотношений и потребности к близким неформальным отношениям) (Kirkpatrick B. et al., 2006 [325]; Marder S., 2017 [360]).

Установлено, что первичные негативные симптомы появляются задолго до манифестации шизофрении, как правило, исчерпываются субклиническими проявлениями в виде изолированных симптомов: социальным избеганием и социальной изоляцией (62%) (Armando M. et al., 2015 [167]), истощаемостью энергетического потенциала (40,24%), снижением продуктивности волевой деятельности, сочетающегося с признаками эмоционального обеднения (23,17%) и отдельными недифференцированными негативными симптомами (18,29%) (Демчева Н.К. с соавт., 2015 [27]). На инициальном этапе негативные симптомы малозаметны, однако в психологически значимых для больного условиях способны проявляться более отчетливо, что дало возможность определять их как транзиторные или аттенуированные негативные симптомы (Cornblatt B. et al., 2002 [214]; Carrion R. et al., 2016 [198]). В последующем по мере медленного поступательного движения эндогенного процесса негативные симптомы постепенно начинают занимать доминирующее положение (Смулевич А.Б. с соавт., 2018 [133]; Коцюбинский А.П. с соавт., 2016 [63]; Мосолов С.Н. с соавт., 2020 [94]; Foussias G. et al., 2014 [245]). Установлено, что шизофрения, начавшаяся в юношеском возрасте, характеризуется большей представленностью негативных расстройств, в том числе и на инициальном этапе (Armando M. et al., 2015 [167]), что особенно характерно для мужчин (Menghini-Müller S. et al., 2019 [376]). Таким образом, негативные симптомы могут быть не только самым ранним, но и единственным маркером начала эндогенного процесса (Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [131]; Correll C. et al., 2020 [216]).

Поиск патогенетических механизмов развития негативных симптомов привел к созданию моделей их дименсионального ранжирования, одна из которых постулирует их разделение на пять факторов: ангедонию, абулию, асоциальность, притупление аффекта и алогию (Strauss G. et al., 2019 [471]). Транскультуральная валидизация такой пятифакторной модели подтвердила возможность ее применения для диагностики негативных симптомов и установила доминирующее положение двух аспектов: снижение эмоциональной экспрессии и снижение мотивации (Galderisi S. et al., 2018 [257]), что подтверждает значимость и другой классификации с разделением негативных симптомов на два домена: (1) дименцию, состоящую из абулии, ангедонии и асоциальности и (2) снижение экспрессивности, включающую уплощение аффекта и алогию (Мосолов С.Н. с соавт., 2020 [93]; Strauss G. et al., 2013 [469]). Валидность такой модели подтверждена высокой ее воспроизводимостью с помощью различных диагностических инструментов и сродством к определенным фазам болезни (Mucci A. et al., 2017 [392]), и позволяет предположить существование разных нейробиологических основ происхождения выделенных доменов.

Третьим «ядерным» симптомом шизофрении, помимо позитивных и негативных расстройств, является синдром дезорганизации (Мосолов С.Н., 2001 [95]; Liddle P. 1987 [346]; Andreasen N. et al., 1995 [164]; Patel K. et al., 2014 [409]; Nany M. et al., 2020 [289]), который в современных диагностических руководствах МКБ-10 и DSM-5 описывается как дезорганизованная речь с нарушениями ассоциативного процесса, эхолалиями, формированием неологизмов, рифмованиями и как дезорганизованное поведение со снижением уровня функционирования, непредсказуемыми или неадекватными эмоциональными реакциями, отсутствием импульсного контроля, нецеленаправленным поведением.

Указывается, что первые признаки дезорганизации мышления и речи могут встречаться на продромальном этапе шизофрении и представлять собой отдельные феномены из широкого диапазона расстройств: от ассоциативных (формальных) нарушений мышления (разорванность, паралогичность,

нецеленаправленность, соскальзывания, тангенциальность, неологизмы) до обеднения или искажения мыслительной деятельности и речевой продукции, что характеризуется появлением обрывов мыслей (шперрунгов), оскудением речи (олигофазия), обеднением ассоциаций, нарушением понимания устной и письменной речи, неуправляемостью мышления, магическим мышлением, произвольными мыслями, эхо-мыслями, путаницей или наплывами мыслей, приближающимися по своей феноменологии к малым психическим автоматизмам (Коцюбинский А.П. с соавт., 2015 [62]; Карякина М.В. с соавт., 2017 [46]; Незнанов Н.Г., 2020 [97]; DSM-5 [225]). Современные исследования феноменологии дезорганизации позволяют рассматривать его как проявление синдрома деавтоматизации (Ильичев А. с соавт., 2020 [35]), начальные проявления которого представлены относительно неглубоким отчуждением процесса мышления с нарушением его управляемости. Авторы приводят наглядные субъективные описания этого феномена пациентами, как «затруднение умственного, мыслительного процесса», больные сообщают, что «слова забываются», «не понимаю даже самых элементарных вещей», «для ответов надо напрягаться», «не получается связать мысли и речь». Отмечается рефлексия мыслительного процесса, больные начинают обращать внимание на ход собственных мыслей, указывают на аномальность этого явления, отмечают, что стали «думать о том, как думаю», замечают «странности своего мышления» наряду с кратковременными эпизодами нарушения мыслительного процесса с затруднением понимания, остановкой течения мыслей или их наплывом (Ильичев А. с соавт., 2020 [35]).

Психометрические шкалы для выявления и оценки «ядерных» симптомов шизофрении на продромальном этапе

Выявление в 1960-ых годах «базисных» симптомов с созданием психометрической шкалы их оценки BSABS (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms) (Gross G. et al., 1987 [278]) послужило толчком к разработке различных диагностических инструментов. В последующие годы для диагностики наличия базисных симптомов были предложены шкалы COPER и COGDIS (Koch

E. et al., 2010 [329]), включающие вмешивающиеся мысли, их персеверации, наплывы, блокаду, нарушения рецептивной речи, нарушение способности различать фантазию и истинные воспоминания, представление и ощущение, нестабильные идеи отношения, дереализацию, зрительные и слуховые перцептивные нарушения. В дальнейшем на базе шкалы BSABS для выявления и оценки базисных симптомов была создана психометрическая шкала SPI-A (The Schizophrenia Prediction Instrument for Adults (Wieneke A. et al., 2002 [507])).

Одновременно с этим, исследователи из клиники The Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) в Мельбурне (Yung A. et al., 1996 [516]; McGorry P. et al., 2001 [371]) разработали шкалу оценки ультра-высокого риска на основании мультифакторного учета таких показателей как возраст, наследственная отягощенность, степень выраженности психопатологической симптоматики. По результатам исследования к группе ультравысокого риска можно было отнести лиц подростково-юношеского возраста от 14 до 29 лет, если они испытывали аттенуированные психотические симптомы (АПС) в течение последнего года и/или страдали шизотипическим расстройством личности или имели наследственную отягощенность наряду со снижением уровня преморбидного функционирования в течение последнего года. Полученные данные легли в основу создания шкале CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States) (Yung A. et al., 2000 [517]), выявляющей интенсивность, продолжительность, частоту АПС, а также снижение преморбидного функционирования.

Вскоре после шкалы CAARMS группой исследователей Йельского университета было предложено структурированное интервью для выявления продромальных симптомов SIPS (The Structured Interview for Prodromal Syndromes) (Miller T. et al., 1999 [382], 2002 [381]; McGlashan T. et al., 2001 [368]), где применялись практически идентичные критерии, включая наследственную отягощенность, наличие шизотипического расстройства и шкалу глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale – GAF), а также шкалу SOPS (The Scale of Prodromal Symptoms), имеющую лишь небольшие различия в

формулировке и оценке продолжительности симптомов, поэтому в последующем они стали использоваться как синонимы. Проведенные в последнее время исследования доказали, что интервью SIPS является надежным инструментом оценки продромального состояния больного, и рекомендовали широкое использование шкалы SOPS (Woods S. et al., 2019 [509]; Kotov R. et al., 2020 [331]).

В свете современных подходов к определению негативных симптомов разработаны новые инструменты для их оценки. В настоящее время большинством экспертов (Carpenter W. et al., 2016 [197]; Kumari S. et al., 2017 [336]) рекомендованы шкалы оценки негативных симптомов BNSS (The Brief Negative Symptom Scale) и CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms). Обе шкалы удобны в применении, охватывают весь спектр негативных симптомов, позволяют провести как объективную, так и субъективную их оценку. Они переведены на несколько языков и апробированы в ряде многоцентровых клинических испытаний, показавших высокую степень воспроизводимости результатов, что представляет собой существенный вклад в стандартизацию оценки негативных симптомов.

Также в научном сообществе растет интерес к таким инструментам, как самоопросники, которые не требуют значительных затрат времени и усилий со стороны клиницистов и, возможно, в большей степени отражают субъективное состояние пациента. К ним относится самоопросник мотивации и удовольствия (Motivation and Pleasure Scale-Self-Report – MAPS-SR), который, однако, не оценивает все 5 доменов негативных симптомов. Самоопросник негативных симптомов (Self-assessment of Negative Symptoms – SNS) (Dollfus S. et al., 2016 [227]), включает оценку социальной изоляции, снижения эмоциональности, абулии, ангедонии, алогии и имеет по данным разработчика высокую чувствительность (92,7%) и специфичность (85,9%). Тем не менее, надежность и валидность этих диагностических инструментов в масштабных исследованиях пока еще остается неопределенной.

Несмотря на то, что некоторые исследователи полагают применявшиеся ранее шкалы для оценки негативных симптомов (SANS, PANSS и BPRS) устаревшими (Ассанович М.В., 2017 [7]; Marder S. et al., 2017 [360]) и отмечают ряд недостатков, заключающихся в том, что они не определяют различия между первичными и вторичными негативными симптомами, сфокусированы на анализе поведенческих реакций, включают оценку когнитивных функций, не являющихся негативными симптомами, шкала оценки негативных симптомов SANS (The Scale of the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen N., 1989 [163]) и сейчас остается ведущим инструментом верификации негативных симптомов (Kumari S. et al., 2020 [336]).

К сожалению, нам не удалось найти отдельных специализированных шкал для оценки степени выраженности синдрома дезорганизации. Выявление отдельных симптомов дезорганизации возможно с применением соответствующей подшкалы SOPS, включающей следующие пункты: странное поведение и явления, причудливое мышление и, в некоторой степени, трудности концентрации внимания и сосредоточения и нарушение в соблюдении личной гигиены и выполнении социальных навыков. Более специфическим для выявления феномена дезорганизации представляется пункт 5 позитивной подшкалы SOPS, оценивающей расстройства мышления по наличию одного или более из следующих симптомов: а) странности мышления или речи, неопределенность, метафоричность, преувеличение, стереотипность; б) беспорядочное или путаное суждение о чем-либо, ускорение или замедление мыслей, использование неправильных слов для описания, соскальзывание и нецеленаправленность речи; в) стереотипное, бесцельное или паралогичное мышление, трудности в упорядочивании и выражении мыслей; г) растормаживание ассоциативного процесса, что делает речь малопонятной.

Также актуальной представляется шкала оценки нарушения мышления в рамках шизофренического патопсихологического симптомокомплекса, разработанная М.М.Скугаревской [126] с применением системы оценки Лайкерта (1932) по степени согласия или несогласия пациента с каждым суждением,

позволяющей выявить как единичные своеобразные, субъективные расстройства, так и грубые нарушения мышления с расстройством его категориального строя, выхолащенностью, неадекватностью. Кроме того, шкала позволяет отдельно подсчитать количество искажений при обобщении и ассоциировании в процессе эксперимента, а также выраженность формальности мышления. Автором обнаружено, что большая степень нарушений мышления по результатам патопсихологической оценки связана с большей выраженностью дезорганизации речи, неадекватного аффекта и поведенческих нарушений (нарушения ролевого функционирования, дезорганизованное, стигматизирующее поведение).

Прогностическое значение «ядерных» симптомов шизофрении на ранних этапах заболевания

Распространенность АПС в общей популяции составляет в среднем 7,2% (от 0,5% до 47,2% в зависимости от критериев отбора (Linscott R. et al., 2012 [350]; McGrath J. et al., 2016 [373])). Однако, по данным недавнего исследования, проведенного с помощью сплошного телефонного интервьюирования, из 7370 человек в возрастном диапазоне от 16 до 40 лет, т.е. в возрасте максимального риска (межквартильный диапазон 25 и 75 перцентилей) развития неаффективных психозов (McGrath J. et al., 2016 [373]), 24,6% участников сообщили, что испытывали хотя бы один из симптомов психотического риска в течение жизни, а 17,1% опрошиваемых переживали их во время обследования (Schultze-Lutter F. et al., 2018 [443]), при этом доля АПС составила 23,4%, базисных симптомов, оцененных по шкалам COPER и COGDIS – 81,3% (4,7% участников сообщили об одновременном наличии АПС и базисных симптомов). По данным исследования, наличие любого из симптомов психотического риска, независимо от их потенциальной связи с развитием психоза, ассоциируется со значительным повышением вероятности начала психического расстройства и функционального дефицита соответственно в 4 и 17 раз, что указывает на их клиническую значимость.

В последние годы исследователи отходят от бинарного подхода оценки прогностической значимости симптомов психотического риска и признают, что

развитие АПС, особенно в юношеском возрасте, относится к трансдиагностическому риску (Gerstenberg M. et al., 2015 [265]), т.е. имеющиеся симптомы могут встречаться на инициальных этапах и других психических заболеваний, таких как рекуррентное депрессивное расстройство, тревожное расстройство, биполярное аффективное расстройство, расстройства личности и пр. (van Os J. et al., 2017 [494]; McGorry P. et al., 2018 [369]).

По результатам катамнестических исследований, помимо манифестации психоза, диагностируются состояния с персистирующими АПС, а также с функциональной и/или симптоматической ремиссией (Rutigliano G. et al., 2016 [432]). По некоторым данным, у трети пациентов из группы высокого клинического риска на момент трехлетнего катамнеза сохраняются АПС (McGorry P. et al., 2018 [369]). В целом, за период наблюдения в 12 месяцев 43% пациентов показали благоприятные исходы, к которым относилась ремиссия высокого качества или «выздоровление» (в 35,7% случаев), а в 57% случаев исходы расценивались как неблагоприятные с рецидивированием АПС или отсутствием ремиссии, т.е. персистенцией АПС (у 17,3% больных), снижением качества жизни и манифестацией психоза (Polarì A. et al., 2018 [414]). Кроме вышеуказанных исходов пациенты из группы клинически высокого риска на разных сроках катамнестического наблюдения (к сожалению, обычно небольших, практически нет работ об исходах группы риска более 3-х лет) демонстрируют аффективные и тревожные расстройства, а также употребление психоактивных веществ (Lin A. et al., 2015 [347]; Rutigliano G. et al., 2016 [432]).

Согласно современным эмпирическим исследованиям негативные симптомы патогенетически отличаются от других психопатологических доменов (психотического, дезорганизации и пр.) (Marder S. et al., 2017 [360]), ассоциированы с такими социальными показателями, как уровень инвалидизации, качество жизни, субъективное самочувствие и определяют ремиссию в целом (Бархатова А.Н., 2019 [10]; Siegrist K. et al., 2015 [455]). Существует небольшое количество исследований негативных расстройств на континууме от инициального этапа шизофрении до первого приступа и хронического процесса

со множественными рецидивами (Brucato G. et al., 2017 [191]). Однако уже получены данные, что негативные симптомы на ранних этапах шизофрении служат маркерами риска манифестации психоза и худшего функционального исхода (Смулевич А.Б. с соавт., 2020 [131]; Siegrist K. et al., 2015 [455]; Yung A. et al., 2019 [515]). Так, в недавнем метаанализе (Oliver D. et al, 2020 [403]), опубликованы данные о том, что не только АПС, но и первичные негативные симптомы, возникающие на доманифестных этапах эндогенного процесса ассоциированы с риском манифестации психоза. Установлено, что они встречаются у 85% пациентов из группы клинически высокого риска (Piskulic D. et al., 2012 [413]).

Регрессионный анализ негативных симптомов по шкале SOPS показал, что «эмоциональный фактор» (возникновение эмоций, эмоциональная экспрессия, социальная ангедония) ассоциирован с худшим социальным исходом, а «волевой фактор» (нарушение контроля целенаправленной деятельности и мотивации к профессиональной деятельности) – с худшим ролевым функционированием и депрессией (Galderisi S. et al., 2018 [257]). Имеющаяся корреляция между степенью преморбидного снижения и наличием негативных симптомов не зависит от наличия позитивных симптомов и выраженности депрессии и проявляется лишь в раннем юношеском возрасте, т.е. на инициальных этапах шизофрении (Yung A. et al., 2019 [515]). При множественном регрессионном анализе были показаны достоверные корреляции между функцией самообслуживания, абулией и алогией, между межперсональным взаимодействием и ангедонией, между асоциальностью и алогией (Marder S. et al., 2017 [360]).

Нами обнаружено лишь несколько работ, касающихся прогностической значимости отдельных проявлений синдрома дезорганизации на инициальном этапе эндогенного процесса. Недавно проведенное исследование юношеских депрессий с явлениями кататонической дезорганизации (Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116]) продемонстрировало, что в 40% случаев отмечается рецидивирующее течение, с последующим формированием относительно благоприятного исхода с персистенцией психопатологической симптоматики на субклиническом уровне

при сохранном или несколько сниженном уровне учебно-трудовой адаптации. Ранее (Колуцкая Е.В. с соавт. 2016 [56]) сообщалось о выраженном феноменологическом сходстве между кататонической и обсессивной симптоматикой с выявлением симптомов, находящихся на «стыке» между ними: субступорозные состояния, блокировка, двигательные стереотипии, дискинезии, эхोलалия и эхопраксия, восковая гибкость. Указывается, что такие состояния могут быть лишь первым (допсихотическим) этапом течения эндогенного процесса и впоследствии полностью замещаться синдромами психотического уровня (Мосолов С.Н. с соавт, 2012 [92]; Незнанов Н.Г., 2020 [97]). Об общих фенотипических чертах психотической и обсессивной симптоматики сообщали и другие авторы (Niendam T. et al., 2009 [398]; Schirmbeck F. et al., 2013 [436]; Scotti-Muzzi E. et al., 2017 [447]).

Уделяется внимание и другим психопатологическим симптомам (обсессивным, деперсонализационно-дереализационным), которые также сопряжены с риском манифестации. Установлено, что развитие этих симптомов на инициальном этапе повышает риск до показателей, хотя существенно меньших, чем в группе клинически высокого риска, но значительно более высоких, чем в общей популяции (Lee T. et al., 2018 [340]).

В целом, формируется тенденция к более полной, комплексной оценке психического состояния с учетом не только формальных признаков клинически высокого риска, но и других симптомов, свидетельствующих о психическом неблагополучии. Так, при оценке роли депрессивных симптомов в отношении риска манифестации показано, что частота встречаемости коморбидных депрессий у больных с симптомами клинически высокого риска составляет 41% (Fusar-Poli P. et al., 2014 [251]).

Биологические корреляты клинически высокого риска развития психоза

Изучение биологической почвы клинически высокого риска развития психоза в первую очередь связано с поисками биомаркеров (Biomarkers Definitions Working Group, 2001 [180]), т.е. измеряемых биологических

характеристик, отражающих патологический процесс (Шмуклер А.Б. с соавт., 2017 [148]; FitzGerald G. et al., 2016 [241]). В настоящее время в связи с развитием доказательной медицины (Менделевич В.Д., 2019 [88]; Полтавская Е.Г., 2020 [111]) ведется выявление биомаркеров, не только подтверждающих наличие заболевания, но и идентифицирующих его варианты и стадии, т.н. «диагностических биомаркеров» что в перспективе займет свое место в классификации болезней (García-Gutiérrez M. et al., 2020 [260]). Поиск таких биомаркеров на инициальных этапах шизофрении в настоящее время осуществляется по параметрам нейровизуализации, анализу показателей ЭЭГ и иммунологических изменений у лиц из группы риска (Ding Y. et al., 2019 [226]; Montemagni C. et al., 2020 [387]).

Выявляемые при нейровизуализации изменения объема серого и белого вещества головного мозга хорошо известны у больных с уже установленным диагнозом шизофрении, также выявлено, что эти изменения прогрессивно нарастают в активном периоде заболевания (Томышев А.С. с соавт., 2016 [139]; Лебедева И.С. с соавт., 2017 [74; 75]; Olabi B. et al., 2011 [402]; Fitzsimmons J. et al., 2013 [242]; Samartzis L. et al., 2014 [434]). Однако, первые структурные аномалии возникают гораздо раньше, до формирования первых неспецифических клинических проявлений болезни, и по мере течения эндогенного процесса развиваются неравномерно: на ранних этапах наибольшее количество изменений выявляется в лобных, височных и теменных долях, также меняется объем гиппокампа, а вот нарушения в таких структурах, как миндалина на инициальных этапах не обнаруживаются и наступают только после манифестации психоза (Thermenos H. et al, 2013 [477]; Lewandowski K. et al., 2020 [343]). У молодых людей от 8 до 30 лет с клинически высоким риском развития психоза диагностируются выраженные изменения объема серого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой, с последующим прогрессирующим уменьшением объема с течением времени по мере персистенции психотических симптомов и нарастания выраженности когнитивных нарушений (Andreou C. et al., 2020 [165]). Также установлена взаимосвязь между прогрессирующей потерей

серого вещества головного мозга и увеличением объема спинномозговой жидкости и тяжестью симптомов, особенностями клинических вариантов течения заболевания и уровнем функциональных исходов (Dempster K. et al., 2017 [224]; Moser D. et al., 2018 [391]). Выявлены и другие взаимосвязи, так, меньший объем серого вещества префронтальной коры головного мозга связан с нарушением исполнительной функции и большей выраженностью симптомов клинически высокого риска развития психоза, в то время как изменение серого вещества в малой верхней височной извилине связано с таким показателем как нарушение семантической беглости (Iwashiro N. et al., 2012 [304]).

При проведении функциональной МРТ выявлены нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (Marin O. et al., 2012 [362]) и установлена его связь с дисрегуляцией подкорковой дофаминергической системы (Modinos G. et al., 2018 [385]). Предполагается, что нарушения обмена ГАМК отражает раннюю дисфункцию гиппокампа у пациентов с риском манифестации шизофрении и может служить предиктором манифестации психотического приступа (Меньщиков П.Е. с соавт., 2016 [89]; Provenzano F. et al., 2020 [418]).

По данным проведенных исследований у пациентов с высоким клиническим риском развития психоза выявляется дефицит в процессах обработки информации, в частности фильтрации нерелевантного сигнала, которая способствует структуризации и созданию приоритета значимости входящих стимулов, что определяет невозможность пациентов управлять нерелевантным сенсорными стимулами и приводит к «перегрузке» информацией (Лебедева И.С. с соавт., 2017 [76]; Javitt D. et al., 2015 [309]; Karkal R. et al., 2018 [315]). Предполагается, что дефицит сенсорного фильтра возникает в результате гипервозбудимости нейронов из-за аберрантных тормозных путей в корковых и подкорковых областях головного мозга (Karkal R. et al., 2018 [315]). У больных из группы высокого клинического риска развития психоза выявлялся феномен «sensory gating» (Owens E. et al., 2016 [406]), который представляет собой уменьшение амплитуды второго из двух вызванных потенциалов (ВП) в парадигме двойной стимуляции (два идентичных слуховых стимула S1 и S2,

выдающихся с определенным временным интервалом). При анализе электроэнцефалограммы больных из группы высокого клинического риска обнаруживаются нейрофизиологические маркеры, близкие к тем, которые развиваются при шизофрении, представленные различиями по величинам латентных периодов волны P300 и по соотношениям амплитуд волны N100, что отражает нарушение процессов, ассоциированных с обеспечением избирательного внимания, и может служить маркером не только риска манифестации, но также и наступления полноты ремиссии (Лебедева И.С. с соавт., 2017 [76]; Hamilton H. et al., 2020 [286]).

Установлено, что глазодвигательные нарушения при плавном прослеживании движущихся объектов, фиксации взора, свободном рассматривании также могут служить маркерами шизофренического процесса (Сухачевский И.С. с соавт., 2018 [137]; Silverstein S. et al., 2015 [456]; Thakkar K. et al., 2017 [475]). Особый интерес в этом отношении представляют саккады, т.е. быстрые движения глаз, обеспечивающие перемещения взора в направлении зрительных объектов и последующую фиксацию на них при участии процессов внимания, которые оценивают по направлению в отношении целевых объектов, скорости, латентности и точности (Скугаревская Т.О. с соавт., 2019 [127]; Morita K. et al., 2020 [389]). Недавно проведенное отечественными учеными исследование вызванных потенциалов (ВП) в саккадической парадигме «GO-NO GO» (Славуцкая М.В. с соавт., 2020 [129]) выявило ряд отличий в параметрах и топографии позитивных компонентов, которые позволяют предположить нарушение когнитивной регуляции на доманифестном этапе шизофрении, но в то же время свидетельствуют о некоторой сохранности когнитивных функций принятия решения и мониторинга результата у больных с риском манифестации шизофрении, что может обеспечиваться компенсаторными процессами дополнительной активации префронтальной коры.

В последние годы наблюдается все более широкое признание роли воспалительных процессов в развитии нервно-психических расстройств, в том числе шизофрении (Клюшник Т.П. с соавт., 2014 [48]; Сарманова З.В. с соавт.,

2016 [120]; Зозуля С.А. с соавт., 2020 [31]; Kirkpatrick B. et al., 2013 [323]; Upthegrove R. et al., 2014 [489]; Rodrigues-Amorim D. et al., 2017 [428]). Установлено, что одним из патогенетических звеньев первого психотического приступа, развивающегося в юношеском возрасте, является нейровоспаление, ассоциированное с развитием воспалительных реакций в кровяном русле (Зозуля С.А. с соавт., 2020 [33]; Miller B. et al, 2017 [380]; Trovão N. et al., 2019 [485]). Этот процесс сопровождается повышением в крови уровня различных гуморальных (плазменных) медиаторов воспаления, а также молекул, высвобождающихся из клеток в ходе развития воспалительной реакции (Korczynska M. et al., 2019 [330]; Maj C. et al., 2020 [355]). Патогенетический механизм воспаления при шизофрении связан со стресс-индуцированными гипоталамо-гипофизарными изменениями, приводящими к поражению микроглии и астроцитов (Calcia M. et al., 2016 [194]; Trepanier M. et al., 2016 [480]), а также активации кинуренинового пути и повышением продукции кинурениновой кислоты в спинномозговой жидкости (Erhardt S. et al., 2017 [236]), что в свою очередь приводит к антагонизму глутаматергической системы и нарушению регуляции дофаминергических нейронов. Такие изменения можно отнести к воспалительной активации (Bagasrawala I. et al., 2016 [172]). Помимо этого, в развитии воспалительных реакций одну из главных ролей играют нейтрофилы, активация которых и повышение энзиматической активности их протеолитических ферментов, в первую очередь, лейкоцитарной эластазы, является важнейшей составляющей воспалительных реакций и изменения проницаемости сосудов (в том числе, сосудов гематоэнцефалического барьера при заболеваниях мозга) (Зозуля С.А. с соавт., 2021 [32]). В качестве ингибитора деструктивного протеолитического потенциала лейкоцитарной эластазы выступает острофазный белок $\alpha 1$ -протеиновый ингибитор (Groutas W. et al., 2011 [280]). Показано, что соотношение протеаз и их ингибиторов – лейкоцитарно-ингибиторный индекс - в значительной мере определяет течение и исход воспалительной реакции (Парамонова Н.С. с соавт., 2017 [105]; Симонов А.Н. с соавт., 2020 [122]). Повышение уровня антител к нейроантигенам

рассматривается в качестве фактора, свидетельствующего о более тяжелом патологическом процессе в мозге, ассоциированном с деструктивными изменениями (Зозуля С.А. с соавт., 2021 [32]; Pollak T. et al., 2019 [415]). Также установлено, что сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8 и фактор некроза опухолей α повышаются на всех стадиях заболевания, в том числе и на ранних этапах (Perkins D. et al., 2015 [411]; Goldsmith D. et al., 2016 [271]). Предполагается, что этот феномен, возможно, имеет генетическую предрасположенность и связан с основным комплексом гистосовместимости/человеческим лейкоцитарным антигеном MHC/HLA и локусом комплемента C4 (Schizophrenia working group, 2014 [437]; Sekar A. et al., 2016 [448]).

Протективные факторы и возможности терапии больных с высоким клиническим риском развития психоза

В недавно проведенном метаанализе 128 исследований, включающих 17 967 пациентов, выявлено 26 предположительных протективных факторов, снижающих риск развития психоза, включая неосложненное течение беременности и родов, социально-демографические и семейные факторы, отсутствие сопутствующих злоупотреблений алкоголем и наркотическими препаратами, травм, высокий уровень преморбидного функционирования, а также небольшую степень выраженности аттенуированных позитивных, негативных и когнитивных симптомов (Oliver D. et al., 2020 [403]).

По данным ранее проведенных исследований было установлено, что благоприятная семейная среда приводит к смягчению симптомов заболевания или даже к полной ремиссии у усыновленных детей с расстройствами шизофренического спектра (Schlosser D. et al., 2010 [439]; O'Brien M. et al., 2014 [401]), что впоследствии привело к изучению этого аспекта в отношении возможности его использования как протективного фактора. Было установлено, что благоприятная атмосфера в доме (понятие, введенное на основании опроса преподавателей, приходивших к детям, находящимся на домашнем обучении (Kim-Cohen J. et al., 2006 [322]) и включающее такие факторы, как состояние дома

(чистота и порядок), наличие положительного подкрепления (демонстрация детского искусства) и субъективную оценку интервьюера, является ли дом «счастливым»), а также социальная поддержка со стороны соседей достоверно отрицательно коррелирует с риском развития психоза у детей с наследственной отягощенностью в возрасте 12 лет (Riches S. et al., 2019 [425]). При этом для старшей возрастной группы (18 лет) значимыми протективными факторами оказалась также социальная поддержка соседей и высокий уровень физической активности (Riches S. et al., 2019 [425]). Значимость семейных и внесемейных психосоциальных факторов в отношении высокой семейной интегрированности и адаптивного влияния формальной и неформальной групп подчеркивали и другие исследователи (Рассказова Е.И. с соавт., 2015 [112]; Thorup A. et al., 2018 [478]).

Также проводились работы по изучению влияния психосоциальной терапии на формирование защитных психологических механизмов индивидуума, повышение ресурсов психологического здоровья, психологическую адаптацию, развитие копинг-стратегий и улучшение преморбидной социализации с использованием адаптационно-компенсаторного потенциала и мотивационных стремлений (Маричева М.А., 2014 [86]; Рассказова Е.И. с соавт., 2015 [112]; Кудряшова В.Ю. с соавт., 2017 [72]; Jauhar S. et al., 2014 [308]; Peters E. et al., 2015 [412]; Lincoln T. et al., 2019 [348]).

Текущие международные руководства The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [476] and The European Psychiatric Association (EPA) [442] рекомендуют начинать лечение больных с клинически высоким риском с когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) по различным протоколам. Высокая клиническая эффективность КПТ была доказана в отношении редукции аттенуированных позитивных симптомов (Turner D. et al., 2020 [488]), а также улучшения функционирования (Avasthi A. et al., 2020 [170]). Приводим здесь краткое описание актуальных в настоящее время протоколов КПТ, применяемых в общемировой практике для снижения риска развития психоза (Davies C. et al., 2018 [220]).

Когнитивно-поведенческая терапия по протоколу Френча и Моррисона (КПТ-Ф) (French P., 2004 [247]) основана на проблемно-ориентированном вмешательстве с выбором стратегий лечения с учетом основной проблемы, с которой обращается пациент, и включает создание взаимодействия, совместное целеполагание и формулирование целей, нормализацию болезненных переживаний, формирование критической оценки основных убеждений и различных типов поведения.

Когнитивно-поведенческая терапия, протокол ван дер Гаага (КПТ-В), разработанный в 2012 году (van der Gaag M. et al., 2013 [492]) первоначально был основан на протоколе Франца и Моррисона, а затем расширен за счет добавления двух новых компонентов, направленных на когнитивные расстройства. Первый дополнительный компонент – это разъяснение механизмов патогенеза аттенуированных позитивных симптомов с целью нормализации переживаний и уменьшения связанного с ними дистресса. Второй компонент включает в себя ряд упражнений и паттернов поведения для нормализации болезненной симптоматики посредством изучения первоначальных убеждений и формирования альтернативных объяснений. Дальнейшие цели КПТ-В включают поддержку посещаемости школ и занятости, улучшение отношений с друзьями и родственниками и, если это применимо, сокращение потребления каннабиса.

Интегрированные психологические вмешательства по протоколу Бехдольфа (Bechdolf A. et al., 2007 [174]) представляют собой многокомпонентный комплекс психотерапии с сочетанием индивидуального и группового обучения социальным навыкам, которое фокусируется на планировании и мониторинге досуга, решении проблем и совладании со сложными ситуациями, а также разработке стратегий "поддержания хорошего самочувствия", с последующей когнитивной реабилитацией для коррекции дефицита мышления и восприятия и сеансами семейного психообразования, имеющих целью уменьшение межличностного конфликта и связанного с ним стресса.

Семейно-ориентированная терапия по протоколу Микловица (Miklowitz D. et al., 2014 [378]) первоначально была разработана для пациентов с биполярным

аффективным расстройством или с риском его развития, а в дальнейшем адаптирована для лиц с высоким клиническим риском развития шизофрении. Терапия состоит из трех стадий, первая из которых включает психообразование и разработку плана профилактики отношений между пациентом и семьей, что помогает осознать имеющиеся стрессовые факторы и вторично приводит к ослаблению позитивных и негативных симптомов. На второй стадии внимание пациента фокусируется на усилении конструктивного общения с семьей, а на третьей проводится работа по совершенствованию навыков решения проблем.

Мероприятия, основанные на потребностях, разработаны с учетом определенных проблем целевой юношеской когорты больных с риском развития психоза, которые обращаются за помощью (Мазаева Н.А. с соавт., 2019 [85]; Falkenberg I. et al., 2015 [239]), и состоят из следующих компонентов: поддерживающая психотерапия для коррекции проблем в межличностных отношениях и трудовом функционировании, психосоциальная помощь, связанная с образованием, жильем и занятостью, семейное психообразование и общие рекомендации, а также психофармакотерапия.

По существующим рекомендациям NICE [476] и EPA [442] проведение психофармакотерапии на этапе риска развития психоза возможно при неэффективности психотерапевтических методик и/или нарастании симптомов клинического риска, в первую очередь АПС. Однако в последние годы по результатам биологических исследований появляется все больше доказательств нейропротективных свойств психофармакотерапии, что создает почву для более широкого назначения лекарственных средств у этой группы пациентов (Brummit K. et al., 2014 [192]).

Было установлено, что назначение антидепрессантов больным из группы клинического риска развития психоза оказывает нейропротективное действие, подтвержденное данными ф-МРТ, так на фоне лечения отмечается увеличение поверхности левой нижней височной извилины, прецентральной извилины, правой постцентральной извилины и левой парацентральной доли (Wykowsky O. et al., 2019 [193]), что клинически выражается в улучшении нейрокогнитивных

функций, а также в ослаблении АПС (Hatton S. et al., 2013 [290]). При этом нейропротективное действие имеют антидепрессанты различных фармакологических классов: СИОЗС (эсциталопрам, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), СИОЗСиН (венлафаксин), НССА (миртазапин), АИОЗС (тразодон), СИОЗНиД (бупропион). Средняя доза антидепрессантов, применяемая для достижения такого эффекта, была невелика и составляла 28,14 мг в пересчете на флуоксетиновый эквивалент (Hayasaka Y. et al., 2015 [292]; Furukawa T. et al., 2019 [249]). Предполагается, что на морфофункциональные связи головного мозга также может оказывать влияние доза и продолжительность лечения антидепрессантами (Wykowsky O. et al., 2019 [193]), что является предметом дальнейших исследований. Также имеются данные, что раннее назначение антидепрессантов коррелирует с улучшением клинических исходов у больных из группы клинически высокого риска развития психоза (Davies C. et al., 2018 [220]).

Исследования механизмов патогенеза эндогенного процесса свидетельствуют о наличии оксидативного стресса и связанного с ним нарушения липидного состава мембран клеток (Davis J. et al., 2014 [221]), что открывает перспективы в применении длинноцепочечных Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот не только в отношении редукции симптомов клинического риска, но также и других психопатологических расстройств, особенно у лиц юношеского возраста (Berger M. et al., 2019 [177]).

Перспективным также считается применение противовоспалительных препаратов, которые также оказывают нейропротективное действие, таких как ингибиторы ЦОГ (аспирин, целекоксиб), ингибиторы ферментов цитохрома P450 (тетрациклиновый антибиотик миноциклин), ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статины) (Hong J. et al., 2020 [298]).

В настоящее время нет единого мнения в отношении эффективности и безопасности клинического применения антипсихотических препаратов у лиц с высоким риском развития психоза (Wu G. et al., 2019 [513]). Исследователями подчеркивается, что основанием для назначения антипсихотиков служат не столько симптомы высокого риска развития психоза (АПС и КИПС), сколько

сопутствующий нейрокогнитивный дефицит, особенно в области памяти и внимания, связанный с дофаминовой системой, в частности в префронтальной коре (Goulding S. et al., 2013 [275]), а также с высокой частотой негативных симптомов, развивающихся, по современным данным, в результате дофаминергических нарушений в лобной доле и мезолимбических структурах (Correll C. et al., 2020 [216]), и, возможно, в стриатуме (McCutcheon R. et al., 2019 [367]). Благодаря своей локализации в мезолимбических областях мозга, которые контролируют такие функции, как вознаграждение, эмоции и мотивацию, дофаминовые D-3 рецепторы играют определенную роль в формировании негативных симптомов, а также настроения и когнитивных функций (Correll C. et al., 2020 [216]). Эта гипотеза была подтверждена результатами исследований на животных моделях, которые показали, что антагонизм и частичный агонизм дофаминовых D-3 рецепторов опосредуют улучшение социального взаимодействия, новое распознавание объектов, а также обладают антиангедоническим и прокогнитивным эффектами (Duric V. et al., 2017 [230]). В этой связи назначение антипсихотиков второго и третьего поколений (оланзапин, рисперидон, зипразидон, арипипразол, карипразин) не только снижает риск развития психоза, редуцируя АПС и КИПС и положительно влияют на первичные негативные симптомы, но также повышают уровень социального функционирования (Мосолов С.Н. с соавт., 2020 [93]; van der Gaag M. et al., 2013 [492]).

Представленный литературный обзор дает представление о существующих в настоящее время противоречиях в подходах к установлению критериев высокого риска развития психоза, неоднозначной их клинической валидности, трудностях верификации и отсутствии унифицированной тактики ведения больных из группы риска. В то же время клиническая значимость результатов представленных работ несомненна и обосновывает актуальность комплексного, мультифакторного исследования психопатологической структуры и динамики развития ослабленных симптомов шизофрении на ранних этапах заболевания, особенностей их сочетания с психопатологическими симптомами иных регистров, а также анализ

результата их лечения, что поможет выявить специфичные симптомокомплексы, позволяющие предположить и уточнить диагноз до появления развернутой клинической картины, в то время как своевременно назначенная психофармакотерапия способна приостановить активность болезненного процесса и способствовать улучшению социально-трудовых характеристик больных на отдаленных этапах.

Глава 2

Характеристика материала и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – проф., д.м.н. Т.П.Клюшник) в отделе юношеской психиатрии (до 2018 года - группа психических расстройств юношеского возраста отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний) (руководитель – проф., д.м.н. В.Г.Каледа) с января 2011 по март 2020 гг. Исследование соответствовало Хельсинской декларации 1975 г и ее пересмотренному варианту 2000 г и было одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 281 от 05.05.2016). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В процессе работы всего было обследовано 219 пациентов мужского пола, что обуславливалось необходимостью исключения влияния гендерного фактора на результаты клинических, клинико-катамнестических и биологических исследований, юношеского возраста (16-25 лет)², впервые госпитализированных в клинику по поводу депрессивного состояния с аттенуированными симптомами шизофрении (АСШ). Исследование носило сплошной характер, распределение числа набранных пациентов по годам указано в таблице 2.1.

² Указанные границы юношеского возраста основаны на общих для подростково-юношеского возраста критериях ВОЗ к моменту начала исследования в 2011 как периода с 10 до 24 лет с установлением нижней границы в 16 лет в соответствии Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 г N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», как возраста получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство или на отказ от него, а верхняя граница в последующем была увеличена до 25 лет в связи с критериями наступления биологической и психологической зрелости (Committee on Improving the Health, Safety, and Well-Being of Young Adults, 2015 [212])

При анализе доли больных с депрессиями с АСШ среди всех поступивших на лечение пациентов юношеского возраста с первыми депрессивными состояниями было установлено, что она составляет в среднем 49,7%. Полученные значения нельзя рассматривать как показатели распространенности юношеских депрессий с АСШ в общей популяции. Они лишь отражают представленность данных депрессий у больных юношеского возраста, госпитализированных в психиатрическую клинику по поводу первого депрессивного состояния.

Таблица 2.1. Распределение количества больных депрессиями с АСШ по годам исследования и их доля от общего числа больных, госпитализированных с первыми юношескими депрессиями

Год исследования	Всего поступивших больных с юношескими депрессиями (n)	Число больных с депрессиями без АСШ (n)	Число больных с депрессиями с АСШ (n)	Процентное соотношение больных с депрессиями с АСШ к общему числу поступивших больных с юношескими депрессиями (%)
2011	37	11	26	70,3%
2012	39	17	22	56,4%
2013	38	17	21	55,3%
2014	37	10	27	73,0%
2015	38	17	21	55,3%
2016	42	15	27	64,3%
2017	47	29	18	38,3%
2018	73	53	20	27,4%
2019	68	43	25	36,8%
2020	22	10	12	54,5%
Всего	441	222	219	49,7%

Для верификации клинических, клинико-катамнестических данных и результатов биологических исследований была подобрана группа сравнения, состоящая из больных юношескими депрессиями без АСШ (52 больных), методом выборочного исследования с 2011 по 2020 гг. Расчет выборки контрольной группы проводился с помощью формулы³ для расчета достаточного объема выборки с заданным доверительным уровнем 90% и ошибкой выборки 10%. Для

³ Расчет размера выборки проводился по формуле:

$$SS = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{c^2}$$

где:

Z = Z фактор, p = процент интересующих респондентов или ответов, в десятичной форме, c = доверительный интервал, в десятичной форме

объема генеральной совокупности в 222 больных (количество больных с юношескими депрессиями без АСШ, поступивших в клинику ФГБНУ НЦПЗ с 2011 по 2020 гг.) репрезентативная выборка для группы контроля составила 52 пациента.

Критериями включения являлись: юношеский возраст (16-25 лет), первый депрессивный эпизод, общей продолжительностью не более 5 лет⁴ с уровнем преморбидного функционирования, соответствующим юношескому возрасту, на основании социально-учебных характеристик больных (см. Таблицу 2.3., стр. 63).

Основным критерием включения в основную группу больных юношескими депрессиями с АСШ (n=219) было наличие в структуре депрессивного состояния ослабленных феноменов шизофрении, которые по современным представлениям (Patel K. et al. 2014 [409]; Newton R. et al., 2018 [395]) хоть и не являются облигатными, но встречаются у подавляющего большинства пациентов с уже установленным диагнозом шизофрении, и включают психопатологические феномены из спектра позитивных, негативных и когнитивных симптомов с явлениями дезорганизацией речи и поведения. Критерии выделения АСШ при юношеских депрессиях были разработаны на основе представленных в DSM-5 формулировок аттенуированного психотического синдрома и несколько видоизменены в соответствии с особенностями клинического материала настоящего исследования. Степень выраженности АСШ должна была быть, 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 и определялась как ослабленная или аттенуированная⁵. АСШ в силу своей нестойкости, рудиментарности, abortивности и сохранения полной критики к состоянию ни в одном случае не служили предметом жалоб пациентов, напротив, для их выявления требовались

⁴ Длительность текущего состояния определялась сроками не более 5 лет в соответствие с концепцией «критического» периода заболевания (Malla A. et al., 2017 [356]), представляющего наибольшую важность для ранней интервенции

⁵ В настоящей работе применяется заимствованный из английского языка термин «аттенуированный» (attenuated – ослабленный) с целью стандартизации с общемировыми исследованиями, проводящимися по данной тематике

дополнительные расспросы. Развитие АСШ было сопряжено с формированием депрессивной симптоматики, по поводу которой пациенты обращались за медицинской помощью.

К критериям невключения относились: наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию с конгруэнтным (F32.33) и неконгруэнтным (F32.34) аффекту бредом, очерченный дефицитарный синдром, сопутствующая психическая патология, клинически значимые хронические соматические и неврологические заболевания, инфекционные заболевания⁶.

Для больных группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ (n=52) применялись те же критерии включения и невключения, кроме наличия феноменов шизофрении в структуре депрессивного эпизода, которые для этих больных являлись критерием невключения.

2.1. Характеристика материала исследования

Средний возраст больных юношескими депрессиями с АСШ на момент включения в исследование составил $19,6 \pm 2,4$ лет (см. Таблицу 2.2.).

Таблица 2.2. Возрастные характеристики больных на момент госпитализации, средняя продолжительность депрессии до момента госпитализации и ее общая продолжительность у больных с юношескими депрессиями с АСШ и в группе контроля

Показатели	Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=52)
Средний возраст больных на момент включения в исследование (мес.)	$19,6 \pm 2,4$	$19,8 \pm 2,7$
Средняя продолжительность депрессии до момента первой госпитализации (мес.)	$17,3 \pm 13,4$	$5,8 \pm 5,3$
Средняя общая продолжительность депрессии (мес.)	$19,0 \pm 15,7$	$7,0 \pm 6,3$

Пациенты с юношескими депрессиями с АСШ не отличались по возрасту от больных из группы сравнения с депрессиями без АСШ. При анализе средней продолжительности депрессии установлены статистически значимые отличия с большей продолжительностью депрессивного состояния у больных с

⁶ Критерий невключения для иммунологических исследований

юношескими депрессиями с АСШ ($p=0,00003$), также и средняя общая продолжительность депрессии у них была достоверно больше ($p=0,0001$).

Распределение больных по возрасту на момент включения в исследование представлено на рисунке 2.1. Большая часть пациентов (71,2%; 156 больных) к моменту госпитализации находилась в возрастном диапазоне 16-20 лет.

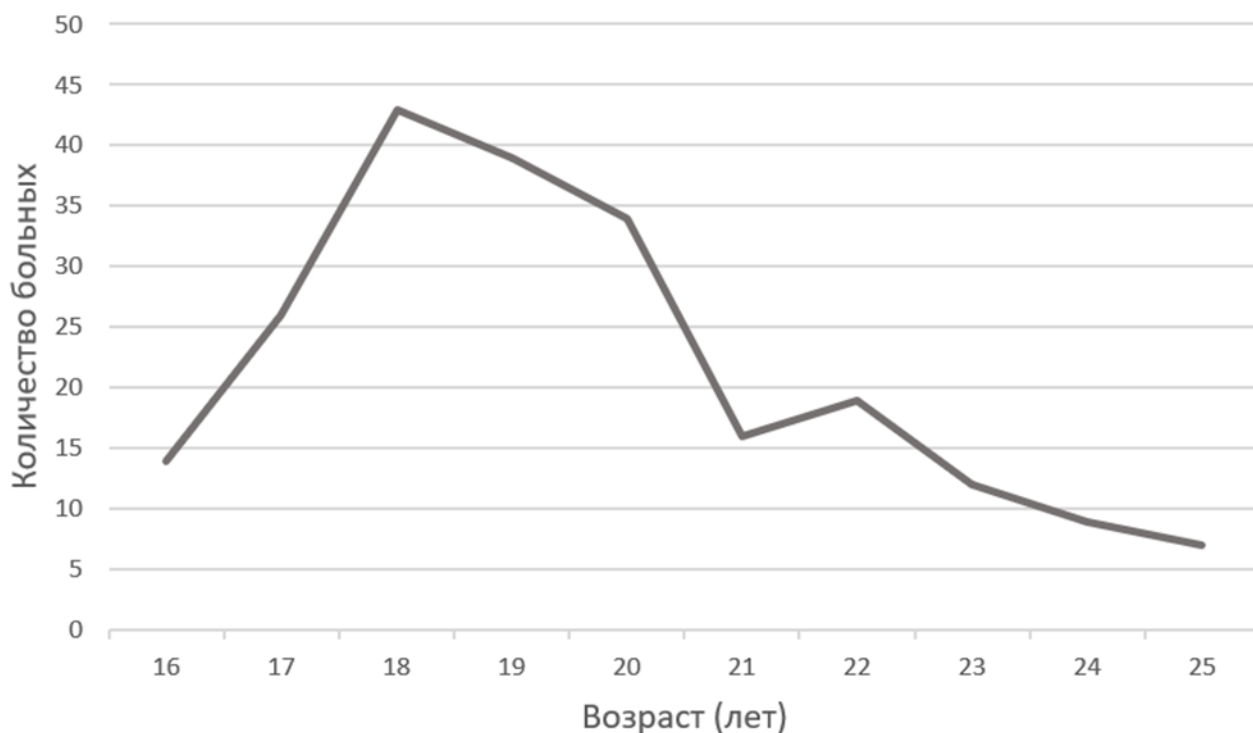


Рисунок 2.1. Распределение больных по возрасту на момент включения в исследование

В силу юношеского возраста больных при описании демографических характеристик не учитывался показатель семейного положения на момент включения в исследование, т.к. 18,3% (40 больных) составляли несовершеннолетние лица до 18 лет. Подавляющее большинство пациентов составляли жители городов (87,2%, $n=191$) по причине особенностей направления на госпитализацию в клинику ФГБНУ НЦПЗ.

При анализе социально-демографических характеристик больных не было выявлено достоверных отличий между больными юношескими депрессиями с АСШ и больными из группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ по уровню образования и учебно-трудовому статусу на момент включения в исследование ($p>0,05$) (см. Таблицу 2.3.).

Таблица 2.3. Социально-учебные характеристики больных с юношескими депрессиями с АСШ и из группы сравнения на момент госпитализации

Больные с юношескими депрессиями	Уровень образования				Учебно-трудовой статус			
	Высшее	Неполное высшее	Среднее специальное	Среднее / Неполное среднее	Работают	Учащиеся колледжа/Школьники	Студенты ВУЗов	Не работают/ Не учатся
Больные с юношескими депрессиями с АСШ (основная группа) (n=219)	5,9% (n=13)	41,1% (n=90)	17,8% (n=39)	35,2% (n=77)	5,9% (n=13)	22,4% (n=49)	38,4% (n=84)	33,3% (n=73)
Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=52)	7,7% (n=4)	46,1% (n=24)	15,4% (n=8)	30,8% (n=16)	7,7% (n=4)	28,8% (n=15)	38,5% (n=20)	25,0% (n=13)

При нозологической оценке⁷ депрессивного состояния всем больным устанавливался диагноз «Депрессивный эпизод» (F32) в силу доминирования в психическом состоянии депрессивного аффекта и слабой подпороговой выраженности симптомов шизофрении, не позволяющих расценить психическое расстройство в рамках других рубрик МКБ-10 (см. Таблицу 2.4.). Для диагностики депрессивного состояния в первую очередь применялись критерии оценки степени тяжести депрессии по МКБ-10, в соответствие с которыми были диагностированы депрессивные эпизоды умеренной степени тяжести (22,8%, n=50) и тяжелые депрессивные эпизоды (9,6%, n=21).

Имелись особенности нозологической квалификации депрессивных состояний в связи с наличием в их структуре АСШ. Так, более чем у половины больных (59,4%, n=130) выявлялись аттенуированные по степени выраженности или продолжительности позитивные симптомы, которые, однако, не могли быть расценены как истинно психотические и не позволяли отнести депрессивное состояние к рубрикам «Тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами» F32.33 с конгруэнтным аффекту бредом и F32.34 с неконгруэнтным

⁷ Подробно нозологическая оценка юношеских депрессий с АСШ на момент поступления в стационар приводится в Главе 4

аффекту бредом. При этом наличие аттенуированных позитивных симптомов приводило к необходимости расценивать депрессивное состояние в рубрике F32.2, таким образом, для их диагностической оценки применялся неуточненный критерий «с другими психотическими симптомами» F32.38.

Также у некоторых больных (8,2%, n=18) наряду с депрессивным симптомокомплексом значительное место занимали выраженные когнитивные симптомы, которые существенно влияли на общее клиническое впечатление тяжести депрессии, что не позволяло пренебречь этим параметром и проводить нозологическую оценку исключительно по степени представленности депрессивного аффекта и привело к необходимости применения иной диагностической рубрики для таких состояний в рамках «Других депрессивных эпизодов» F32.8, как не полностью соответствующие критериям F32.0-F32.3, но не вызывающие сомнений в депрессивной природе состояния.

Нозологическая оценка больных из группы контроля с юношескими депрессиями без АСШ проводилась с применением формализованных критериев оценки по степени тяжести депрессии и соответствовала рубрикам умеренного (F32.1) и тяжелого (F32.2) депрессивного эпизода (см. Таблицу 2.4.).

Таблица 2.4. Нозологическая оценка депрессивного состояния при включении в исследование у больных с юношескими депрессиями с АСШ и в группе сравнения

Нозологические рубрики МКБ-10	Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=52)
F32.1 Умеренный депрессивный эпизод	22,8% (n=50)	65,4% (n=34)
F32.2 Тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов	9,6% (n=21)	34,6% (n=18)
F32.38 Тяжелый депрессивный эпизод с другими психотическими симптомами	59,4% (n=130)	0,0% (n=0)
F32.8 Другой депрессивный эпизод	8,2% (n=18)	0,0% (n=0)

Распределение больных по преморбидному складу⁸ представлено на Рисунок 2.2. В целом при сравнении преморбидных черт личности у больных юношескими депрессиями с АСШ и без АСШ не было установлено достоверных различий в частоте встречаемости тех или иных личностных складов, однако среди больных юношескими депрессиями с АСШ значительно чаще выявлялись

⁸ Подробно преморбидные особенности больных описаны в Главе 4

шизоидные характеры с аутистическими чертами и достоверно реже гипертимы ($\chi^2=11,94$; $p=0,001$). При этом гармоничные личности и личности с акцентуациями тех или иных черт среди больных юношескими депрессиями с АСШ и без АСШ составили, соответственно, 67,1% (n=147) и 55,8% (n=29), а личности со степенью выраженности личностного расстройства – 21,9% (n=48) и 30,7% (n=16), соответственно.

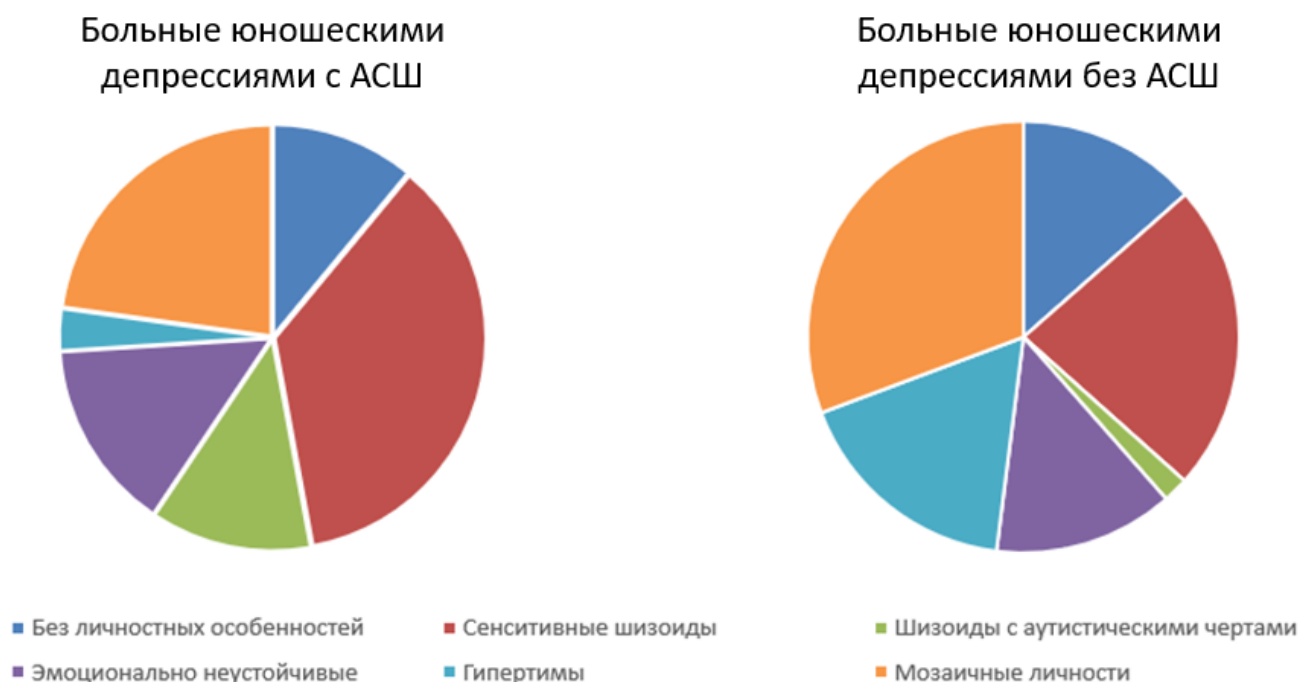


Рисунок 2.2. Распределение больных юношескими депрессиями с АСШ (основная группа) и без АСШ (группа сравнения) по преморбидным чертам личности

Из вошедших в исследование 219 больных юношескими депрессиями с АСШ 124 больных (56,6%) были прослежены катamnестически. Из группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ (52 больных) клинико-катamnестически обследованы 27 пациентов (51,9%).

Для всех пациентов длительность катamnеза составила не менее 5 лет. Средний срок катamnеза для больных основной группы составил $7,1 \pm 1,6$ лет, средний возраст на момент катamnеза – $27,1 \pm 1,4$ лет. Средний срок

катамнестического наблюдения для больных группы сравнения составил и $6,1 \pm 0,9$ лет, средний возраст больных на момент катамнеза - $28,4 \pm 2,8$ лет.

Выбор продолжительности катамнестического периода определялся современными представлениями о т.н. «критическом периоде», который включает первые 2-5 лет с момента начала эндогенного процесса и является наиболее важным в отношении дальнейшей динамики и исходов заболевания (Marin O. et al., 2016 [361]). Предполагалось, что за это время, с одной стороны, произойдет формирование болезненного процесса и станет возможной его нозологическая верификация, а с другой, пациенты подойдут к завершению юношеского периода, что приведет к нивелировке патопластического влияния возрастного фактора.

При анализе социально-демографических показателей больных с юношескими депрессиями с АСШ были исключены 4 пациента, совершивших суицид, по причине отсутствия необходимых сведений (см. Таблицу 2.5.).

Таблица 2.5. Социально-учебные характеристики больных юношескими депрессиями с АСШ и из группы сравнения на момент катамнеза

	Уровень образования				Учебно-трудовой статус			
	Высшее	Неполное высшее	Среднее специальное	Среднее / Неполное среднее	Работают высококвалифицированный труд	Работают низкоквалифицированный труд / Частичная занятость	Студенты ВУЗов	Не работают/ Не учатся
Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=120)	21,7 (n=26)	32,5% (n=39)	34,1% (n=41)	11,7% (n=14)	20,0% (n=24)	31,7% (n=38)	9,2% (n=11)	39,1% (n=47)
Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=27)	48,2% (n=13)	33,3% (n=9)	18,5% (n=5)	0,0% (n=0)	33,3% (n=9)	40,8% (n=11)	18,5% (n=5)	7,4% (n=2)

При анализе полученных данных были выявлены различия по числу больных, получивших высшее образование, с большим их количеством в группе сравнения с юношескими депрессиями без АСШ ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$), что отражает

их более высокий уровень функционирования (см. Главу 4). Также было проанализировано семейное положение больных на момент катamnестического обследования (см. Таблицу 2.6.).

Выявлено, что в группе сравнения большее количество пациентов на момент катamnеза состояли в браке ($\chi^2=21,1$; $p=0,000$), чем в основной группе больных юношескими депрессиями с АСШ.

Таблица 2.6. Семейное положение больных юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения на момент катamnестического обследования

Больные юношескими депрессиями	В браке / гражданском браке	Постоянные отношения	Непостоянные отношения	Нет отношений
Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=120)	10,8% (n=13)	19,2% (n=23)	31,7% (n=38)	38,3% (n=46)
Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=27)	48,2% (n=13)	25,9% (n=7)	11,1% (n=3)	14,8% (n=4)

Нозологическая оценка больных на момент катamnестического обследования представлена в таблице 2.7. Подробный анализ полученных результатов приводится в Главе 4.

Таблица 2.7. Нозологическая оценка больных юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения на момент катamnестического обследования

Нозологические рубрики МКБ-10	Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=120 ⁹)	Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=27)
F31 Биполярное аффективное расстройство	8,3% (n=10)	22,2% (n=6)
F33 Рекуррентное депрессивное расстройство	25,0% (n=30)	74,1% (n=20)
F21.3 Неврозоподобная шизофрения	17,5% (n=21)	0,0% (n=0)
F21.4 Психопатоподобная шизофрения	7,5% (n=9)	0,0% (n=0)
F21.5 Бедная симптомами шизофрения	8,3% (n=10)	0,0% (n=0)
F21.8 Шизотипическое расстройство	15,0% (n=18)	0,0% (n=0)
F20.00 Шизофрения параноидная непрерывный тип	3,4% (n=4)	0,0% (n=0)
F20.01 Шизофрения параноидная приступообразное течение	15,0% (n=18)	3,7% (n=1)

2.2. Методы исследования

В настоящей работе применялись следующие методы исследования:

- 1) Клинико-психопатологический;

⁹ 4 пациента, вошедшие в катamnестическую группу совершили суицид, что не позволило уточнить нозологическую квалификацию состояния по причине недостаточности клинических данных

- 2) Клинико-катамнестический;
- 3) Психометрический;
- 4) Молекулярно-генетический;
- 5) Иммунологический;
- 6) Нейровизуализационный;
- 7) Нейрофизиологический;
- 8) Нейропсихологический;
- 9) Патопсихологический;
- 10) Статистический

Клинико-психопатологический метод традиционно включал сбор субъективных анамнестических сведений при целенаправленной беседе с пациентами и объективных сведений со стороны близких родственников (чаще матери больного), по данным медицинской документации, школьных характеристик, информации со страниц социальных сетей пациента в Интернете, аудио- и видеоматериалов, иллюстрирующих клинические особенности состояния больного, и других документов. Собирались данные о наличии наследственной отягощенности, перинатальных вредностей и психопатологической симптоматики возрастных кризов, об особенностях психофизиологического развития, перенесенных заболеваниях, личностных аномалиях, преморбидном функционировании, семейной ситуации, особенностях психического состояния. Также проводилось динамическое наблюдение за психическим состоянием больных во время стационарного лечения с последующим комплексным анализом полученных сведений. Метод применялся для выделения психопатологических особенностей юношеских депрессий с АСШ с последующей разработкой клинической типологии.

Клинико-катамнестический метод включал сочетание проспективного динамического наблюдения за психическим состоянием пациентов с оценкой симптоматической и функциональной ремиссии, учебно-трудовой и социальной адаптации, установлением терапевтического альянса для повышения степени комплаентности больного с анализом эффективности проводимой

психофармакотерапии, особенностей реагирования на нее больного, выявлением нежелательных явлений и своевременной их коррекцией, а также ретроспективное исследование на основании субъективных сведений самого больного об особенностях состояния за катамнестический период, объективных сведений его родственников и данных медицинской документации. Метод применялся для установления особенностей течения юношеских депрессий с АСШ, патогенетических и патокинетических механизмов их дальнейшей динамики, анализа взаимосвязей между аффективной симптоматикой и аттенуированными симптомами шизофрении и степенью их выраженности. Проводилось наблюдение за больными из группы сравнения для установления основных параметров дальнейшего течения юношеских депрессий без АСШ. По мере динамического наблюдения за больными и повышения степени их комплаентности уточнялись анамнестические данные, дополнялись сведения об особенностях первого депрессивного состояния, верифицировалась нозологическая оценка по МКБ-10 и в соответствии принятыми в отечественной психиатрии критериями психических болезней. Фиксировались случаи завершённого суицида, а также манифестации психотического приступа с оценкой особенностей развития психотических симптомов.

Психометрический метод применялся для обработки эмпирических данных и позволял представить выявленные психопатологические феномены в числовой форме для их последующей количественной оценки.

В рамках настоящего исследования применялись следующие психометрические шкалы: HDRS (Hamilton Depression Rating Scale), SOPS (Scale of Prodromal Symptoms), SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms), PAS (Premorbid Adjustment Scale), PSP (Personal and Social Performance scale), Шкала медикаментозного комплаенса и условная шкала общего клинического впечатления выраженности невротоподобной и психопатоподобной симптоматики.

Шкала оценки депрессивных симптомов (HDRS – Hamilton Depression Rating Scale) (Hamilton M., 1960 [288]), являющаяся «золотым стандартом» в

психиатрии с момента ее создания и широко используемая в клинических исследованиях и в настоящее время (Worboys M. et al., 2013 [511]), применялась для сравнения степени выраженности депрессии, а также для оценки редукции депрессивных симптомов на фоне проведения лечения, где критерию «отсутствие депрессии» соответствовала сумма баллов по шкале от 0 до 7, а критерию «легкого депрессивного эпизода» - от 7 до 16 баллов (Guelfi G. et al., 1993 [282]).

Шкала оценки продромальных симптомов (SOPS – Scale of Prodromal Symptoms), является частью структурированного интервью для оценки продромальных симптомов (SIPS – The Structured Interview for Prodromal Syndromes) (Miller T. et al., 1999 [382], 2002 [381]; McGlashan T. et al., 2001 [368]) и рекомендована для широкого применения в клинической психиатрии (Woods S. et al., 2019 [509]; Kotov R. et al., 2020 [331]). Подшкала оценки позитивных симптомов использовалась для оценки степени выраженности АПС, подшкала оценки негативных симптомов дополняла шкалу SANS для оценки негативных симптомов, подшкала оценки симптомов дезорганизации применялась для количественного анализа симптомов дезорганизации речи и поведения, а подшкала общих симптомов применялась для дополнительной оценки общего клинического впечатления тяжести депрессивного состояния.

Шкала оценки негативных симптомов (SANS – Scale for Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen N., 1989 [163]), несмотря на ряд установленных в последнее время недостатков (Ассанович М.В., 2017 [7]; Marder S. et al., 2017 [360]), все еще является ведущим инструментом в психиатрии (Correll C. et al., 2020 [216]), применялась совместно с подшкалой оценки негативных симптомов шкалы SOPS. Для более точной верификации негативных симптомов и для проведения их типологической дифференциации применялся дополнительный анализ по подшкалам SANS, включающим «Аффективное уплощение», «Алогию», «Абулию-Апатию», «Ангедонию-Асоциальность», «Нарушение внимания». И хотя последняя подшкала, по современным представлениям, не относится к негативным симптомам (Correll C. et al., 2020 [216], в настоящем

исследовании она применялась для дополнительной оценки степени тяжести депрессии, а также, косвенно, для оценки симптомов дезорганизации речи.

Для установления динамики депрессивного состояния оценка психопатологических симптомов по шкалам HDRS, SOPS и SANS проводилась дважды: при поступлении в стационар на высоте клинической картины депрессии и при выписке на этапе становления ремиссии при значительном послаблении или отсутствии депрессивного аффекта.

Шкала оценки преморбидного функционирования (PAS – Premorbid Adjustment Scale) (Mastrigt Y. et al. 2002 [363]) применялась для установления уровня функционирования и его динамики в течение жизни пациента к моменту развития депрессивного состояния на основании оценки социально-учебной адаптации по отдельным возрастным периодам: детский (до 11 лет), ранний подростковый (12-15 лет) и поздний подростковый¹⁰ (16-18 лет), а также по параметру «Общие характеристики» для определения качества жизни больного по основным ее сферам: дом, семья, друзья, работа, спорт, искусство, хобби, социальная активность. Оценка по шкале проводилась ретроспективно однократно при поступлении больного в стационар на основании объективных и субъективных анамнестических сведений.

Шкала оценки социального функционирования (PSP – Personal and Social Performance Scale), разработанная на основании компонента социального функционирования шкалы оценки социального и профессионального функционирования (SOFAS – Social and Occupational Functioning Assessment Scale) (Morosini P. et al., 2000 [390]), включала такие параметры, как социально полезная деятельность, самообслуживание, межличностные отношения, наличие и степень выраженности агрессивного поведения. Шкала применялась совместно с клинико-психопатологическим и клинико-катамнестическим методами для комплексной оценки ремиссии.

На момент катамнестического обследования у больных установлены следующие уровни ремиссии: с полной симптоматической и функциональной

¹⁰ Применялось для пациентов более старшего возраста (с 19 лет)

ремиссией (PSP 100-81 балл), с неполной симптоматической и полной функциональной ремиссией (PSP 80-61 балл), с неполной симптоматической, неполной функциональной ремиссией (PSP 60-41 балл), с отсутствием ремиссии (PSP менее 40 баллов).

Шкалы медикаментозного комплаенса (Лутова Н.Б., 2007 [81]), включающая параметры отношения к медикации, факторы, связанные с пациентом, с близким окружением и с лечащим врачом, позволяла оценить степень приверженности больного терапии, установить причины преждевременного отказа от продолжения лечения и проанализировать их и применялась на этапе динамического наблюдения за пациентами после их выписки из стационара.

Условная шкала общего клинического впечатления выраженности неврозоподобной и психопатоподобной симптоматики была основана на принципах Шкалы общего клинического впечатления, разработанной M.Spearing [463], и позволяла провести количественную оценку степени выраженности сопутствующей неврозоподобной и психопатоподобной симптоматики в структуре возрастных кризов и текущего депрессивного эпизода. 0 баллов соответствовало отсутствию неврозоподобной и психопатоподобной симптоматики, 1 балл – легкой их степени, 2 балла – умеренной степени, 3 балла – выраженной степени. Данные о степени выраженности были получены при сборе анамнестических сведений со слов пациента, его родственников, а также при комплексной оценке психического состояния больного при его поступлении в стационар и в динамике.

Применение следующих параклинических методов определялось необходимостью решения задачи по поиску биологических маркеров юношеских депрессий с АСШ. Следует отметить, что в силу технических условий проведения исследований имело место ограничение времени набора пациентов. Таким образом, определение размера выборок больных юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения для параклинических исследований производилось по временному фактору, т.е. применялся принцип серийных выборок, где серию

составляли пациенты, госпитализированные в клинику ФГБНУ НЦПЗ за указанный временной интервал, соответствующий периоду проведения параклинического исследования, что определяло существенное различие в количестве больных, включенных в каждое из них.

Молекулярно-генетический метод¹¹ осуществлялся для установления генетических различий между основной группой больных с АСШ в структуре депрессии (n=116) и группой сравнения с юношескими депрессиями без АСШ (n=21). Набор больных проводился с 2014 по 2019 гг. Обследование проводилось однократно при поступлении в стационар. Генотипирование осуществлялось с использованием полимеразной цепной реакции методом плавления с высоким разрешением (High Resolution Melt) на приборе QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR System и включало в себя амплификацию интересующего региона в присутствии флуоресцентного красителя, встраивающегося в двухцепочечную ДНК. Для проведения генотипирования были подобраны олигонуклеотидные праймеры, с учётом оптимальной длины продукта 70-150bp, размером олигонуклеотида 15-20bp, Tm 63-67°C и разницей Tm прямого и обратного праймера не более 1°C, при помощи сервисов Primer3Plus и Blast.

Иммунологический метод¹² для комплексной оценки состояния иммунитета включал изучение клеточного и гуморального его звеньев. В рамках ряда исследований, проведенных этим методом, для установления количественных параметров начальных аномалий иммунного ответа на ранних этапах психического заболевания производилась сравнение полученных результатов с группой контроля, которую составили здоровые добровольцы, не имеющих психической и соматической патологии, сопоставимые по возрасту (p>0,05), полу (мужчины) и социально-демографическим характеристикам (p>0,05).

В первой части исследования, проводимой с 2012 по 2013 гг., для определения клеточного звена иммунитета в сыворотке периферической крови

¹¹ Совместно с лабораторией клинической генетики (руководитель проф., д.б.н. В.Е.Голимбет)

¹² Совместно с лабораторией нейроиммунологии (руководитель проф., д.м.н. Т.П.Клюшник) и лабораторией клинической биохимии (руководитель к.б.н. О.С.Брусов)

больных юношескими депрессиями с АСШ (n=39) однократно при поступлении в стационар проводился забор крови (группа контроля составила 15 здоровых добровольцев) для определения фагоцитарной активности нейтрофилов по пропорции фагоцитирующих клеток и фагоцитарному числу, которое рассчитывалось по среднему количеству латексных частиц, абсорбированных единичной фагоцитирующей клеткой. Цитотоксическая активность лимфоцитов натуральных киллеров оценивалась по количеству оставшихся недеградированными после контакта с лимфоцитами клеток-мишеней K-562 на многофункциональном счетчике и анализаторе клеток Multisizer MS4 («Beckman Coulter», США). В рамках второй части исследования обследовано 35 больных юношескими депрессиями с АСШ при поступлении до начала терапии и после окончания курса стационарного лечения. Время проведения исследования с 2014 по 2015 гг.

Исследование моноцитов в составе мононуклеарных клеток в рамках изучения клеточного звена иммунитета определялось у 27 больных с юношескими депрессиями с АСШ, группа контроля составила 12 человек. Набор больных осуществлялся в 2017-2018 гг. Забор крови осуществлялся однократно при поступлении в стационар. Моноциты выделялись из периферической венозной крови путем центрифугирования по стандартной методике. Полученную взвесь разводили в среде 1640 с глутаматом (ПанЭко) до концентрации 5 млн./мл, наслаивали в чашки Петри диаметром 60 мкм (Nunclon, Delta, Denmark) и инкубировали в CO₂ инкубаторе при 37° С в течение 1 часа. Затем сливали надосадочную жидкость, а прикрепившиеся клетки (моноциты) открепляли со дна чашки Петри с помощью охлажденного раствора Версена (ПанЭко) в течение 20 мин. Полученные клетки отмывали средой 1640 с добавлением 10% FCS (Serva, USA). Моноциты разводили до концентрации 1 млн/мл в среде 1640 и использовали для проведения фенотипирования методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA). Цитофлуориметрический анализ выполняли на проточном лазерном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA).

Для изучения гуморального звена иммунитета в плазме крови определялась энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы с помощью ферментативного спектрофотометрического метода. Для первой части исследования (2018-2019 гг.) основную группу составило 30 больных юношескими депрессиями с АСШ, группу сравнения – 20 больных юношескими депрессиями без АСШ и группу контроля – 20 здоровых добровольцев. Во вторую часть исследования (2018-2020 гг.) включено 50 больных юношескими депрессиями. Забор крови осуществлялся однократно при поступлении больных в стационар. Функциональная активность протеинового ингибитора $\alpha 1$ измерялась спектрофотометрическим методом, основанным на взаимодействии ингибитора с трипсином. Измерение проводили с помощью программы SWIFT 1000 Reaction Kinetics (Version 2.03, Biochrom Ltd). Для количественного определения уровня аутоантител к белкам S100 β и основному белку миелина использовали вариант иммуноферментного анализа, разработанный в Лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (Клюшник Т.П. с соавт., 2016 [52]). Измерение проводили на многоканальном спектрофотометре “Multiskan RC” (Labsystems, Финляндия).

Применение **нейровизуализационного метода**¹³ также сопровождалось сравнением полученных результатов с группой контроля, состоящей из здоровых добровольцев, не имеющих психической и соматической патологии, сопоставимых по возрасту ($p>0,05$), полу (мужчины) и социально-демографическим характеристикам ($p>0,05$). Выделение группы контроля в рамках этого метода обосновывалось поиском минимальных изменений структуры головного мозга, выявляемых на ранних этапах психических заболеваний и установление их количественных характеристик. Обследовано 27 больных основной группы с депрессиями с АСШ и 27 здоровых добровольцев. Обследование больных основной группы осуществлялось однократно при выписке на этапе редукции психопатологической симптоматики. Набор в исследование проводился в 2016 году. Метод осуществлялся на МР томографе

¹³ Нейровизуализационный и нейрофизиологический методы применялись совместно с сотрудниками лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа (руководитель – проф., д.б.н. И.С.Лебедева)

Achieva Philips (Голландия), с напряженностью магнитного поля 3.0 Тесла, оснащенном градиентной системой DualQuasar и 8 - канальной приемной радиочастотной катушкой для головы. Диффузионно-взвешенные изображения были получены с использованием эхо-планарной импульсной последовательности. Последующая обработка данных с реконструкцией коры и сегментацией подкоркового вещества проводилась с использованием пакета FreeSurfer 5.3.0 (MGH/MIT/Harvard Medical School, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging). Далее, используя анатомические реконструкции, полученные во FreeSurfer 5.3.0 и модель диффузии, построенную с помощью инструмента BEDPOSTX (часть пакета FSL 5.0.7, Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library), при помощи алгоритмов TRACULA (часть FreeSurfer 5.3.0) проводилась автоматическая (машинная) реконструкция 18ти трактов белого вещества для каждого испытуемого.

Дополнительно определялись относительные концентраций ГАМК. В исследование включено 27 больных основной группы и 21 здоровый доброволец контрольной группы. Набор в исследования также проводился в 2016 году. Обследование проводилось однократно при выписке на этапе редукции психопатологической симптоматики. Применялись спектроскопические воксели ($30 \times 30 \times 30$ мм), размещаемые в области передней поясной извилины в правом и левом полушариях мозга, с последующей регистрацией спектров с помощью импульсной последовательности. Для подавления воды использовали преднасыщающий импульс. Обработку данных проводили с помощью программы jMRUi (версия 5.1 Alpha), алгоритм AMARES.

Нейрофизиологический метод также требовал включения контрольной группы, состоящей из здоровых добровольцев-мужчин с сопоставимыми возрастными и социально-демографическими характеристиками для сопоставления количественных характеристик изучаемых параметров с нормой.

Для первой части исследования отобрана основная группа больных юношескими депрессиями с АСШ (n=56) и группа контроля (n=30). Набор осуществлялся в 2014-2016 гг. Обследование проводилось однократно на этапе

редукции психопатологических расстройств. Метод включал регистрацию слуховых вызванных потенциалов в парадигмах sensory gating и oddball с помощью аппаратно-программного комплекса топографического картирования биопотенциалов мозга (NeuroKM, НМФ «Статокин», Россия) в комплекте с аудиогенератором (МБН, Россия). Обработка данных осуществлялась с помощью программы Brainsys («Нейрометрикс», Россия). Биоэлектрическую активность регистрировалась в отведениях F3, F4, T3, C3, CZ, C4, T4 (система 10–20), с референтным объединенным ушным электродом. Регистрация слуховых вызванных потенциалов в парадигме sensory gating проводилась при предъявлении пар звуков (тон, длительность 30 мс, крутизна фронтов 1 мс, громкость 60 дБ) с интервалом внутри пары 500 мс и между парами 8 с, с последующим анализом амплитуды волны N100 в вызванных потенциалах, зарегистрированных на первый и второй стимул в паре.

Для второй части исследования для регистрации слуховых вызванных потенциалов в парадигме oddball отобрана основная группа (n=61) и группа контроля (n=40). Набор осуществлялся в 2015-2017 гг. Обследование больных проводилось однократно на этапе редукции психопатологических расстройств. Регистрация осуществлялась с вероятностью предъявления значимого, целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,2 и незначимого, нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,8. Межстимульный интервал составлял 2 секунды с вариацией в пределах 20%. Испытуемый получал инструкцию нажимать большим пальцем правой руки на кнопку в ответ на предъявление «целевого» стимула и пропускать «нецелевые» стимулы. Анализировались пиковые латентности и амплитуды волн P300 (ВП на целевые стимулы), N100 (ВП на нецелевые стимулы).

В рамках третьей части исследования проводилось изучение саккадических движений глаз. Основную группу составило 20 больных юношескими депрессиями с АСШ, в группу контроля включено 19 здоровых добровольцев. Набор в исследование осуществлялся в 2018 году. Обследование проводилось однократно на этапе редукции психопатологических расстройств. Зрительные

стимулы в виде кружков или крестиков предъявляли на черном экране, сигнальное значение «Go» - кружок и «No Go» - крестик с разной вероятностью чередовалось у всех групп испытуемых. Применялись три зрительных стимула: фиксационный в центре экрана и два периферических на расстоянии 7 угловых градуса справа и слева. Каждому испытуемому предъявляли от 250 до 400 зрительных стимулов в течение эксперимента блоками по 50 стимулов. Поиск саккад, вычисление величины их латентного периода, усреднение ЭЭГ-записей проводилось автоматически с помощью оригинальных компьютерных программ SACCAD, SEACH, CONAN GLEW.

Нейропсихологическим методом¹⁴ обследовано 34 больных юношескими депрессиями с АСШ и 18 больных группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ. Набор в исследование осуществлялся в 2019-2020 гг. Обследование проводилось однократно на этапе редукции психопатологических расстройств. Метод основан на наборе методик, применяемых для синдромального анализа высших психических функций (Зейгарник Б.В.. 1986 [30]; Ковязина М.С. с соавт., 2015 [55]; Лурия А.Р., 2018 [80]) и включал в себя следующие 9 проб: (1) сложная фигура Рея-Остеррица, направленная на оценку зрительно-пространственных функций и памяти, а также оценивающая регуляторные функции: планирование, регуляция, контроль и выбор стратегии решения; (2) тест вербальной беглости из батареи Делиса-Каплан (D-KEFS Verbal Fluency Test), состоящий из трех серий (фонетическая беглость, семантическая беглость, категориальное переключение); (3) тест образной беглости из батареи Делиса-Каплан (D-KEFS Design Fluency Test) для диагностики нарушений функций лобных долей и правой фронтальной области, оценивающий регуляторные функции; (4) тест «20 вопросов» из батареи Делиса-Каплан (Twenty Questions Test), измеряющий уровень обобщения; (5) словесно-цветовой интерференционный тест из батареи Делиса-Каплан (KEFS Color-Word Interference Test), состоящий из четырех серий, оценивающий импульсивность, трудности переключения, когнитивную гибкость, контроль за

¹⁴ Совместно со старшим научным сотрудником к.п.н. И.В.Плужниковым и младшим научным сотрудником Ю.С.Фатеевым

собственной деятельностью; (6) три карикатуры Бидструпа («Жизненный путь», «Оратор» и «Отцы и дети») с последующим составлением рассказа, для оценки фрагментарности восприятия, выявления дефицита симультанности, сохранности процессов планирования и результирующего контроля, сохранности процессов программирования и промежуточного контроля, а также способности правильно понимать смысл картинки и высказывать верную гипотезу (Белый Б.И., 1987 [14]); (7) шифрование (SDMT) для оценки количества ошибок и времени выполнения каждой строки задания для измерения динамических характеристик, возможных perseverаций, упущенных инструкций и функции контроля; (8) решение арифметических задач для оценки процессов осуществления и поддержания программы, способности ее развернуть, контроля за осуществлением и удержанием программы, а также наличия импульсивности и заикливаний на отдельных фрагментах программы; (9) ряды (Digit span) с повторением вслед за экспериментатором ряд чисел в прямом и обратном порядке и последующей оценкой объема рабочей памяти и активного внимания.

Патопсихологический метод¹⁵ применялся в двух исследованиях. В рамках первого из них было отобрано 44 больных из основной группы и 30 больных из группы сравнения. Исследование проводилось с 2016 по 2017 гг. Больные обследовались однократно на этапе редукиции психопатологических расстройств. Метод включал оценку основных компонентов, входящих в структуру патопсихологического синдрома (Критская В.П. с соавт., 2015 [69], Холмогорова А.Б. с соавт., 2016 [141]), с применением трех комплексов экспериментальных методик, направленных на определение: (1) стилевых характеристик познавательной деятельности, прежде всего особенностей избирательности когнитивных процессов, отражающих характер использования в актуальной деятельности отраженных в опыте человека общепринятых категорий, понятий, речевых связей, образов; (2) характеристик когнитивной деятельности с определением операционного уровня познавательных процессов, мотивации и регуляции деятельности, психической активности на основе показателей

¹⁵ Совместно с отделом клинической психологии (руководитель к.п.н. С.Н.Ениколопов)

инициативности, продуктивности и темпа деятельности; (3) социально-личностных характеристик пациентов по параметрам межличностного общения, самооценок, эмоционального реагирования на успех/неуспех и построения планов на будущее с применением модифицированного варианта «эксперимента с коммуникацией», модифицированного опросник «Q-сортировка» и метода направленного интервью.

В рамках второго исследования изучено 20 больных основной группы и 11 больных группы сравнения. Набор в исследование проводился в 2018 году. Обследование проводилось однократно при выписке больного из стационара на этапе редукции психопатологических расстройств. Для патопсихологического исследования когнитивной сферы применялись патопсихологические методики С.Я.Рубинштейн (2010), включающие заучивание 10 слов для оценки состояния памяти (качества непосредственного запоминания), пиктограмму, позволяющую оценить качество опосредованного запоминания и конструктивность ассоциаций, интерпретацию пословиц для оценки способности к корректному пониманию переносного смысла, исключение «четвертого лишнего» для исследования процессов синтеза и анализа в мышлении. Применялся русскоязычный вариант Скрининга расстройств личности (СРЛ) (Personality Disorder Screening - PDS, 2012), разработанного на основе диагностических критериев для расстройств личности. Социальная ангедония оценивалась по адаптированной методике (Рычкова О.В. с соавт., 2016 [119]).

Статистический метод применялся с использованием программы STATISTICA 12. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В изученной выборке больных с юношескими депрессиями с АСШ было установлено отсутствие нормального распределения, для оценки количественных различий по психометрическим шкалам (HDRS, SOPS, SANS, PAS, PSP) между больными из двух независимых выборок с юношескими депрессиями с АСШ и группой сравнения, а также для попарного сравнения результатов больных из выделенных клинических типов и подтипов АСШ применялся U-критерий Манна – Уитни. Для анализа качественных данных

для указанных выборок применялся Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки эффективности терапии применялся непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок с оценкой психометрических данных на двух точках: при поступлении в стационар до начала лечения и при выписке по завершении курса терапии.

При проведении параклинических исследований в случае нормального распределения исследуемых показателей достоверность различий между ними проводили с помощью t-критерия Стьюдента и t-теста в модификации Уэлча. Множественные межгрупповые сравнения проводились методом бутстреп (количество итераций 50 000) с помощью пакета multtest, групповая ошибка первого рода (familywise error rate, далее FWER) контролировалась на уровне значимости 0,05. Также для коррекции множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Различия в частотах событий оценивали по Z-критерию согласия частот.

Для обеспечения единого алгоритма обследования больных и стандартизации полученных данных применялись карты обследования пациента с указанием всех основных параметров социально-демографических, клинических, психометрических характеристик.

Глава 3

Типология аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях

3.1. Особенности юношеских депрессий

При психопатологическом анализе депрессивного синдрома у изученных больных была установлена значительная полиморфность клинической картины юношеской депрессии с незавершенностью, фрагментарностью симптоматики.

Анализ аффективной триады юношеских депрессий показал, что ее компоненты часто выражены негармонично, синдромально не завершены и рудиментарны, а также имеют особенности клинической картины, что также свидетельствовало об отличии таких состояний от «классических» депрессий.

Тимический компонент редко был представлен меланхолической депрессией (10,0%, n=22) с витальной тоской, локализованной за грудиной или в эпигастральной области. Юноши, даже если и жаловались на «тоску», то понимали под ней мрачные размышления о прошлом, особенно в случаях наличия внешней провокации, которая имела место в 25,1% случаев (n=55), например, при расставании с партнером – неотвязные, мучительные мысли о разрыве отношений с отчаянием, жгучим желанием вернуть утраченное, т.е. так называемая «тоска в голове». При расспросах выяснялось, что «тоской» пациенты юношеского возраста называли тревогу, представленную чувством внутреннего напряжения, «тяжестью» или «дискомфортом в душе». На первый план выходил дисфорический аффект (21,9%, n=48) с мрачной раздражительностью, тоскливой злобностью, острой неприязнью к окружающим. У юношей при малейшей внешней провокации возникали гневные вспышки с ауто- и гетероагрессией, сопровождающиеся эпизодами самоповреждения для «облегчения состояния». Особенностью депрессий юношеского возраста являлось направления вектора вины вовне. Собственно самообвинение, самоупреки, характерные для взрослых, в юности были представлены убежденностью, что причиной болезненного состояния пациента являлись окружающие, в первую очередь родители, которые в свое время не уделяли достаточно внимания больному, неправильно его

воспитывали, проявляли жестокость. Идеи вины также носили обезличенный характер, когда источником болезни называлось неудачное стечение обстоятельств, разочарование «плохим преподаванием» в школе и ВУЗе, неверно выбранной специализацией, низким уровнем жизни и недостаточными финансовыми возможностями семьи.

Характерным было наличие выраженного *идеаторного компонента* депрессии (66,7%, n=146), который проявлялся не столько в замедлении течения мыслительного и ассоциативного процессов, сколько в трудностях фокусировки и удержания внимания, его повышенной отвлекаемости, истощаемости, ухудшении кратковременной памяти, забывчивости, рассеянности, нарушении воспроизведения информации. Больные жаловались, что они «поглупели» и не могут свободно формулировать свои мысли как раньше, испытывают трудности в подборе слов, в поиске нужных определений, забывают имена, названия, номера телефонов, которые с легкостью запоминали прежде. Жалобы на когнитивные расстройства доминировали в состоянии больного, затмевая собой собственно тимический компонент депрессии. Пациенты были фиксированы на нарушениях мышления, с горечью говорили, что сдали «дебилами», вспоминали, что задачи, которые ранее не доставляли никаких затруднений стали непосильными для решения, что приводило к снижению успеваемости вплоть до полной невозможности продолжить процесс обучения. Именно эти симптомы являлись предметом основных жалоб пациентов и приводили к обращению за медицинской помощью.

В то же время такая составляющая депрессивной триады как *двигательное торможение* была представлена в меньшей степени (11,5%, n=25). В юношеском возрасте не встречалось выраженной адинамии, тем более состояний депрессивного ступора, описанного у взрослых больных. Пациенты в целом сохраняли активность в течение дня, эквивалентом двигательных нарушений являлась неуклюжесть, нарушение пластики моторного акта, порывистость и угловатость движений, менялась походка с отсутствием содружественных движений рук, выявлялись нарушения мелкой моторики с ухудшением почерка.

Пациенты замечали изменения в двигательной сфере, говорили, что стали «наткаться на стены и углы», исчезала прежняя точность движений, они сообщали, что «все падает из рук». Также больные обращали внимание на уменьшение физической силы с неспособностью выполнять спортивные упражнения с прежней интенсивностью или нагрузкой.

Встречались сопутствующие *вегетативные расстройства*, которые возникали уже на начальных этапах депрессивного состояния и даже предваряли его (28,3%, n=62). Появлялась вегетативная лабильность с колебаниями артериального давления, изменениями частоты сердечных сокращений, гиперемией кожных покровов, развитием красного дермографизма, свидетельствующего об ослаблении вазомоторных реакций. Развивались головные боли напряжения, которые являлись причиной обращения к неврологу и назначения общеукрепляющего лечения в связи с отсутствием какой-либо патологии. Выявлялись вечерние эпизоды повышения температуры тела, причем не только до субфебрильных, но даже до фебрильных значений. У пациентов обострялись имеющиеся ранее хронические гастроэнтерологические и бронхолегочные заболевания без видимой экзогенной провокации. Свойственное взрослым больным снижение аппетита у юношей проявлялось изменениями предпочтений в еде со склонностью к употреблению высококалорийной пищи, «фаст-фуда» и газированных напитков. Нарушения сна были представлены инверсией суточного ритма, которая совместно с наличием суточных колебаний приводила к ночным бодрствованиям с последующим дневным сном. Пациенты образно говорили о том, что «полюбили ночь», когда наступало послабление депрессивной симптоматики, и появлялась возможность, занявшись каким-то делом, отвлечься от своего состояния.

Характерными для юношеских депрессий были включения симптомов других, неаффективных регистров, в том числе неврозоподобного (21,5%, n=47) с проявлениями дисморфофобических, деперсонализационных и дереализационных расстройств, отдельных obsessions и сенестопатий и психопатоподобного (21,9%,

n=48) с растормаживанием влечений, формированием антисоциального поведения.

Такая атипичная картина юношеских депрессий, включающая особенность аффективной триады и коморбидность с расстройствами неаффективных регистров, требовала поиска более специфических психопатологических феноменов, указывающих на патогенез манифестных депрессивных состояний.

3.2. Критерии выделения аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях

Юношеские депрессии с аттенуированными симптомами шизофрении включали психопатологические феномены, свидетельствующие об ином патогенезе, отличном от развития аффективных расстройств, манифестирующих в юношеском возрасте.

Основой для выявления аттенуированных симптомов шизофрении служили представленные в DSM-5 критерии аттенуированного психотического синдрома (см. Главу 2). Таким образом, выявление таких аттенуированных симптомов в структуре депрессии юношеского возраста позволило предположить, что в их патогенезе лежит не только аффективный механизм, но и эндогенный процесс, характерный для шизофрении.

Отдельные позитивные симптомы, которые встречались в психопатологической структуре юношеских депрессий, но присутствовали в недостаточной степени выраженности и/или продолжительности, чтобы быть расценены как истинно психотические, определялись как аттенуированные позитивные симптомы (АПС). С психопатологической точки зрения они представляли собой отдельные симптомы бредового и галлюцинаторного регистров.

АПС *бредового регистра* проявлялись у обследованных больных как напряженное или «бредовое» настроение, сопровождающееся фрагментарными явлениями нереальности происходящего. Обстановка воспринималась странной, как будто подстроенной, привычное окружение несло в себе неясную угрозу, представляющую опасность для больного, менялось восприятие времени с

ускорением или замедлением его течения, возникали состояния *déjà vu* и *jamais vu*. Появлялась необычная для больных недоверчивость и подозрительность, чрезмерная озабоченность причинами тех или иных поступков собеседников. Пациенты полагали, что окружающие ведут себя недоброжелательно и даже враждебно, в случайных фразах слышали скрытый подтекст, намекающий на негативное отношение к ним, придавали особый смысл заурядным событиям, которые складывались в единую картину какого-то «разлитого в воздухе» напряжения. Возникали мимолетные, преходящие, отрывочные, несистематизированные идеи внешнего контроля в виде наблюдения, в некоторых случаях преследования. Пациенты испытывали страх, что их мысли могут быть «прочитаны» случайными прохожими, на короткое время возникала даже уверенность в этом, подтверждение своим опасениям больные видели в изменившемся выражении лица, презрительных взглядах и смешках. Формировалось магическое мышление с элементами религиозно-мистической охваченности. Пациенты говорили о некоем необычном психическом опыте, контакте с «потусторонними силами», «сущностями» из других измерений, с ощущением их присутствия, энергетического воздействия, возможно даже управления. Еще одной фабулой переживаний была конспирологическая теория о «всемирном заговоре», «теновом правительстве», которое ведет непрерывное наблюдение за пациентами с целью «подчинения их своей воле». Реже выявлялись ипохондрические идеи, почти достигающие бредового уровня, но быстро преходящие и редуцирующиеся при разубеждении.

АПС *галлюцинаторного регистра* были представлены такими сенсорными явлениями как иллюзии, галлюцинации и псевдогаллюцинации, выявляемыми во всех сферах: слуховой, зрительной, тактильной, обонятельной, вкусовой и соматической. Пациенты отмечали перцептивные расстройства в виде шумов, шороха, шепота, окликов по имени, отдельных слов и фраз, которые доносились извне или возникали внутри головы. Часто больные говорили о том, что слышат свой собственный голос, который существенно отличался от привычного мыслительного процесса, но не воспринимался как «чужой» или наведенный кем-

то извне. Иллюзорные зрительные феномены выявлялись в «изменении» рисунка обоев и ковров, больные «видели», как линии складываются в причудливые образы, оконная решетка «превращается» в змей, в вентиляционном люке «появляется» образ персонажа мультипликационного фильма. Истинные галлюцинаторные феномены были представлены чаще элементарными обманами восприятия в виде вспышек, мелькающих геометрических фигур, каких-то абстрактных конструкций и примитивных образов, которые больные воспринимали периферическим зрением. Псевдогаллюцинаторные явления часто проявлялись наплывами образных представлений, вплоть до сценopodobных с элементами онейризма. Пациенты ощущали прикосновение к себе, «как будто кто-то положил руку на плечо», ощущали необычные запахи, несвойственный вкус привычных продуктов. Реже возникали висцеральные обманы восприятия, т.н. «телесные фантазии» в виде различных вычурных ощущений «жжения, как от огненного шара», «переливания», «перетекания», сдавления во внутренних органах.

Характерными особенностями АПС было то, пациенты сами никогда не жаловались на них, эти феномены обнаруживались при активном психопатологическом обследовании, нередко требовалось задавать дополнительные наводящие вопросы, чтобы выявить их. Больные испытывали сложности в подборе слов для описания этих симптомов, нередко скрывали их наличие и признавались позже, после их редукции. Видимо, это можно объяснить либо крайней необычностью болезненных переживаний, когда пациенты не могли найти никаких похожих ассоциаций, чтобы объяснить их понятным для собеседника языком, либо воспринимали их как вариант «нормы» и считали, что эти явления в той или иной степени свойственны всем людям, поэтому они не стоят того, чтобы о них рассказывать. Пациенты всегда сохраняли критическое отношение к АПС, что также могло быть одной из причин сокрытия их от врача, чтобы тот не заподозрил у них тяжелое психическое расстройство.

Эти явления чаще возникали в вечернее и ночное время, особенно в просоночном состоянии при засыпании и пробуждении. Также триггером для их

появления могли быть внешние обстоятельства, такие как психофизическое истощение после эмоциональных и интеллектуальных нагрузок, на этапе реконвалесценции после перенесенных соматических и инфекционных заболеваний, а также нахождение в людном месте, в общественном транспорте в «час пик», в переполненных торговых центрах, при необходимости контакта с незнакомыми людьми, например, с продавцами. Провоцирующим факторами для развития АПС служили также и состояния опьянения алкоголем или психоактивными веществами, в спектр действия которых не входил психотомиметический эффект.

По степени выраженности АПС подразделялись на аттенуированные по выраженности (АПС-В) позитивные симптомы и аттенуированные по длительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы (КИПС). АПС-В отличались недостаточной для верификации их как психотических по степени выраженности, а КИПС, напротив, по своей интенсивности приближались к истинным психотическим расстройствам, однако характеризовались крайней непродолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, что не позволяло расценить их как «Острые и преходящие психотические расстройства» (рубрика F23 по МКБ-10).

Следующим критерием, позволяющим предположить наличие эндогенного шизофренического процесса у больных юношеского возраста, служило выявление симптомов, близких к негативным при шизофрении. Обнаружение их сопровождалось рядом трудностей, т.к. депрессивная симптоматика сама по себе могла приводить к «ложноположительным» результатам, а с другой стороны, текущие аффективные расстройства успешно маскировали негативные симптомы, вплетая их в психопатологическую структуру депрессии и крайне усложняя верификацию. Для решения этой дилеммы вначале мы обратились к концепции «негативной аффективности», разработанной D.Watson и L.Clark в 1984 году и в последующем дополненной и адаптированной для отечественной психиатрии А.Б.Смулевичем [135], которая включает такие психопатологические явления как моральная анестезия с болезненным бесчувствием, депрессивная девитализация,

апатия, ангедония и дисфория. Далее проанализировали дефиницию первичных негативных симптомов, предложенную В.Kirkpatrick в 2006 году [325], объединяющую следующие феноменологические проявления: притупленный аффект с обеднением спектра эмоций (в отличие от вектора направления в сторону отрицательных эмоций при депрессии) с уменьшением их внешнего выражения с помощью лицевой экспрессии, модуляции голоса и жестикуляции; алогия с количественным снижением речевой продукции и спонтанности речи; абулия с уменьшением инициативности и устойчивой целенаправленной активности; ангедония со снижением интенсивности позитивных эмоций и вовлеченности в активность, доставляющую удовольствие; асоциальность с обеднением социальных взаимоотношений и снижением потребности в близких неформальных отношениях.

Несомненно, выявляемые негативные симптомы при юношеских депрессиях с АСШ не могли быть расценены как полноценные первичные негативные симптомы шизофрении, которые собственно и формируют шизофренический дефект. Также мы не могли говорить об их стойкости и необратимости, т.к., по мере редукции депрессивной симптоматики они в той или иной степени подвергались обратному развитию. Однако мы установили определенную клиническую схожесть выявляемых негативных симптомов с первичными негативными расстройствами при шизофрении и рассматривали их как одно из проявлений «атипии» юношеской депрессии, которое нуждалось в дополнительном анализе на предмет своего патогенеза.

Для упрощения выявления симптомов, близких к негативным при шизофрении, в структуре юношеских депрессий с АСШ мы сфокусировались на поиске двух основных кластеров негативных симптомов – эмоционального и мотивационного. Во всех случаях имеющиеся феномены, относящиеся к негативному кругу расстройств, отличались рудиментарностью и парциальностью, отсутствием генерализованного, тотального проявления, а также потенциальной обратимостью, что не позволяло отнести их к классическим дефицитарным «минус»-симптомам (по J.Jackson) и оправдывало такое

определение как «аттенуированные» негативные симптомы (АНС) (Cornblatt B. et al., 2002 [214]).

АНС эмоционального спектра характеризовались отдельными явлениями, свидетельствующими о нарушениях в сфере возникновения и выражения эмоций и проявлялись, в первую очередь, обеднением интересов, эмоциональной сопричастности, сопереживания, уменьшением эмоциональной экспрессии со снижением живости и выразительности лица, элементами застывания мимических реакций, сокращением спонтанных движений, бедностью экспрессивных жестов, в том числе нарушением зрительного контакта, уплощением модуляции речи, а также оскудением речевой продукции, выражающимся в количественном и качественном показателях со снижением объема спонтанной речи и обеднением ее содержания. Таким образом, к этому кластеру нарушений относились такие негативные симптомы, характерные для шизофрении, как эмоциональное уплощение и алогия. Однако помимо этих симптомокомплексов в структуре юношеских депрессий выявлялись также и элементы ангедонии в виде снижения способности к переживанию положительных эмоций без нарушения предвкушения получения удовольствия и активности в его поиске, т.н. консуматорная ангедония (Horan W. et al., 2005 [299]; Gard D. et al., 2007 [261]; Spano M. et al., 2019 [462]). Правомочность выделения такого парциального аспекта ангедонии в сфере расстройств эмоционального круга определялась общим вектором настоящего исследования, направленного на выявление начальных признаков негативных симптомов, которые при своей дальнейшей эволюции усложняются и формируются в конечный, стойкий симптомокомплекс, доступный для клинической верификации. Таким образом, выявленная у обследованных больных консуматорная ангедония имела большее сродство к нарушениям эмоционального спектра, в отличие от антиципаторной ангедонии, рассматриваемой в контексте негативных симптомов шизофрении, которая, по современным представлениям (Marder S. et al., 2017 [360]), отражает абулические расстройства.

АНС *мотивационного спектра* были представлены отдельными проявлениями таких негативных симптомов как абулия с недостатком энергии, влечений и заинтересованности в какой-либо деятельности, что выражалось в своеобразном внешнем виде пациентов, невнимании к личной гигиене и одежде, санитарной запущенности, неряшливости, а также недостаточной настойчивости в учебе и труде, приводящей к снижению успеваемости и трудоспособности, физической энергии с быстрой истощаемостью, утомляемостью, усталостью от минимальных нагрузок, причем не только двигательных, но и умственных, когда пациенты испытывали физическую слабость при необходимости выполнить какие-либо интеллектуальные упражнения. Это явление напоминало «юношескую астеническую несостоятельность» (Владимирова Т.В., 1986 [21]; Олейчик И.В., 1997 [103]), характеризующуюся выраженными затруднениями при умственной деятельности, с резким снижением энергии и продуктивности при выполнении учебных заданий, ослаблением инициативы в процессе обучения, объективно и субъективно определяемым снижением уровня активности, ослаблением интересов, побуждений в сфере учебы. Испытываемое пациентами чувство отвращения при необходимости предпринимать какие-либо интеллектуальные усилия имело отношение в большей степени к сфере астенических расстройств и определялось сочетанием психической истощаемости и ощущением физической слабости. Ангедония характеризовалась как антиципаторная (Horan W. et al., 2005 [299]; Gard D. et al., 2007 [261]; Spano M. et al., 2019 [462]) и сопровождалась не столько утратой способности получать удовольствие в таких областях как хобби, спорт, музыка, социальные взаимодействия и сексуальная сфера, сколько снижением удовольствия от предвкушения приятной деятельности. Указанные расстройства сопровождались социальным отчуждением со снижением уровня межличностного взаимодействия и с несвойственным ранее больному стремлением проводить время в одиночестве. Следует отметить, что вышеперечисленные симптомы отличались парциальностью, слабой степенью выраженности, отсутствием единого гармоничного симптомокомплекса,

позволяющего говорить о тотальном поражении мотивационной сферы, что соответствовало их определению как аттенуированных негативных симптомов.

Формальные нарушения мышления, выявляемые у пациентов с юношескими депрессиями с АСШ, существенно отличались от идеаторного торможения, которое традиционно рассматривается, как один из компонентов аффективной триады. Даже учитывая патопластическое влияние возрастного фактора, существенно меняющее психопатологическую картину идеаторных расстройств при депрессии, выявляемые феномены никак не вписывались в аффективную структуру, по своему проявлению больше напоминая когнитивные расстройства, свойственные шизофрении. В первую очередь аномалии мышления проявлялись в нарушении ассоциативного процесса с ослаблением способности подавлять расходящиеся ассоциации, что приводило к актуализации побочных, менее ожидаемых, случайных психических явлений, определяющих клиническую картину расплывчатости, разноплановости, причудливости мышления. Речь становилась неопределенной, витиеватой, метафоричной, малопонятной, пациенты использовали неподходящие слова для выражения своих мыслей, ориентируясь на схожесть по звучанию или случайно возникшие ассоциации, нарушалась логическая связь между предложениями, что делало речевой поток непоследовательным. Это касалось и мышления, больные сообщали, что внезапно, в ход их мыслей вторгались никак не связанные с темой размышления понятия или образы. Так, например, пациент говорил, что к нему неожиданно пришло словосочетание «соленый огурец», это вызвало недоумение, поразило своей нелепостью, неуместностью и чуждостью контексту текущих мыслей. Нарушения ассоциативного процесса проявлялись и в формировании неологизмов, которые отличались от таковых при шизофрении тем, что пациенты, не придумывая новые слова, вкладывали иной смысл в существующие и произносили их с особыми, не присущими им интонациями и нарочито неверным ударением. Это явление использования слов необычным и даже странным способом не в их общепринятом значении напоминало парафазию. В некоторых случаях можно было выявить элементы непродуктивности мышления с

признаками аспонтанности, проявляющимися внезапным торможением и приводящими к остановке ассоциативного потока с выпадением цели мыслительного акта, что лежало в основе феномена «блокировки мыслей». Обратное явление с неожиданным усилением ассоциативного процесса приводил к клиническому симптому «наплыва» мыслей и образных представлений, или воспринималось пациентами как существование «параллельных мыслей», нередко направленных в противоположные смысловые полюса, определяя формирование амбивалентности. Интересно отметить, что элементы разорванности мышления находили отражение и в письменной речи больных, у которых существенно менялся почерк с выделением и подчеркиванием кажущихся случайными слов, усилением нажима в прописи отдельных букв, а также присоединением странных, непонятных стороннему наблюдателю рисунков, призванных придать тексту нужный пациенту смысл. Механизм шизофренической разорванности не был ограничен только мыслительной и речевой сферами, но затрагивал и моторные акты, формируя отдельные проявления комплексного синдрома «психомоторно-кататонических динамизмов» (по А.С.Кронфельду, 1940) [70] или синдрома «дезорганизации» (Liddle P. et al., 1987 [346], Andreasen N. et al., 1995 [164]), что клинически проявлялось в наличии симптомов «малой кататонии» (по К.Кальбауму, 1874) [311] с импульсивностью, совершением неожиданных действий. Так, пациенты, проходя мимо зеркала, внезапно начинали кривляться, гримасничать перед ним, выкрикивали отдельные слова и фразы, обнажались или испытывали острую, ничем не объяснимую потребность вычурно одеться, сочетая в странных комбинациях предметы гардероба. Такие эпизоды во всех случаях отличались кратковременностью, абортивностью и сопровождались полной критикой, что приводило к чувству стыда, недоумения и попытке сокрытия своего состояния от врача. Также у больных отмечались симптомы застывания и парциального мутизма с осознанием невозможности совершения движений и речевой продукции. Собственно восковой гибкости не наблюдалось, однако выявлялись ее эквиваленты в виде внезапно возникшей диспластичности, манерности, вычурности движений, присутствовали явления двигательных

стереотипий и эхопраксии. Также отмечались отдельные нестойкие элементы пассивного и активного негативизма.

При комплексном анализе АСШ при юношеских депрессиях было установлено усложнение аффективной структуры теми или иными проявлениями эндогенного процесса, свойственными шизофрении, что легло в основу типологии.

3.3. Типология аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях

Исходя из психопатологических особенностей юношеских депрессий, характеризующихся полиморфностью, фрагментарностью клинической картины, мозаичным сочетанием симптоматики различных регистров, ее нестойкостью и изменчивостью с течением времени, типологическая классификация была основана на выделении ведущих аттенуированных симптомов шизофрении, преобладающих в клинической картине юношеской депрессии.



Рисунок 3.1 Типология АСШ при юношеских депрессиях

АСШ при юношеских депрессиях подразделены на следующие типологические разновидности: 1-й тип – 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 – 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 – аттенуированные симптомы дезорганизации (АСД) с доминированием изолированных формальных нарушений мышления в структуре аффективных расстройств (см. Рисунок 3.1).

Юношеские депрессии с **аттенуированными позитивными симптомами (1 тип)** (59,4%, n=130) характеризовались включениями психотического спектра в психопатологическую структуру аффективного состояния. В силу неформленности, полиморфности, рудиментарности и калейдоскопической изменчивости таких включений, отличиями в динамике развития по отношению к депрессивному аффекту, а также различной представленностью в клинической картине расстройств неврозоподобного и психопатоподобного уровня, разделение на подтипы было обусловлено степенью интенсивности и продолжительности позитивных симптомов. Таким образом, **1а подтип** включал в себя ослабленные по выраженности аттенуированные позитивные симптомы (АПС-В), а **1б подтип** – отчетливые, проявленные в полной мере психотические феномены, имеющие, однако, недостаточную продолжительность, чтобы быть отнесенными к полноценным психотическим расстройствам, т.н. кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы (КИПС).

Юношеские депрессии с **аттенуированными по выраженности позитивными симптомами (1а подтип)** (76,9%, n=100) начинались исподволь, характеризовались медленным, поступательным развитием с постепенным усложнением клинической картины депрессивного состояния. В 27,0% случаев (n=27) началу депрессии предшествовала психогенная провокация. Первые

симптомы, на которые обращали внимание сами пациенты и их родные, характеризовались снижением интереса к прежним увлечениям, привычная активность переставала вызывать вовлеченность, производилась «автоматически». При попытке родителей расспросить о причинах такого состояния пациенты нередко говорили о том, что ощущают усталость, разбитость, или ссылались на то, что переосмыслили свои предпочтения, что прежние занятия они уже «переросли», а новых еще не появилось. Больные продолжали посещать занятия в школе и ВУЗе, выполняя лишь минимальный объем требований, чтобы не вызвать недовольство преподавателей. Постепенно обеднялся досуг, больные отказывались от дополнительного посещения кружков и секций, минимизировали общение с друзьями. Симптоматика на этом этапе отличалась нестойкостью. По объективным сведениям больные на некоторое время, несколько дней или даже недель, восстанавливали прежний уровень активности, что в последующем вновь сменялось равнодушием и безразличием. Постепенно, по мере ухудшения состояния, начинали выявляться отчетливые депрессивные расстройства, преимущественно тревожно-апатического характера (65%, n=65) с жалобами на сниженное настроение, подавленность, чувство бессмысленности, бесперспективности.

На этом этапе в структуру депрессии начинали вплетаться отдельные идеи отношения. В присутствии окружающих, вначале в знакомых группах в школе, колледже и в институте, а далее среди чужих возникало чувство напряжения, больные ощущали к себе пристальное внимание, ловили осуждающие недоброжелательные взгляды, чувствовали агрессию, исходящую от других людей, или говорили, что их считают «неполноценным», «моральными уродами», «специально доводят». Пациенты прилагали усилия, чтобы справиться с этим, поначалу объясняли такое состояние своей робостью, застенчивостью, пытались преодолеть в себе это «качество», однако по мере усиления симптоматики нарастала подозрительность, недоверчивость, что делало общение с другими людьми невыносимым. Больные образно описывали свое состояние, как «сомнение на сомнении», когда в поведении собеседника пациенты угадывали

скрытый смысл, но сохраняющаяся критика к своему состоянию не позволяла им полностью довериться своим ощущениям. Присоединялись отдельные обманы восприятия, «оклики», «ослышки», когда в речи больные слышали неприятные для себя слова, понимая, что это не соответствует реальности. Пациенты называли себя «социофобами», говорили, что у них наступила «полная социальная дезадаптация». По мере развития симптоматики присоединялась тревога, сопровождающаяся вегетативными расстройствами с потливостью, учащенным сердцебиением. На высоте состояния, особенно при внешней провокации, возникали стертые идеи воздействия, так, один больной говорил, что отец своими наставлениями как будто «программирует» его, другой во время бурных ссор с матерью ощущал исходящую от нее негативную энергию, которая лишала его сил.

Структура депрессии на этапе развернутой клинической симптоматики в некоторых случаях дополнялась симптоматикой неврозоподобного (15,0%, n=15) и психопатоподобного уровня (17,0%, n=17). Возникали явления деперсонализации, с отчуждением восприятия себя, ощущением искусственности окружающего мира; дисморфофобические расстройства, которые делали идеи отношения понятными для пациента, придавая им психологически объяснимый смысл; отдельные симптомы сенесто-ипохондрического круга с неприятным чувством «напряженного жара в животе», «прыжков сердца»; навязчивыми представлениями, которые имели тесную спаянность с ментизмом, однако по своей природе приближались к контрастным навязчивостям, когда больные представляли сцены насилия, убийства, отличающиеся яркостью, необычной четкостью.

Необходимо отметить, что в этих случаях психотические и обсессивные симптомы тесно переплетались, так что у пациентов возникал страх, что окружающие могут прочесть его мысли или даже на высоте состояния на короткое время возникала убежденность в этом. Тревожная симптоматика постепенно нарастала, в некоторых случаях достигая степени панических атак со страхом «сойти с ума». Такие состояния были особенно непереносимы для

пациентов и приводили к самоповреждениям. Суицидальные мысли возникали у 30% пациентов (n=30). Обратное развитие депрессивного состояния характеризовалось постепенной редукцией АПС с кратковременными эпизодами их усиления на фоне плавного выравнивания аффекта (см. Рисунок 3.2.). Средняя длительность депрессии составила $15,9 \pm 13,4$ мес.

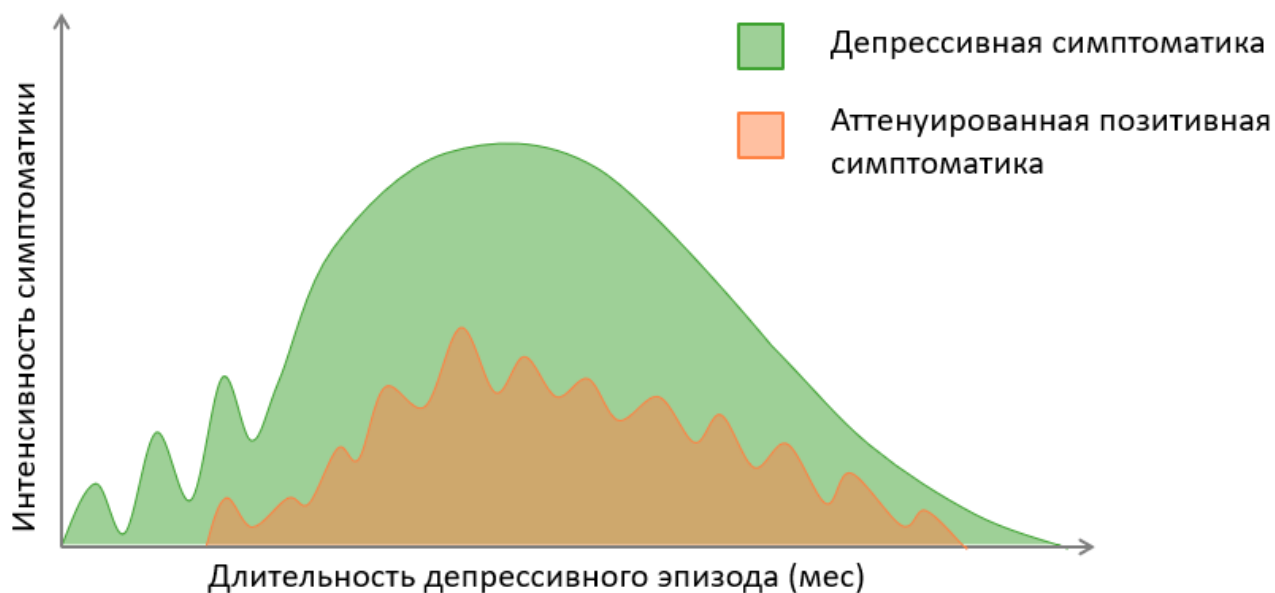


Рисунок 3.2. Динамика развития депрессивной и аттенуированной по степени выраженности позитивной симптоматики при 1а подтипе АСШ¹⁶

Депрессии с кратковременными интермиттирующими позитивными симптомами (16 подтип) (23,1%, n=30) отличались крайне полиморфной симптоматикой инициального этапа депрессивного состояния. В 36,7% случаев (n=11) началу депрессии предшествовала внешняя провокация в виде психогении с разрывом значимых межличностных отношений, переездом, сменой школы, поступлением в ВУЗ, тяжелой болезнью близкого родственника, известием о беременности подруги, или эпизода употребления алкоголя и других психоактивных веществ (марихуана, психостимуляторы, транквилизаторы), т.е. тех средств, в спектр которых не входил собственно галлюциногенный эффект. В 16,7% случаев (n=5) депрессия начиналась внезапно, без внешней провокации, а у

¹⁶ Здесь и далее по оси ординат представлена условная степень выраженности депрессивной симптоматики, оцененная по шкале HDRS, и аттенуированных симптомов шизофрении, оцененных по шкале SOPS

остальных 46,6% (n=14) на инициальном этапе формировалась неспецифическая симптоматика в виде повышенной утомляемости, истощаемости, возникающей при привычных психоэмоциональных нагрузках, раздражительной слабости на фоне стрессов, чаще конфликтов с родителями, изолированных трудностей концентрации внимания, сосредоточения. Формированию развернутой депрессивной симптоматики предшествовал эпизод с КИПС, который развивался по механизму острого чувственного бреда, однако без сохранения присущей ему стадийности, сопровождался инсценировкой, бредом особого значения, бредовой дереализацией. Внезапно пациенты замечали, что все вокруг изменилось, окружающие ведут себе неестественно, как будто «актеры, принимающие участие в съемке фильма», события подстроены, кругом расставлены «видеокамеры», автомобильные аварии специально срежиссированы, привычные вещи наполнены «быстро меняющимися положительными и отрицательными энергиями», и сами больные также «меняются» вслед за ними. Один пациент внезапно заметил на остановке свое «Альтер-эго», другой во время проведения процедуры холтеровского мониторирования решил, что его присоединили к взрывному устройству с часовым механизмом. Еще один больной после получения повестки, находясь дома, внезапно почувствовал острый страх, решил, что за ним идут сотрудники полиции, чтобы принудительно отправить его в военкомат, находясь в таком состоянии, выбежал из дома и спрятался в лесу, чтобы не быть обнаруженным. Также в рамках этого подтипа АСШ развивались бредовые ипохондрические идеи с элементами нигилистического бреда, характерными для которых были выраженные вегетососудистые расстройства. Эпизоды КИПС сопровождалась кратковременным онейроидоподобным помрачением сознания с «двойной ориентировкой», так пациент во время прогулки по канадскому городу одновременно «оказался» на Садовом кольце в Москве, ощутил, как рядом с ним находится его девушка, с которой он недавно расстался. Состояния сопровождалась кратковременной галлюцинаторной симптоматикой. Так, один больной отчетливо услышал песню любимой музыкальной группы, раздающуюся в комнате, увидел множество «мелькающих теней», которые «выманили» его на

улицу, другой «разговаривал с мебелью», слышал оскорбления «девушки-стула», «убил» ее ножом в «спину», пациенты, находясь в состоянии «прозрения», «слышали» голос Бога. В целом, продолжительность эпизода КИПС составляла от нескольких минут до 2 часов с последующей полной редукцией. В дальнейшем отчетливая депрессивная симптоматика тревожно-апатической структуры (40,0%, n=12) с тягостными воспоминаниями о состоянии острого периода, при сохранении полной критики к нему. В структуру депрессии включались расстройства неврозоподобного (26,7%, n=8) и психопатоподобного (23,3%, n=7) регистров, причем первые были представлены преимущественно отдельными явлениями дереализации и деперсонализации, идеаторными обсессиями, а также отрывочными сенесто-ипохондрическими явлениями, а вторые отличались более четким оформлением и переплетались с дисфорическим аффектом, что определяло раздражительность, необычную конфликтность больных, сопровождающуюся нарушениями поведения, агрессией, что определяло клиническую картину дисфорических депрессий (23,3%, n=7). Антивитальные размышления и несуйцидальное самоповреждение возникали в 43,0% случаев (n=13) чаще на высоте тоскливо-злобного аффекта, для «облегчения» состояния.

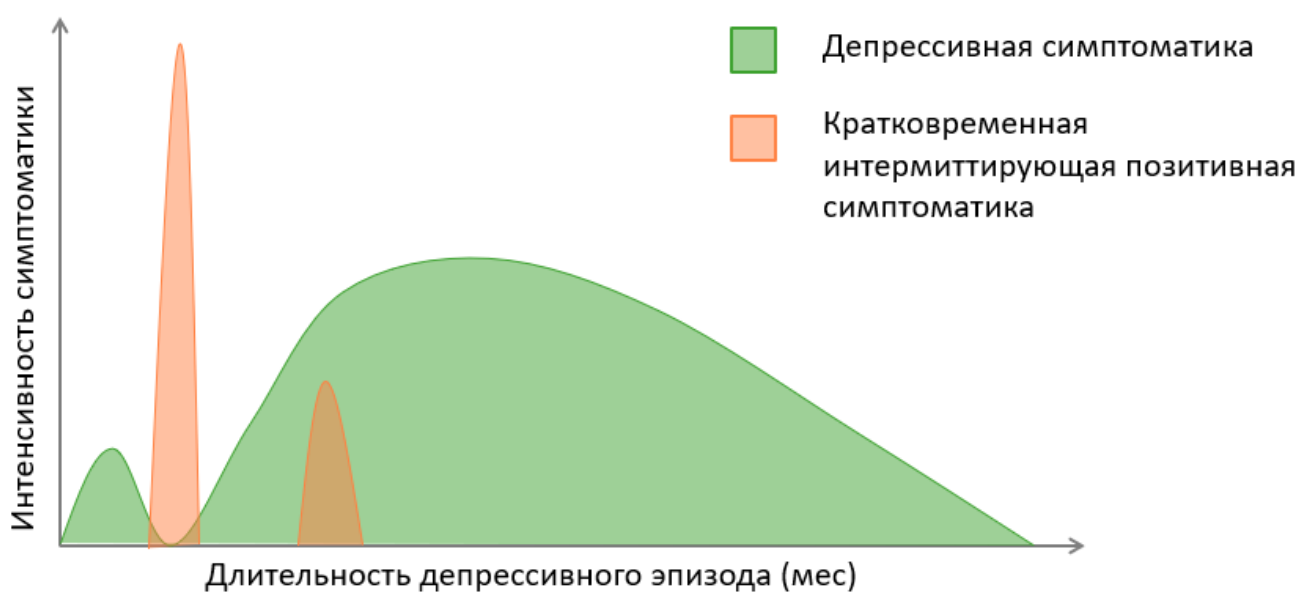


Рисунок 3.3. Динамика развития депрессивной и кратковременной интермиттирующей позитивной симптоматики при 16 подтипе АСШ

Дальнейшее течение депрессивного состояния характеризовалось возобновлением позитивной симптоматики, однако в более стертом, рудиментарном виде, напоминающим АПС (см. Рисунок 3.3.), что вызывало у пациента страх повтора состояния и приводило к обращению за медицинской помощью. Средняя длительность депрессивного состояния составила $12,6 \pm 12,8$ мес.

Юношеские депрессии с **аттенуированными негативными симптомами (2 тип) (32,4%, n=71)** характеризовались преимущественной представленностью в структуре депрессивного состояния отдельных симптомов, клинически сходных с негативными при шизофрении. В связи с их тесной спаянностью с аффективной симптоматикой, трудностями изолированного выделения как истинных негативных симптомов, потенциальной обратимостью на фоне редукции депрессивного аффекта, типологическая дифференциация основывалась на выявлении доминирующих симптомов эмоционального или мотивационного спектра с выделением подтипов: **2а** с преимущественным поражением эмоциональной сферы и **2б** с мотивационными нарушениями.

Депрессии с **АНС эмоционального спектра (2а подтип) (38 больных, 53,5% случаев)** начинались исподволь, в 39,5% случаев (n=15) первые изменения состояния приходились на время пубертата с последующим постепенным нарастанием и формированием очерченного депрессивного состояния, началу которого предшествовала психогенная провокация в 18,2% случаев (n=7). Поначалу клиническая картина была сходна с симптоматикой подростковых кризов, больные проявляли реакции эмансипации и оппозиции к родным, утрированно настаивали на своей самостоятельности и независимости, протестовали против сложившегося уклада жизни, заявляли о нежелании продолжать учебу в школе, обосновывая свое решение погрешностями в организации процесса обучения, равнодушием и незаинтересованностью учителей. На просьбы и увещевания родных реагировали вспышками раздражения, проявляли вербальную агрессию к ним. В дальнейшем у больных формировалось стойко сниженное настроение с доминированием дисфорического

аффекта (47,4%, n=18), на фоне которого по механизму «короткого замыкания» развивались вспышки эксплозивности с импульсивными ауто- и гетероагрессивными действиями. По своей структуре этот подтип юношеских депрессий с АСШ соответствовал т.н. «гебоидным депрессиям» (Цуцельковская 1986; Пантелеева 1986; Т.В.Владимирова 1987; И.В.Олейчик 2011), которые имели сходство с атипично протекающим пубертатным кризом и характеризовались нарушением моральных качеств личности, поведения и влечений.

На фоне стойкой гипотимии пациенты начинали замечать нарастающие изменения в эмоциональной сфере, причем они касались не характерной для депрессии инверсии вектора эмоцией в сторону их отрицательного полюса, а скорее представляли собой общее притупление с обеднением не только позитивных, но и негативных эмоциональных реакций. Такое состояние тяжело переживалось больными и являлись основной причиной рефлексии. Пациенты говорили, что «жизнь утратила краски», как будто «исчез эмоциональный отклик», мир стал похож «на холодный безвкусный кофе». Постепенно изменялось отношение к близким, «чувство безразличия к родителям сменилось чувством презрения», «семья стала якорем, от которого невозможно избавиться». При этом такие изменения касались не только родственников, но и других межличностных отношений. Один пациент, встречаясь с девушкой, «заставлял себя в нее влюбиться», так как она была «хорошим человеком». Другие больные также говорили, что вынуждают себя вступать в партнерские отношения, не испытывая никаких чувств, чтобы не отличаться от сверстников. Редуцировалась и дружеская привязанность, прежние близкие связи лишались своей живости и переставали доставлять приятные эмоции. Утрачивались прежние интересы, любимые занятия не приносили удовольствие.

Пациенты пугались такой эмоциональной тупости и прикладывали немалые усилия, чтобы «оживить эмоции», совершая необдуманные и даже опасные действия: принимали алкоголь, «экспериментировали» с наркотическими препаратами, занимались опасными видами спорта, катались на сцепке и на

крыше вагонов поездов, занимались паркур, лазали по стройкам и перекрытиям обгоревших домов, вступали в беспорядочные сексуальные связи. Однако эти попытки были безуспешны и не вызывали не только искомых гедонистических ощущений, но и вообще каких-либо эмоций, в том числе и негативных. При этом в отличие от истинных психопатий, когда пациенты изначально не могут испытывать полной палитры эмоциональных оттенков, т.е. по словам психологов J.H.Johns и H.C.Quay (1962) «знают слова, но не знают мелодии», больные с депрессиями этого подтипа отчетливо помнили, какова должна быть полноценная эмоциональная жизнь, которую они вели до наступления депрессивного состояния, и всеми силами пытались ее вернуть.

При патопсихологической оценке состояния практически у половины пациентов (47,7%, n=18) подтверждалась тесная спаянность аффекта с психопатоподобными расстройствами, которые нередко служили «фасадом» депрессии. Неврозоподобная симптоматика выявлялась в 31,6% случаев (n=12) и была представлена симптомами дереализации и деперсонализации с отчуждением внутреннего «Я», больные сообщали, что они «внутри умерли», «перестали существовать», стали «пустым местом», эмоциональное отчуждение достигало степени «*anaesthesia psychica dolorosa*», что часто являлось причиной нанесения самоповреждений для «облегчения состояния» и суицидальных мыслей. Для пациентов этого подтипа были характерны антивитаальные размышления и самоповреждения (52,6%, n=20), причем не только в виде нанесения самопорезов, прижиганий, но и других болезненных процедур. Больные становились завсегдатаями тату-салонов, повторно делая обширные наколки, прокалывая различные участки тела, и даже вырезая их (пирсинг, «туннели»). Суицидальные мысли также часто были обусловлены мучительным ощущением собственной эмоциональной измененности, пациенты говорили, что им «больно жить», оставаясь такими, какими они стали.

Обратное развитие депрессии характеризовалось постепенной нормализацией фона настроения, редукцией эпизодов эксплозивности и плавным, но несколько отставленным во времени, возвращением эмоциональных реакций.

Однако даже небольших изменений в спектре испытываемых эмоций было достаточно, чтобы больные обратили на это внимание и зафиксировали неожиданные для них положительные сдвиги в состоянии. Средняя продолжительность юношеских депрессий этого подтипа составляла $25,6 \pm 19,5$ мес. (см. Рисунок 3.4.).

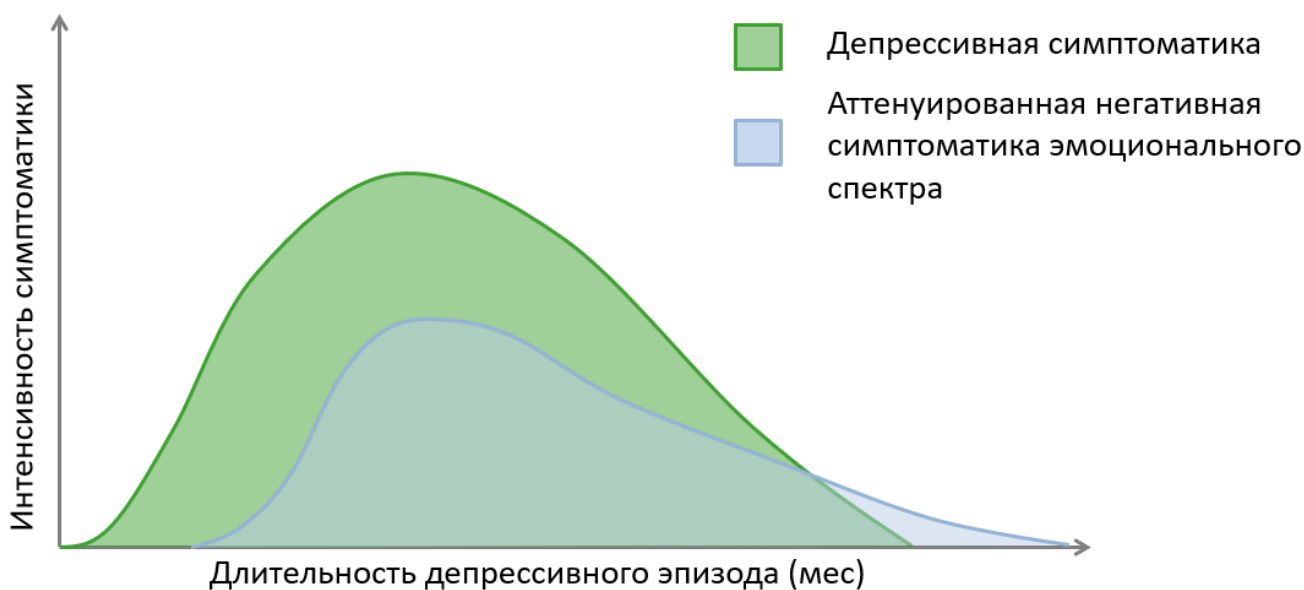


Рисунок 3.4. Динамика развития депрессивной и аттенуированной негативной симптоматики эмоционального спектра при 2а подтипе АСШ

Депрессии с АНС мотивационного спектра (2б подтип) (33 больных, 46,5% случаев) характеризовались медленным и постепенным развитием с формированием симптомов астении, поначалу выявляющихся субъективно и проявляющихся в повышенной утомляемости, истощаемости при обычной физической и психической нагрузках. Больные начинали спать днем, приходя домой после учебного дня, ложились в кровать, нуждаясь в отдыхе. Привычный путь к месту учебы становился утомительным, пациенты жаловались на «опостылевшую дорогу в институт». Привычные интенсивные перемещения по городу становились непосильными, тяготила необходимость стоять в «часы пик» в общественном транспорте, истощали длительные пешие переходы. Больные говорили, что испытывают необходимость присесть, для чего в отсутствии скамеек, садились на бордюры, газоны или прислонялись к стенам домов для

«восстановления сил». При этом пациенты продолжали высказывать желание и проявлять внешнюю готовность к активной деятельности, но начинали прокрастинировать ее, выбирая «лучшее» время для осуществления задуманного. Имеющуюся симптоматику вначале пытались объяснить внешними причинами: усилением нагрузки в школе и институте, сменой учебного заведения, осенне-зимним периодом с недостатком инсоляции, весенним «авитаминозом» или летней «расслабленностью», но по мере дальнейшей персистенции симптоматики, она начинала обращать на себя внимание.

Родители и учителя призывали пациентов «взять себя в руки», «собраться» и вернуть прежнюю активность. На фоне такой психогенной провокации (24,2%, n=8) больные начинали предъявлять собственно депрессивные жалобы, тимический компонент депрессий определялся преимущественно адинамической (33,3%, n=11) и тревожно-апатической картиной (18,2%, n=6) с сочетанием безразличия, безучастности и отсутствия стремления к деятельности, с одной стороны, и тревожных размышлений о неспособности справиться со своими обязанностями, с другой. Характерным для пациентов этого подтипа было формирование антивитаальных размышлений (30,3%, n=10) на начальных этапах депрессивного состояния с последующей их полной редукцией, которую больные объясняли тем, что «привыкли» к своему состоянию, «смирились» с ним, говорили о себе, что «не всем же звезды с неба хватать». Провокацией для суицидальных мыслей служили любые стрессовые ситуации. Больные совершали самоповреждающие действия «по малейшему поводу», антивитаальные размышления появлялись после обычного замечания со стороны родителей и преподавателей.

У пациентов формировались «реакции отказа» (Ильина Н.А., 2006 [34]), когда, не вступая в открытую конфронтацию и имитируя посещение, больные начинали пропускать занятия в школе и ВУЗе, делегировали выполнение общественных поручений другим, уклонялись от дополнительной физической и умственной нагрузки. Характерной была непереносимость стрессовых ситуаций, когда уже накануне психологически значимых событий возникала тревога с

выраженными вегетативными нарушениями, которая по мере приближения к неизбежному нарастала до уровня непереносимой, и служила причиной совершения импульсивных действий. Так, один больной, получив повестку в военкомат, в назначенный день выпрыгнул в окно, другой, накануне начала учебного года и необходимости переехать в студенческое общежитие набросился на мать, которая собирала его в дорогу.

По мере динамики состояния отмечалась постепенная редукция тревожных расстройств с усилением апато-адинамической симптоматики. Формировалась стойкая ангедония со снижением интереса к прежним увлечениям, отсутствием заинтересованности в любимой ранее деятельности. Нарастала социальная аутизация с избеганием активности, прекращением межличностных взаимоотношений. Присоединялись когнитивные нарушения с трудностями сосредоточения, замедлением течения мыслительного потока, сложностями в усвоении нового материала, что приводило к физическому чувству отвращения к умственным нагрузкам. Пациенты замечали, что им требуется длительное время на «самоуговоры», чтобы заставить себя приступить к выполнению интеллектуальной задачи, наряду с этим, продуктивная деятельность носила кратковременный характер и составляла на высоте состояния от десяти минут до получаса при прежней длительности в несколько часов, с последующим истощением психических функций и необходимостью отдыха.

Сопутствующая невротоподобная симптоматика встречалась в 18,2% случаев (n=6) и была представлена сенестопатическими явлениями в виде «давящей пустоты в голове», «электрических импульсов в висках», «вязкого, как каша» мышления, обсессивными расстройствами с совершением «ритуалов», призванных помочь преодолеть тревогу, элементами синдрома деперсонализации с ощущением собственной измененности или дереализации: «мир тусклый, поблекший». Выявлялась так называемая ипохондрия здоровья, когда больные искали все новые способы улучшения своего состояния для достижения стойкого эффекта, обращаясь к различным специалистам с требованием назначить современные психостимулирующие и ноотропные средства. Психопатоподобная

симптоматика (9,1%, n=3) чаще развивалась на высоте состояния и проявлялась утрированной конфликтностью, оппозиционностью и расстройствами поведения.

Обратное развитие депрессии характеризовалось постепенным выравниванием фона настроения. Следует отметить, что ни в одном случае не отмечалось полной редукции имеющихся аттенуированных негативных расстройств, у всех больных сохранялись в той или иной степени элементы ангедонии, нарушения устойчивой мотивации, апатии, проявляющиеся в безынициативности и снижении возможности установления новых социальных связей. Длительность депрессивного состояния в среднем составляла $30,5 \pm 13,7$ мес. (см. Рисунок 3.5.).

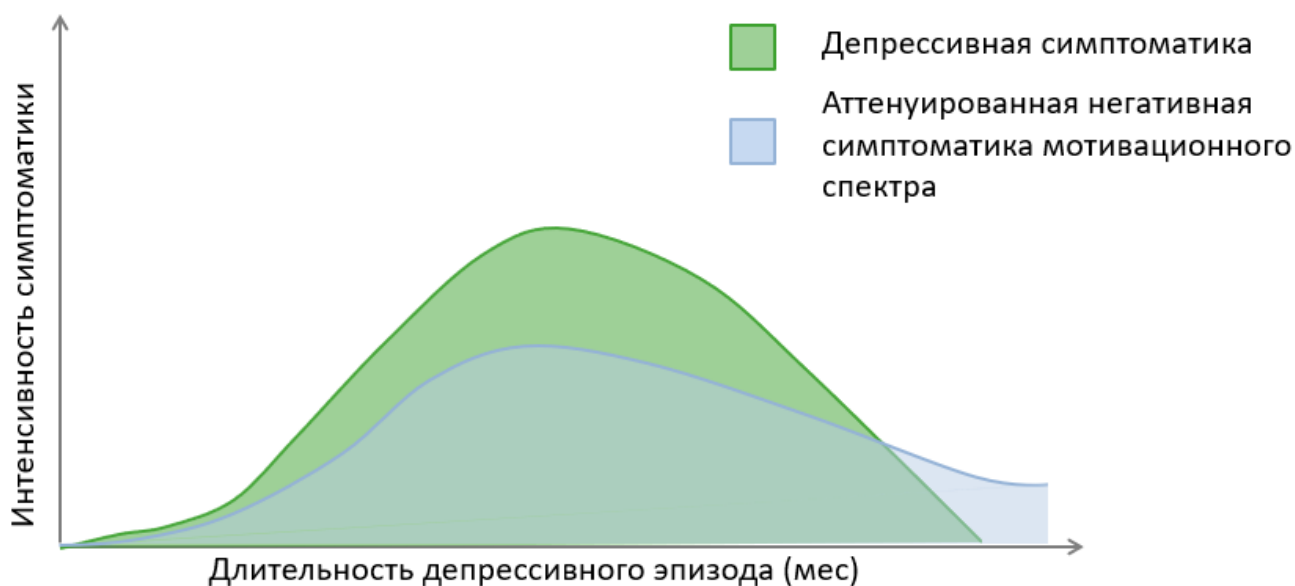


Рисунок 3.5. Динамика развития депрессивной и аттенуированной негативной симптоматики мотивационного спектра при 26 подтипе АСШ

Юношеские депрессии с аттенуированными симптомами дезорганизации (3 тип) встречались всего в 8,2% случаев (n=18), однако обладали специфическими клиническими и патогенетическими характеристиками, которые обосновали выделение их в отдельный тип. Началу депрессии в 11,1% случаев (n=2) предшествовала психогенная провокация. Основным симптомом, который выявлялся у всех больных на инициальном этапе развития депрессивного состояния, было нарушение мышления, поначалу в виде

неспецифических трудностей концентрации внимания и сосредоточения. В первую очередь это проявлялось во внезапно возникающих, не характерных для пациентов ранее сложностях в усвоении учебного материала. Больные замечали, что объяснения преподавателей становятся малопонятными, выполнение заданий занимает больше времени, говорили, что ощущают некий «барьер» в голове, который мешает восприятию информации. Переживания были мучительными для больных и вынуждали обращаться за медицинской помощью или самостоятельно принимать различные ноотропные препараты, «улучшающие мозговую деятельность».

По мере ухудшения состояния и к имеющимся расстройствам присоединялись формальные нарушения мышления, характерные для эндогенного шизофренического процесса, с «наплывами», «обрывами» мыслей, «путаницей» в голове, «параллельными» мыслями. Идеаторный поток становился малоуправляемым, не подчинялся волевому контролю, создавалось впечатление его «расщепления», существования «отдельно от сознания». Мысли возникали как бы сами по себе, поражали своей непредсказуемостью, нелепостью, хаотичным сочетанием ассоциаций. Больные с трудом могли описать эти необычные, непривычные явления, применяли образные сравнения, чтобы дать врачу хотя бы приблизительное представление о своих переживаниях, так один пациент говорил, что дни недели для него – это «среднее между деревянной доской и грецким орехом на фоне темно-бордового цвета в квадратной рамке».

В дальнейшем развивались явления ментизма с наплывом ярких образных представлений различного содержания, всегда возникающих помимо воли. Имели место кратковременные явления, напоминающие сенсорную и моторную афазию, с непониманием смысла обращенной речи, когда у больных появлялось ощущение, что окружающие говорят «на иностранном языке», отчуждением смысла слов. Так, один больной, находясь в столовой, глядя на блюдо с макаронами и зная, как это называется, не мог сопоставить сам предмет и его определение, как будто «они не собирались в единое целое». Другой, зная

алфавитный порядок букв, не смог расположить диски в каталоге в нужной последовательности.

По мере нарастания симптоматики, формировались явления кататонического спектра. Пациенты сообщали, что шперрунги сопровождались субступорозностью с неспособностью двигаться, реагировать на обращенную речь. Так, один больной рассказал, что во время экзамена в течение пяти часов просидел в аудитории, не в состоянии сменить положение тела. Имели место отдельные симптомы негативизма, например, со слов одного пациента, состояние «отрицания сна», когда при необходимости лечь спать, возникало нарочито противоречивое желание продолжения бодрствования. Возникали явления двигательной импульсивности, с внезапным, кратковременным парциальным психомоторным возбуждением, носящим чужаковатый характер, больные дурачились, допрашивали окружающих нелепыми и бессмысленными вопросами, например: «Можно я мяукну?».

Необходимо отметить, что у всех больных сохранялась критика к своему состоянию. Пациенты в полной мере осознавали болезненность переживаний, тяготились ими, всеми силами старались совладать с этими расстройствами и, одновременно понимая всю их странность, пытались скрыть эту симптоматику, крайне неохотно предоставляя анамнестические сведения. Часто больные впервые начинали раскрываться в своих переживаниях позднее, на этапе катанестического наблюдения.

Психопатологическая структура депрессии определялась как тревожно-апатическая (27,8%, n=5) с отчетливой подавленностью, формированием пессимистического мировоззрения, бесперспективностью будущего. Суицидальные мысли возникали в 27,8% случаев (n=5) на высоте состояния и сопровождались мучительными идеями собственной несостоятельности.

Сопутствующая невротоподобная симптоматика (33,3%, n=6) была представлена отдельными дисморфофобическими идеями, явлениями деперсонализации с ощущением «невесомости тела» и дереализации с измененностью восприятия окружающей обстановки, сенесто-ипохондрическими

расстройствами. Психопатоподобная симптоматика встречалась в 16,7% случаев (n=3) и сопровождалась нарушениями поведения со злоупотреблением ПАВ.

Обратное развитие депрессии характеризовалось довольно быстрой редукцией аффективной симптоматики и явлений дезорганизации поведения с относительно длительной персистенцией остаточных когнитивных нарушений, которые на этом этапе вновь были преимущественно представлены неспецифическими трудностями фокусировки и удержания внимания. Средняя длительность депрессивного состояния составила в среднем $13,5 \pm 12,3$ месяцев (см. Рисунок 3.6.).

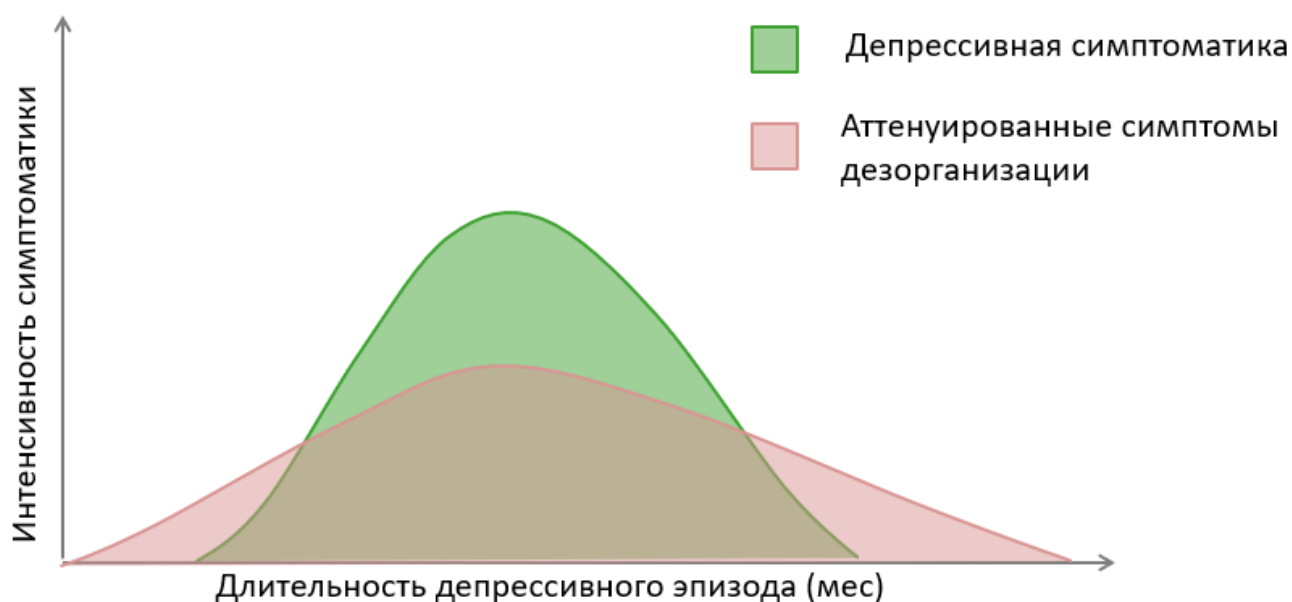


Рисунок 3.6. Динамика развития депрессивной симптоматики и аттенуированных симптомов дезорганизации при 3-м типе АСШ

3.4. Клинико-психопатологические и психометрические различия с группой сравнения

Для подтверждения особенностей клинических и психометрических характеристик юношеских депрессий с АСШ был проведен анализ депрессивных состояний в группе сравнения (52 больных), в структуре которых отсутствовали вышеописанные аттенуированные симптомы шизофрении.

Практически в половине случаев (44,4%, n=23) началу депрессии в этой группе предшествовала психогения, часто представленная разрывом значимых межличностных отношений, сменой учебного коллектива или проблемами в

процессе обучения, когда депрессия развивалась остро. В остальных случаях имелся инициальный этап депрессии с различными полиморфными неспецифическими симптомами и виде явлений аффективной лабильности, астенизации с вегетативными расстройствами, трудностями концентрации внимания и рассеянностью. В дальнейшем формировался собственно депрессивный аффект тревожно-апатической (44,4% случаев, n=23) или дисфорической структуры (23,1% случаев, n=12) (см. Таблицу 3.1., стр. 85).

В целом депрессивные состояния без АСШ у больных группы сравнения отличались особенностями депрессивной триады, на описании которых мы подробно останавливались в начале главы, с доминированием идеаторного компонента над моторным, частыми поведенческими нарушениями, а также выраженными соматовегетативными расстройствами. Подчеркнем здесь то, что в клинической картине юношеских депрессий группы сравнения так же, как и депрессивных состояний с АСШ, выявлялись симптомы неаффективного уровня в виде неврозоподобной (17,3% случаев, n=9) и психопатоподобной симптоматики (23,0% случаев, n=12).

Неврозоподобные расстройства были представлены сенесто-ипохондрическими симптомами с неприятными ощущениями напряжения в голове, сверхценной фиксацией на имеющихся когнитивных нарушениях, монотонной целенаправленной активностью в проведении различных мероприятий по поддержанию здоровья; имели место явления дисморфофобии с недовольством своей внешностью, дереализации и деперсонализации, выявлялись отдельные обсессивные расстройства. Психопатоподобная симптоматика проявлялась в характерных для юношеского возраста явлениях оппозиции, носящих утрированный характер, раздражительности, конфликтности, ауто- и гетероагрессии, нарушениях поведения с дромоманией, антисоциальностью и растормаживанием влечений. Антивитальные размышления наблюдались у 23 больных (44,2% случаев) и формировались на высоте депрессивного состояния, на фоне идей малоценности, актуализации переживаний психогенной ситуации или пессимистических размышлений о бесперспективности существования.

Средняя продолжительность депрессивного состояния в этой группе оказалась существенно меньше, чем длительность депрессий с АСШ, и составила $7,0 \pm 6,3$ мес.

Дополнительный анализ психопатологических характеристик депрессивного состояния по ведущим особенностям аффекта проводился на основании синдромального подхода к классификации подростково-юношеских депрессий (Пантелеева Г.П. с соавт., 1986 [104]; Башина В.М., 1989 [12]) (см. Таблицу 3.1.). Установлено, что всем больным основной группы и группы сравнения были свойственны тревожно-апатические и, реже, дисфорические депрессии.

Таблица 3.1. Распределение больных по синдромальным характеристиками депрессивного аффекта между больными основной группы и группы сравнения

Синдромальная характеристика депрессивного аффекта	Больные юношескими депрессиями с АСШ (основная группа) (n=219)	Больные с юношескими депрессиями без АСШ (группа сравнения) (n=52)
Меланхолическая	10,0% (n=22)	19,2% (n=10)
Адинамическая	11,5% (n=25)	5,8% (n=3)
Астеническая	12,3% (n=27)	7,7% (n=4)
Тревожно-апатическая	44,3% (n=97)	44,2% (n=23)
Дисфорическая	21,9% (n=48)	23,1% (n=12)

При анализе межтиповых различий (см. Таблицу 3.2.) установлено, что больше половины депрессий с 1 типом АСШ характеризовались тревожно-апатической структурой, которая особенно часто встречалась при депрессиях с 1а подтипом АСШ (65,0%). Почти половину депрессий при 2а подтипе АСШ занимали дисфорические депрессии, а при депрессиях 2б подтипа треть составляла адинамическая аффективная структура. При 3-м типе АСШ аффект чаще определялся как тревожно-апатический, адинамический и астенический.

Таблица 3.2. Распределение больных по синдромальным характеристиками депрессивного аффекта по выделенным типам

Синдромальная характеристика депрессивного аффекта	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)	
Меланхолическая	6,0% (n=6)	10,0% (n=3)	6,9% (n=9)	18,4% (n=7)	12,1% (n=4)	15,5% (n=11)	11,1% (n=2)
Адинамическая	5,0% (n=5)	13,3% (n=4)	6,9% (n=9)	2,6% (n=1)	33,3% (n=11)	16,9% (n=12)	22,2% (n=4)
Астеническая	7,0% (n=7)	13,3% (n=4)	8,5% (n=11)	7,9% (n=3)	27,3% (n=9)	16,9% (n=12)	22,2% (n=4)
Тревожно-апатическая	65,0% (n=65)	40,0% (n=12)	59,2% (n=77)	23,7% (n=9)	18,2% (n=6)	21,1% (n=15)	27,8% (n=5)
Дисфорическая	17,0% (n=17)	23,4% (n=7)	18,5% (n=24)	47,4% (n=18)	9,1% (n=3)	29,6% (n=21)	16,7% (n=3)

В силу ведущего депрессивного аффекта всем исследуемым больным, как с юношеской депрессией с АСШ, так и в группе сравнения при поступлении в стационар устанавливался диагноз «Депрессивный эпизод» из рубрики F32 по МКБ-10. По имеющимся критериям включения (см. Главу 2) отбирались больные с первой диагностированной депрессией, общей продолжительностью, включая инициальный этап эпизода, представленный неспецифической клинически незначимой психопатологической симптоматикой, не более 5 лет. Имеющиеся ранее аффективные расстройства, выявляемые в психопатологической структуре возрастных кризов, рассматривались как проявления аффективной лабильности и по своей клинической картине не подходили под диагностические критерии депрессивного эпизода. Имелись некоторые особенности нозологической квалификации юношеских депрессий с АСШ в зависимости от выделенных типов.

Так, депрессии с 1-м типом с АПС рассматривались в рамках рубрики F32.38 «Депрессивный эпизод тяжелый с другими психотическими симптомами», при этом значительно отличались от диагностических критериев большой депрессии с психотическими симптомами, психотической депрессии, а также депрессивного психоза с конгруэнтным (F32.33) и некогруэнтным (F32.34) аффекту бредом подпороговой выраженностью аттенуированных психотических симптомов, не достигающих степени истинно психотических. В случае же юношеских депрессий с КИПС, несмотря на ярко выраженную психотическую симптоматику, они характеризовались крайней ее непродолжительностью и формированием до развития собственно депрессивных симптомов, что также не позволяло отнести эти состояния к психотическим депрессиям. В силу отсутствия других диагностических критериев, позволяющих произвести нозологическую оценку депрессий с 1-м типом АСШ, они были отнесены к депрессиям с «другими» психотическими симптомами.

Юношеские депрессии со 2-м типом АСШ, несмотря на наличие АНС, квалифицировались по имеющимся формальным критериям МКБ-10 как депрессивный эпизод умеренный F32.1 и тяжелый без психотических симптомов F32.2, при этом наличие или отсутствие соматических симптомов как для данной

когорты больных, так и для всех исследованных пациентов с юношескими депрессиями оказалось клинически незначимым и не послужило предметом отдельного исследования.

Пациенты с 3-м типом АСШ в структуре юношеских депрессий в силу выраженных нарушений мышления по шизофреническому типу, а также наличия аттенуированных симптомов дезорганизации поведения не могли рассматриваться в рубриках F32.1 и F32.2. Не подходили они и под критерии F32.3, что послужило причиной выделения их в отдельную нозологическую группу F32.8 «Другой депрессивный эпизод» с формальными критериями наличия клинически значимой депрессивной симптоматики и с неполным соответствием другим диагностическим рубрикам.

Трудностей в нозологической квалификации классических юношеских депрессий не возникало, они были отнесены в зависимости от выраженности депрессивных симптомов, либо к рубрике F32.1 с умеренным, либо F32.2 с тяжелым депрессивным эпизодом без психотических симптомов.

Распределение по диагностическим рубрикам МКБ-10 представлено в Таблица 3.3.

Таблица 3.3. Распределение больных с юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения по нозологическим рубрикам МКБ-10 при поступлении в стационар

Нозологические рубрики МКБ-10	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)	Всего больных с АСШ (n=219)	Группа сравнения (n=52)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)			
F32.1 Умеренный депрессивный эпизод	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	78,9% (n=30)	60,6% (n=20)	70,4% (n=50)	0,0% (n=0)	22,8% (n=50)	65,4% (n=34)
F32.2 Тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	21,1% (n=8)	39,4% (n=13)	29,6% (n=21)	0,0% (n=0)	9,6% (n=21)	34,6% (n=18)
F32.28 Тяжелый депрессивный эпизод с другими психотическими симптомами	100,0% (n=100)	100,0% (n=30)	100,0% (n=130)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	59,4% (n=130)	0,0% (n=0)
F32.8 Другой депрессивный эпизод	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	100,0% (n=18)	8,2% (n=18)	0,0% (n=0)

Таким образом, проведенный клиничко-психопатологический анализ показал, что определенные особенности аффективной структуры, а также

сопутствующие невротоподобные и психопатоподобные расстройства, характерны для всех депрессий юношеского возраста, и сами по себе они не могут играть решающую роль в проведении дифференциально-диагностической и нозологической оценки манифестного депрессивного состояния.

Для подтверждения полученных клинических данных была проведена сравнительная психометрическая оценка юношеских депрессий с АСШ и депрессивных состояний без АСШ из группы сравнения с последующим сравнением полученных результатов с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (см. Таблицу 3.4.). Анализ подтвердил значительно меньшую продолжительность депрессии в группе сравнения.

Также было установлено, что при отсутствии различий в выраженности депрессивных расстройств, которые и в группе депрессий с АСШ, и в группе сравнения характеризовались средней степенью и тяжелой степенью выраженности (более 16 баллов по шкале HDRS) (Guelfi G., 1993 [282]), юношеские депрессии с АСШ закономерно отличались достоверно большим средним баллом по шкале SOPS, а также по ее подшкалам позитивных симптомов, оценивающих выраженность АПС, негативных симптомов, отражающих степень представленности АНС, а также подшкале симптомов дезорганизации. При этом значения по подшкале общих симптомов, которая выявляет расстройства, в целом характерные для депрессий, в группах не различались. Несмотря на сопоставимую выраженность депрессивных расстройств, юношеские депрессии с АСШ продемонстрировали значительно большую представленность негативных симптомов как по суммарному баллу шкалы SANS, так и по ее подшкалам, отдельно оценивающим такие кластеры, как «Аффективное уплощение», «Алогия», «Абулия/Апатия», «Ангедония/Асоциальность», а также «Нарушение внимания», которое, по современным данным (Marder S. et al., 2017 [360]) не относится к собственно негативным симптомам, но у исследуемой выборки подчеркивает большую степень представленности когнитивных нарушений в группе больных юношескими депрессиями с АСШ.

Таблица 3.4. Средние и медианные значения (Q1=Me25%; Q2=Me75%) клинических и психометрических показателей юношеских депрессий с АСШ и юношеских депрессий без АСШ и оценка их различий по U-критерию Манна-Уитни (цветом выделены значения с достоверностью $p < 0,05$)

Показатели	Юношеские депрессии с АСШ (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (n=52)	U-Критерий Манна-Уитни	Значение p
Возраст (лет) (ср. значения \pm ст. откл.)	19,5 \pm 2,3	19,8 \pm 2,7	5493,0	0,690
Длительность депрессивного состояния (мес.) (ср. значения \pm ст. откл.)	19,0 \pm 15,7	7,0 \pm 6,3	2777,0	0,000
HDRS [Q1;Q3]	22 [19;27]	25 [19;28]	4618,5	0,227
SOPS Суммарный балл [Q1;Q3]	44 [37;51]	35 [27,25;41,75]	2736,0	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Позитивные симптомы» [Q1;Q3]	9 [6;12]	4,5 [3;8,75]	2626,0	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Негативные симптомы» [Q1;Q3]	17 [14,5;20]	14,5 [11;17]	3181,5	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Симптомы дезорганизации» [Q1;Q3]	8 [6;10]	5,5 [3,25;7]	2897,0	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Общие симптомы» [Q1;Q3]	10 [7;11]	10 [8;12]	5019,5	0,526
SANS Суммарный балл [Q1;Q3]	45,5 [36,75;53]	24 [13;42]	141,0	0,000
SANS Баллы по подшкале «Аффективное уплощение» [Q1;Q3]	14 [12;18]	5 [3;14]	168,0	0,003
SANS Баллы по подшкале «Алогия» [Q1;Q3]	7 [4,75;8]	3 [1;6]	178,5	0,005
SANS Баллы по подшкале «Абулия-Апатия» [Q1;Q3]	8 [7;9]	5 [5;8]	125,0	0,000
SANS Баллы по подшкале «Ангедония-Асоциальность» [Q1;Q3]	12 [10;14,25]	8 [2;11]	213,0	0,025
SANS Баллы по подшкале «Нарушение внимания» [Q1;Q3]	5 [3,75;6]	3 [2;4]	128,5	0,000
Выраженность неврозоподобных симптомов (ср. значения \pm ст. откл.)	0,65 \pm 0,88	0,45 \pm 0,79	3954,5	0,130
Выраженность психопатоподобных симптомов (ср. значения \pm ст. откл.)	0,57 \pm 0,92	0,52 \pm 0,85	4432,5	0,784

Еще одним психометрическим показателем, подтверждающим полученные клинические данные, стала сопоставляемая степень выраженности сопутствующей неврозоподобной и психопатоподобной симптоматики по условной шкале общего клинического впечатления от 0 до 3 баллов, где 0 –

отсутствие симптомов, 1 – слабая степень их выраженности, 2- средняя степень, и 3 – тяжелая степень. Таким образом, наличие указанных расстройств в структуре депрессии в целом оказалось характерным для юношеского возраста и само по себе не могло быть основанием для дифференциальной диагностики начавшегося шизофренического процесса.

Далее мы провели попарное сравнение полученных клинических и психометрических данных у больных с выделенными типами и подтипами юношеских депрессий с АСШ. При сравнении депрессивных состояний с АПС и с АНС (см. Таблицу 3.5.) было установлено, что значительно большей продолжительностью обладают депрессии со 2-м типом АСШ.

Депрессии с 1-м типом АСШ закономерно отличаются от депрессивных состояний со 2-м типом АСШ закономерно большим средним баллом по подшкале позитивных симптомов шкалы SOPS, отражающих присутствие в структуре депрессии АПС, не различаясь при этом ни по подшкале негативных симптомов SOPS, ни по значениям шкалы SANS, что позволяет предположить наличие не только аттенуированных позитивных, но также и отдельных негативных симптомов в структуре депрессий с 1-м типом АСШ, которые при клинико-психопатологическом анализе не выходили на первый план и были маскированы как депрессивной симптоматикой, так и аттенуированными позитивными симптомами. Но в то же время юношеские депрессии со 2-м типом АСШ, не отличаясь от 1-го типа по выраженности депрессивных расстройств, имели большую степень представленности общих симптомов по соответствующей подшкале SOPS.

Что касается психометрической оценки больных юношескими депрессиями с АСД и попарного сравнения полученных данных с больными депрессиями с 1-м и 2-ым типами АСШ, было установлено, что они отличаются достоверно меньшей продолжительностью, чем депрессии с АНС, а также меньшим баллом по позитивной подшкале SOPS по сравнению с депрессиями с АПС.

Таблица 3.5. Средние и медианные значения (Q1=Me25%; Q2=Me75%) клинических и психометрических показателей юношеских депрессий с 1-м и 2-м типами АСШ и оценка их различий по U-критерию Манна-Уитни (цветом выделены значения с достоверностью $p < 0,05$)

Показатели	Юношеские депрессии с 1-м типом АСШ (n=130)	Юношеские депрессии со 2-м типом АСШ (n=71)	U-Критерий Манна-Уитни	Значение p
Возраст (лет) (ср. значения \pm ст. откл.)	19,5 \pm 2,3	19,5 \pm 2,4	4506,0	0,781
Длительность депрессивного состояния (мес.) (ср. значения \pm ст. откл.)	15,1 \pm 13,3	27,5 \pm 17,2	2536,5	0,000
HDRS [Q1;Q3]	22 [19;27]	23,5 [18,75;27,25]	4282,5	0,786
SOPS Суммарный балл [Q1;Q3]	45 [39;52,75]	43 [37;49,25]	4000,0	0,273
SOPS Баллы по подшкале «Позитивные симптомы» [Q1;Q3]	11 [8;13]	7 [5;9]	2321,5	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Негативные симптомы» [Q1;Q3]	17 [15;20]	18,5 [15;21]	3938,0	0,207
SOPS Баллы по подшкале «Симптомы дезорганизации» [Q1;Q3]	8 [6;10]	8 [6;10]	4364,0	0,884
SOPS Баллы по подшкале «Общие симптомы» [Q1;Q3]	9 [7;11]	10 [8;12]	3506,5	0,016
SANS Суммарный балл [Q1;Q3]	40 [35,25;51,75]	47 [41;55,5]	116,0	0,163
SANS Баллы по подшкале «Аффективное уплощение» [Q1;Q3]	13,5 [11;16]	15 [12;19]	125,5	0,271
SANS Баллы по подшкале «Алогия» [Q1;Q3]	6 [3,5;8]	7 [5;8]	129,0	0,320
SANS Баллы по подшкале «Абулия-Апатия» [Q1;Q3]	7,5 [6,25;9]	8 [7;10]	132,0	0,367
SANS Баллы по подшкале «Ангедония-Асоциальность» [Q1;Q3]	10 [9,25;13]	12 [10,5;15]	105,5	0,081
SANS Баллы по подшкале «Нарушение внимания» [Q1;Q3]	5 [3,25;6]	5 [3,5;6]	160,0	0,987
Выраженность неврозоподобных симптомов (ср. значения \pm ст. откл.)	0,59 \pm 0,80	0,77 \pm 1,00	3765,0	0,404
Выраженность психопатоподобных симптомов (ср. значения \pm ст. откл.)	0,54 \pm 0,87	0,66 \pm 1,03	3933,0	0,743

Других психометрических различий выявить не удалось, что подчеркивает, с одной стороны, общность аттенуированных симптомов шизофрении у больных юношескими депрессиями с АСШ (см. Таблицу 3.6.), а с другой, важность клинико-психопатологического метода для определения типологических

различий, так как психометрические шкалы не обладают достаточной чувствительностью для тонкого дифференциально-диагностического анализа.

Таблица 3.6. Средние и медианные значения (Q1=Me25%; Q2=Me75%) клинических и психометрических показателей юношеских депрессий с 3-м типом АСШ и попарное сравнение с депрессиями с 1-м и 2-м типами АСШ по U-критерию Манна-Уитни (цветом выделены значения с достоверностью $p < 0,05$)

Показатели	Юношеские депрессии с 3-м типом АСШ (n=18)	Сравнение с депрессиями с 1-м типом АСШ		Сравнение с депрессиями со 2-м типом АСШ	
		U-Критерий Манна-Уитни	Значение p	U-Критерий Манна-Уитни	Значение p
Возраст (лет) (ср. значения \pm ст. откл.)	19,7 \pm 2,2	1130,5	0,819	594,0	0,710
Длительность депрессивного состояния (мес.) (ср. значения \pm ст. откл.)	13,5 \pm 12,3	1114,0	0,743	301,5	0,000
HDRS [Q1;Q3]	20 [18;25]	816,0	0,323	403,0	0,234
SOPS Суммарный балл [Q1;Q3]	45 [31,5;49,5]	807,0	0,276	425,0	0,355
SOPS Баллы по подшкале «Позитивные симптомы» [Q1;Q3]	7 [4,5;9]	541,5	0,005	489,5	0,880
SOPS Баллы по подшкале «Негативные симптомы» [Q1;Q3]	15 [14;20]	848,0	0,409	386,0	0,162
SOPS Баллы по подшкале «Симптомы дезорганизации» [Q1;Q3]	10 [4;12]	936,0	0,801	502,5	0,995
SOPS Баллы по подшкале «Общие симптомы» [Q1;Q3]	10 [8;12]	833,5	0,357	484,5	0,833
SANS Суммарный балл [Q1;Q3]	44 [40;52]	16,5	0,613	33,0	0,870
SANS Баллы по подшкале «Аффективное уплощение» [Q1;Q3]	14 [12;17]	18,5	0,801	32,0	0,872
SANS Баллы по подшкале «Алогия» [Q1;Q3]	5 [3,5;8]	20,0	0,949	29,0	0,685
SANS Баллы по подшкале «Абулия-Апатия» [Q1;Q3]	9 [9;9,5]	7,0	0,081	23,0	0,372
SANS Баллы по подшкале «Ангедония-Асоциальность» [Q1;Q3]	10 [10;12,5]	17,5	0,699	25,0	0,464
SANS Баллы по подшкале «Нарушение внимания» [Q1;Q3]	5 [4,5;5,5]	19,5	0,897	32,0	0,870
Выраженность неврозоподобных симптомов (ср. значения \pm ст. откл.)	0,67 \pm 0,98	952,5	0,958	432,5	0,643
Выраженность психопатоподобных симптомов (ср. значения \pm ст. откл.)	0,47 \pm 0,83	903,0	0,654	423,5	0,524

При оценке психометрических характеристик выделенных 1а и 1б подтипов АСШ при юношеских депрессиях статистических различий выявлено не было, за исключением того, что средний возраст пациентов с депрессиями с АПС ($19,3 \pm 2,1$ лет) оказался достоверно ниже ($p=0,026$), чем больных с КИПС ($20,5 \pm 2,6$ лет), что позволяет предположить возрастные особенности аттенуированных позитивных симптомов с тенденцией к формированию КИПС в более старшем возрасте, в пределах изучаемого юношеского периода.

Что касается различий депрессий с эмоциональными и мотивационными АНС 2а и 2б подтипов, получены данные о том, что в структуре аффективных состояний с 2а подтипом достоверно чаще выявлялись включения психопатоподобной симптоматики ($p=0,002$), что подтверждает клинические данные о спаянности эмоциональных расстройств с психопатоподобным «фасадом» юношеских депрессий с АСШ. Также установлено, что выраженность аттенуированных негативных симптомов по негативной подшкале SOPS была достоверно выше ($p=0,045$) у больных с 2б подтипом АНС с мотивационными расстройствами, при этом ни по суммарному значению SANS, ни по среднему баллу каждой из ее подшкал статистических различий между подтипами выявлено не было. Также у больных с депрессиями 2б подтипа суммарный балл по шкале HDRS, отражающий тяжесть депрессивных симптомов был достоверно выше, чем при депрессивных состояниях 2а подтипа ($p=0,038$), что позволяет предположить потенцирующее влияние мотивационных расстройств на степень выраженности аффективной симптоматики.

Таким образом, проведенная психометрическая оценка подтверждает правомочность выделения юношеских депрессий с АСШ и их отличия от депрессий без АСШ по наличию, степени представленности, а также психопатологическим характеристикам симптомов шизофрении, включающих аттенуированные позитивные, негативные симптомы, а также аттенуированные симптомы дезорганизации. С другой стороны, отсутствие статистических психометрических различий между выделенными типами по степени выраженности аттенуированных негативных симптомов и аттенуированных

симптомов дезорганизации свидетельствует о тесной спаянности АСШ между собой и предполагает одновременное наличие АСШ нескольких типов, представленных в скрытой, маскированной форме, что на ранних этапах заболевания не дает возможности их однозначной клинической верификации.

Глава 4.

Патокинетические и нозологические аспекты аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях

В настоящем исследовании одним из важных аспектов было изучение предпосылок к формированию АСШ в структуре юношеских депрессий, к которым относился анализ особенностей раннего развития больных с учетом влияния экзогенных вредностей, характеристик возрастных кризов, сопровождающихся преходящими расстройствами аффективного, неврозоподобного, психопатоподобного регистров. Отдельно проанализированы патокинетические механизмы формирования аттенуированных симптомов шизофрении, их встречаемость в периоды возрастных кризов (McGorry P., 2011 [372]), которые являясь промежуточными этапами при смене последовательных стадий развития личности, одновременно могли служить маркерами формирующегося патологического процесса, так как, по сути, представляли собой резкий скачок развития с критической манифестацией тех или иных функций, литически накопленных в стабильный возрастной период (по Л.С.Выготскому). Таким образом, динамический анализ кризисных периодов развития позволил предположить наличие внутренних «поломок» психических функций, оценить их редукцию или нарастание в последующие возрастные кризы и определить степень компенсации в межкризисные литические периоды, что косвенно свидетельствовало об «уязвимости» и о формировании почвы для последующего развития шизофренического процесса. Важной представлялась и оценка преморбидных особенностей личности больных с установлением степени их выраженности, а также анализом уровня преморбидного функционирования и его динамики на протяжении всего продромального периода.

4.1. Преморбидные характеристики

Фокус внимания в первую очередь был направлен на поиск первых признаков психического неблагополучия, оценку их клинической структуры и условий формирования. В целом, при анализе психопатологической структуры возрастных кризов были установлены определенные закономерности

возникновения различных психических феноменов, влияние внешних провоцирующих факторов на их появление, постепенное нарастание по мере наступления возрастных кризов, а также частичная или полная редукция в стабильные периоды развития личности.

В настоящем исследовании для психопатологической оценки возрастных кризов применялись подходы Л.С.Выготского и Д.Б.Эльконина, не утратившие актуальности и в настоящее время (Яшкова А.Н., 2012 [152]; Блонский П.П., 2016 [16]; Грязнова Е.В. с соавт., 2019 [26]), согласно которым выделяются следующие кризовые периоды: (1) криз новорожденности, (2) первый детский возрастной криз, (3) второй детский возрастной криз, (4) криз дошкольного периода и (5) пубертатный криз.

При анализе встречаемости психопатологической симптоматики возрастных кризов новорожденности, первого и второго детских кризов в силу незрелости личности и трудностей квалификации имевшихся расстройств оценка проводилась по принципу наличия или отсутствия симптомов. В период дошкольного криза и пубертатного криза отчетливо выявились отдельные симптомокомплексы, доступные верификации, что позволяло проводить их дифференциацию с выделением фобий детского возраста, obsessions, аутистического фантазирования, гиперактивности и дефицита внимания и отдельных симптомов психотического спектра в структуре аномалий дошкольного криза и более очерченные аффективные, неврозоподобные, психопатоподобные симптомы и, также, отдельные феномены психотического спектра в периоде пубертатного криза.

В целом, у обследованных больных с юношескими депрессиями с АСШ аномалии периода новорожденности были тесно спаяны с наличием неблагоприятных экзогенных факторов, влияющих на внутриутробное развитие плода и течение родов: инфекции и обострение соматических заболеваний матери во время беременности, стрессовые воздействия в перинатальном периоде, токсическое воздействие на плод лекарственных препаратов, алкоголя и других психоактивных веществ, осложнения течения беременности с угрозой

прерывания, повышением тонуса матки, резус-несовместимостью, а также осложнения в родах в виде длительного безводного периода, асфиксии, применения родовспомогательных техник с наложением акушерских щипцов и операции кесарева сечения. Патология криза периода новорожденности проявлялась в первую очередь двигательным беспокойством, расстройствами сна с сокращением как продолжительности, так и частоты его периодов, нарушениями сосания, срыгиваниями, явлениями минимальной мозговой дисфункции с повышением нервно-рефлекторной возбудимости, гипертонусом, тремором. Такие явления приводили к необходимости динамического наблюдения у невролога и назначения терапевтических мероприятий, в первую очередь курсов массажа, реже – ноотропных препаратов. У всех больных имеющаяся неврологическая симптоматика отличалась нестойкостью, а также относительно быстрым (в течение нескольких месяцев, до полугода) обратным развитием.

Патологическая симптоматика первого детского возрастного криза ассоциировалась с аномалиями раннего психофизического развития с задержкой формирования моторных навыков и речи, поздним началом ходьбы, отсрочкой появления первых слов и фразовой речи. Также частым было нарушение гармоничности процесса созревания, со своевременным или даже опережающим развитием психических функций и отсроченным становлением двигательных актов, что приводило к искажению психофизического развития (см. Таблицу 4.1.). Также для аномалий этого возраста были характерны яркие эмоциональные вспышки, которые родители описывали как «истерики» с безудержным плачем или криком, топанием ногами, кусанием или царапанием, возникающие при малейшей провокации или даже в отсутствие видимых внешних факторов. «Неврологическая окраска» данного возрастного криза проявлялась в возобновлении тремора, особенно в состоянии перевозбуждения, двигательных тикоподобных движений, а также формировании фебрильных судорожных состояний, что в некоторых случаях даже требовало исключения эпилептической активности головного мозга.

По мере психического развития в последующие возрастные кризы становились доступными для выявления собственно психопатологические симптомы с уменьшением выраженности их «неврологической окраски».

В период второго детского возрастного криза у обследованных больных отмечалась фобическая симптоматика с изолированными фобиями, связанными с родителями, страхом оставления в одиночестве, страхом темноты, воображаемых чудовищ, сказочных персонажей. В этом возрасте нередко возникали устрашающие, повторяющиеся сновидения. В лихорадочном состоянии с фебрильными значениями температуры тела у пациентов отмечались элементарные обманы восприятия, которые они описывали как «огненный шар», висящий над ними, «склонившееся лицо». Состояние сопровождалось двигательным возбуждением, криком. Имели место такие явления как снохождение, сноговорение. Также нередко на фоне стрессовых ситуаций возникали преходящие, нестойкие двигательные стереотипии в виде раскачивания, потряхивания кистями рук, бега по кругу.

В рамках дошкольного возрастного криза выявлялась более выраженная и полиморфная психопатологическая симптоматика, представленная различными фобиями, к которым, помимо указанных выше, добавлялись более сложные страхи, связанные с развитием абстрактного мышления, и представляющие собой страхи смерти, как собственной, так и близких родственников, экзистенциальные страхи «бесконечности». Имели место ощущение постороннего присутствия, иллюзорные обманы восприятия, когда на фоне тиканья часов, звука льющейся воды, шума с улицы слышались неразборчивые слова. В просоночном состоянии выявлялись и отдельные галлюцинаторные переживания, например, «образ гудящего под музыку кристалла», «глухие удары колокола», оклики по имени. Часто выявлялись отдельные симптомы гиперактивности и дефицита внимания, что служило основной причиной нарушения поведения и дезадаптации на фоне возросших требований в старших группах детского сада и при поступлении в школу. Отмечалось аутистическое фантазирование с формированием ярких образных представлений, на высоте состояния сопровождающихся

отрешенностью от реальности и снижением активного внимания. Пациенты были не склонны делиться своими переживаниями, донося до родителей только отдельные идеи своих, порой сложных мыслительных конструкций, прося одевать их особым образом, или называть иначе, придумывая вычурные имена, такие как «Антоний-Апполинарий». В последующем, при сборе субъективных анамнестических сведений об этом периоде удавалось узнать, что больные «придумывали» новые личности, например, один пациент сообщал, что в нем находилось три сущности: «Дарк» - темная, «Ларк» - светлая и «Кларк» - древняя, которые причудливым образом взаимодействовали между собой. Нужно отметить, что подобные явления возникали во время возрастных кризов, а также провоцировались психоэмоциональными перегрузками, полностью редуцируясь в межкризовых периодах, и в дальнейшем вновь возникали в структуре депрессивного эпизода. Сами пациенты сообщали, что те или иные переживания они испытывают с детства, но при подробных расспросах удавалось установить именно такое флюктуирующее их течение. В целом, для этого возрастного криза было характерным также появление магического мышления, обсессивных расстройств с формированием защитных «ритуалов». Возникающие двигательные стереотипии отличались более сложными моторными актами в виде накручивания пряди волос на палец, трихотилломании и онихофагии, расчесов, повторения слов и предложений. Возобновлялись эпизоды снохождения, сноговорения, энуреза.

Пубертатный криз отличался массивной полиморфной психопатологической симптоматикой, преимущественно аффективного спектра. Помимо присущей подросткам аффективной лабильности, у больных формировались отчетливые, хотя и кратковременные, депрессивные расстройства, возникающие на фоне психогенной провокации. При сильных стрессовых воздействиях, таких как развод родителей, смерть близкого родственника, которые приходились на время возрастного криза, у больных возникали антивитаальные размышления и даже суицидальные попытки. Частыми были сенситивные идеи отношения, которые на высоте состояния включали в себя отдельные симптомы бредового регистра. Пациенты ловили на себе осуждающие взгляды окружающих, возникали

опасения, что их мысли могут быть «прочитаны». Выявлялась нестойкая неврозоподобная симптоматика в виде обсессивных расстройств с бытовыми перепроверками, явлениями мезофобии, идеаторными навязчивостями, хульными мыслями; тревожные эпизоды, достигающих степени панических атак; дисморфофобические симптомы с недовольством собственной внешностью или интеллектуальными качествами; эпизоды деперсонализации и дереализации; ипохондрических идей. Психопатоподобные расстройства формировались в структуре дисфорических субдепрессий и характеризовались протестным, оппозиционным поведением с импульсивными вспышками ярости, сопровождающимися ауто- и гетероагрессией по механизму аффект-разряда, который описывался больными как «удары молнии в голову» (см. Таблицу 4.1.).

Таблица 4.1. Встречаемость перинатальных вредностей и психопатологической симптоматики возрастных кризов у больных с юношескими депрессиями с АСШ и в группе сравнения

Показатели	Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=52)	χ^2 Пирсона; значение p
Перинатальные вредности	57,5% (n=126)	40,4% (n=21)	$\chi^2=2,21$ p=0,137
Патопсихологическая симптоматика криза новорожденности	57,5% (n=126)	40,4% (n=21)	$\chi^2=2,21$ p=0,137
Патопсихологическая симптоматика первого детского криза	59,8% (n=131)	44,2% (n=23)	$\chi^2=1,35$ p=0,244
Патопсихологическая симптоматика второго детского криза	59,8% (n=131)	32,7% (n=17)	$\chi^2=6,01$ p=0,014
Патопсихологическая симптоматика дошкольного криза, <i>в том числе:</i>	70,3% (n=154)	51,9% (n=27)	$\chi^2=1,28$ p=0,257
<i>фобии детского возраста</i>	30,6% (n=67)	17,3% (n=9)	
<i>обсессии</i>	12,3% (n=27)	11,5% (n=6)	
<i>аутистическое фантазирование</i>	6,8% (n=15)	7,7% (n=4)	
<i>симптомы гиперактивности и дефицита внимания</i>	10,5% (n=23)	11,5% (n=6)	
<i>отдельные симптомы психотического регистра</i>	10,4% (n=22)	3,8% (n=2)	
Патопсихологическая симптоматика пубертатного криза, <i>в том числе:</i>	90,4% (n=198)	76,9% (n=40)	$\chi^2=4,74$ p=0,029
<i>аффективная симптоматика</i>	31,5% (n=69)	40,4% (n=21)	
<i>неврозоподобные симптомы</i>	23,3% (n=51)	15,4% (n=8)	
<i>психопатоподобные симптомы</i>	25,1% (n=55)	17,3% (n=9)	
<i>отдельные симптомы психотического регистра</i>	10,5% (n=23)	3,8% (n=2)	

Характерными были массивные вегетативные расстройства с головными болями напряжения, мигреноподобными болями, болями в сердце, непереносимостью жары, духоты, «укачиванием» в транспорте, синкопальными состояниями.

У больных юношескими депрессиями без АСШ (группа сравнения) отмечалась меньшая степень выраженности психопатологических расстройств в структуре возрастных кризов с установлением достоверных различий по особенностям протекания второго возрастного и пубертатного криза. В рамках последнего у этих больных относительно чаще обнаруживалась аффективная симптоматика, в меньшей степени были представлены расстройства неврозоподобного и психопатоподобного регистра, и значительно реже выявлялись подпороговые психотические симптомы (см. Таблицу 4.1.).

Анализ различий в протекании возрастных кризов у больных с юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ показал, что аномалии в структуре второго детского возрастного криза чаще встречались у больных депрессиями с АПС ($\chi^2=4,00$; $p=0,045$). Патологическое течение дошкольного криза также в большей степени отмечалось у больных депрессиями с АПС, а также у пациентов с АСД, при этом у последних чаще встречались фобии детского возраста. У всех обследованных больных пубертатный криз преимущественно протекал с теми или иными аномалиями, с достоверно наибольшей встречаемостью патологии у больных с АПС ($\chi^2=5,79$; $p=0,016$), которая более, чем в трети случаев была представлена аффективными расстройствами (см. Таблицу 4.2.).

При анализе различий по подтипам юношеских депрессий установлено, что у больных с КИПС перинатальные вредности и аномалии протекания криза новорожденности выявлялись чаще. Такая же картина складывалась при анализе частоты встречаемости патологических включений при первом детском возрастном кризе. Для больных с депрессиями с АНС с эмоциональными нарушениями были характерны obsessions и симптомы гиперактивности и дефицита внимания, в то время как аутистическое фантазирование чаще

выявлялось у пациентов с АНС с мотивационными нарушениями (см. Таблицу 4.2.).

Таблица 4.2. Встречаемость перинатальных вредностей и психопатологической симптоматики возрастных кризов у больных юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ

Показатели	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)	
Перинатальные вредности	63,0% (n=63)	76,7% (n=23)	66,2% (n=86)	42,1% (n=16)	60,6% (n=20)	50,7% (n=36)	22,2% (n=4)
Патопсихологическая симптоматика криза новорожденности	63,0% (n=63)	76,7% (n=23)	66,2% (n=86)	42,1% (n=16)	60,6% (n=20)	50,7% (n=36)	22,2% (n=4)
Патопсихологическая симптоматика первого детского криза	63,0% (n=63)	90,0% (n=27)	69,2% (n=90)	44,7% (n=17)	60,6% (n=20)	52,1% (n=37)	22,2% (n=4)
Патопсихологическая симптоматика второго детского криза	67,0% (n=67)	86,7% (n=26)	71,5% (n=93)	44,7% (n=17)	51,5% (n=17)	47,9% (n=34)	22,2% (n=4)
Патопсихологическая симптоматика дошкольного криза, в том числе:	69,0% (n=69)	86,7% (n=26)	73,1% (n=95)	68,4% (n=26)	60,6% (n=20)	64,8% (n=46)	72,2% (n=13)
<i>фобии детского возраста</i>	30,0% (n=30)	43,3% (n=13)	33,1% (n=43)	26,3% (n=10)	18,2% (n=6)	22,5% (n=16)	44,4% (n=8)
<i>обсессии</i>	9,0% (n=9)	20,0% (n=6)	11,5% (n=15)	15,8% (n=6)	12,1% (n=4)	14,1% (n=10)	11,1% (n=2)
<i>аутистическое фантазирование</i>	9,0% (n=9)	0,0% (n=0)	6,9% (n=9)	5,3% (n=2)	12,1% (n=4)	8,5% (n=6)	0,0% (n=0)
<i>симптомы гиперактивности и дефицита внимания</i>	10,0% (n=10)	13,3% (n=4)	10,8% (n=14)	15,8% (n=6)	0,0% (n=0)	8,5% (n=6)	16,7% (n=3)
<i>отдельные симптомы психотического регистра</i>	11,0% (n=11)	10,0% (n=3)	10,8% (n=14)	5,3% (n=2)	18,2% (n=6)	11,3% (n=8)	0,0% (n=0)
Патопсихологическая симптоматика пубертатного криза, в том числе:	94,0% (n=94)	93,3% (n=28)	93,8% (n=122)	84,2% (n=32)	90,1% (n=30)	87,3% (n=62)	77,8% (n=14)
<i>аффективная симптоматика</i>	32,0% (n=32)	40,0% (n=12)	33,8% (n=44)	18,4% (n=7)	33,3% (n=11)	25,4% (n=18)	38,9% (n=7)
<i>неврозоподобные симптомы</i>	22,0% (n=22)	23,3% (n=7)	22,3% (n=29)	18,4% (n=7)	33,3% (n=11)	25,4% (n=18)	22,2% (n=4)
<i>психопатоподобные симптомы</i>	19,0% (n=19)	30,0% (n=9)	21,5% (n=28)	47,4% (n=18)	18,2% (n=6)	33,8% (n=24)	16,7% (n=3)
<i>отдельные симптомы психотического регистра</i>	21,0% (n=21)	0,0% (n=0)	16,1% (n=21)	0,0% (n=0)	6,1% (n=2)	2,8% (n=2)	0,0% (n=0)

Отдельные подпороговые психотические симптомы при дошкольном возрастном кризе чаще выявлялись при депрессиях с АПС и АНС с мотивационными нарушениями, с меньшей представленностью у больных с АНС с эмоциональными расстройствами, и вообще не выявлялись у пациентов с АСД (см. Таблицу 4.2.). Также для пациентов с 1а подтипом АСШ были характерны отдельные аттенуированные психотические симптомы, возникающих в рамках пубертатного криза. У трети больных с АНС, а также почти у половины

пациентов с АНС эмоционального спектра, выявлялись психопатоподобные симптомы.

При дальнейшем сравнительном анализе психопатологических особенностей пубертатного криза установлено, что неврозоподобная симптоматика характерна для больных с АНС с мотивационными нарушениями. Пациенты с АСД отличались высокой встречаемостью расстройств аффективного спектра. При этом ни у одного больного с этим типом АСШ в структуре пубертатного криза не выявлялись подпороговые психотические симптомы (см. Таблицу 4.2.).

Отдельно были проанализированы варианты раннего развития. Гармоничное развитие выявлялось у 60,3% больных депрессиями с АСШ (см. Таблицу 4.3.), при этом этот вариант достоверно чаще обнаруживался у больных из группы сравнения ($\chi^2=4,93$; $p=0,177$).

Таблица 4.3. Варианты раннего развития у больных с юношескими депрессиями с АСШ и в группе сравнения

Раннее развитие	Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=52)
Гармоничное	60,3% (n=132)	84,6% (n=44)
Искаженное	10,9% (n=24)	3,9% (n=2)
Замедленное	17,8% (n=39)	11,5% (n=6)
Ускоренное	11,0% (n=24)	0,0% (n=0)

При анализе межтиповых различий установлено, что относительно большая встречаемость замедленного варианта развития отмечалась у больных с АПС, ускоренного – у пациентов с АНС в структуре юношеской депрессии. Искаженный вариант наиболее часто выявлялся у больных с КИПС и полностью отсутствовал при 3-м типе АСШ (см. Таблицу 4.4.).

Таблица 4.4. Варианты раннего развития больных депрессиями с выделенными типами АСШ

Раннее развитие	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)	
Гармоничное	50,0% (n=50)	60,0% (n=18)	52,3% (n=68)	68,4% (n=26)	72,7% (n=24)	70,4% (n=50)	77,8% (n=14)
Искаженное	17,0% (n=17)	6,7% (n=2)	14,6% (n=19)	5,3% (n=2)	9,1% (n=3)	7,0% (n=5)	0,0% (n=0)
Замедленное	26,0% (n=26)	16,6% (n=5)	23,8% (n=31)	10,5% (n=4)	6,1% (n=2)	8,5% (n=6)	11,1% (n=2)
Ускоренное	7,0% (n=7)	16,7% (n=5)	9,3% (n=12)	15,8% (n=6)	12,1% (n=4)	14,1% (n=10)	11,1% (n=2)

Для оценки степени компенсации в межкризисные периоды оценивалось преморбидное функционирование больных по шкале PAS (Premorbid Adjustment Scale)¹⁷. Отдельно анализировалась социально-учебная адаптация в возрастные периоды до 11 лет, 12-15 лет, 16-18 лет¹⁸ и общие характеристики качества жизни к моменту манифестации депрессивного эпизода (см. Таблицу 4.5.).

Таблица 4.5. Медианные значения (Q1=Me25%; Q2=Me75%) уровня преморбидного функционирования у больных юношескими депрессиями с АСШ и без АСШ и их попарное сравнение по U-критерию Манна-Уитни (цветом выделены значения с достоверностью $p < 0,05$)

Показатели PAS	Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=52)	U-Критерий Манна-Уитни	Значение p
Детство (до 11 лет) [Q1;Q3]	0,33 [0,21;0,42]	0,29 [0,19;0,375]	1747,0	0,123
Ранний подростковый период (12-15 лет) [Q1;Q3]	0,4 [0,33;0,5]	0,3 [0,23;0,43]	1416,5	0,004
Поздний подростковый период (16-18 лет) [Q1;Q3]	0,47 [0,385;0,585]	0,37 [0,23;0,462]	1040,0	0,000
Общие характеристики качества жизни [Q1;Q3]	0,48 [0,41;0,57]	0,37 [0,33;0,445]	979,0	0,000

В целом, для всех пациентов с юношескими депрессиями с АСШ было характерно снижение уровня преморбидного функционирования с наиболее низкими значениями в период после пубертатного криза и до появления первых симптомов манифестного депрессивного эпизода (поздний подростковый период с 16 до 18 лет), что проявлялось в нарушении учебной адаптации, редукции жизненного тонуса, обеднении социальных контактов и интересов, что на этом этапе не сопровождалось какой-либо отчетливой, доступной для клинического выявления психопатологической симптоматикой. Это свидетельствовало о скрытом течении болезненного процесса, который до определенного времени оставался отчасти компенсированным.

¹⁷ Были использованы стандартные для этой шкалы критерии оценки: 0-0,23 - высокий уровень преморбидного функционирования; 0,23-0,53 - средний уровень преморбидного функционирования; выше 0,53 - низкий уровень преморбидного функционирования (Krauss H. et al., 1998)

¹⁸ В силу юношеского возраста обследованных больных и критериев включения (18-25 лет), в настоящем исследовании не проводилась оценка преморбидного функционирования по подшкале PAS «Взрослый период (с 19 лет)»

При сравнительном анализе уровня преморбидного функционирования у больных юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения установлены достоверно более высокие показатели у последних, начиная с подросткового возраста. Также у пациентов последней группы в целом выявлено лучшее качество жизни к моменту манифестации депрессивного эпизода (см. Таблицу 4.5.).

При попарном сравнении больных с выделенными типами юношеских депрессий с АСШ с применением критерия Манна-Уитни для непараметрических данных не было выявлено достоверных различий в уровне преморбидного функционирования. Однако установлен более низкий уровень преморбидного функционирования в период с 12 до 15 лет у больных депрессиями с АНС эмоционального спектра ($p=0,047$), что могло свидетельствовать о потенцирующем влиянии психопатологической симптоматики на социальную дезадаптацию у таких больных (см. Таблицу 4.6.).

Таблица 4.6. Медианные значения ($Q1=Me25\%$; $Q2=Me75\%$) уровня преморбидного функционирования при юношеских депрессиях с выделенными типами АСШ

Показатели PAS	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)	
Детство (до 11 лет) [Q1;Q3]	0,33 [0,21;0,42]	0,38 [0,3;0,42]	0,33 [0,25;0,42]	0,29 [0,25;0,42]	0,29 [0,2;0,35]	0,29 [0,21;0,42]	0,29 [0,185;0,42]
Ранний подростковый период (12-15 лет) [Q1;Q3]	0,43 [0,3;0,5]	0,4 [0,37;0,47]	0,4 [0,33;0,5]	0,43 [0,37;0,5]	0,37 [0,295;0,4]	0,4 [0,36;0,5]	0,33 [0,265;0,42]
Поздний подростковый период (16-18 лет) [Q1;Q3]	0,5 [0,4;0,57]	0,47 [0,37;0,55]	0,47 [0,4;0,57]	0,5 [0,37;0,6]	0,47 [0,42;0,48]	0,47 [0,4;0,6]	0,4 [0,345;0,585]
Общие характеристики качества жизни [Q1;Q3]	0,5 [0,44;0,57]	0,48 [0,38;0,59]	0,48 [0,43;0,57]	0,48 [0,41;0,63]	0,425 [0,365;0,48]	0,48 [0,37;0,57]	0,48 [0,41;0,55]

Также для комплексной оценки преморбидного функционирования был проведен анализ показателей учебно-трудовой адаптации больных к моменту госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ (см. Таблицу 4.7.).

В целом, несмотря на выявленные различия в уровне функционирования по выделенным возрастным периодам, общие показатели, отражающие социально-трудовой статус больных был сходным, что косвенно подтверждает данные о наличии определенной компенсации болезненного процесса. При оценке

различий при попарном сравнении показателей больных юношескими депрессиями с АСШ выделенных типов и группы сравнения установлено, что достоверно большее количество неработающих обнаружено среди больных с АНС ($\chi^2=4,8$; $p=0,029$), что связано со значительно большей продолжительностью таких депрессий (см. Главу 3).

Таблица 4.7. Социально-учебные характеристики больных на момент госпитализации

Больные с юношескими депрессиями	Уровень образования				Учебно-трудоустройство			
	Высшее	Неполное высшее	Среднее специальное	Среднее / Неполное среднее	Работают	Учащиеся колледжа/Школьники старших классов	Студенты ВУЗов	Не работают/ Не учатся
1-й тип с АПС (n=130)	5,4% (n=7)	44,6% (n=58)	16,2% (n=21)	33,8% (n=44)	5,4% (n=7)	25,4% (n=33)	42,3% (n=55)	26,9% (n=35)
<i>1а подтип с АПС-В (n=100)</i>	5,0% (n=5)	45,0% (n=45)	13,0% (n=13)	37,0% (n=37)	5,0% (n=5)	27,0% (n=27)	42,0% (n=42)	26,0% (n=26)
<i>1б подтип с КИПС (n=30)</i>	6,7% (n=2)	43,3% (n=13)	26,7% (n=8)	23,3% (n=7)	6,7% (n=2)	20,0% (n=6)	43,3% (n=13)	30,0% (n=9)
2-й тип с АНС (n=71)	7,1% (n=5)	36,6% (n=26)	19,7% (n=14)	36,6% (n=26)	7,1% (n=5)	18,3% (n=13)	32,4% (n=23)	42,2% (n=30)
<i>2а подтип с АНС эмоционального спектра (n=38)</i>	5,2% (n=2)	31,6% (n=12)	23,7% (n=9)	39,5% (n=15)	5,2% (n=2)	23,7% (n=9)	29,0% (n=11)	42,1% (n=16)
<i>2б подтип с АНС мотивационного спектра (n=33)</i>	9,1% (n=3)	42,4% (n=14)	15,2% (n=5)	33,3% (n=11)	9,1% (n=3)	12,1% (n=4)	36,4% (n=12)	42,4% (n=14)
3-й тип с АСД (n=18)	5,6% (n=1)	33,3% (n=6)	22,2% (n=4)	38,9% (n=7)	5,6% (n=1)	16,7% (n=3)	33,3% (n=6)	44,4% (n=8)
Юношеские депрессии с АСШ (всего) (n=219)	5,9% (n=13)	41,1% (n=90)	17,8% (n=39)	35,2% (n=77)	5,9% (n=13)	22,4% (n=49)	38,4% (n=84)	33,3% (n=73)
Юношеские депрессии без АСШ (всего) (n=52)	7,7% (n=4)	46,1% (n=24)	15,4% (n=8)	30,8% (n=16)	7,7% (n=4)	28,8% (n=15)	38,5% (n=20)	25,0% (n=13)

Представленный анализ патокINETических особенностей юношеских депрессий был бы неполным без учета преморбидных черт личности и степени их

акцентуации, что тесно сопряжено с уровнем функционирования и качеством жизни в целом (Смулевич А.Б. с соавт., 2012 [132]; Solano J. et al., 2005 [460]). Также на исследуемый юношеский период, и особенно на подростковый возраст (Цуцельковская М.Я. с соавт., 1986 [143]; Смулевич А.Б. с соавт., 2012 [132]), приходится «пик» декомпенсаций расстройств личности, что, несомненно, влияло на протекание подросткового криза и последующего периода развития личности. В связи с тем, что у больных с юношескими депрессиями с АСШ личностные особенности сочетались вначале с психопатологическими расстройствами возрастных кризов, а в дальнейшем маскировались клинической симптоматикой депрессивного эпизода, выявление и тонкая дифференциация характерологических черт не всегда представлялась возможными.

Таблица 4.8. Преморбидные черты личности и степень их выраженности у больных юношескими депрессиями с АСШ и группой сравнения

Преморбидные черты личности/ Степень выраженности	Юношеские депрессии с АСШ (основная группа) (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=52)
Без личностных особенностей	11,0% (n=24)	13,5% (n=7)
Сенситивные шизоиды	36,1% (n=79)	23,1% (n=12)
Шизоиды с аутистическими чертами	12,3% (n=27)	1,9% (n=1)
Эмоционально неустойчивые	14,6% (n=32)	13,5% (n=7)
Гипертимы	3,2% (n=7)	17,3% (n=9)
Мозаичные личности	22,8% (n=50)	30,7% (n=16)
Степень выраженности – норма или акцентуация	67,1% (n=147)	55,8% (n=29)
Степень выраженности – личностное расстройство	21,9% (n=48)	30,7% (n=16)

В настоящем исследовании учитывались только наиболее яркие, клинически значимые личностные аномалии. В первую очередь, они были представлены шизоидными особенностями сенситивного полюса, а также их сочетанием с проявлениями аутизма, эмоционально неустойчивыми чертами, преобладанием

гипертимного склада и мозаичными личностными структурами, которые сочетали в себе черты из разных кластеров (см. Таблицу 4.8.).

Степень преморбидных личностных черт оценивалась как «норма» или «акцентуация» при невыраженном их проявлении или определялась как коморбидное расстройство личности при формировании клинически значимых, устойчивых поведенческих и эмоциональных реакций и особенностей межличностных взаимоотношений, что приводило к отчетливым нарушениям в функционировании.

У больных с юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с группой сравнения чаще выявлялись шизоидные черты с аутистическими проявлениями, реже гипертимные ($\chi^2=11,94$; $p=0,001$). При этом достоверных различий по степени представленности преморбидных черт выявлено не было (см. Таблицу 4.8.).

Таблица 4.9. Преморбидные черты личности и степень их выраженности у больных юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ

Преморбидные черты личности/ Степень выраженности	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)	
Без личностных особенностей	11,0% (n=11)	10,0% (n=3)	10,8% (n=14)	7,9% (n=3)	6,1% (n=2)	7,0% (n=5)	27,8% (n=5)
Сенситивные шизоиды	38,0% (n=38)	43,3% (n=13)	39,2% (n=51)	26,3% (n=10)	39,4% (n=13)	32,4% (n=23)	27,8% (n=5)
Шизоиды с аутистическими чертами	12,0% (n=12)	10,0% (n=3)	11,5% (n=15)	2,6% (n=1)	24,2% (n=8)	12,7% (n=9)	16,7% (n=3)
Эмоционально неустойчивые	13,0% (n=13)	16,7% (n=5)	13,9% (n=18)	29,0% (n=11)	6,1% (n=2)	18,3% (n=13)	5,5% (n=1)
Гипертимы	5,0% (n=5)	0,0% (n=0)	3,8% (n=5)	2,6% (n=1)	0,0% (n=0)	1,4% (n=1)	5,5% (n=1)
Мозаичные личности	21,0% (n=21)	20,0% (n=6)	20,8% (n=27)	31,6% (n=12)	24,2% (n=8)	28,2% (n=20)	16,7% (n=3)
Степень выраженности – норма или акцентуация	66,0% (n=66)	70,0% (n=21)	66,9% (n=87)	60,5% (n=23)	81,8% (n=27)	70,5% (n=50)	55,5% (n=10)
Степень выраженности – личностное расстройство	23,0% (n=23)	20,0% (n=6)	22,3% (n=29)	31,6% (n=12)	12,1% (n=4)	22,5% (n=16)	16,7% (n=3)

При попарном сравнении преморбидных характеристик у больных депрессиями с выделенными типами и подтипами АСШ было установлено, что чаще всего гармоничный склад личности наблюдался у больных с АСД. Сенситивные шизоиды встречались почти в половине случаев у пациентов с КИПС, шизоидные характеры с аутистическими чертами в большей степени были свойственны больным с АНС мотивационного спектра. Эмоционально

неустойчивые типы личностей, в том числе достигающие степени личностного расстройства, чаще выявлялись среди пациентов с АНС эмоционального спектра. Также у этих больных в трети случаев определялись мозаичные личности (см. Таблицу 4.9.).

4.2. Особенности течения

Последующее катамнестическое обследование больных для изучения особенностей дальнейшей динамики юношеских депрессий с АСШ, для их дифференциально-диагностической и нозологической верификации потребовало формирования катамнестической группы со сходным процентным соотношением юношеских депрессий с выделенными типами АСШ (см. Рисунок 4.1.).

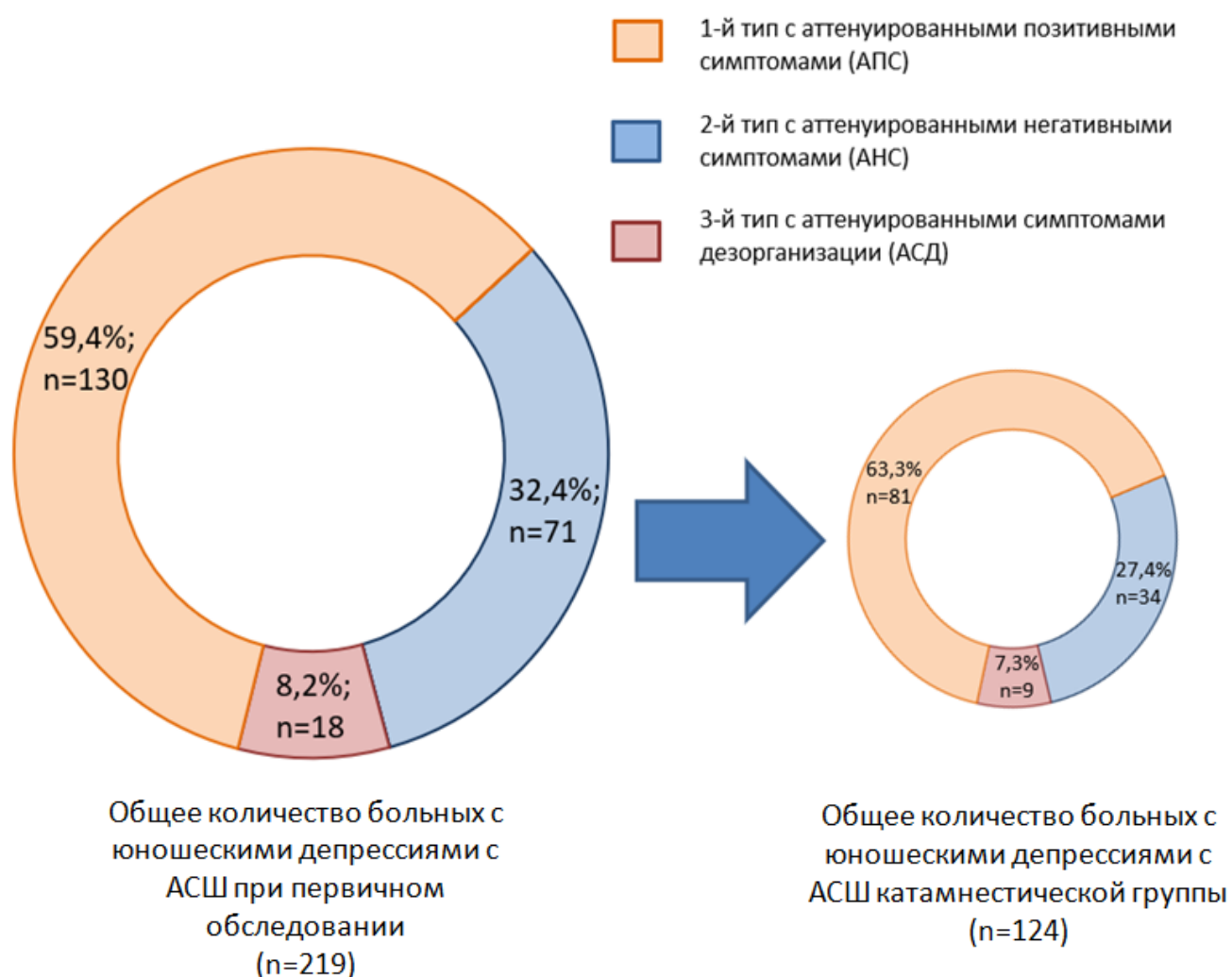


Рисунок 4.1. Процентное соотношение больных юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ при первичном поступлении в стационар и при катамнестическом обследовании

Таким образом, катamnестически было прослежено 124 больных с длительностью наблюдения не менее 5 лет (средний срок катamnеза – $7,1 \pm 1,6$ лет).

Основной особенностью течения юношеских депрессий с АСШ явилось изменение соотношения между аффективной составляющей депрессивного эпизода и аттенуированной симптоматикой шизофрении. Сосуществование этих двух психопатологических феноменов оказалось нестойким, и в дальнейшем, по мере течения заболевания, происходила отчетливая редукция одного из них, что и приводило к смещению болезненного процесса либо к аффективному, либо к шизофреническому «полюсу». Таким образом, дальнейшего течения юношеских депрессий с АСШ типа «клише» с сохранением психопатологической структуры манифестной депрессии не отмечалось. Также, ни в одном случае не выявлялся единичный депрессивный эпизод, напротив, у всех больных имели место рецидивы аффективной симптоматики различной степени выраженности.

Дальнейшее течение юношеских депрессий с АСШ происходило по двум вариантам: регрессиентному, характеризующемуся ослаблением и последующей полной редукцией аттенуированных симптомов шизофрении на фоне сохранения «чистой» аффективной симптоматики с постепенным уменьшением ее интенсивности и переходом на амбулаторный уровень, и прогрессиентному, когда, напротив, уменьшалась выраженность аффективных расстройств, а черты, присущие шизофреническому процессу, становились отчетливыми, выходили на первый план и определяли соответствующую нозологическую принадлежность к различным формам шизофрении.

Регрессиентный вариант течения (см. Рисунок 4.2.) встречался в 35,5% случаев ($n=44$). После выписки из стационара у пациентов отмечался этап становления ремиссии в среднем около $10,2 \pm 4,8$ мес. (в некоторых случаях до 2-3 лет), с сохранением аффективной лабильности в ответ на минимальные психоэмоциональные нагрузки, нарушением толерантности к стрессу с ухудшением его переносимости, попытками избегания стрессовых ситуаций и сохранении повышенной истощаемости в ответ на необходимость выполнения повседневных обязанностей. В целом фон настроения характеризовался как

эутимия с постепенным восстановлением прежней социально-учебной активности. Редукция аттенуированных симптомов шизофрении имела свои особенности.

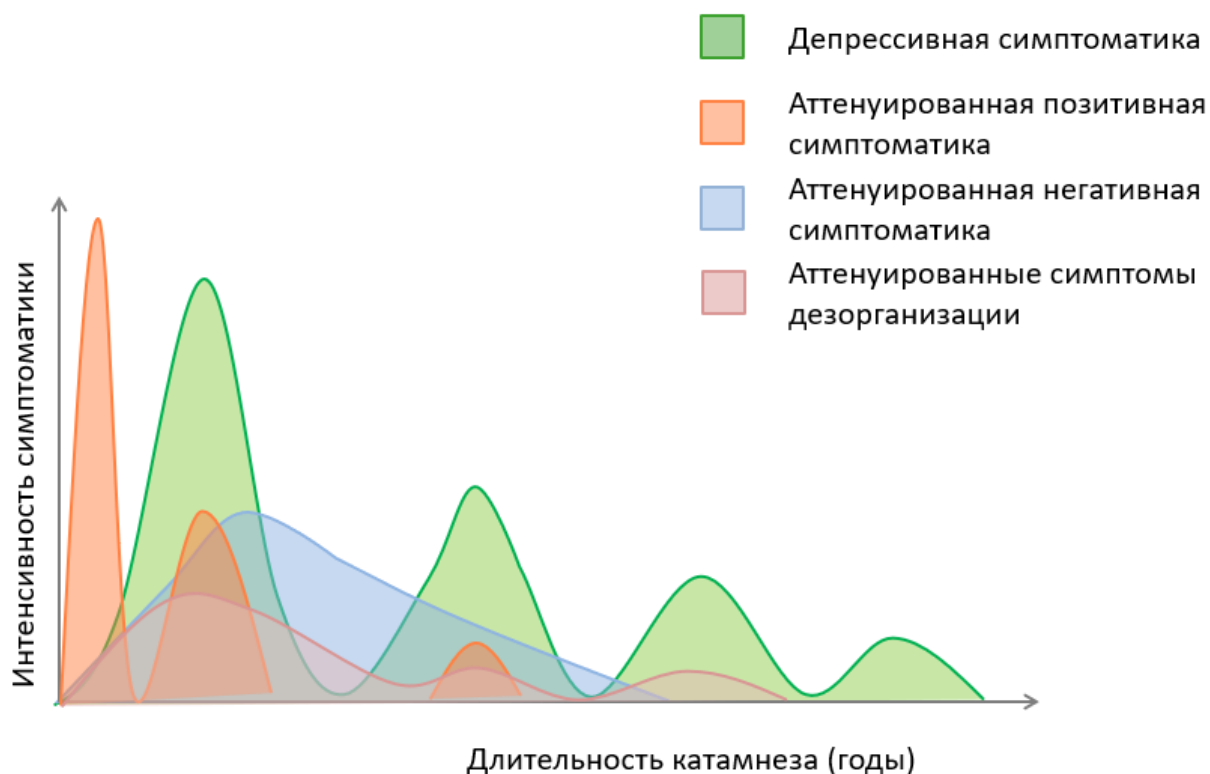


Рисунок 4.2. Регрессирующий вариант течения юношеских депрессий с АСШ

У пациентов с АСШ 1-го типа как с АПС-В, так и с КИПС на этапе становления ремиссии сохранялись яркие воспоминания об острой фазе болезни, больные опасались возобновления симптоматики, что заставляло их внимательно прислушиваться к своему состоянию, в некоторых случаях переоценивать его тяжесть. Именно это обстоятельство принуждало пациентов к большей откровенности с лечащим врачом, когда они начинали рассказывать подробности своих переживаний, о которых умалчивали во время стационарного лечения. В течение этапа становления ремиссии при внешней провокации могли иметь место кратковременные эпизоды возобновления АПС, однако всегда в связи с субдепрессивным аффектом и в значительно меньшей степени выраженности, чем во время депрессивного эпизода, и с последующей постепенной полной редукцией.

У больных депрессиями со 2а подтипом АНС эмоционального спектра характеризовалась постепенным восстановлением прежней палитры эмоционального реагирования, пациенты обращали внимание, что прежние увлечения вновь начинали вызывать внутренний отклик, возвращалось удовольствие от любимых ранее занятий, появлялись новые интересы. Необходимо отметить, что период полного восстановления качества жизни в этих случаях занимал несколько лет, проходил настолько плавно и постепенно, что назвать более точные сроки не представлялось возможным, однако, по миновании этого времени пациенты однозначно называли себя выздоровевшими, говорили, что полностью восстановились, стали такими же, как до болезни. Сходная обратная динамика наблюдалась и у больных с АНС 2б подтипа с мотивационными нарушениями, однако здесь критерием оценки «выздоровления» служило мнение не самих пациентов, для которых изменения были не столько очевидны, а их родственников, которые замечали восстановление высокого жизненного тонуса, прежней активности и продуктивности.

Что касается больных юношескими депрессиями с АСД, то при регрессиентном варианте течения на фоне полной редукции поведенческих расстройств у них в течение длительного времени после выписки сохранялись формальные нарушения мышления, которые ограничивались эпизодами наплыва мыслей и шперрунгами, возникающими на фоне психогенной провокации. Полное восстановление мышления занимало несколько лет, когда эти эпизоды становились все менее яркими, более сглаженными, теряли свою болезненную окраску, становились привычными, рассматривались больными как особенности когнитивного процесса.

Следует также отметить, что сопутствующая неврозоподобная и психопатоподобная симптоматика у больных с таким вариантом течения юношеских депрессий отличалась крайней нестойкостью, и, по сути, являлась частью депрессивного эпизода, практически не выявлялась на этапе становления ремиссии и в последующем полностью редуцировалась. Что касается динамики собственно аффективной симптоматики, то первые два-три года

катамнестического наблюдения у всех больных имели место повторные депрессивные эпизоды с постепенно затухающей выраженностью аффективных симптомов, с последующим переходом на субдепрессивный уровень.

Таблица 4.10. Распределение больных юношескими депрессиями с выделенными типами и подтипами АСШ по вариантам течения и уровню ремиссии на момент катамнеза

Варианты течения и уровень ремиссии	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=9)	Всего (n=124)
	1а подтип (n=60)	1б подтип (n=21)	Итого (n=81)	2а подтип (n=24)	2б подтип (n=10)	Итого (n=34)		
Регрессиентный вариант течения	41,7% (n=25)	28,6% (n=6)	38,3% (n=31)	29,2% (n=7)	30,0% (n=3)	29,4% (n=10)	33,3% (n=3)	35,5% (n=44)
<i>С полной симптоматической и функциональной ремиссией (PSP 100-81 балл)</i>	8,4% (n=5)	19,1% (n=4)	11,1% (n=9)	8,3% (n=2)	0,0% (n=0)	5,9% (n=2)	0,0% (n=0)	8,9% (n=11)
<i>С неполной симптоматической и полной функциональной ремиссией (PSP 80-61 балл)</i>	33,3% (n=20)	9,5% (n=2)	27,2% (n=22)	20,9% (n=5)	30,0% (n=3)	23,5% (n=8)	33,3% (n=3)	26,6% (n=33)
Прогрессиентный вариант течения	56,7% (n=34)	66,7% (n=14)	59,2% (n=48)	66,7% (n=16)	70,0% (n=7)	67,7% (n=23)	55,6% (n=5)	61,3% (n=76)
<i>С неполной симптоматической, неполной функциональной ремиссией (PSP 60-41 балл)</i>	21,7% (n=13)	33,3% (n=7)	24,7% (n=20)	29,1% (n=7)	40,0% (n=4)	32,4% (n=11)	22,3% (n=2)	26,6% (n=33)
<i>С отсутствием ремиссии (PSP менее 40 баллов)</i>	15,0% (n=9)	9,5% (n=2)	13,5% (n=11)	25,0% (n=6)	30,0% (n=3)	26,5% (n=9)	11,1% (n=1)	16,9% (n=21)
<i>С манифестацией эндогенного психоза</i>	20,0% (n=12)	23,8% (n=5)	21,0% (n=17)	12,5% (n=3)	0,0% (n=0)	8,8% (n=3)	22,2% (n=2)	17,8% (n=22)
Завершенный суицид	1,6% (n=1)	4,7% (n=1)	2,5% (n=2)	4,1% (n=1)	0,0% (n=0)	2,9% (n=1)	11,1% (n=1)	3,2% (n=4)

Начиная с 4-5 года болезни в 8,9% случаев (n=11) отмечалась отчетливая редукция аффективных расстройств с формированием полной симптоматической и функциональной ремиссии (с диапазоном значений по шкале PSP от 81 до 100 баллов), что характеризовалось полноценным функционированием пациентов во всех областях жизни, хорошим уровнем социально-трудовой адаптации, высоким качеством жизни, успешным формированием устойчивых межличностных дружеских и семейных отношений, широкого круга интересов и увлечений, а также способностью к решению сложных и конфликтных ситуаций.

В случае сохранения отдельных аффективных симптомов, которые проявлялись в виде кратковременных депрессивных реакций в ответ на отчетливые внешние психоэмоциональные провокации, состояние пациентов расценивалось как полная функциональная и неполная симптоматическая ремиссия (с диапазоном значений по шкале PSP от 61 до 80 баллов) (26,6%, n=33) с наличием отдельных психопатологических симптомов, заметных близкому окружению больного, но не влияющих на способность пациента выполнять свои профессиональные, бытовые и социальные обязанности. Распределение больных с регрессиентным вариантом течения юношеских депрессий с выделенными типами и подтипами АСШ по уровню ремиссий с указанием соответствующих значений шкалы PSP представлено в сводной таблице (см. Таблицу 4.10.).

Прогрессиентный вариант течения (Рисунок 4.3.) (61,3%, n=76) характеризовался персистенцией психопатологических расстройств после выписки. Относительное послабление симптоматики за время лечения оказалось нестойким со средней продолжительностью лекарственной ремиссии $8,5 \pm 4,9$ мес. и сменялось быстрым ее усилением и формированием повторных депрессивных эпизодов. Следует отметить, что по мере рецидива депрессии менялась ее психопатологическая структура с обеднением клинической картины, полной редукцией признаков витальности, сглаживанием тимического компонента, усилением идеаторных расстройств. Также уменьшалась общая выраженность депрессивной симптоматики с постепенным нарастанием расстройств неаффективных регистров и доминированием их в клинической картине состояния. При этом течение собственно депрессивной симптоматики у больных и с прогрессиентным, и с регрессиентным вариантами течения юношеских депрессий с АСШ, в целом, оказалось сходным. Основные отличия касались аттенуированных симптомов шизофрении, которые при этом варианте течения имели тенденцию к постепенному усилению и доминированию в клинической картине заболевания.

АПС-В и КИПС после полной редукции в структуре первой юношеской депрессии, как правило, возобновлялись в повторных депрессивных эпизодах

только в виде АПС-В и в дальнейшем уже полностью не редуцировались. Постепенно больные «привыкали» к имеющимся расстройствам, переставали воспринимать их болезненный характер, принимали их как часть своей личности и мировоззрения.

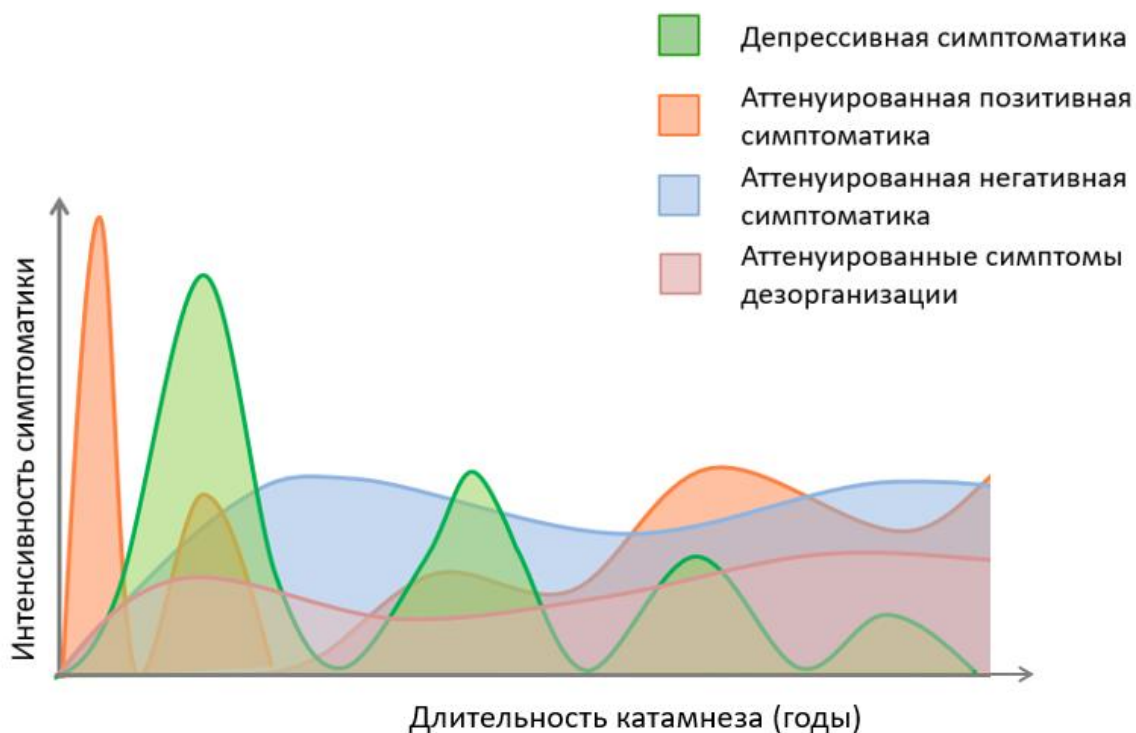


Рисунок 4.3. Прогредиентный вариант течения юношеских депрессий с АСШ

Так, один пациент, испытывая недоверие и подозрительность к окружающим, постоянно брал с собой средства самозащиты при выходе на улицу, считая это «хорошей привычкой». Другой во время конфликтов с близкими ощущал воздействие «темной энергии», объясняя этот феномен с религиозной точки зрения «бесовским» влиянием. Еще один пациент наносил себе татуировки с целью защиты от «потусторонних» сил, при этом со временем, уже не испытывая собственно воздействия, такое поведение стало частью его своеобразных представлений о мире, о «дobre и зле». Больные «привыкали» к ощущению повышенного внимания к себе со стороны окружающих, уже не пытались найти этому причины, меняли образ действий, надевали темные очки, капюшоны, чтобы максимально закрыть лицо и глаза и чувствовать себя «защищенными» на улице,

либо ограничивали свое перемещение, выходили только вечером или передвигались по определенному маршруту.

Аттенуированная негативная симптоматика, не редуцируясь полностью после первой депрессии, постепенно нарастала, усложнялась и формировалась в отчетливый стойкий негативный симптомокомплекс, уже не связанный с депрессивными расстройствами и доступный клинической верификации. Эмоциональный и мотивационный компоненты АНС в дальнейшем сливались в единый клинический феномен, при этом можно было говорить лишь об относительном преобладании одного или другого в психопатологической структуре. У пациентов с эмоциональными АНС возникала апатия, безынициативность, а у больных с мотивационными АНС наблюдалось притупление эмоций. В целом, у всех больных нарастание симптоматики приводило к оскудению интересов, сокращению социальных контактов с отсутствием потребности в них, формировалась стойкая ангедония, усиливались явления абулии с учебной и трудовой дезадаптацией. Постепенно стирался эгодистонный характер переживаний, пациенты переставали искать способы, чтобы «взбодриться», вернуть яркость эмоций, привыкали к своему состоянию, называя его «хронической депрессией», либо формировалась коморбидная зависимость от психоактивных веществ с регулярным приемом алкоголя или наркотических препаратов.

Что касается аттенуированных симптомов дезорганизации, они также имели тенденцию к персистенции с сохранением формальных нарушений мышления с постепенной нивелировкой дезорганизации поведения с двигательными расстройствами. У больных на первый план выходили стойкие нарушения концентрации внимания, становились привычными обрывы мыслей, «пустота» в голове, пациенты отмечали трудности при подборе слов при формулировании мыслей, сообщали об уменьшении словарного запаса, объективно также отмечалось уменьшение объема спонтанной речи, что имело сродство с алогией.

Следует упомянуть, что при таком варианте течения юношеских депрессий с АСШ психопатоподобная и неврозоподобная симптоматика в большинстве

случаев (62,5%, n=50) со временем редуцировалась и переставала определять клиническую картину заболевания, выявляясь в резидуальном виде с тенденцией к усилению во время эскалации эндогенного процесса, формируя лишь их психопатологический фасад. У остальных же, напротив, выходила на первый план и формировала психопатологическую структуру соответствующих форм шизофрении.

Также следует отметить, что в большинстве случаев (78,7 % - 60 больных) в рамках прогрессивного варианта течения отмечался феномен амплификации, т.е. постепенное углубление психопатологических расстройств за счет усиления степени выраженности других АСШ. Первые признаки этого феномена выявлялись при первичном обследовании и были представлены, в основном, наличием отдельных негативных симптомов у больных с депрессиями 1 и 3 типа, что, если и не выходило на первый план при клинико-психопатологическом обследовании, то отчетливо проявлялось при проведении психометрической оценки по подшкале негативных симптомов шкалы SOPS и шкалы SANS (см. Главу 3) отсутствием достоверных различий между выделенными типами. Это же касалось и симптомов дезорганизации, выявляемых по соответствующей субшкале SOPS у больных с 1 и 2 типами АСШ. Однако в последующем, по мере течения шизофренического процесса, формирование других симптомов АСШ в рамках выделенного типа юношеских депрессий становилось очевидным и доступным клинической верификации.

Феномен амплификации проявлялся, в первую очередь, сочетанием имевшихся АПС и АСД с аттенуированными негативными симптомами – в 44,4% наблюдений (n=28). С такой же частотой у больных депрессиями с АПС и АНС постепенно нарастали аттенуированные симптомы дезорганизации (44,4%, n=28). При этом формирование аттенуированных позитивных симптомов и симптомов дезорганизации у больных с АНС встречалось значительно реже – в 11,1% случаев (n=7). Феномен амплификации в целом подчеркивает патогенетическое единство вышеописанных трех составляющих шизофренического процесса.

Таким образом, на момент катмнеза симптоматическая ремиссия у больных с прогрессивным вариантом течения определялась, как неполная или отсутствие ремиссии. Функциональная ремиссия также оценивалась как неполная с диапазоном значений по шкале PSP от 60 до 41 балла (26,6%, n=33), что характеризовалось умеренными или серьезными нарушениями в социальной и профессиональной сферах жизнедеятельности с существенным ограничением межличностных связей, вплоть до полного их отсутствия и общения только с родителями, значительными трудностями в поддержании трудовой занятости, когда пациенты имели лишь временные подработки или работали на низкоквалифицированных должностях, однообразным досугом, чаще в он-лайн пространстве Интернета и общими трудностями самообслуживания.

Отсутствие функциональной ремиссии (16,9%, n=21) соответствовало диапазону баллов ниже 40 по шкале PSP и характеризовалось выраженным ухудшением по всем сферам жизни, со стойкой нетрудоспособностью, невозможностью поддерживать даже минимальные социальные связи, что приводило к неспособности самообслуживания и нахождению на иждивении у близких родственников (см. Таблицу 4.10.).

Отдельного описания заслуживают случаи с манифестацией психотической симптоматики (Рисунок 4.4.), которые также относятся к варианту прогрессивного течения юношеских депрессий с АСШ.

Развитие симптоматики психотического уровня было выявлено в 17,8% случаев (n=22), причем в большинстве из них (81,8%, n=18) психотический приступ развивался остро, в среднем на 3 году катмнестического наблюдения ($36,4 \pm 20,7$ мес.). Из них в 45,4% наблюдений (n=10) клиническая картина определялась как галлюцинаторно-бредовая, в 36,4% случаев (n=8) развивались полиморфные психотические приступы с аффективно-кататонно-бредовой структурой. В 18,2% наблюдений (n=4) отмечалось плавное нарастание АПС с усилением их интенсивности и продолжительности с постепенным формированием отчетливой параноидной симптоматики, что крайне затрудняло

установление времени конверсии АПС в полноценную психотическую симптоматику.

При анализе типологических разновидностей АСШ при юношеских депрессиях с последующей манифестацией психотической симптоматики (см. Таблицу 4.10.), было установлено, что в чаще всего развитие психотических приступов выявлялось у больных с 1-м типом АСШ (21,0%, n=17), с относительно большей частотой при 1б подтипе с КИПС (23,8%, n=5). Все пациенты со 2-м типом АСШ, у которых манифестировала психотическая симптоматика, относились к 2а подтипу с АНС эмоционального спектра (12,0%, n=3), при этом частота манифестации у них была более чем в два раза ниже, чем у больных с 1-м типом АСШ. У пациентов с 3-м типом, несмотря на небольшой объем выборки, развитие психического приступа было установлено с той же частотой, что у больных с 1-м типом (22,2%, n=2).

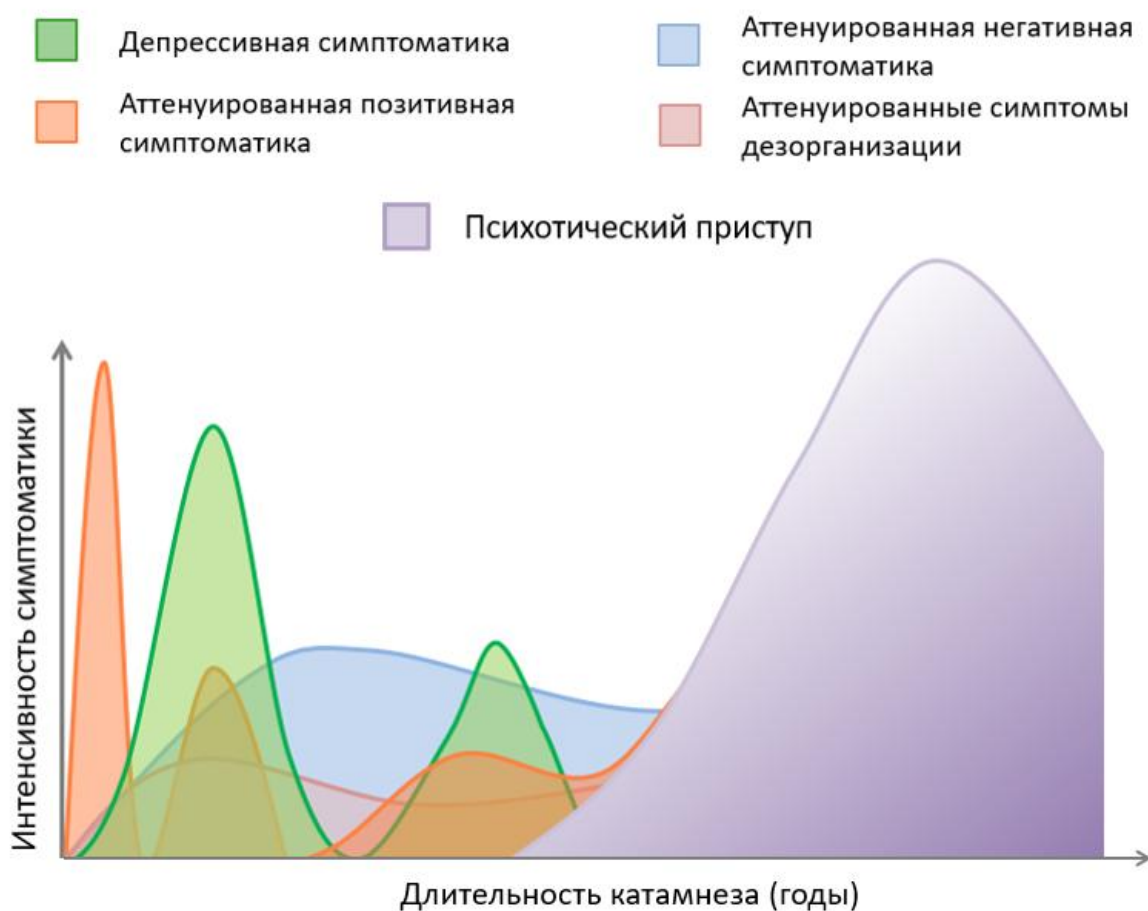


Рисунок 4.4. Прогредиентный вариант с манифестацией психотической симптоматики

Таким образом, можно сделать вывод, что наибольший риск манифестации психоза был выявлен у пациентов с КИПС, а также с АСД в структуре юношеской депрессии. При этом ни у одного больного с АНС мотивационного спектра развития психотической симптоматики установлено не было.

Отдельно проанализированы случаи завершённого суицида, которые были зафиксированы у 4 пациентов (см. Таблицу 4.10.). У одного пациента суицид произошёл на 3 месяце катамнестического наблюдения, двух – на 3 году и у одного – на 6 году катамнеза. У двух пациентов в структуре депрессии имели место АСШ 1-го типа, у одного – 2-го типа и у одного – 3-го типа. У всех больных суицид произошёл на фоне эскалации психопатологической симптоматики. У трёх пациентов с относительно продолжительным катамнезом были установлены неполные симптоматические ремиссии с сохранением как депрессивных расстройств, так и аттенуированной симптоматики шизофрении, также у всех отмечалась неполная функциональная ремиссия с затруднениями в социально-трудовой адаптации.

Для сравнения вариантов течения заболевания у исследованной группы больных с юношескими депрессиями с АСШ были проанализированы катамнестические данные группы сравнения, состоящей из 27 пациентов с юношеской депрессией без АСШ. Регрессирующий вариант с постепенной редукцией депрессивной симптоматики установлен в 96,3% наблюдений (n=26), при этом формирование полной симптоматической и функциональной ремиссии выявлено в 37,0% случаев (10 пациентов). В 59,3% наблюдений (n=16) отмечалась неполная симптоматическая ремиссия с сохранением клинически незначимых субдепрессивных расстройств, эпизодами тревоги, развивающимися в ответ на внешнюю психогенную провокацию, а также явлениями аффективной лабильности, и полная функциональная ремиссия. И лишь у одного пациента (3,7% наблюдений) течение определялось как прогрессирующее с формированием повторных депрессивных эпизодов, присоединением к аффективным расстройствам аттенуированной позитивной симптоматики и манифестацией

психотического полиморфного приступа аффективно-кататонно-бредовой структуры на 3 году катamnестического наблюдения. Суицидов у исследуемых больных группы сравнения зафиксировано не было.

При проведении статистического анализа установлены достоверные различия ($\chi^2=18,32$; $p=0,000$) по преобладанию регрессиентного типа течения у больных юношескими депрессиями с АСШ, при этом различий по частоте встречаемости полной симптоматической и функциональной ремиссии с диапазоном баллов по шкале PSP от 100 до 81 между группами пациентов выявлено не было ($\chi^2=1,41$; $p=0,23$) (см. Таблицу 4.10., стр. 140).

При проведении статистического анализа с помощью метода χ^2 Пирсона достоверных различий в вариантах течения между 1-м и 2-м типами установлено не было ($\chi^2=1,24$; $p=0,26$), оценка вариантов течения у больных с 3-м типом не представлялась возможной из-за малой выборки. Также, несмотря на относительное преобладание регрессиентного варианта течения у больных с 1а подтипом по сравнению с пациентами с 1б подтипом, различия не имели статистического подтверждения ($\chi^2=1,13$; $p=0,29$). Таким образом, у всех больных с юношескими депрессиями с АСШ исходы на момент катamnестического наблюдения были сходными.

Для полноты анализа функциональной ремиссии была проведена оценка социально-демографических характеристик больных на момент катamnестического исследования (см. Таблицу 4.11.)

В целом, установлены лучшие показатели социально-трудовой адаптации у больных из группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ, среди них количество больных, получивших высшее образование, было достоверно выше ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$), что отражает их более высокий уровень функционирования. При анализе показателей в выделенных типах юношеских депрессий с АСШ на момент катamnеза выявлено большее количество больных с депрессиями с АНС, имеющих среднее образование ($\chi^2=5,1$; $p=0,025$).

Таблица 4.11. Социально-учебные характеристики больных на момент катамнеза

Больные с юношескими депрессиями	Уровень образования				Учебно-трудовой статус			
	Высшее	Неполное высшее	Среднее специальное	Среднее / Неполное среднее	Работают высококвалифицированный труд	Работают низкоквалифицированный труд / Частичная занятость	Студенты ВУЗов	Не работают/ Не учатся
1-й тип с АПС (n=79)	26,6% (n=21)	36,7% (n=29)	26,6% (n=21)	10,1% (n=8)	22,8% (n=18)	30,4% (n=24)	10,1% (n=8)	36,7% (n=29)
<i>1а подтип с АПС-В (n=59)</i>	28,8% (n=17)	39,0% (n=23)	23,7% (n=14)	8,5% (n=5)	25,4% (n=15)	28,8% (n=17)	10,2% (n=6)	35,6% (n=21)
<i>1б подтип с КИПС (n=20)</i>	20,0% (n=4)	30,0% (n=6)	35,0% (n=7)	15,0% (n=3)	15,0% (n=3)	35,0% (n=7)	10,0% (n=2)	40,0% (n=8)
2-й тип с АНС (n=33)	12,1% (n=4)	24,2% (n=8)	48,5% (n=16)	15,2% (n=5)	12,1% (n=4)	36,4% (n=12)	9,1% (n=3)	42,4% (n=14)
<i>2а подтип с АНС эмоционального спектра (n=23)</i>	13,0% (n=3)	21,7% (n=5)	52,2% (n=12)	13,1% (n=3)	13,1% (n=3)	39,1% (n=9)	8,7% (n=2)	39,1% (n=9)
<i>2б подтип с АНС мотивационного спектра (n=10)</i>	10,0% (n=1)	30,0% (n=3)	40,0% (n=4)	20,0% (n=2)	10,0% (n=1)	30,0% (n=3)	10,0% (n=1)	50,0% (n=5)
3-й тип с АСД (n=8)	12,5% (n=1)	25,0% (n=2)	50,0% (n=4)	12,5% (n=1)	25,0% (n=2)	25,0% (n=2)	0,0% (n=0)	50,0% (n=4)
Юношеские депрессии с АСШ (всего) (n=120)	21,7 (n=26)	32,5% (n=39)	34,1% (n=41)	11,7% (n=14)	20,0% (n=24)	31,7% (n=38)	9,2% (n=11)	39,1% (n=47)
Юношеские депрессии без АСШ (группа сравнения) (n=27)	48,2% (n=13)	33,3% (n=9)	18,5% (n=5)	0,0% (n=0)	33,3% (n=9)	40,8% (n=11)	18,5 (n=5)	7,4% (n=2)

Также дополнительно проанализировано семейное положение больных, как один из важных параметров оценки качества жизни на момент катамнестического обследования. Выявлены достоверные различия по числу больных, состоящий в браке с большим их количеством в группе сравнения ($\chi^2=21,1$; $p=0,000$).

По выделенным типам юношеских депрессий с АСШ достоверных различий в семейном положении больных установлено не было (см. Таблицу 4.12.).

Таблица 4.12. Семейное положение больных на момент катamnестического обследования

Больные с юношескими депрессиями	В браке / гражданском браке	Постоянные отношения	Непостоянные отношения	Нет отношений
1-й тип с АПС (n=79)	12,7% (n=10)	20,2% (n=16)	34,2% (n=27)	32,9% (n=26)
<i>1а подтип с АПС-В (n=59)</i>	13,6% (n=8)	20,3% (n=12)	35,6% (n=21)	30,5% (n=18)
<i>1б подтип с КИПС (n=20)</i>	10,0% (n=2)	20,0% (n=4)	30,0% (n=6)	40,0% (n=8)
2-й тип с АНС (n=33)	9,1% (n=3)	18,2% (n=6)	27,3% (n=9)	45,4% (n=15)
<i>2а подтип с АНС эмоционального спектра (n=23)</i>	8,7% (n=2)	17,4% (n=4)	30,4% (n=7)	43,5% (n=10)
<i>2б подтип с АНС мотивационного спектра (n=10)</i>	10,0% (n=1)	20,0% (n=2)	20,0% (n=2)	50,0% (n=5)
3-й тип с АСД (n=8)	0,0% (n=0)	12,5% (n=1)	25,0% (n=2)	62,5% (n=5)
Больные с юношескими депрессиями с АСШ (всего) (n=120)	10,8% (n=13)	19,2% (n=23)	31,7% (n=38)	38,3% (n=46)
Больные с юношескими депрессиями без АСШ (группа сравнения) (n=27)	48,2% (n=13)	25,9% (n=7)	11,1% (n=3)	14,8% (n=4)

4.3. Нозологическая оценка

Для уточнения дифференциальной диагностики депрессивных состояний с АСШ была проведена нозологическая оценка катamnестической группы с последующим анализом диагнозов при поступлении (см. Главу 3) и на момент катamnестического наблюдения (см. Таблицу 4.13.). Следует отметить, что при анализе нозологических квалификаций при катamnестическом наблюдении не учитывались 4 пациента, совершивших завершённый суицид, по причине отсутствия достоверных сведений об особенностях их психического состояния на момент смерти.

Диагностические квалификации юношеских депрессий с АСШ совпали с выделенными вариантами их дальнейшего развития: регрессионным с переходом психопатологической структуры последующих депрессивных эпизодов на аффективный уровень и формированием монополярного депрессивного или биполярного течения с чередованием депрессивных и гипоманиакальных фаз, что соответствовало нозологическим рубрикам F33 «Рекуррентное депрессивное

расстройством», и, реже F31 «Биполярное аффективное расстройство», и прогрессивным, когда, напротив, редуцировалась аффективная составляющая, а признаки эндогенного процесса нарастали, выходили на первый план и определяли квалификацию состояния в рамках шизофрении, рубрик F21 и F20 по МКБ-10 (см. Таблицу 4.13.).

Таблица 4.13. Распределение больных юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения по нозологическим рубрикам МКБ-10 на момент катamnестического обследования

Нозологические рубрики МКБ-10	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=8)	Всего больных с АСШ (n=120)	Группа сравнения (n=27)
	1а подтип (n=59)	1б подтип (n=20)	Итого (n=79)	2а подтип (n=23)	2б подтип (n=10)	Итого (n=33)			
Заболевания аффективного спектра	40,7% (n=24)	25,0% (n=5)	36,8% (n=29)	26,1% (n=6)	30,0% (n=3)	27,3% (n=9)	25,0% (n=2)	33,3% (n=40)	96,3% (n=26)
<i>F31 Биполярное аффективное расстройство</i>	8,5% (n=5)	10,0% (n=2)	8,9% (n=7)	4,3% (n=1)	10,0% (n=1)	6,1% (n=2)	12,5% (n=1)	8,3% (n=10)	22,2% (n=6)
<i>F33 Рекуррентное депрессивное расстройство</i>	32,2% (n=19)	15,0% (n=3)	27,9% (n=22)	21,8% (n=5)	20,0% (n=2)	21,2% (n=7)	12,5% (n=1)	25,0% (n=30)	74,1% (n=20)
Заболевания шизофренического спектра	59,3% (n=35)	75,0% (n=15)	63,2% (n=50)	73,9% (n=17)	70,0% (n=7)	72,7% (n=24)	75,0% (n=6)	66,7% (n=80)	3,7% (n=1)
F21 Вялотекущая шизофрения	38,9% (n=23)	50,0% (n=10)	41,7% (n=33)	60,9% (n=14)	70,0% (n=7)	63,6% (n=21)	50,0% (n=4)	48,3% (n=58)	0,0% (n=0)
<i>F21.3 Неврозоподобная шизофрения</i>	11,8% (n=7)	20,0% (n=4)	13,9% (n=11)	21,8% (n=5)	40,0% (n=4)	27,2% (n=9)	12,5% (n=1)	17,5% (n=21)	0,0% (n=0)
<i>F21.4 Психопатоподобная шизофрения</i>	3,4% (n=2)	15,0% (n=3)	6,3% (n=5)	17,4% (n=4)	0,0% (n=0)	12,1% (n=4)	0,0% (n=0)	7,5% (n=9)	0,0% (n=0)
<i>F21.5 Бедная симптомами шизофрения</i>	3,4% (n=2)	5,0% (n=1)	3,8% (n=3)	13,0% (n=3)	30,0% (n=3)	18,2% (n=6)	12,5% (n=1)	8,3% (n=10)	0,0% (n=0)
<i>F21.8 Шизотипическое расстройство</i>	20,3% (n=12)	10,0% (n=2)	17,7% (n=14)	8,7% (n=2)	0,0% (n=0)	6,1% (n=2)	25,0% (n=2)	15,0% (n=18)	0,0% (n=0)
F 20 Приступные формы шизофрении	20,4% (n=12)	25,0% (n=5)	21,5% (n=17)	13,0% (n=3)	0,0% (n=0)	9,1% (n=3)	25,0% (n=2)	18,4% (n=22)	3,7% (n=1)
<i>F20.00 Шизофрения параноидная непрерывный тип</i>	5,1% (n=3)	0,0% (n=0)	3,8% (n=3)	4,3% (n=1)	0,0% (n=0)	3,0% (n=1)	0,0% (n=0)	3,4% (n=4)	0,0% (n=0)
<i>F20.01 Шизофрения параноидная приступообразное течение</i>	15,3% (n=9)	25,0% (n=5)	17,7% (n=14)	8,7% (n=2)	0,0% (n=0)	6,1% (n=2)	25,0% (n=2)	15,0% (n=18)	3,7% (n=1)

На момент завершающего катamnестического обследования нозологическая трактовка юношеских депрессий с АСШ в рамках заболеваний аффективного спектра сохранялась лишь у трети больных с депрессиями с АСШ, в то время как в группе сравнения с юношескими депрессиями без АСШ она подтверждалась в подавляющем большинстве случаев (96,3%), причем чаще первое депрессивное состояние развивалось при рекуррентном депрессивном расстройстве и менее, чем в четверти наблюдений – при биполярном аффективном расстройстве. Ни у одного больного из группы сравнения не выявлялось «вялых» малопрогрессирующих форм шизофрении, а развитие манифестного психотического приступа было зафиксировано только в одном случае (см. Таблицу 4.13.).

При нозологической оценке юношеских депрессий с АСШ у четверти больных было диагностировано рекуррентное аффективное расстройство, причем чаще оно манифестировало юношескими депрессиями 1-го типа, особенно с аттенуированными по выраженности позитивными симптомами (1а подтип). Биполярное аффективное расстройство диагностировано лишь в 8,3% случаев, при этом в рамках этой нозологической единицы отмечалась более частая встречаемость первых депрессий с аттенуированными симптомами дезорганизации.

Различные формы шизофрении выявлялись у 75,0% больных юношескими депрессиями с АСШ, причем почти половину из них (48,3%), в соответствии с терминологией, принятой в отечественной психиатрии (Снежневский А.В., 1983 [115]; Тиганов А.С., 2012 [114]), составляли вялотекущие формы шизофрении, определяемые критериями рубрики F21 по МКБ-10. Приступные формы шизофрении, включающие приступообразную и параноидную шизофрению, согласно отечественным диагностическим подходам и соответствующим рубрикам F20 МКБ-10, развивались в 18,4% случаев. Полученные данные нозологической оценки больных с юношескими депрессиями с АСШ, в целом, отражали высокий риск развития эндогенного процесса.

При сравнении нозологической квалификации юношеских депрессий с АСШ по выделенным типам установлено, что приступные формы шизофрении чаще развивались у больных с 1-м типом АСШ, при этом приступообразно-прогредиентным формы были характерны для больных с 1б подтипом (с КИПС), а параноидные у больных с 1-м типом депрессий встречались только в случаях с 1а подтипом (АСП-В). Необходимо отметить, что у больных с 1б подтипом в половине случаев диагностировались непрерывные малопрогредиентные формы шизофрении, особенно неврозоподобная шизофрения, в то время как у пациентов с 1а подтипом они встречались реже – чуть больше, чем в трети случаев и чаще были представлены рубрикой F21.8.

При катamnестическом анализе нозологических форм юношеских депрессий со 2-м типом АСШ установлено, что для них характерны разные формы малопрогредиентной шизофрении, которая чаще диагностировалась у больных со 2б подтипом АСН с мотивационными нарушениями. Психопатоподобная форма шизофрении (F21.4) у больных с АНС встречалась только у пациентов со 2а подтипом с эмоциональными расстройствами, а у больных 1б подтипа развивалась неврозоподобная (F21.3) и бедная симптомами шизофрения (F21.5).

У больных с 3-м типом с АСД в четверти случаев развивалась приступообразно-прогредиентная шизофрения, причем, как было указано выше, частота манифестации у таких больных была одной из самых высоких. В половине случаев диагностирована вялотекущая форма шизофрении.

Отдельно необходимо упомянуть коморбидные расстройства личности, которые выявлялись при анализе формирования юношеских депрессий с АСШ. Ни в одном случае, в силу яркой выраженности аффекта при первом депрессивном эпизоде, этот диагноз не являлся ведущим. При катamnестическом наблюдении установлено, что психопатические черты в большинстве случаев формировались в рамках депрессивного эпизода, придавая ему характерную окраску, значительно редуцировались в эутимическом периоде и постепенно полностью теряли свою клиническую значимость на отделенных этапах катamnеза. Однако, в случаях развития шизофренического процесса, проявления

расстройства личности стереотипизировались, обеднялись и формировали психопатоподобную картину вялотекущей шизофрении. У всех больных юношескими депрессиями без АСШ из группы сравнения при катamnестическом наблюдении, коморбидные расстройства личности, несмотря на высокую их представленность в рамках первого эпизода депрессии, по мере завершения юношеского возрастного периода постепенно полностью редуцировались.

4.4. Корреляционный анализ клинико-психометрических параметров, влияющих на качество ремиссии на катamnез

Дополнительно был проведен корреляционный анализ клинико-психопатологических факторов, влияющих на уровень функционирования, оцененных по шкале PSP, на момент катamnестического наблюдения. Установлено, что уровень ремиссии находится в обратной зависимости от длительности первого депрессивного эпизода ($r=-0,432$, $p<0,05$), то есть, чем больше длительность течения депрессии к моменту начала оказания психиатрической помощи, тем ниже уровень симптоматической и функциональной ремиссии на момент катamnеза и, соответственно, ниже балл по шкале PSP. Это согласуется с общепринятым понятием «критического» периода болезни, охватывающего первые несколько лет с момента появления первых ее признаков, во время которого оказание терапевтического вмешательства может существенно изменить исход заболевания.

Важным представляется тот факт, что уровень ремиссии на катamnез 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, что косвенно также подтверждает возможность клинического и психометрического выявления ранних симптомов начавшегося шизофренического процесса, несмотря на клинически значимую депрессивную симптоматику, значительно маскирующую скрытый эндогенный процесс. При этом различий между уровнем ремиссии и степенью выраженности собственно позитивных симптомов по шкале SOPS выявлено не было ($p>0,05$). Также

обратная корреляция была выявлена между уровнем исхода и общим баллом по шкале SOPS при первичном обследовании ($r=-0,249$, $p<0,05$). Недостаточная степень редукции позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации, отраженная и в суммарном общем балле по шкале SOPS за время стационарного лечения также являлась фактором, определяющим худший исход 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) за счет, видимо, наличия более сформированного эндогенного процесса к моменту первой госпитализации.

Выраженность депрессивных расстройств по шкале HDRS при первичном обследовании не имела достоверных корреляций с уровнем симптоматической и функциональной ремиссии на момент катамнестического обследования ($p>0,05$), в отличие от суммарного балла по шкале на момент завершения стационарного лечения, в этом случае значительная выраженность депрессии определяла худший исход ($r=-0,257$, $p<0,05$). Можно предположить, что высокое значение баллов по шкале HDRS при выписке определялось не сохраняющимися аффективными расстройствами, а негативными симптомами, приводящими к ложноположительным высоким результатам психометрической оценки по шкале.

Установлено достоверное влияние на уровень ремиссии на момент катамнеза степени выраженности психопатологической симптоматики (оцененной по условной шкале общего клинического впечатления от 0 – отсутствие симптомов, до 3 – сильная степень выраженности) во время пубертатного криза ($r=-0,244$, $p<0,05$), что подтверждает постепенное формирование эндогенного процесса с возможностью его выявления во время физиологических критических периодов созревания личности. При этом нарастающее истощение протективных механизмов приводило к тому, что признаки эндогенного процесса начинали проявляться и в межкризовых периодах, ухудшая уровень функционирования. Так, была установлена отрицательная зависимость между средним баллом по шкале PAS в возрастной период 12-15 лет и уровнем исхода ($r=-0,276$, $p<0,05$). В этой связи закономерными оказались и результаты о статистически достоверном влиянии на исход уровня преморбидного функционирования в более старшем

возрасте (16-18 лет), когда у большинства больных появились первые клинические симптомы заболевания ($r=-0,359$, $p<0,05$), а также и общих характеристик качества жизни на момент стационарирования ($r=-0,405$, $p<0,05$). При этом ни степень выраженности психопатологической симптоматики ранних детских возрастных кризов, включая криз дошкольного возраста, ни уровень функционирования до 11 лет по шкале PAS не имели корреляции с исходом заболевания, что предполагает наличие компенсаторных механизмов, до определенного времени сдерживающих развитие эндогенного процесса.

Не было выявлено достоверных различий по уровню ремиссии у пациентов, имевших экзогенные перинатальные факторы риска. Преморбидные черты личности оказались незначимыми в прогнозировании исходов юношеских депрессий с АСШ, также как и коморбидное расстройство личности, диагностированное при первичном обследовании больных ($p>0,05$). Однако, важно, что интенсивность психопатоподобной симптоматики в структуре юношеских депрессий, которую мы оценивали по шкале общего клинического впечатления от 0 (нет), до 3 баллов (сильная степень выраженности), достоверно отрицательно коррелировала с уровнем ремиссии на момент катамнеза ($r=-0,234$, $p<0,05$). Это подтверждает полученные нами результаты о психопатоподобном фасаде депрессивного эпизода, определяемого, с одной стороны, возрастными особенностями, а с другой стороны, начавшимся эндогенным процессом. Таким образом, установление коморбидного расстройства личности при первом депрессивном эпизоде в юношеском возрасте может оказаться ошибочным и требует дальнейшей катамнестической верификации.

Отдельно был проведен анализ влияния феномена амплификации на уровень функционирования больных на момент катамнестического исследования. При попарном сравнении пациентов с прогрессивным вариантом течения с амплификацией другими АСШ и без нее по критерию Манна-Уитни у первых были получены данные о достоверно более низком уровне исходов, оцененных по шкале PSP ($U=1326,0$; $p=0,003$). При этом достоверным отрицательным влиянием на уровень исхода обладало присоединение аттенуированных негативных

симптомов ($U=485,5$; $p=0,008$) и аттенуированных симптомов дезорганизации ($U=370,5$; $p=0,002$). Присоединение аттенуированных позитивных симптомов не только встречалось довольно редко, но и не оказывало достоверного влияния на исход ($U=470,0$; $p=0,9$), что можно объяснить тем, что начало эндогенного процесса с аттенуированных негативных симптомов и аттенуированных симптомов дезорганизации, возможно, свидетельствует о формировании малопрогрессирующих форм шизофрении с низкой готовностью к приступообразованию с развитием психотической симптоматики.

В целом, полученные данные свидетельствуют о значительных различиях в нозологической принадлежности и уровне функционирования между больными с юношескими депрессиями с АСШ и группы контроля со значительно более частым формированием у первых заболеваний шизофренического спектра, причем не только приступных форм, но и вялотекущей шизофрении, что привело к необходимости замены диагноза на момент катанеза на рубрики F20 и F 21. Соответственно, и уровень функционирования, как по социально-демографическим, как и по психометрическим показателям у этих больных был ниже. Описанный феномен амплификации подтверждает высокое патогенетическое сродство выделенных типов АСШ и может служить индикатором активности шизофренического процесса.

Глава 5

Патогенетические аспекты аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях

В настоящей работе значительное место занимают патогенетические исследования, проведенные совместно с другими отделами и лабораториями ФГБНУ НЦПЗ (см. Главу 2), которые были необходимы для определения биологической основы развития эндогенного процесса, проявляющегося на своих ранних этапах юношескими депрессиями с аттенуированными симптомами шизофрении.

Согласно имеющимся в настоящее время представлениям о патогенезе шизофрении, о группе клинического риска и о последовательности развития биологических аномалий, тесно сопряженных с клинической картиной, а также данных об их раннем возникновении, опережающем манифестацию заболевания, поиск биологических маркеров проводился по следующим направлениям: генетическому, иммунологическому, нейровизуализационному и нейрофизиологическому, нейропсихологическому, патопсихологическому.

Следует отметить, что сравнение полученных у пациентов основной группы результатов биологических исследований проводилось не столько с показателями больных юношескими депрессиями без АСШ, что имело место при клинко-психопатологическом анализе, сколько с «нормальными» значениями, полученными в группе контроля (см. Главу 2). Это было обосновано необходимостью установления не только качественных, но и количественных параметров начальных биологических аномалий, развивающихся на ранних этапах психического заболевания. Также проводилось сопоставление результатов обследования с ранее полученными в клинике ФГБНУ НЦПЗ данными по группе больных юношеского возраста (16-25 лет) мужского пола с первым приступом шизофрении и шизоаффективного психоза (F20 и F25 по МКБ-10), что определялось необходимостью подтверждения выявленных биологических феноменов у больных депрессиями с АСШ, как относящихся к формирующемуся шизофреническому процессу.

Приводим основные результаты комплексных исследований юношеских депрессий с АСШ.

5.1. Наследственность и молекулярно-генетические аспекты

Для понимания природы АСШ в структуре юношеских депрессий важным представлялось изучение такого аспекта, как *наследственная отягощенность* родственников 1 линии (отец, мать, сибсы) и 2 линии (дед, бабушка, дядька, тетка, полусибсы – единокровные и единоутробные) родства заболеваниями шизофренического (F20-F29 по МКБ-10) и аффективного (F30-F39 по МКБ-10) спектра, а также расстройствами личности (F60-F69 по МКБ-10) (см. Таблицу 5.1.). Та или иная наследственная отягощенность отмечалась у большинства пациентов с юношескими депрессиями с АСШ (68,0%, n=149).

Таблица 5.1. Наследственная отягощенность больных с юношескими депрессиями с АСШ и группой сравнения с юношескими депрессиями без АСШ

Наследственная отягощенность	Юношеские депрессии с АСШ (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (n=52)
1 линия родства. Заболевания шизофренического спектра (F20-F29 по МКБ-10)	5,55% (n=12)	9,6% (n=5)
1 линия родства. Заболевания аффективного спектра (F30-F39 по МКБ-10)	14,6% (n=32)	13,7% (n=7)
1 линия родства. Расстройства личности (F60-F69 по МКБ-10)	37,95 (n=83)	40,4% (n=21)
2 линия родства. Заболевания шизофренического спектра (F20-F29 по МКБ-10)	12,3% (n=27)	5,8% (n=3)
2 линия родства. Заболевания аффективного спектра (F30-F39 по МКБ-10)	15,1% (n=33)	5,8% (n=3)
2 линия родства. Расстройства личности (F60-F69 по МКБ-10)	40,2% (n=88)	34,6% (n=18)
Заболевания шизофренического спектра (F20-F29 по МКБ-10). Всего	17,8% (n=39)	15,4% (n=8)
Заболевания аффективного спектра (F30-F39 по МКБ-10). Всего	23,3% (n=51)	19,3% (n=10)
Расстройства личности (F60-F69 по МКБ-10). Всего	43,8% (n=96)	44,2% (n=23)
Наследственная отягощенность. Всего	68,0% (n=149)	61,5% (n=32)

Необходимо отметить, что при анализе наследственной отягощенности у больных из основной группы и группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ не было выявлено достоверных различий ни по общей наследственной отягощенности ($\chi^2=0,80$; $p=0,371$), ни по отягощенности заболеваниями

шизофренического ($\chi^2=0,17$; $p=0,678$), аффективного ($\chi^2=0,39$; $p=0,529$) спектра и расстройствами личности ($\chi^2=0,00$; $p=0,959$) у родственников 1 и 2 линии (см. Таблицу 5.1.).

При анализе наследственной отягощенности больных с выделенными типами АСШ при юношеских депрессиях установлено, что отягощенность заболеваниями шизофренического спектра встречалась относительно редко (17,8%, $n=39$) и практически не отличалась между типами с относительно большей представленностью у больных с 1б подтипом с КИПС по общей отягощенности среди родственников 1 и 2 линии (23,3%, $n=7$). Аффективные расстройства у родителей и сибсов были характерны для больных с 1а подтипом с АПС-В, а у более дальних родственников – для пациентов с 1б подтипом с КИПС и с 2б подтипом с АНС мотивационного спектра. Наибольшей для всех больных с АСШ в структуре юношеской депрессии оказалась наследственная отягощенность по 1 и 2 линии родства расстройствами личности (43,8%, $n=96$), особенно у больных с АНС и с АСД (более половины случаев) (см. Таблицу 5.2.).

Таблица 5.2. Наследственная отягощенность больных с выделенными типами АСШ в структуре юношеских депрессий

Наследственная отягощенность	1 тип			2 тип			3 тип ($n=18$)
	1а подтип ($n=100$)	1б подтип ($n=30$)	Итого ($n=130$)	2а подтип ($n=38$)	2б подтип ($n=33$)	Итого ($n=71$)	
1 линия родства. Заболевания шизофренического спектра (F20-F29 по МКБ-10)	6,0% ($n=6$)	6,7% ($n=2$)	6,2% ($n=8$)	5,3% ($n=2$)	6,1% ($n=2$)	5,6% ($n=4$)	11,1% ($n=2$)
1 линия родства. Заболевания аффективного спектра (F30-F39 по МКБ-10)	18,0% ($n=18$)	3,3% ($n=1$)	14,6% ($n=19$)	15,8% ($n=6$)	12,1% ($n=4$)	14,1% ($n=10$)	16,7% ($n=3$)
1 линия родства. Расстройства личности (F60-F69 по МКБ-10)	34,0% ($n=34$)	36,7% ($n=11$)	34,6% ($n=45$)	34,2% ($n=13$)	54,5% ($n=18$)	43,7% ($n=31$)	38,9% ($n=7$)
2 линия родства. Заболевания шизофренического спектра (F20-F29 по МКБ-10)	12,0% ($n=12$)	16,7% ($n=5$)	13,1% ($n=17$)	13,2% ($n=5$)	12,1% ($n=4$)	12,7% ($n=9$)	5,5% ($n=1$)
2 линия родства. Заболевания аффективного спектра (F30-F39 по МКБ-10)	14,0% ($n=14$)	23,3% ($n=7$)	16,2% ($n=21$)	7,9% ($n=3$)	21,2% ($n=7$)	14,1% ($n=10$)	11,1% ($n=2$)
2 линия родства. Расстройства личности (F60-F69 по МКБ-10)	37,0% ($n=37$)	33,3% ($n=10$)	36,2% ($n=47$)	42,1% ($n=16$)	54,5% ($n=18$)	47,9% ($n=34$)	38,9% ($n=7$)
Заболевания шизофренического спектра (F20-F29 по МКБ-10). Всего	18,0% ($n=18$)	23,3% ($n=7$)	19,2% ($n=25$)	13,2% ($n=5$)	18,2% ($n=6$)	15,5% ($n=11$)	16,7% ($n=3$)
Заболевания аффективного спектра (F30-F39 по МКБ-10). Всего	24,0% ($n=24$)	23,3% ($n=7$)	23,8% ($n=31$)	23,7% ($n=9$)	24,2% ($n=8$)	23,9% ($n=17$)	16,7% ($n=3$)
Расстройства личности (F60-F69 по МКБ-10). Всего	39,0% ($n=39$)	40,0% ($n=12$)	39,2% ($n=51$)	47,4% ($n=18$)	47,4% ($n=18$)	50,7% ($n=36$)	50,0% ($n=9$)
Наследственная отягощенность. Всего	67,0% ($n=67$)	70,0% ($n=21$)	67,7% ($n=88$)	65,8% ($n=25$)	72,7% ($n=24$)	69,0% ($n=49$)	66,7% ($n=12$)

Полученные результаты привели к необходимости анализа, помимо факта наследственной отягощенности, генетических особенностей больных юношескими депрессиями с АСШ. Проведено *молекулярно-генетическое обследование*¹⁹ основной группы больных с АСШ в структуре депрессии и группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ.

Для генотипирования были выбраны гены медиаторов и маркеров воспаления, нейротрофических факторов, а также нейротрансмиттерных систем, т.е. генов ассоциированных с шизофренией. У каждого пациента оценивали так называемый мультигенный риск, т.е., суммарное число вариантов риска по каждому гену. Наибольшие различия были получены для 6 генов: интерлейкина-1 β (IL-1 β , полиморфизм C-511T), интерлейкина-6 (IL-6, полиморфизм C-174G), интерлейкина-10 (IL-10, полиморфизм C-592A), С-реактивного белка (CRP, полиморфизм G-308A), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), цинк пальцевого белка (ZNF804A, полиморфизм rs1344706 C/A). Вариантами риска для этих генов являлись: С (IL-1 β), G (IL-6), А (IL-10), G (CRP), А (BDNF), А (ZNF804A).

В основной группе наблюдалось значимо большее количество пациентов с числом вариантов риска от 7 до 12 по сравнению с группой сравнения ($\chi^2 = 4.9$, $df=1$, $p=0,03$). Таким образом, наличие в геноме пациента от 7 до 12 вариантов риска по указанным выше генам увеличивает риск манифестации шизофрении. И напротив, малое число вариантов риска (0-6) можно рассматривать как протективный фактор. При этом различие между больными с 1-м типом АСШ и группой сравнения было только на уровне тенденции ($p=0.07$), а различия между больными со 2-м типом АСШ были значимы ($\chi^2 = 5.2$, $df=1$, $p=0,02$).

Литературные данные указывают на вовлечение входящих в мультигенную модель генов в патогенез шизофрении. Так, «специфическими», т.е. ассоциированными с шизофреническим процессом являются гены, определяющие продукцию интерлейкинов, в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 (Голимбет В.Е. с

¹⁹ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории клинической генетики под руководством В.Е.Голимбет. Обследована группа больных юношескими депрессиями с АСШ (n=116, из них больные с АСШ 1 типа – n=72, с АСШ 2 типа – n=44) и группа сравнения (n=21)

соавт., 2012 [23]; Lezheiko et al. 2019 [344]; Shirts B. et al., 2006 [453]; Shivakumar V. et al., 2020 [454]), а именно их полиморфизмы с высокой транскрипционной активностью, определяющей более высокие концентрации указанных интерлейкинов, относящихся к провоспалительным цитокинам, приводящим к мобилизации и активации макрофагов и нейтрофилов, что лежит в патогенезе шизофрении (Bagasrawala I. et al., 2016 [172]; Erhard S. et al., 2017 [236]). С-реактивный белок, представляющий собой белок острой фазы воспаления и повышающийся у больных шизофренией (Alfimova M.V. et al., 2020 [159]), коррелирует с тяжестью клинических симптомов заболевания. Генетически опосредованное повышение его уровня связано с большей степенью выраженности когнитивных нарушений (Wang L. et al., 2017). Установлено, что полиморфизм гена нейротрофического фактора головного мозга BDNF также вовлечен в патогенез шизофрении и коррелирует со степенью выраженности психотической симптоматики (Zhang X. et al., 2015 [520]). Одним из наиболее изученных генов-кандидатов шизофрении является ген цинк пальцевого белка ZNF804A с полиморфизмом rs1344706 (Lezheiko T. et al. 2019 [344]), определяющих раннее развитие головного мозга и нейропластичность (Deans P. et al., 2017 [223]), а также процессы трансляции РНК и клеточной адгезии (Zhou Y. et al., 2018 [522]).

Таким образом, выявление различий по указанным аллелям у больных юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с больными без АСШ позволяет предположить наличие генетически детерминированной биологической почвы для развития шизофренического процесса у первых и, особенно, у больных со 2-м типом с аттенуированными негативными симптомами.

5.2. Иммунологические характеристики

Изучение особенностей иммунной системы больных юношескими депрессиями с АСШ проводилось в несколько этапов с исследованием клеточного и гуморального звена иммунного ответа с последующей комплексной оценкой иммунного статуса больного.

Для анализа клеточного звена иммунного ответа оценивались следующие параметры: фагоцитарная активность клеток крови, функциональная активность лимфоцитов естественных, или натуральных киллеров — фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ); уровень продукции провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферон-гамма (ИФ- γ); содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Изучение гуморального звена включало определение энзиматической активности лейкоцитарной эластазы, функциональной активности α 1-протеинового ингибитора, антител к нейроантигену S100 β , а также комплексного показателя активности иммунного ответа - лейкоцитарно-ингибиторного индекса.

Установлено, что у больных с юношескими депрессиями с АСШ отмечается некоторое снижение фагоцитарного индекса²⁰, по сравнению с показателями здоровых, не достигавшее, однако, статистической значимости. При этом обнаружена отрицательная корреляционная связь ($r=0,6$ $p<0,001$) между ФИ и ФЧ. Т.е. у больных с депрессиями с АСШ снижение пропорции фагоцитирующих клеток компенсируется их повышенной активностью, в результате чего фагоцитарная активность в целом не изменяется. Также у больных этой группы по сравнению со здоровыми была снижена цитотоксическая активность лимфоцитов естественных киллеров ($29,8\pm 3,7$). Интересно отметить, что уровень продукции цитокинов, а именно — провоспалительного ИЛ-1, у больных с депрессиями с АСШ был значительно повышен ($6615,1\pm 711,3$) по сравнению с группой здоровых. Также отмечалось повышение уровня продукции противовоспалительного ИЛ-10, не достигавшее статистической значимости (см. Таблицу 5.3.).

При этом у больных с первым психотическим приступом при шизофрении и шизоаффективном психозе также установлено снижение цитотоксической активности лимфоцитов естественных киллеров без повышения уровня

²⁰ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории клинической иммунологии под руководством Г.И. Коляскиной. Обследована группа больных с юношескими депрессиями с АСШ (n=39) и группа психически и соматически здоровых лиц (n=15)

продукции ИЛ-1 на фоне увеличения противовоспалительного ИЛ-10 (Коляскина Г.И. с соавт., 2014 [57]).

Полученные данные, в целом, согласуются с результатами других исследований об активации клеточного звена иммунитета при тяжелых психических заболеваниях, причем не только шизофрении, но и тяжелом депрессивном эпизоде, когда наблюдается повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также повышение уровня лейкоцитов (Hodes G. et al., 2015 [297]), и подтверждает наличие периферического воспаления, предшествующего формированию клинических симптомов заболевания. По современным представлениям о взаимосвязи между иммунной и нервной системами психическое заболевание, как неспецифический стресс, оказывает влияние на функции иммунной системы и приводит к уменьшению пролиферации лимфоцитов, активности естественных киллеров и продукции цитокинов (Sañas-González B. et al., 2020 [195]). Полученные данные обладали потенциалом к практическому применению для оценки иммунного ответа пациента в динамике по мере улучшения психического состояния.

Таблица 5.3. Иммунологические показатели в группе юношеских депрессий с АСШ по сравнению с группой контроля (здоровые добровольцы)

Показатель	Группа контроля (n=15)	Группа больных с депрессиями с АСШ (n=39)
Фагоцитарный индекс (ФИ)	38,3±3,7	26,9±2,2
Фагоцитарное число (ФЧ)	4,3±0,26	4,5±0,22
Цитотоксическая активность	55,9±4,6	29,8±3,7**
Продукция ИЛ-1	4242,9±748,5	6615,1±711,3*
Продукция ИЛ-4	5,15±0,5	4,3±0,24
Продукция ИЛ-10	144,5±23,07	238,1±2,9
Продукция ИФ-γ	296,6±56,2	250,9±35,0
Иммунные комплексы	59,0±6,6	64,6±4,3

Достоверность различий по сравнению с контрольной группой на уровне:

* — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$

Для подтверждения этой гипотезы было проведено исследование изменений показателей клеточного иммунитета после курса стационарного лечения пациентов с юношескими депрессиями с АСШ²¹. Установлено, что у больных с

²¹ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории нейроиммунологии под руководством Т.П.Клюшник, в рамках которого обследовано 35 больных с юношескими депрессиями с АСШ

изначально низким уровнем ФИ, отмечалось снижение цитотоксической активности лимфоцитов натуральных киллеров после проведения терапии ($p < 0,05$), а при относительно высоких первоначальных его показателях (на уровне контрольной группы здоровых) после окончания курса терапии значение ФЧ не изменялось, что согласуется с результатами предыдущего исследования о существовании у больных с юношескими депрессиями с АСШ механизма, позволяющего компенсировать снижение пропорции фагоцитирующих нейтрофилов за счет повышения активности каждой отдельной фагоцитирующей клетки, т.е. уровня ФЧ (Васильева Е.Ф. с соавт., 2016 [19]).

При дальнейшем изучении звеньев клеточного иммунитета, а именно, взаимосвязей между цитотоксической активностью лимфоцитов естественных киллеров и моноцитов выявлено, что у больных юношескими депрессиями с АСШ с высоким уровнем цитотоксической активности ее значение в культуре клеток с моноцитами не отличалось от контроля, тогда как в культуре клеток без моноцитов уровень цитотоксической активности естественных киллеров была достоверно снижена по сравнению с его значением как в контроле, так и в культуре клеток с моноцитами ($p < 0,05$). Полученные данные продемонстрировали биологическую неоднородность больных с юношескими депрессиями с АСШ и неоднозначные изменения в клеточном звене иммунитета при проведении лечения, что определило необходимость дальнейшего изучения этого механизма.

Дополнительное исследование роли моноцитов в патогенезе юношеских депрессий с АСШ²² показало, что уровень моноцитов с фенотипом CD14+/CD16+, осуществляющих воспалительные реакции, продуцируя такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухолей α (ФНО α) и интерлейкин 1β (ИЛ- 1β) (Васильева Е.Ф. с соавт., 2019 [20]; Chimen M. et al., 2017 [206]; Ong S. et al., 2018 [405]; Kapellos T. et al., 2019 [314]), у больных с юношескими депрессиями с АСШ был достоверно выше, чем в группе контроля (здоровые добровольцы) (см. Таблицу 5.4).

²² Исследование проводилось совместно с ведущими научными сотрудниками лаборатории нейроиммунологии Васильевой Е.Ф., Секириной Т.П. (рук. лаб. – проф. Т.П.Клюшник). Клиническую группу составило 27 больных с юношескими депрессиями с АСШ, группу контроля – 12 психически и соматически здоровых добровольцев

Таблица 5.4. Количество моноцитов с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁻ и CD14⁺/CD16⁺ в клинической группе больных с юношескими депрессиями с АСШ и группе контроля (здоровые добровольцы) (данные представлены в % от общего количества моноцитов)

Группы	Фенотип моноцитов	M±SD	Максимум	Минимум
Группа больных с юношескими депрессиями с АСШ (n = 27)	CD14 ⁺⁺ /CD16 ⁻ «классические»	92,2±4,1	98,3	81,7
	CD14 ⁺ /CD16 ⁺ провоспалительные	7,9±4,1*	18,3	1,7
Группа здоровы добровольцев (группа контроля) (n = 12)	CD14 ⁺⁺ /CD16 ⁻ «классические»	95,2±1,6	97,4	92,6
	CD14 ⁺ /CD16 ⁺ провоспалительные	4,7±1,5	8,0	3,0

* – $p < 0,05$ – достоверные различия значений по сравнению с группой контроля

При этом повышение моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ отмечалось не у всех обследованных больных, что привело к необходимости отдельного анализа больных с повышенным (выше значения медианы плюс два средних квадратических отклонения – $M+2SD$) количеством этих моноцитов (подгруппа 1) и больных со значениями, приближенными к норме (подгруппа 2) (см. Таблицу 5.5.). Установлено, что в подгруппе 1 процентное содержание CD14⁺/CD16⁺ было более, чем в два раза выше, чем в подгруппе 2 ($p < 0,001$).

Таблица 5.5. Уровень CD14⁺ /CD16⁺ моноцитов у больных с юношескими депрессиями с АСШ с высоким (подгруппа 1) и нормальным (подгруппа 2) значениями показателя (данные представлены в % от общего количества моноцитов)

Подгруппы		M±SD	Максимум	Минимум
Группа больных с юношескими депрессиями с АСШ	Подгруппа 1 (n=13)	11,1±2,8*	18,3	8,1
	Подгруппа 2 (n=14)	4,6±1,8	7,3	1,7

$p < 0,001$ – достоверное различие значений CD14⁺/CD16⁺ в сравнении с группой контроля

В подгруппе 1 больных с юношескими депрессиями с АСШ с высокой экспрессией рецепторов CD14⁺/CD16⁺ на моноцитах выявлялись достоверно более высокие уровни активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеинового ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) по сравнению с их значениями в группе контроля ($p < 0,001$) (см. Таблицу 5.6.).

Таблица 5.6. Значения лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α 1-протеинового ингибитора (α 1-ПИ) у больных с юношескими депрессиями с АСШ в подгруппах с высоким (подгруппа 1) и близким к нормальному (подгруппа 2) уровнем CD14+/CD16+ моноцитов по сравнению с группой здоровых

Группы обследованных	ЛЭ (нмоль/мин/мл)	α 1-ПИ (ИЕ/мл)
Подгруппа 1 (n = 13)	253,4 \pm 30,2*#	43,6 \pm 11,5#
Подгруппа 2 (n = 14)	230,0 \pm 26,1#	38,9 \pm 12,7
Группа контроля (n = 12)	178,2 \pm 25,0	30,2 \pm 3,3

* – $p < 0,05$ – достоверное различие значений ЛЭ между 1 и 2 подгруппами больных; # – $p < 0,001$ – достоверное различие значений ЛЭ и α 1-ПИ по сравнению с контролем

В подгруппе 2 выявлялось также более высокое значение ЛЭ по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом в подгруппе 1 значение ЛЭ было достоверно выше, чем в подгруппе 2 ($p < 0,05$). Также в подгруппе 1 отмечалось достоверно больший уровень α 1-ПИ по сравнению с подгруппой 2.

По данным последних исследований (Mazza M. et al., 2020 [365]), повышение количества моноцитов предлагается считать косвенным признаком активации микроглии головного мозга при шизофрении и применять как периферический маркер оценки тяжести состояния. В свете таких представлений полученные результаты о различном уровне активации клеточного звена иммунитета у больных с юношескими депрессиями с АСШ, в связи с одинаковой степенью тяжести депрессии у обследованных больных и сопоставимой продолжительностью депрессивного состояния, свидетельствуют о различных биологических механизмах формирования аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеской депрессии, что определяет различную степень риска манифестации шизофрении у изученных больных.

По данным ранее проведенных работ (Клюшник Т.П. с соавт., 2008 [51], 2012 [54], 2014 [49], 2018 [53]; Nimgaonkar V. et al., 2017 [399]) повышение энзиматической активности лейкоцитарной эластазы отражает текущий активный воспалительный процессе, а сопутствующее повышение функциональной активности α 1-протеинового ингибитора, белка острой фазы воспаления, синтезирующегося печенью, связывающегося с ЛЭ и снижающего ее

деструктивный потенциал, свидетельствует о наличии компенсаторного механизма, способствующего ограничению и разрешению воспалительного процесса. При этом активация приобретенного иммунитета с появлением в крови аутоантител к белкам нервной ткани (аАТ к ОБМ) сопровождается более тяжелые патологические процессы в головном мозге, что преимущественно характерно для прогрессивных форм психических заболеваний (Pollak T. et al., 2018 [416]; Kelleher E. et al., 2020 [318]). Эти результаты согласовываются с полученными данными исследования о постепенном прогрессировании нейровоспаления в континууме: группа здоровых – группа больных с юношескими депрессиями с АСШ, представляющими группу риска развития шизофрении, – группа больных с манифестным приступом в рамках заболеваний шизофренического спектра (Клюшник Т.П. соавт., 2014 [49]).

Для полной оценки состояния иммунного ответа у больных с юношескими депрессиями с АСШ был проанализирован т.н. лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ)²³, который представляет собой соотношение активности ЛЭ и α 1-ПИ и, по данным отечественных исследователей, в значительной мере определяет течение и исход воспалительной реакции (Парамонова Н.С. с соавт., 2017 [105]; Симонов А.Н. с соавт., 2020 [122]; Зозуля С.А. с соавт., 2021 [32]).

При изучении гуморального иммунитета также, как и при изучении клеточного звена, была выявлена значительная вариабельность показателей в группе больных с юношескими депрессиями с АСШ (Таблица 5.7.).

При этом не было выявлено достоверных различий по изучаемым параметрам между ними и группой сравнения, состоящей из больных с юношескими депрессиями без АСШ. Также установлено, что показатели больных из обеих групп достоверно отличались от значений, характерных для здоровых ($p < 0,05$).

²³ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории нейроиммунологии под руководством Т.П.Клюшник. Основную группу составило 30 больных с юношескими депрессиями с АСШ, группу сравнения – 20 больных с юношескими депрессиями без АСШ, группу контроля – 20 здоровых добровольцев

Таблица 5.7. Иммунологические показатели плазмы крови у пациентов с юношескими депрессиями с АСШ, юношескими депрессиями без АСШ и в группе здоровых добровольцев

Группы	ЛЭ нмоль/мин/мл	α 1-ПИ ИЕ/мл	ЛИИ	ОБМ ед.опт.пл.	S100 β ед.опт.пл
	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]
Здоровые добровольцы n=20	198,6 [173,4;219,8]	38,4 [31,4;38,4]	6,45 [5,85;6,70]	0,69 [0,56;0,85]	0,63 [0,55;0,83]
Юношеские депрессии с АСШ n=30	239,8 * [213,8;261,4]	43,6 ** [36,9;51,7]	5,55 * [4,4;6,7]	0,68 [0,60;0,79]	0,69 [0,63;0,78]
Юношеские депрессии без АСШ n=20	235,4 * [224,6;263,5]	46,1** [35,5;50,1]	5,74 * [4,79;7,00]	0,73 [0,63;0,90]	0,73 [0,64;0,81]

* - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ - статистически значимые различия с показателями здоровых

Для установления особенностей формирования иммунного ответа у больных с выделенными типами АСШ в структуре юношеских депрессий был проведен кластерный анализ по двум переменным²⁴ - величине ЛИИ и уровень антител к нейроантигену S100 β с выделением трех кластеров: 1й – 24% (12 больных), 2й – 44% (22 больных), 3й – 32% (16 больных) (см. Таблицу 5.8.).

Таблица 5.8. Характеристика иммунологических кластеров по значениям связанных показателей лейкоцитарно-ингибиторного индекса (ЛИИ) и уровня аутоантител к белку S100 β (Me (IQR))

Показатель	Кластеры			Контроль	p
	1 ^й (n=12)	2 ^й (n=22)	3 ^й (n=16)		
	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	
ЛИИ	6,9 * [6,8;7,55]	5,55 [4,7;6,2]	4,35 [3,95;5,2]	6,45 [5,9;6,7]	$p^{1-2-3} < 0,001^*$ $p^{1-2} < 0,001^*$ $p^{1-3} < 0,001^*$ $p^{2-3} = 0,121$
АТ к S100 β	0,63 [0,56;0,67]	0,80 * [0,75;0,85]	0,63 [0,60;0,65]	0,65 [0,6;0,71]	$p^{1-2-3} < 0,001^*$ $p^{1-3} = 1,0$ $p^{1-2} < 0,001^*$ $p^{2-3} < 0,001^*$

* $p < 0,001$ - статистически значимые различия между кластерами

²⁴ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории нейроиммунологии под руководством Т.П.Клюшник. Клиническую группу составило 50 больных с юношескими депрессиями с АСШ, из них 26 пациентов с АПС и 24 пациента с АНС, группа контроля составило 19 здоровых добровольцев

1-й кластер характеризовался значимым увеличением ЛИИ по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а также “нормальным” уровнем АТ к S100 β (возрастная норма 0,6-0,7), в то время как для 2-го и 3-го кластеров был характерен сниженный ЛИИ по отношению к контролю ($p < 0,05$), при этом, 2-й кластер отличался также повышенным уровнем аутоантител к белку S100 β ($p < 0,05$), что свидетельствовало о различных типах воспалительного ответа у обследованных пациентов и появлением аутоиммунных реакций.

Показатели, характерные для 1-го иммунологического кластера, со значительным увеличением ЛИИ (возрастная норма – 5,4-6,0) ($p < 0,05$) за счет повышения энзиматической активности ЛЭ (244,1 (238,2-270,0 нмоль/мин·мл) и функциональной активности его ингибитора (35,5 (32,2-37,0) ИЕ/мл), определяли провоспалительный потенциал и расценивались как проявление сбалансированного иммунного ответа, направленного на восстановление нарушенного гомеостаза мозга. По данным ранее проведенных исследований, такой тип воспалительной реакции ассоциирован с патологическим процессом легкой и средней степени тяжести и относительно благоприятным течением заболевания (Клюшник Т.П. с соавт., 2018 [53]).

Сниженный ЛИИ, характерный преимущественно для 3-его выделенного иммунологического кластера, определяется недостаточным повышением активности ЛЭ на фоне значительного повышения функциональной активности его ингибитора. В связи с тем, что активность ЛЭ характеризует активацию нейтрофилов, можно предположить, что наблюдаемое снижение ЛИИ связано с их недостаточной функциональной активностью, что на фоне повышения уровня $\alpha 1$ -ПИ является признаком несбалансированности воспалительного ответа и может отражать «истощенность» нейтрофильного звена вследствие длительно текущего хронического патологического процесса. Наличие во 2-м иммунологическом кластере повышенного уровня АТ к S100 β на фоне относительно сниженного ЛИИ является дополнительным признаком более тяжелого и неблагоприятного течения заболевания.

Распределение больных с юношескими депрессиями с АСШ по выделенным иммунологическим кластерам (см. Таблицу 5.9.) показало, что большинство больных с 1-м типом с АПС относится к 1-ому и 2-ому иммунологическим кластерам (88,8%), при этом 38,5% относилось к 1му иммунологическому кластеру со сбалансированным иммунным ответом, в то время, как среди больных со 2-м типом юношеских депрессий с АНС этому иммунологическому кластеру соответствовало лишь 8,3% пациентов, а у большинства из них (91,6%) выявлялся несбалансированный иммунный ответ с признаками его истощения. При этом необходимо отметить, что при 2-м типе юношеских депрессий также часто имело место развитие аутоиммунных реакций. Полученные иммунологические данные совпадают с результатами клинико-катамнестического обследования, показавшего значительно меньший процент приступообразных форм шизофрении у больных со 2-м типом юношеских депрессий с аттенуированными негативными симптомами, для развития которых необходима биологическая почва с готовностью к приступообразованию, а имеющееся истощение иммунного ответа определяет низкий риск манифестации психотического приступа, в то время, как постепенное нарастание дефицитарной симптоматики коррелирует с низким уровнем социального функционирования и определяет развитие вялотекущих форм шизофрении (см. Главу 4).

Таблица 5.9. Распределение больных с юношескими депрессиями с АСШ 1 и 2 типа по иммунологическим кластерам

Типы депрессий	Кластеры			Всего
	1 ^й (n=12)	2 ^й (n=22)	3 ^й (n=16)	
Юношеские депрессии 1-го типа с АПС % (n=26)	38,5% (10)	42,3% (11)	19,2% (5)	100,0% (26)
Юношеские депрессии 2-го типа с АНС % (n=24)	8,4% (2)	45,8% (11)	45,8% (11)	100,0% (24)
Всего % (n)	24,0% (12)	44,0% (22)	32,0% (22)	100,0% (50)

Это предположение подтверждается и корреляционными связями между клиническими и биологическими данными, так, у больных, отнесенных к 1-му иммунологическому кластеру отмечался достоверно больший балл по позитивной

подшкале SOPS по сравнению с 3-м кластером ($p < 0,05$), что демонстрирует вклад аттенуированной позитивной симптоматики в степень иммунной активации. При этом наибольшая выраженность негативных симптомов по негативной подшкале SOPS, шкале SANS, а также по ее подшкалам аффективного уплощения и алогии (степень достоверности для всех показателей $p < 0,05$) выявлена у больных из 3-его иммунологического кластера, что отражает «истощение» иммунного ответа, и связано с достоверно более длительным течением депрессивного состояния у больных со 2-м типом юношеских депрессий с АНС ($p = 0,000$) (см. Главу 3).

При дальнейшем анализе корреляционных связей между биологическими и психометрическими данными установлена обратная связь между средним суммарным баллом по шкале HDRS и функциональной активностью $\alpha 1$ -ПИ ($\rho = -0,39$; $p = 0,005$) и прямая связь между средним суммарным баллом по шкале HDRS с ЛИИ ($\rho = 0,502$; $p = 0,0002$), что, в целом, подтверждает зависимость активности иммунного ответа от общего клинического состояния больного.

Таблица 5.10. Уровень статистической значимости динамики значений лейкоцитарно-ингибиторного индекса (ЛИИ) и уровня АТ к S100 β в выделенных иммунологических кластерах после проведенной фармакотерапии (метод Уилкоксона)

Иммунологические Кластеры	P	
	ЛИИ	АТ к S100 β
1й	0,004 *	1,0
2й	0,636	0,131
3й	0,007 *	0,093

* $p < 0,05$ - статистические значимые различия между кластерами

Важными представляются данные анализа изменения иммунологических показателей больных после проведенного лечения. Установлено, что положительная динамика иммунологических показателей наблюдалась преимущественно у пациентов, составивших 1й и 3й кластер (см. Таблицу 5.10.), у которых не был выявлен аутоиммунный компонент. Полученные данные согласовываются с различной степенью редукции психопатологической симптоматики на фоне лечения (см. Главу 6) и могут быть использованы для предикции ответа на терапию.

Таким образом, лишь четверть (24%) пациентов с юношескими депрессиями с АСШ характеризуется сбалансированным иммунным ответом, способствующим разрешению патологического процесса, что подтверждается относительной нормализацией иммунных показателей после проведенной терапии ($p < 0,05$). Полученные результаты дают представление о патогенезе юношеских депрессий с АСШ и обосновывают биологические механизмы дальнейшего течения заболевания и его нозологическую принадлежность.

Полученные результаты совпадают с данными о снижении ЛИИ на фоне повышения других маркеров воспаления и истощении фагоцитарного звена воспалительного ответа у больных с установленным диагнозом шизофрении (Захарова Н.В. с соавт., 2020 [29]; Зозуля С.А. с соавт., 2020 [31]), что подтверждает единство формирования нарушений иммунного ответа у больных с юношескими депрессиями с АСШ с таковым при шизофрении и позволяет отнести их к группе риска по шизофрении.

В соответствии с данными об индикаторном значении циркулирующих в крови аутоантител к белкам нервной ткани, в частности к основному белку миелина (ОБМ), отражающих степень патологических процессов в головном мозге (Клюшник Т.П. с соавт., 2008 [51], 2016 [50]), было проведено комплексное нейровизуализационное исследование для уточнения топографии воспалительных процессов головного мозга у больных с юношескими депрессиями с АСШ²⁵.

Выявлены корреляции между уровнем аутоантител к ОБМ и фракционной анизотропией в теменной части правого верхнего продольного пучка ($r_s = -0,64$, $p = 0,0004$), а также между уровнем аутоантител к ОБМ и 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). Снижение фракционной анизотропии связано с процессами, вызывающими нарушение структурированности белого вещества, а повышение радиальной диффузии – с патологией миелиновых оболочек, что дает представление о возможности

²⁵ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории нейроиммунологии под руководством Т.П.Клюшник и с сотрудниками лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством И.С.Лебедевой. Обследовано 26 пациентов с юношескими депрессиями с АСШ

нейровизуализации процессов воспаления, лежащих в основе эндогенного процесса у больных с юношескими депрессиями с АСШ, анализ которых проводится ниже.

5.3. Нейровизуализационные и нейрофизиологические характеристики

Следующим направлением в рамках настоящего исследования было изучение аномалий проводящих путей головного мозга.

Проведено исследование²⁶ 18 трактов головного мозга: кортикоспинальный тракт, нижний продольный пучок, крючковидный пучок, передняя таламическая лучистость, передняя часть поясного пучка (вдоль поясной извилины и над мозолистым телом), задняя часть поясного пучка (под мозолистым телом), теменная часть верхнего продольного пучка, височная часть верхнего продольного пучка, а также пучки волокон, проходящие через коллено (лобные щипцы) и валик мозолистого тела (затылочные щипцы).

У больных с юношескими депрессиями с АСШ были выявлены достоверные микроструктурные нарушения в левой передней таламической лучистости (увеличение радиальной диффузии) ($p=0,002$) и правом заднем поясном пучке (снижение аксиальной диффузии) ($p=0,001$).

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, показывающих, что очаговые нарушения в организации микроструктуры белого вещества головного мозга выявляются на ранних этапах шизофрении и по мере ее развития приобретают диффузный характер (Roalf. D. et al., 2019 [427]), и подтверждают гипотезу, что изменения в таламо-префронтальных проводящих путях являются общим маркером уязвимости к шизофрении (Giraldo-Chica M. et al., 2018 [267]; Sheffield J. et al., 2020 [452]), выявляются в группе клинического риска по ее развитию и могут служить предиктором надвигающегося психотического приступа (Yao B. et al., 2020 [514]).

²⁶ 2 Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством И.С.Лебедевой. Обследовано 27 больных с депрессиями с АСШ (15 больных с 1-м типом с АПС и 12 больных со вторым типом с АНС), в качестве контрольной группы было обследовано 27 здоровых добровольцев

Изучение нейровизуализационных особенностей у больных с выделенными 1-м и 2-м типами АСШ в структуре юношеских депрессий показало достоверное снижение средней толщины серого вещества коры в левом и правом полушариях по сравнению с группой психически здоровых испытуемых. При этом различий между больными с 1-м и 2-м типами уставлено не было (Рисунок 5.1.).

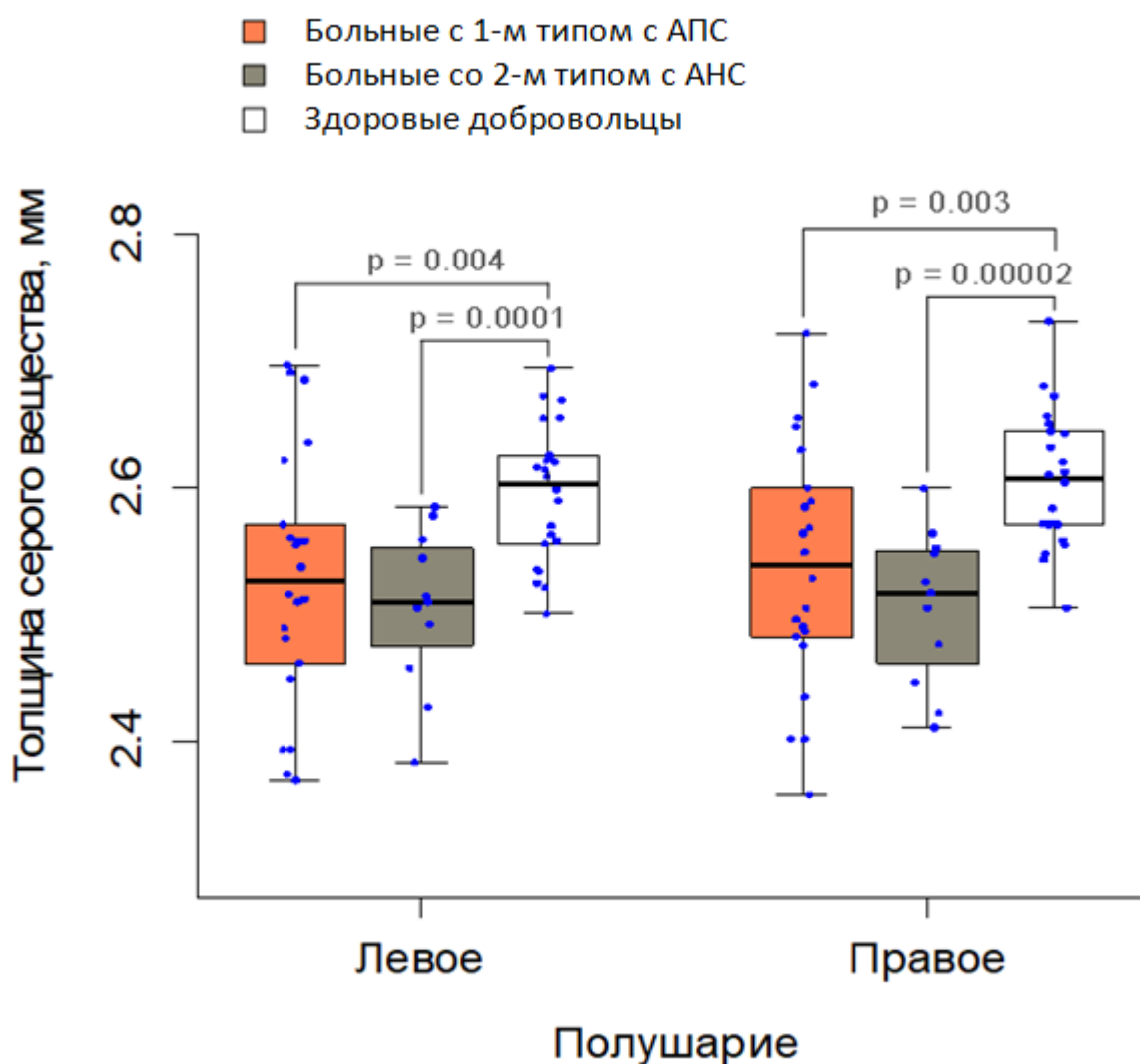


Рисунок 5.1. Показатели толщины коры в левом и правом полушарии у больных с 1-м и 2-м типами АСШ в структуре юношеских депрессий, а также у здоровых добровольцев

При проведении попарных межгрупповых сравнений в отдельных областях коры, у больных со 2-м типом АСШ при юношеских депрессиях по сравнению с

группой контроля, обнаружено снижение толщины серого вещества в 12 областях коры (см. Рисунок 5.2.), которого не было выявлено у больных с 1-м типом АСШ.

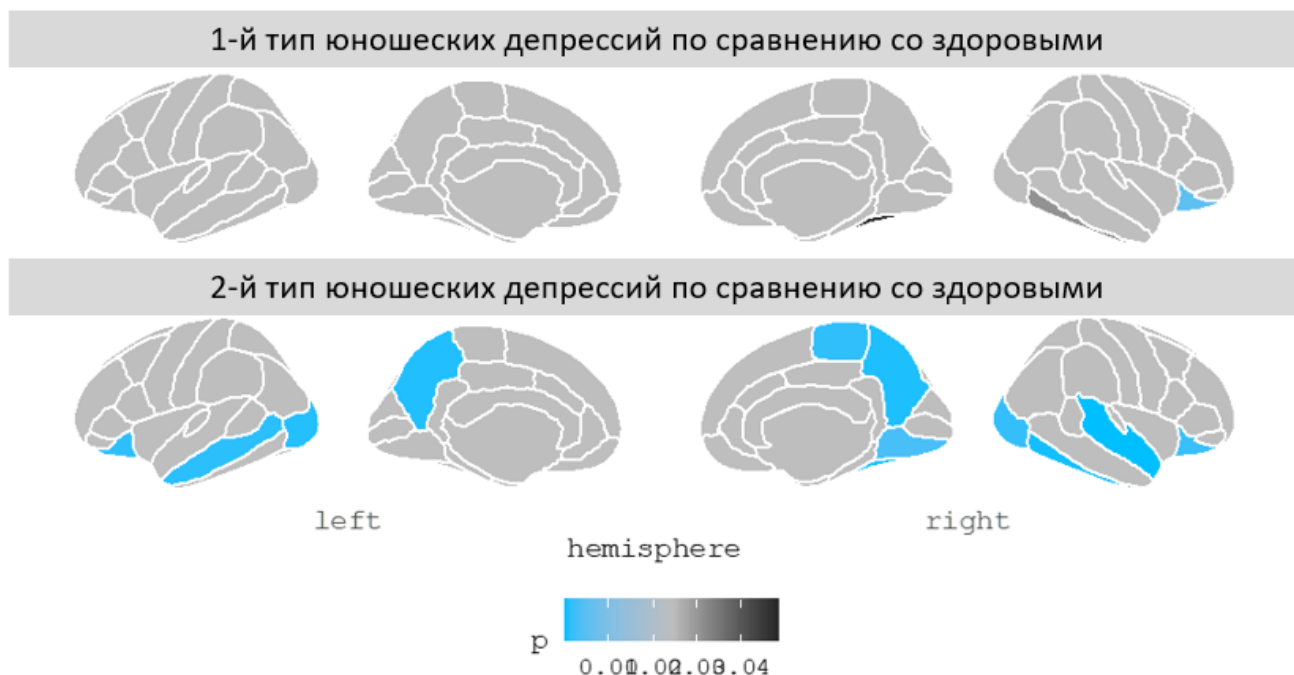


Рисунок 5.2. Кластеры снижения толщины коры (согласно атласу Desikan et al.,2006) у больных со 2-м типом юношеских депрессий с АНС по сравнению со здоровыми добровольцами. В случае, если при сравнении больных с 1-м типом депрессий со здоровыми добровольцами в этих кластерах уровни р-значений оказывались менее 0.05, но не проходили коррекцию на множественные значения, такие р-значения нанесены на эти кластеры в соответствии с цветовой шкалой (сверху)

В то же время у больных с 1-м типом АСШ установлено достоверное по сравнению со здоровыми снижение толщины коры в 3 областях, в которых не было выявлено аномалий у больных со 2-м типом (см. Рисунок 5.3.). Также обнаружены 2 области коры, в которых обнаружено снижение толщины серого вещества по сравнению со здоровыми у больных с 1-м и со 2-м типами АСШ (см. Рисунок 5.4.). Установлены номинальные изменения, не достигающие степени достоверных в показателях радиальной диффузии левой таламической лучистости с большей степенью выраженности у больных с 1-м типом АСШ по сравнению с показателями во 2-м типе ($0,566 \pm 0,015$ против $0,549 \pm 0,024$, $p=0,025$) и в показателях аксиальной диффузии правой задней части поясного пучка ($1,152 \pm 0,058$ против $1,111 \pm 0,041$, $p=0,023$).

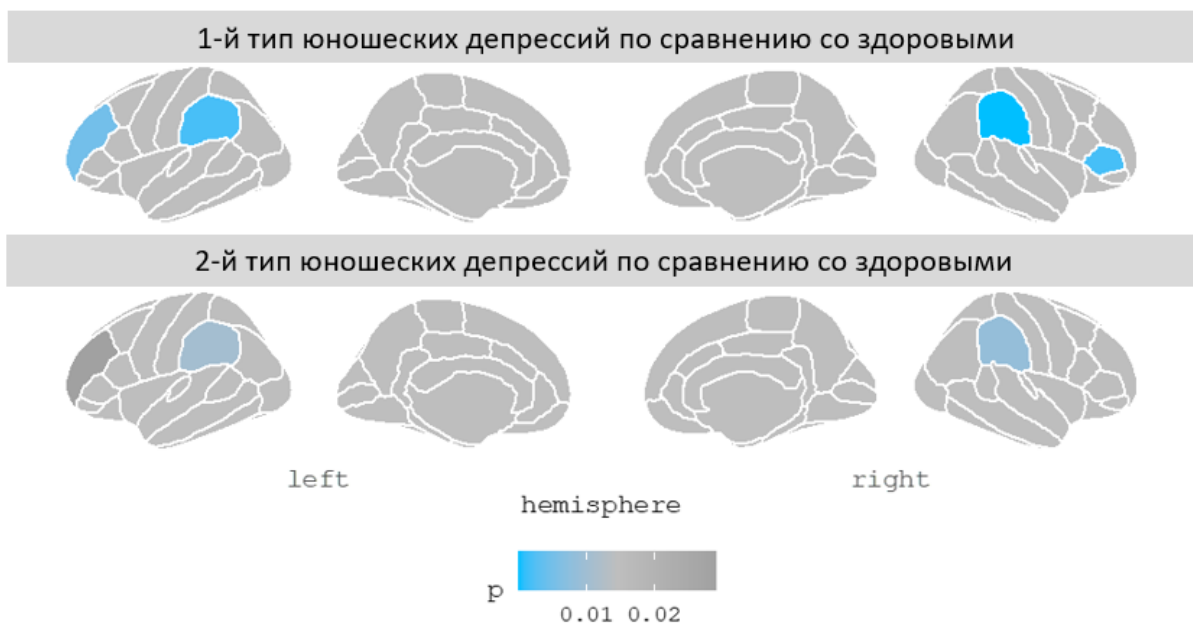


Рисунок 5.3. Кластеры снижения толщины коры (согласно атласу Desikan et al., 2006) у больных с 1-м типом юношеских депрессий с АПС по сравнению со здоровыми добровольцами. В случае, если при сравнении больных с юношескими депрессиями 2-го типа со здоровыми добровольцами в этих кластерах уровни р-значений оказывались менее 0.05, но не проходили коррекцию на множественные значения, такие р-значения нанесены на эти кластеры в соответствии с цветовой шкалой (снизу)

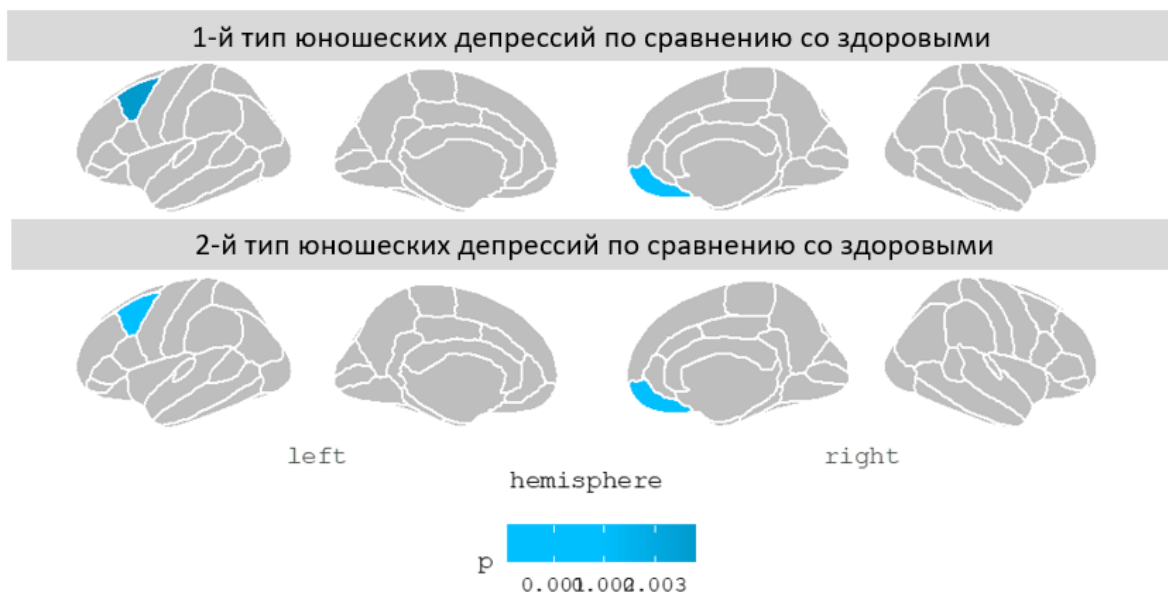


Рисунок 5.4. Кластеры одновременного снижения толщины коры (согласно атласу Desikan et al., 2006) у больных с 1-м и 2-м типами юношеских депрессий по сравнению со здоровыми добровольцами. Межгрупповых различий по площадям коры (включая площади отдельных областей), а также по объемам подкорковых образований, прошедших коррекцию на множественность сравнений, обнаружено не было.

Кроме того, обнаружено достоверное увеличение радиальной диффузии в теменной части верхнего продольного пучка справа у больных со 2-м типом АСШ как по сравнению со здоровыми, так и по сравнению с больными с 1-м типом ($0,592\pm 0,034$ против $0,569\pm 0,024$, $p=0,039$ и $0,592\pm 0,034$ против $0,562\pm 0,027$, $p=0.019$, соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о различной топографии аномалий структуры серого и белого вещества мозга в выделенных типах АСШ при юношеских депрессиях, что подчеркивает различия их патогенетических механизмов.

Необходимо отметить, что помимо структурных изменений выявлены и функциональные аномалии,²⁷ связанные со снижением относительной концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) у больных с юношескими депрессиями с АСШ ($p=0,001$), а также снижением соотношения уровня ГАМК/Глутамат+Глутамин ($p=0,006$) в области передней поясной извилины слева (см. Рисунок 5.5.).

При анализе изменений концентрации ГАМК при аффективных расстройствах выявляется как повышение ее уровня (Draganov M. et al., 2020 [229]), причем только на высоте депрессии с последующей нормализацией показателей (Schür R. et al., 2016 [446]), так и снижение (Godfrey K. et al., 2018 [269]), что затрудняет применение этого показателя при депрессии. При шизофрении же, напротив, доказано, что дисфункция ГАМК вовлечена в патофизиологию заболевания (Шендяпина М.В. с соавт., 2015 [147]; Da Silva T. et al., 2019 [219]), уровни глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в передней поясной коре могут применяться для предикции исхода в группе клинического риска по развитию шизофрении, а более высокие исходные уровни ГАМК связаны с клиническим улучшением состояния ($r=-0,34$, $p=0,01$) (Wenneberg C. et al., 2020 [505]).

²⁷ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством И.С.Лебедевой. Обследованы 27 больных с юношескими депрессиями с АСШ и группа здоровых добровольцев (21 человек)

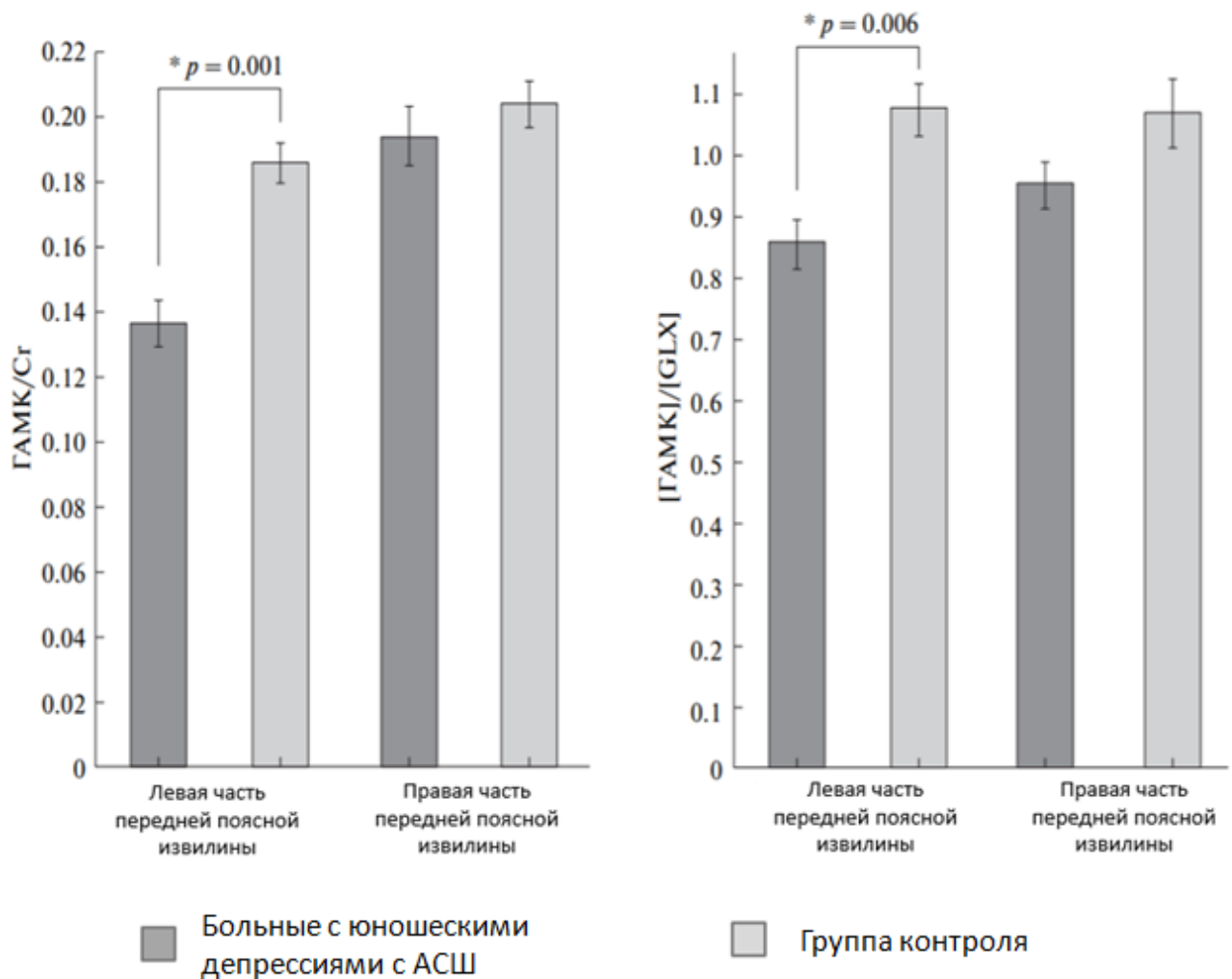


Рисунок 5.5. Величина отношения концентрации ГАМК (ГАМК/Cr) и соотношения уровня ГАМК/Глутамат+Глутамин ([ГАМК]/[GLX]) для левой и правой части передней поясной извилины у больных с юношескими депрессиями с АСШ и в группы контроля (здоровые добровольцы)

Помимо структурных аномалий, выявляемых при нейровизуализации, важным представлялось обнаружение функциональных нарушений при нейрофизиологическом обследовании больных с юношескими депрессиями с АСШ с определением их патогенеза. При анализе²⁸ нейрофизиологических данных (амплитуды волны N100), полученных методом регистрации слуховых вызванных потенциалов в парадигме sensory gating, уровень статистической

²⁸ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством И.С.Лебедевой. Обследовано 56 больных с юношескими депрессиями с АСШ и 30 здоровых добровольцев

значимости межгрупповых различий был достигнут в отведениях F3 ($0,58 \pm 0,37$ и $0,4 \pm 0,24$, $t=2,6$; $p=0,013$), также в F4 ($0,58 \pm 0,31$ и $0,39 \pm 0,36$, $t=2,3$; $p=0,023$) (см. Рисунок 5.6.).

При этом изменение этого показателя отмечалось только у больных с юношескими депрессиями с АСШ, по данным ранее проведенных исследований, у пациентов с уже установленным диагнозом шизофрении отклонений по этому параметру выявлено не было (Лебедева И.С. с соавт., 2017 [75]), что согласовывается и с другими результатами, подтверждающими, что аномалии амплитуды волны N100 выражены в большей степени у больных с клиническим риском по шизофрении, в то время, как у больных с установленным диагнозом они встречаются реже (Hsieh M. et al., 2019 [300]). При этом у больных с депрессивными эпизодами достоверных различий по этому параметру со здоровыми добровольцами установлено не было (Zheng B. et al., 2013 [521]).

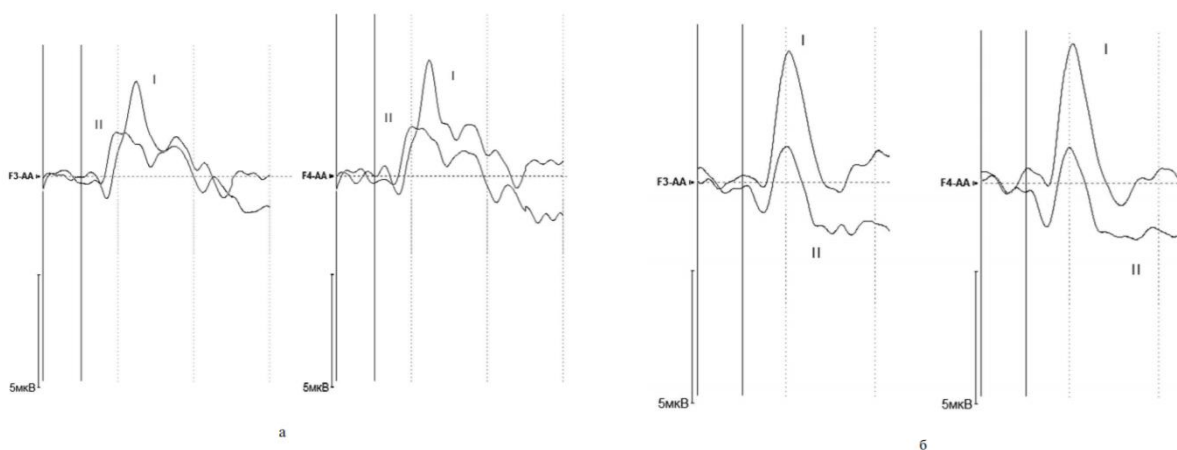


Рисунок 5.6. Волны вызванных потенциалов, усредненные на первый (I) и второй (II) стимулы в отведениях F3, F4, в группе больных (а) и контроля (б).

Исследование аномалий волны P300²⁹, представляющей собой физиологический маркер когнитивных процессов, вызванный событиями в процессе принятия решений, связанный не со свойствами самого стимула, а с нейрофизиологической реакцией на него и отражающий процессы, связанные с оценкой стимулов и с категоризацией (Regan D. et al., 1989 [422]), выявило

²⁹ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством И.С.Лебедевой. Обследован 61 больной с юношескими депрессиями с АСШ и группа контроля (40 здоровых добровольцев)

статистически более высокие значения ее латентных периодов вызванных потенциалов в парадигме oddball (см. Рисунок 5.7.).

Снижение амплитуды волны P300 может служить биомаркером манифестации психоза в группе клинически высокого риска (Graber K. et al., 2019 [276]), также увеличение латентных периодов волны P300 рассматривается как валидный предиктор манифестации психоза, который также связан с клиническим феноменом социальной ангедонии и коррелирует с уровнем социального функционирования (Turetsky V. et al., 2015 [487]; Montemagni C. et al., 2020 [387]). Однако, по результатам исследований, увеличение латентных периодов волны P300 наблюдается и у пациентов с депрессивными эпизодом и коррелирует со степенью тяжести аффективной симптоматики (Tripathi S. et al., 2015 [482]). Таким образом, в настоящем исследовании этот показатель применялся для оценки общего клинического состояния больного.

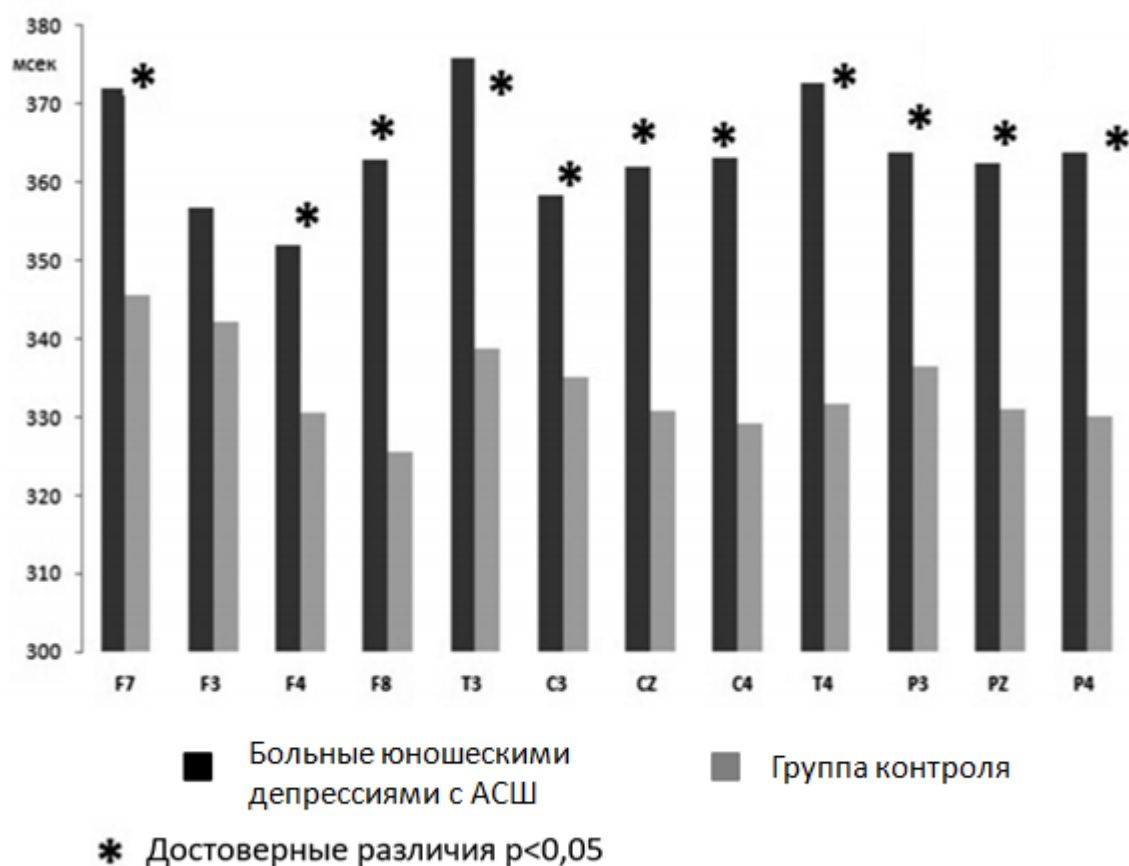


Рисунок 5.7. Величины латентных периодов P300 в разных отведениях, усредненные в группах больных с АСШ и психически здорового контроля и результаты межгруппового сравнения по этим показателям

Еще одним нейрофизиологическим маркером, изученным в рамках настоящей работы, было нарушение тонкой моторики глаз, в частности саккадических движений, включая непрерывность восприятия, быстрое генерирование точных последовательных движений глазных яблок, точное отслеживание движущихся объектов и адаптация саккадных команд для исключения последовательных зрительных ошибок³⁰, оцененных по изменению параметров поведенческих ответов и компонента P1 вызванного ответа ЭЭГ на включение зрительных стимулов в парадигме «Go/No go» у больных юношескими депрессиями с АСШ. Выявлено увеличение числа ошибочных саккад на тормозные стимулы («No go») по сравнению со здоровыми испытуемыми ($38\pm 7\%$ и $24.3\pm 4\%$ соответственно, $p < 0.001$). При этом латентный период правильных саккад на «Go» стимулы у больных был меньше, чем у здоровых (196 ± 13 мс и 255 ± 18 мс соответственно, $p < 0.0001$). Также у больных с юношескими депрессиями с АСШ обнаружено увеличение амплитуды компонента P100 ВП на «Go» стимул по сравнению со здоровыми испытуемыми (6.6 ± 0.8 и 4.2 ± 0.5 соответственно, $p < 0.05$), что коррелирует с уменьшением величины латентного периода саккады, что может отражать компенсаторные процессы дополнительной активации мозга на стадии оценки стимула и принятия решения. У здоровых испытуемых, в отличие от больных клинической группы, было обнаружено преобладание фокусов компонента P100 на «No go» стимулы в правом полушарии (11 и 4 соответственно, $p < 0.01$). Отсутствие этого феномена у пациентов с депрессиями с АСШ может быть обусловлено снижением когнитивных функций внимания и торможения, в контроле которых доминирует правое полушарие.

Результаты исследования согласовываются с современными представлениями, по которым саккадические нарушения считаются наиболее постоянными и практически единственными специфическими неврологическими признаками эндогенного процесса (Скугаревская Т.О. с соавт., 2019 [127]; Gracitelli C. et al., 2015 [277]) и имеют сродство не только с позитивными, но и

³⁰ Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством И.С.Лебедевой. Обследовано 17 больных с юношескими депрессиями с АСШ и группа контроля из 15 здоровых испытуемых

негативными симптомами. Так, установлена корреляция между точностью саккад и выраженностью симптомов апатии-абулии и ангедонии-асоциальности по шкале SANS (Скугаревский О.А. с соавт., 2017 [128]).

Таким образом, суммируя результаты проведенных нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований больных с юношескими депрессиями с АСШ, выявлены как структурные, так и функциональные аномалии головного мозга, которые при комплексном анализе могут рассматриваться как специфичные для шизофренического процесса и, по данным международных исследований, определяют принадлежность больных с юношескими депрессиями с АСШ к группе клинического риска развития шизофрении.

5.4. Нейропсихологические и патопсихологические характеристики

Нейропсихологическое исследование³¹ больных с юношескими депрессиями с АСШ в целом выявило изменения динамических параметров психической активности в виде замедленности, истощаемости и импульсивности, нестойкости продуктивности деятельности, а также нарушения в сфере оптико-пространственной памяти и произвольной регуляции деятельности со снижением контроля, трудностями инициации и поддержания программы действий, дефицитом вербально-логического мышления. У всех больных выявлена та или иная нейропсихологическая симптоматика, указывающая на снижение уровня функционирования глубинных структур мозга в сочетании с дефицитностью функций лобных и теменно-затылочных отделов. При этом недостаточность префронтальных структур больше проявлялась в левом полушарии, а дисфункция задних отделов правополушарными симптомами. При этом центральным нарушением являлось не снижение по отдельным параметрам оценки формального интеллекта (вербальные, невербальные), а, скорее разрыв, диссоциация, расщепление между указанными параметрами. Можно предположить, что степень выраженности этого разрыва служит клиническим маркером в диагностике ранних этапов эндогенного процесса.

³¹ Исследование проводилось совместно со старшим научным сотрудником отдела юношеской психиатрии к.п.н. И.В.Плужниковым и младшим научным сотрудником Ю.С.Фадеевым. Обследовано 34 пациента с юношескими депрессиями с АСШ и 18 больных юношескими депрессиями без АСШ

При нейропсихологическом обследовании³² больных с юношескими депрессиями с АСШ 1-го и 2-го типа выявлены следующие аномалии когнитивных функций (см. Таблицу 5.11.).

При сравнении больных с юношескими депрессиями с 1-м типом с АПС с больными группы сравнения с депрессиями без АСШ установлено, что при выполнении методики «Сложная фигура Рей-Остеррица» наблюдались значимые различия по шкале «Целостность» и баллам по копированию фигуры, с более низкими показателями у больных юношескими депрессиями с 1-м типом АСШ ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно). Также у них установлены более низкие показатели по шкале «потеря инструкции» и по количеству повторов ($p=0,021$ и $p=0,009$ соответственно), что свидетельствует о снижении функции контроля и проявляется импульсивным выполнением, низким уровнем самокоррекции, а также высоким уровнем повторов и нарушениями инструкции, что может говорить о трудностях удержания программы деятельности (планирование), а также дефиците симультанности.

Таблица 5.11. Сравнение результатов нейропсихологического обследования больных с юношескими депрессиями с АСШ 1-го типа (с АПС), 2-го типа (с АНС) и группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ

Название методики	Измеряемый параметр	Группа больных с юношескими депрессиями с 1-м типом с АПС (n=17)		Группа больных с юношескими депрессиями со 2-м типом с АНС (n=17)		Группа больных с юношескими депрессиями без АСШ (n=18)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Сложная фигура Рей-Остеррица	Время копирования	237,00	90,81	234,45	77,97	235,44	116,77
	Время непосредственного воспроизведения	136,06	63,64	145,55	53,38	147,50	62,27
	Время отсроченного воспроизведения	97,29	36,37	83,00	28,68	100,12	42,72
	Баллы за копирование	34,12	4,59	35,36	0,81	35,83	0,51
	Баллы за непосредственное воспроизведение	22,06	9,08	25,55	4,84	27,97	5,08
	Баллы за отсроченное воспроизведение	21,47	8,25	24,55	5,50	27,15	5,16

³² Совместное исследование с нейропсихологами отдела юношеской психиатрии И.В.Плужниковым и Ю.С.Фатеевым. Обследовано 17 больных юношескими депрессиями с 1-м типом с АПС, 15 больных юношескими депрессиями со 2-м типом с АНС и группасравнения 18 больных с юношескими депрессиями без АСШ

	Целостность	1,71	1,36	2,09	1,30	2,44	1,04
Вербальная беглость	Количество правильных ответов серии «фонетическая беглость»	42,41	14,28	42,91	7,52	48,44	11,37
	Количество правильных ответов в серии «семантическая беглость»	35,00	7,77	40,09	9,25	40,83	6,84
	Количество правильных ответов в третьей серии на переключение	13,06	2,28	13,36	3,96	15,00	2,40
	Количество потерянных инструкций	0,94	1,25	0,73	1,10	1,11	1,37
	Количество повторов	0,12	0,49	0,45	0,82	0,33	0,77
Визуальная беглость	Общее количество узоров	28,82	6,45	26,82	4,31	32,83	8,35
	Всего правильных	25,88	6,60	23,82	3,92	29,39	7,12
	Первая серия	8,06	2,33	7,55	2,21	9,61	2,87
	Вторая серия	9,65	2,52	8,00	1,55	11,00	2,87
	Третья серия	8,18	2,86	8,27	1,56	8,78	2,58
	количество повторений	1,71	1,49	1,45	1,75	1,72	1,53
	количество потерянных инструкций	1,24	1,44	1,55	2,77	1,72	1,93
Ряды	прямые ряды	7,29	0,85	6,91	0,54	7,17	1,04
	обратные ряды	4,76	1,09	5,09	1,14	5,22	0,94
Словесно-цветовой тест D-KEFS	Время выполнения Серия 1	30,29	4,92	32,55	6,15	30,06	6,02
	Время выполнения Серия 2	23,88	3,90	26,00	4,71	24,71	7,80
	Время выполнения Серия 3	55,29	14,45	58,00	14,66	53,82	16,97
	Время выполнения Серия 4	60,06	12,43	68,55	17,43	59,41	14,50
	Общее количество исправлений	3,24	3,44	3,27	2,69	2,65	1,58
	Общее количество ошибок без исправлений	2,29	3,33	1,27	1,95	1,35	1,84
Решение арифметических задач	Ориентировочная реакция	0,91	1,22	0,76	1,09	0,61	0,85
	Инициация программы	0,00	0,00	0,29	0,69	0,06	0,24
	Осуществление и поддержание программы	0,73	1,01	1,00	1,12	0,50	0,86
	Защипывание на отдельных фрагментах программы	0,00	0,00	0,12	0,33	0,11	0,47
	Контроль за осуществлением программы	0,73	1,01	0,94	1,09	1,06	1,26
	Импульсивность	0,91	1,38	0,35	0,86	0,33	0,59
	Количество	0,36	0,67	0,24	0,56	0,78	1,22

		исправлений					
20QT	Количество заданных вопросов	27,59	5,11	26,00	4,24	26,00	5,18
	Общий балл	15,00	2,72	15,45	1,81	15,11	2,91
Шифрование	Время выполнения	230,12	58,64	192,00	78,03	185,75	41,63
	Количество ошибок	2,06	2,56	1,30	1,34	1,88	1,96
Составление рассказа по карикатурам Бидструпа	Наличие дефицита симультанности	0,27	0,65	0,41	0,62	0,33	0,59
	Наличие фрагментарности	0,09	0,30	0,29	0,59	0,17	0,38
	Сохранность процессов планирования и результирующего контроля при построении высказывания	0,00	0,00	0,18	0,39	0,06	0,24
	Сохранность процессов программирования и промежуточного контроля при построении высказывания	2,82	0,40	2,82	0,53	3,00	0,00
	Резонерство	0,09	0,30	0,35	0,70	0,16	0,70
	Выдвижение гипотезы	4,0	3,66	4,47	2,29	4,8	4,68
	Понимание юмористического, сатирического подтекста	2,45	1,03	2,12	1,17	2,44	0,92

Условные обозначения: SD – среднее и стандартное отклонение, Mean – среднее значение.

Можно предположить, что выявленные аномалии нейрокогнитивных функций могут приводить к ошибкам интерпретации поступающей информации в связи с доминированием фрагментарного восприятия, когда происходит искажение воспринимаемой информации, и это, как следствие, приводит к ошибкам в понимании смысла ситуации, а сниженный сдерживающий контроль, влияя на избирательность, не оттормаживает появление подобных ошибок, что лежит в основе происхождения клинической симптоматики аттенуированных позитивных симптомов.

Анализ нейрокогнитивных параметров больных со 2-м типом с АНС по сравнению с группой сравнения с юношескими депрессиями без АСШ показал у них значимо более низкие результаты по следующим методикам: Сложная фигура Рей-Остеррица («Баллы копирования», $p=0,005$ и «Целостность восприятия», $p=0,019$); Вербальная беглость («Потеря инструкции», $p=0,024$ и «Количество

повторов», $p=0,003$); Образная беглость («Включение в задание и трудности переключения», $p=0,002$ и $p=0,003$ соответственно, а также «Суммарные баллы правильных решений», $p=0,002$); Прямые и обратные ряды ($p=0,021$); Решение арифметических задач (Импульсивные решения», $p=0,037$, «Исправления», $p=0,0084$ и «Инициация», $p=0,004$); Шифрование («Количество ошибок», $p=0,005$); Карикатуры Бидструпа («Резонерство», $p=0,00$, «Сохранность процессов планирования и результирующего контроля при построении высказывания», $p=0,00$, «Выдвижение гипотезы», $p=0,01$, а также «Понимание юмора», $p=0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о нарушении регуляторных функций у больных юношескими депрессиями с АНС, проявляющихся снижением контроля, функций планирования и регуляции деятельности, рабочей памяти, трудностями переключения, что может свидетельствовать о дисфункции лобных долей левого полушария. Также был выявлен дефицит симультанности и нарушение смыслового компонента мышления (резонерство, понимание юмора, выдвижение верных гипотез), что связано с дисфункцией правого полушария. Для пациентов, подобное нарушение в понимании смысловых компонентов социального взаимодействия может приводить к трудностям в понимании собственных мотивов и мотивов других людей, а также эмоционального компонента взаимодействия, что может проявляться в снижении эмоциональной регуляции деятельности. Сочетание когнитивных нарушений и нарушений смыслового компонента мышления, по всей вероятности, может приводить к трудностям в целеполагании и регуляции деятельности, что можно определить, как нарушение мотивационно-волевой сферы.

В целом, по результатам нейропсихологического тестирования было установлено, что пациенты юношескими депрессиями с АСШ, как 1-го типа с АПС, так и 2-го типа с АНС, отличаются от группы сравнения наличием дефицита симультанности (Шкала Целостности при выполнении пробы Сложная фигура Рей-Остеррица, а также при составлении рассказов по карикатурам Бидструпа), что может говорить о дисфункции лобных отделов правого полушария. При этом больные юношескими депрессиями со 2-м типом с

АНС отличаются более грубыми проявлениями с трудностями определения смысла (параметр «Выдвижение верной гипотезы» при выполнении карикатур Бидструпа), элементами резонерства и трудностями в понимании юмора (подтекста), что свидетельствует о большей дисфункции правого полушария по сравнению с группой сравнения с юношескими депрессиями с АСШ.

Полученные данные согласовываются с результатами других исследований (Скугаревская М.М. с соавт., 2019 [127]), которые демонстрируют, что у больных из группы риска развития шизофрении выявляются нарушения в нейрокогнитивном функционировании по показателям исполнительских функций, оперативной памяти, планирования, зрительной памяти, внимания, скорости реакции, качества сбора и оценки информации, предшествующей принятию решения и контроля реакции. Установлено, что когнитивные нарушения предшествуют развитию клинических симптомов шизофрении (Bora E. et al., 2014 [186]) причем предикторной значимостью для последующего развития психоза обладают тесты, оценивающие зрительную память, исполнительское функционирование, качество обработки информации и контроль реакции (Haining K. et al., 2020 [284]). В целом установлено, что на инициальном этапе шизофрении выявляются те же аномалии когнитивных функций, что и у больных с установленным диагнозом, но в меньшей степени выраженности (Anda L. et al., 2019 [161]).

В рамках изучения патогенеза юношеских депрессий с АСШ важным представлялся анализ³³ патопсихологического синдрома (Критская В.П., 2015 [69]), основу которого составляют показатели избирательности познавательной деятельности и когнитивного стиля, остающиеся относительно неизменными на протяжении длительного времени, независимо от стадии течения болезненного процесса. Стилиевыми особенностями определяется своеобразная «окраска облика и поведения», а когнитивный стиль относится к личностным аспектам познания,

³³ Исследование проводилось совместно с ведущими научными сотрудниками отдела медицинской психологии (руководитель – к.п.н., С.Н.Ениколопов) В.П.Критской и Т.К.Мелешко. Обследовано 44 больных с юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с когортой больных с юношеской депрессией без АСШ

включающий мотивационные параметры, показатели способностей, направленности личности.

При установлении стилевых характеристик познавательной деятельности, выраженных в показателях избирательности, социальной перцепции и опосредующих образах установлено, что всем больным с юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения с депрессиями без АСШ присуще выраженное снижение показателей избирательности. При этом у больных с депрессиями с АСШ при исследовании уровня когнитивных процессов получены статистически значимо низкие результаты по следующим показателям когнитивной деятельности: мотивации ($p=0,007$), регуляции, инициативе ($p=0,000$) и темпу деятельности ($p=0,01$).

Установлены различия и по такой важной составляющей патопсихологического синдрома, как социально-личностные характеристики, отражающие социальную направленность пациентов. У больных с юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с юношескими депрессиями без АСШ выявлено значимое снижение показателя межличностного общения ($p=0,005$), а также обнаружено статистически значимое различие по социальной перцепции ($p=0,006$). У больных с депрессиями с АСШ выявлены нарушения в самооценке собственной деятельности в ситуации эксперимента ($p=0,047$), установлены различия по параметру личностных самооценок ($p=0,005$), а также у них чаще наблюдалось отсутствие планов на будущее ($p=0,001$).

При сравнении показателей патопсихологического синдрома у больных с юношескими депрессиями с АСШ и когорты юношеских больных с первым психотическим приступом, обследованных в клинике НЦПЗ ранее (Каледа В.Г. с соавт., 2007 [37]), установлены значимые различия по показателю социальной перцепции с более низкими значениями у последних. Также у больных с первым приступом выявлялось закономерно большее снижение уровня обобщения и тенденция к снижению когнитивной регуляции, что связано с более выраженной недостаточностью когнитивных процессов. Обнаружены и значимые различия в

характере личностных самооценок с неустойчивыми противоречивыми и неадекватно завышенными самооценками.

Таким образом, при изучении патопсихологического синдрома было установлено, что больные с юношескими депрессиями с АСШ занимают «промежуточное» положение на своеобразном «континууме» между группой «чистых» аффективных больных с депрессиями без АСШ и больными с первым психотическим приступом (F20, F21), что демонстрирует влияние начавшегося шизофренического процесса на постепенное неуклонное снижение, по мере его динамики, мотивационно-потребностных и волевых (произвольная регуляция) компонентов, что тесно связано с дефицитом психической активности – инициативного общения, продуктивности, темпа деятельности и т.д.

Для уточнения патопсихологических характеристик юношеских депрессий и их корреляции с клинико-психопатологическими феноменами АСШ проведено исследование³⁴ мнестических способностей, а именно качества непосредственного и опосредованного запоминания. Установлено, что 61,3% пациентов с юношескими депрессиями не продемонстрировали никаких расстройств, качество их непосредственного запоминания и воспроизведения находилось в диапазоне нормы, а характер ассоциаций являлся конструктивным (т.е. ассоциации способствовали запоминанию), в то время как нарушения непосредственного запоминания были обнаружены примерно у трети выборки (32,3%), а неконструктивный характер ассоциации носили лишь в 12,9% случаев. Сохранность мыслительной деятельности пациентов оценивалась в соответствии с ее тремя основными аспектами: динамическим, операциональным и мотивационным. Динамические нарушения отсутствовали у значительной части пациентов, при этом у 12,4% случаев регистрировался замедленный темп психической деятельности, а такое нарушение, как лабильность мышления, не было обнаружено ни у одного пациента исследуемой выборки. Исследование уровня обобщения показало, что примерно у половины выборки обнаруживался

³⁴ Исследование проводилось совместно с сотрудницей отдела медицинской психологии Ю.А.Атаджиковой (руководитель С.Н.Ениколопов) Обследовано 20 больных с юношескими депрессиями с АСШ, и 11 больных из группы сравнения с депрессиями без АСШ

высокий уровень (51,6%), при этом 41,9% пациентам было доступно обобщение по категориям, и лишь в 6,5% случаев уровень обобщения был снижен до конкретно-ситуативного, когда больные руководствовались незначимыми, чрезмерно обобщенными, т.н. латентными («неявными») признаками предметов, часто не соответствующими реальным отношениям между предметами. Более чем у половины больных (66,7%) присутствовали мотивационные нарушения в той или иной форме (резонерство, соскальзывания, вычурность речи и ассоциативных процессов, неадекватность ассоциативных процессов).

При исследовании социальной ангедонии по адаптированной методике (Рычкова О.В. с соавт., 2016 [119]) установлено, что в изучаемой общей выборке юношеских депрессий с АСШ среднее значение показателей составило $17,53 \pm 7,6$, что приближается к средним показателям, выявленным авторами методики при исследовании больных с заболеваниями шизофренического спектра (шизофренией и шизоаффективным психозом) и составляющим $17,13 \pm 8,52$ и $16,75 \pm 7,72$ соответственно.

При исследовании шизотипических черт с помощью структурированного интервью по опроснику SPQ-74, средний суммарный балл в у больных с юношескими депрессиями с АСШ составил $29,8 \pm 11,7$, что соответствовало средней выраженности шизотипических черт, при этом наименьшее количество баллов было обнаружено по шкале «Магическое мышление», а выраженность «негативного полюса», включающего такие симптомы, как отсутствие близких друзей, ограниченный аффект, социальная тревожность и подозрительность, оказалась сильнее, чем выраженность «позитивного полюса», отражающего имеющиеся искажения восприятия и ощущений, странную речь и т.п., что соотносится с результатами, полученными по методике диагностики социальной ангедонии. Также полученные результаты подтверждают клинические данные о высоком сродстве аттенуированных позитивных и негативных симптомов и феномене амплификации (см. Главу 4).

Уникальность проведенного исследования состояла также в том, что в рамках него осуществлялся корреляционный поиск между патопсихологическими

и психопатологическими характеристиками больных с юношескими депрессиями с АСШ. Так, обнаружены следующие корреляции между суммой баллов по шкале SOPS и патопсихологическими показателями: положительная связь с динамическими нарушениями мышления ($r=0,46$); положительные корреляции с непосредственным запоминанием и баллом по позитивной субшкале SOPS ($r=0,46$). Установлено, что, чем больше сумма баллов по позитивной субшкале SOPS и в целом по шкале SOPS, тем большая тенденция к буквальному решению когнитивных задач. Проанализированы корреляции между суммой баллов по шкале оценки выраженности негативных симптомов SANS и патопсихологическими показателями. Выявлены следующие взаимосвязи: отрицательная связь с фактором SPQ-74 «Когнитивно-перцептивный дефицит» ($r=-0,43$), включающий такие параметры, как идеи отношения, магическое мышление, необычность восприятия, параноидные идеи; положительная связь с фактором SPQ-74 «Дисфункция межличностных отношений» ($r=0,45$), включающим социальную тревожность, отсутствие близких друзей, ограниченный аффект, подозрительность; положительные корреляции с параметром «Буквальность в беседе» ($r=0,45$), которая ассоциирована с социальной нечувствительностью и может как косвенно, так и непосредственно быть связанной с нарушениями социальной адаптации и коммуникации.

В целом, суммируя данные патопсихологического исследования, можно утверждать, что, несмотря на общее для больных юношеского возраста снижение избирательности когнитивных процессов и социальной перцепции при отсутствии значимого снижения уровня обобщения, больные с юношескими депрессиями с АСШ отличаются от контрольной группы больных с юношескими депрессиями без АСШ более низким уровнем когнитивных процессов со снижением мотивации и инициативы, наличием социальной ангедонии, по степени выраженности приближающейся к таковой при шизофрении, шизотипическими чертами, которые являются патопсихологическим эквивалентом феномена амплификации с присоединением к имеющимся аттенуированным позитивным

симптомам отдельных негативных симптомов, выявляющимся в рамках первого депрессивного состояния с АСШ.

Таким образом, результаты проведенного комплексного молекулярно-генетического, иммунологического, нейровизуализационного, нейрофизиологического, нейропсихологического и патопсихологического обследования больных с юношескими депрессиями с АСШ свидетельствуют об их патогенетическом соответствии ранним этапам шизофренического процесса, которые, по данным крупных многоцентровых исследований (Woodberry K. et al., 2016 [508]), характеризуются рядом биологических нарушений, выступающих в роли биомаркеров, включающих нарушения экспрессии генов, нейровоспаление и изменения структуры серого и белого вещества головного мозга, нейрофизиологические аномалии, когнитивную дисфункцию, что позволяет отнести изученных больных к группе клинического риска развития шизофрении.

Глава 6

Особенности терапии больных с аттенуированными симптомами шизофрении при юношеских депрессиях

6.1. Общие подходы к терапии

Разработка алгоритма терапевтической интервенции определялась рядом социальных, биологических, патопсихологических и психопатологических характеристик больных юношескими депрессиями с АСШ, которые нужно было учитывать для проведения эффективного и безопасного лечения. Необходимость такого комплексного подхода определялась, прежде всего, тем, что в изученной когорте пациенты впервые в жизни обращались за специализированной помощью к психиатру и начинали принимать психофармакологические средства. В этой связи на лечащего врача возлагалась большая ответственность по формированию доверительного отношения больного к лечению. Внимание к нуждам и потребностям пациента, расположение к членам его семьи и друзьям, знание основных условий жизни и особенностей микросоциального окружения обеспечивало основу для создания терапевтического альянса, необходимого не только для успешного лечения текущего состояния, но и для профилактики рецидивов, а в отдаленной перспективе, для улучшения качества жизни в целом.

Социальные аспекты терапии включали, в первую очередь, преодоление страха стигматизации, которая является основной причиной отказа от обращения за специализированной помощью (Титухин Н.В., 2017 [138]; Mannarini S. et al., 2018 [358]), что, в целом, больше свойственно мужчинам. Так, по некоторым данным лишь 8,5% пациентов мужского пола с депрессией обращаются к психиатру (Rice S. et al., 2020 [424]). Особенно актуальным это представлялось для больных юношеского возраста в силу их повышенной чувствительности к мнению социума, необходимости получения одобрения со стороны, страха ощущать себя «не таким как все». Пациенты опасались, что факт лечения у психиатра приведет к последующим трудностям в межличностных контактах, значимые лица, узнав про психическое заболевание, прекратят общение, отвергнут их, возникнут сложности в получении образования и последующем

трудоустройстве. Самостигматизация (Link B. et al., 1997 [349]), как реакция больного на стигматизацию окружающих, могла приводить к формированию роли «душевнобольного», что, с одной стороны, способствовало принятию собственного психического расстройства, а с другой, определяло требования к окружающему, исключительному к себе отношению по механизму «вторичной выгоды». Во всех случаях это формировало неадекватные паттерны поведения, усугубляющие социально-трудовую дезадаптацию. Для повышения эффективности терапии на этом этапе было важно проводить психообразовательные программы не только с самими больными, но и с их окружением. Информирование пациентов об их состоянии, современных представлениях о патогенезе психических заболеваний, обоснование их биологической природы, разъяснение возможных вариантов терапии определяло правильное отношение к своему состоянию, пониманию его как болезни, а не «плохого характера», «безволия» или «неправильного воспитания», что придавало веру в успех лечения.

Биологические аспекты терапии больных юношеского возраста определялись более низкой переносимостью психофармакологических средств. В силу незрелости функциональных систем организма по причине не только биологического возраста, но и часто встречающегося физического инфантилизма, начало лечения часто сопровождалось вегетативными расстройствами в виде повышенного потоотделения, тахикардии, нарушения атриовентрикулярной проводимости, гипотонических реакций, включая коллаптоидные состояния. Повышение проницаемости сосудов способствовало носовым кровотечениям, иногда довольно массивным. Часто встречались осложнения со стороны эндокринной системы в виде увеличения массы тела, набухания грудных желез, сексуальной дисфункции. Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта были представлены сухостью во рту, болями в животе, тошнотой, диспепсией, запорами или диареей. Нередко встречалось нарушение мочеиспускания. При назначении антипсихотиков у больных юношеского возраста чаще возникали выраженные экстрапирамидные расстройства, а также

был выше риск развития поздних дискинезий. Формирование побочных явлений нередко опережало наступление клинического эффекта, что приводило к усилению симптомов депрессии, развитию ипохондрических реакций и формировало негативное отношение к терапии. Это приводило к необходимости особо тщательного подбора психофармакологических средств, выбора наиболее безопасных в отношении нежелательных эффектов препаратов, одновременного назначения общесоматических лекарств, выполняющих роль корректоров возможных побочных явлений, начала лечения с малых доз с последующим постепенным их титрованием под контролем не только психического, но и соматоневрологического состояния, а также назначения минимальных эффективных дозировок, что улучшало переносимость терапии с сохранением ее эффективности.

Для успешного лечения необходимо было учитывать и *патopsихологические особенности* юношеского возраста, к которым в первую очередь относилось (Мелешко Т.П. С соавт., 2007 [87]; Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116; 117]) нарушение потребностно-мотивационных характеристик социальной регуляции психической деятельности и поведения, что приводило к формированию диссоциированного типа познавательной деятельности с недостаточной опорой на прошлый социальный опыт. Характерный для юношей полнезависимый стиль поведения, определяющий высокую интровертированность, ориентацию на внутренний опыт, независимость от мнения других, стереотипов, установок и норм, принятых в обществе, снижение социальной перцепции, незакрепленность в опыте «социальных меток», также как и неустойчивая самооценка и недостаточная ответственность затрудняли социальную компетентность и установление контакта с врачом. Обеднение социальных эмоций и коммуникативная недостаточность выражались в нарушении понимания мотивов поведения окружающих, трудностей распознавания их эмоций по таким невербальным признакам, как мимические реакции, выразительность движений, модуляция голоса, т.е. снижение эмоционального интеллекта и искажение «ментальной модели» реальности.

Знание этих особенностей приводило к необходимости построения не только определенного стиля поведения врача для успешного взаимодействия с пациентом с формированием адекватной мотивации и согласованностью действий, но и проведения курса психотерапии, направленного на формирование внутренней картины болезни, что в целом способствовало существенному повышению эффективности лечения.

И, наконец, собственно *психопатологические особенности* юношеских депрессий с АСШ с сочетанием аффективного и шизофренического механизмов в их патогенезе, а также нередко встречающиеся в структуре депрессий неврозоподобные и психопатоподобные расстройства, определяли собственно выбор класса фармакологических средств. В этой связи наиболее актуальным становился вопрос полипрагмазии, который в настоящее время подвергается критике в связи с отсутствием доказательных предпосылок для одновременного использования множества лекарственных средств. Однако в случаях лечения юношеских депрессий с АСШ монотерапевтический подход не представляется оправданным.

На основании общих принципов лечения психопатологических расстройств эндогенного домена (Незнанов Н.Г., 2020 [97]) были выделены подходы к проведению психофармакотерапии больных с юношескими депрессиями с АСШ: (1) учет особенностей ведущего депрессивного синдрома, представленных тревожными расстройствами, доминированием дисфории с высоким риском самоповреждений, суицидальными мыслями, а также продуктивными психотическими симптомами, имеющими тенденцию к усилению и обострению на первых этапах лечения антидепрессантами, (2) выраженность вегетативных реакций с тенденцией к нарастанию на первых этапах психофармакотерапии требовала быстрой коррекции для поддержания комплаентности больного, (3) недостаточная критика пациентов юношеского возраста к своему состоянию, бравада психопатологическими симптомами, высокая частота демонстративного поведения с суицидальным шантажом, присущая этому возрастному периоду импульсивность в принятии решений, максимализм с формированием

завышенных требований к окружающим и бескомпромиссность оправдывали назначение препаратов, обладающих возможностью «коррекции поведения», (4) высокая частота развития побочных явлений, определяющая негативное отношение больного к дальнейшей терапии и риску отказа от лечения, приводила к необходимости превентивного назначения препаратов других фармакологических классов, предотвращающих развитие нежелательных эффектов, (5) полиморфность депрессивного состояния, включение в его структуру психопатологической симптоматики других спектров приводили к калейдоскопической изменчивости состояния на фоне лечения, что определяло потребность тщательного ежедневного, а в некоторых случаях и круглосуточного, мониторинга психического состояния с быстрой коррекцией доз и классов назначаемых лекарственных средств.

Для разработки индивидуального плана лечения больных с юношескими депрессиями с АСШ применялись основные подходы проекта клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство (F32/F33)» (РОП, 2019) с учетом преемственности различных этапов терапии, клинических особенностей состояния, его тяжести, риска суицида, комплаентности больного, злоупотребления ПАВ, наличия сопутствующих заболеваний и принимаемой в связи с ними терапии. У всех изученных больных имелись показания для стационарного лечения, в первую очередь, основанные на тяжести состояния (средней и тяжелой степени), суицидального риска, а также аттенуированных симптомов шизофрении, затрудняющих определение тактики лечения в амбулаторных условиях.

На основании динамической модели депрессии, предложенной D. Kupfer (1991) были проанализированы три терапевтических этапа лечения юношеских депрессий с АСШ: (1) купирующая терапия, и (2) продолженная или стабилизирующая терапия и (3) противорецидивная терапия.

6.2. Купирующая терапия

Общие подходы к терапии юношеских депрессий с АСШ включали начало лечения с низких доз, индивидуальное установление темпов наращивания

дозировок в зависимости от эффективности и переносимости, своевременная замена лекарственного средства и/или присоединение препаратов других фармакологических классов при изменении психического статуса. Проводимый ежедневный мониторинг за состоянием пациентов и контроль лабораторных показателей осуществлялись с учетом спектра побочных явлений и осложнений, присущих назначаемым препаратам, а также анамнестических данных о перенесенных заболеваниях (см. Таблицу 6.1.).

Таблица 6.1. Мониторинг больного на этапе купирующей терапии

Исследование	Частота исследования и показания к нему	Особые указания
Динамика психического состояния	Ежедневно	При наличии высокого суицидального риска, самоповреждающего поведения, АПС в структуре депрессии – круглосуточный мониторинг в рамках усиленного и строгого психиатрического наблюдения
Стандартный физикальный и неврологический осмотр	При поступлении	Повторно при получении данных лабораторных анализов и инструментальных исследований / при наличии жалоб
Офтальмологическое исследование	Однократно при поступлении	
Пульс, АД	Ежедневно в период подбора дозы и замены препаратов	
Индекс массы тела	При поступлении, повторно 1 раз в мес.	Клозапин, оланзапин, рисперидон, фенотиазины, хлопромазин, вальпроат натрия, трициклические антидепрессанты (1 раз в 2-3 нед)
ЭКГ	При поступлении, повторно 1 раз в мес.	Тиоридазин, сертиндол, трициклические антидепрессанты, мапротилин (1 раз в 10 дней)
Клинический анализ крови	При поступлении, повторно 1 раз в мес.	Клозапин (в течение первого месяца терапии 1 раз в нед, далее 1 раз в мес.), оланзапин, фенотиазины, вальпроат натрия, карбамазепин (1 раз в 2 нед)
Биохимический анализ крови	При поступлении, повторно 1 раз в мес.	Клозапин, хлопромазин, вальпроат натрия (печеночные

		ферменты 1 раз в 2-3 нед) Клозапин, оланзапин, фенотиазины, вальпроат натрия (сахар крови 1 раз в 2 нед) Лития карбонат (электролиты, мочевина, остаточный азот, креатинин 1 раз 2 нед)
Общий анализ мочи	При поступлении, повторно 1 раз в месяц	
Исследование ТТГ	При поступлении	Для исключения соматических причин развития имеющихся симптомов
Пролактин крови	При увеличении ИМТ, гинекомастии, нарушениях половой функции	
ЭЭГ	При поступлении	Для исключения неврологических причин развития имеющихся симптомов
Патопсихологическое обследование	На этапе редукции психопатологической симптоматики	
Нейропсихологическое обследование	На этапе редукции психопатологической симптоматики	

Длительность купирующей терапии определялась, с одной стороны, динамикой психического состояния больных, а с другой, переносимостью психофармакотерапии. В связи с отсутствием клинических рекомендаций ведения данного контингента больных установление сроков терапии проводилось в индивидуальном порядке. Средний срок стационарного лечения составил $56,3 \pm 28,1$ дней (см. Таблицу 6.2.). При попарном сравнении длительности госпитализации между выделенными типами АСШ в структуре юношеских депрессий наибольшие значения выявлены у больных депрессиями со 2 типом ($p=0,04$).

Оценка эффективности купирующей терапии проводилась на основании степени редукции баллов по шкалам HDRS, SOPS, SANS. В соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в РФ, разработанными на основании структурированной информации по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации согласно п.23 ст.2 Закона РФ N 323-ФЗ "Об основах

охраны здоровья граждан в Российской Федерации" и Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 56034-2014, оценка эффективности терапии проводилась по трем критериям оценки: (1) лечение эффективно, эффект существенный и глубокий – выраженность симптоматики, оцениваемой по психометрическим шкалам, сократилась более чем на 50%; (2) лечение эффективно, эффект частичный – общая выраженность симптоматики сократилась не менее, чем на 20%; (3) лечение неэффективно, общая выраженность симптоматики сократилась менее, чем на 20%.

Таблица 6.2. Основные параметры купирующей терапии больных с выделенными типами АСШ в структуре юношеских депрессий и юношескими депрессиями без АСШ (группа сравнения)

Параметры терапии	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)	Всего (n=219)	Группа сравнения (n=52)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)			
Длительность лечения (дни)	54,9± 27,0	44,5± 18,3	52,2± 25,4	58,6± 30,7	67,2± 30,2	62,1± 30,5	64,2± 34,1	56,3± 28,1	54,2± 29,8
Средняя редукция баллов по шкале HDRS (%)	66,3	69,8	66,9	65,6	69,8	67,8	66,5	67,9	76,6
Средняя редукция баллов по шкале SOPS (%):	45,8	47,8	46,3	46,2	48,1	47,2	42,1	46,1	53,3
<i>по подшкале «Позитивные симптомы» (%)</i>	57,5	56,6	57,2	66,1	64,1	65,3	53,4	58,1	66,0
<i>по подшкале «Негативные симптомы» (%)</i>	31,6	33,3	32,7	33,4	37,3	35,3	32,1	33,7	41,1
<i>по подшкале «Симптомы дезорганизации» (%)</i>	46,7	49,4	48,0	47,8	46,9	47,0	40,9	47,0	56,4
<i>по подшкале «Общие симптомы» (%)</i>	57,3	61,2	58,2	52,8	59,6	56,0	51,0	57,0	63,9
Средняя редукция баллов по шкале SANS (%)	31,8	32,7	32,2	27,0	33,5	31,0	30,8	31,2	43,7
<i>по подшкале «Аффективное уплощение» (%)</i>	18,3	24,6	21,2	17,1	33,8	27,3	29,2	27,2	37,3
<i>по подшкале «Алогия» (%)</i>	60,0	58,2	59,1	48,6	59,1	55,2	50,0	56,3	63,8
<i>по подшкале «Абулия-апатия» (%)</i>	38,6	40,1	39,3	37,5	47,9	44,3	42,7	43,1	67,7
<i>по подшкале «Ангедония- асоциальность» (%)</i>	38,6	39,8	38,9	34,2	41,6	38,7	37,3	38,5	61,2
<i>по подшкале «Нарушение внимания» (%)</i>	53,5	55,7	54,3	43,5	58,0	51,9	40,0	53,2	68,3

На основании предложенных критериев оценки эффективности лечение депрессивного состояния по степени редукции депрессивной симптоматики по шкале HDRS было эффективным у всех больных без существенных различий по выделенным типам. Однако, в отношении АСШ, оцененной по шкалам SOPS и SANS, можно было говорить лишь о частичном эффекте психофармакотерапии, что соответствует клиническим данным, представленным в главе 3.

Наибольшая степень редукции психопатологической симптоматики по суммарному баллу шкалы SOPS была установлена у больных со 2-м типом с АНС, наименьшие значения продемонстрировали пациенты с 3-м типом с АСД, однако статистических различий установлено не было. При анализе эффективности терапии по подшкалам шкалы SOPS в большей степени (более 50%) редукции подверглись позитивные симптомы и общие симптомы, отражающее степень тяжести депрессивного состояния. В отношении них можно было говорить о полном клиническом эффекте проводимого лечения. В наименьшей степени редуцировались негативные симптомы. Наиболее резистентными к проводимой терапии оказались больные депрессиями с АСД, которые показали низкую эффективность проводимого лечения по всем подшкалам шкалы SOPS. Обратная динамика симптомов по негативной субшкале SOPS отличалась парциальностью у всех больных, с наименьшим клиническим ответом у больных с АПС 1а подтипа и с 3-м типом. Симптомы дезорганизации, несмотря на проводимую терапию, в меньшей степени редуцировались у больных с 3-м типом депрессий, что в целом, соответствовало клиническим данным об их длительной персистенции на этапе становления ремиссии, после выписки из стационара. В наибольшей степени симптомы дезорганизации по соответствующей подшкале SOPS редуцировались у больных с 1-м типом с АПС, что, видимо, было связано с ложноположительным влиянием аттенуированных позитивных симптомов на сумму баллов по этой подшкале. Общие симптомы в большей степени подверглись редукции у больных с КИПС (1а подтип), а также с АНС мотивационного спектра (2б подтип).

Недостаточная эффективность терапии в отношении негативных симптомов подтвердилась при анализе динамики баллов по шкале SANS. Редукция их у всех больных составила около 30% с наименьшими значениями у больных с 2а подтипом с эмоциональными АНС и с 3-м типом. При анализе динамики показателей по подшкалам шкалы SANS установлена лучшая эффективность терапии в отношении алогии, т.е. бедности речевой продукции. Клинически полученные результаты можно объяснить психопатологическими особенностями юношеских депрессий с ярко выраженным идеаторным компонентом аффективной триады, который редуцируется по мере дезактуализации депрессивной симптоматики. Были получены данные о достаточно полной степени редукции нарушений мышления, также часто встречающихся в рамках депрессивного состояния и не относящихся к негативным симптомам.

Наименьшая эффективность проводимой терапии была выявлена в отношении симптомов по подшкале «Аффективное уплощение», сумма баллов по подшкале «Ангедония/асоциальность» также уменьшилась незначительно, что свидетельствует о наличии первичных негативных симптомов, не связанных с депрессивным аффектом. Наименьшую эффективность терапии в отношении редукции баллов по подшкале «Аффективное уплощение» закономерно продемонстрировали больные с АПС 2а подтипа, а наибольшую – 2б подтипа, что подтверждает клиническую значимость представленной типологии по разграничению негативных симптомов эмоционального и мотивационного спектра на ранних этапах течения эндогенного процесса.

При сравнении эффективности терапии больных депрессиями с выделенными типами АСШ с группой сравнения последние показали высокую эффективность терапии не только в отношении депрессивных симптомов, оцененных по шкале HDRS, но также и по шкале SOPS. Что касается небольшой степени редукции вторичных негативных симптомов по соответствующей подшкале SOPS и суммарного балла шкалы SANS, полученные данные можно объяснить отсутствием первичных негативных симптомов в структуре юношеской депрессии, что подтверждается высокой эффективностью лечения в

отношении баллов по выделенным подшкалам SANS, за исключением подшкалы «Аффективное уплощение». Низкий процент редукции баллов по этой подшкале можно объяснить слабой выраженностью моторного компонента в структуре депрессий юношеского возраста, что приводит к изначально небольшой сумме баллов по этой подшкале (см. Главу 3).

Таблица 6.3 Медианные значения (Q1=Me25%; Q2=Me75%) психометрических показателей юношеских депрессий с АСШ и группы сравнения и оценка их различий по U-критерию Манна-Уитни (цветом выделены значения с достоверностью $p < 0,05$) при выписке

Показатели	Юношеские депрессии с АСШ (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (n=52)	U-Критерий Манна-Уитни	Значение p
HDRS [Q1;Q3]	7 [5;9]	5 [4;6]	3340,5	0,000
SOPS Суммарный балл [Q1;Q3]	23 [17;30]	14 [10,25;19,75]	2520,5	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Позитивные симптомы» [Q1;Q3]	3 [2;5]	1 [0,25;2]	2505,0	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Негативные симптомы» [Q1;Q3]	12 [8;15]	8 [4,25;10,75]	3160,5	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Симптомы дезорганизации» [Q1;Q3]	4 [3;6]	2 [1;3]	2593,0	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Общие симптомы» [Q1;Q3]	4 [2;5]	3 [2;4,75]	4384,5	0,066
SANS Суммарный балл [Q1;Q3]	29,5 [20,75;42,75]	11 [6;24]	106,5	0,000
SANS Баллы по подшкале «Аффективное уплощение» [Q1;Q3]	10 [5,5;15,5]	3 [1;11]	141,0	0,000
SANS Баллы по подшкале «Алогия» [Q1;Q3]	2 [0;5]	1 [0;2]	217,5	0,029
SANS Баллы по подшкале «Абулия-Апатия» [Q1;Q3]	5 [3;6]	2 [1;3]	124,0	0,000
SANS Баллы по подшкале «Ангедония-Асоциальность» [Q1;Q3]	8 [4;10,25]	2 [0;4]	121,5	0,000
SANS Баллы по подшкале «Нарушение внимания» [Q1;Q3]	2 [1;3]	1 [0;2]	198,5	0,012

Отдельно следует отметить, что не было установлено достоверных различий в отношении длительности стационарного лечения между больными с

депрессиями с АСШ и группой сравнения, что отражает общую специфику подходов к купирующей терапии пациентов юношеского возраста.

Для установления различий в эффективности купирующей терапии у больных с юношескими депрессиями с АСШ и без АСШ было проведено сравнение медианных значений баллов по шкалам HDRS, SOPS и SANS при выписке из стационара по U-критерию Манна-Уитни (см. Таблицу 6.3).

Таблица 6.4 Медианные значения (Q1=Me25%; Q2=Me75%) психометрических показателей юношеских депрессий с 1-м и 2-м типами АСШ и оценка их различий по U-критерию Манна-Уитни (цветом выделены значения с достоверностью $p < 0,05$) при выписке

Показатели	Юношеские депрессии с 1-м типом (n=130)	Юношеские депрессии со 2-м типом (n=71)	U-Критерий Манна-Уитни	Значение p
HDRS [Q1;Q3]	7 [5;9]	8 [4,5;11]	4191,5	0,796
SOPS Суммарный балл [Q1;Q3]	23 [17;30]	22 [16,5;30]	4101,5	0,619
SOPS Баллы по подшкале «Позитивные симптомы» [Q1;Q3]	4 [3;6]	2 [1;4]	2629,0	0,000
SOPS Баллы по подшкале «Негативные симптомы» [Q1;Q3]	12 [8;15]	13 [7;15]	4261,0	0,943
SOPS Баллы по подшкале «Симптомы дезорганизации» [Q1;Q3]	4 [2;6]	4 [3;5,5]	4203,5	0,821
SOPS Баллы по подшкале «Общие симптомы» [Q1;Q3]	3 [2;5]	4 [3;6]	359,0	0,059
SANS Суммарный балл [Q1;Q3]	27 [18,25;40]	31 [22,5;46]	120,5	0,210
SANS Баллы по подшкале «Аффективное уплощение» [Q1;Q3]	10 [5,5;15,5]	10 [5,5;16]	123,5	0,764
SANS Баллы по подшкале «Алогия» [Q1;Q3]	1,5 [0;4,75]	3 [1;5]	134,0	0,399
SANS Баллы по подшкале «Абулия-Апатия» [Q1;Q3]	4 [3,25;6]	5 [3;6,5]	151,5	0,776
SANS Баллы по подшкале «Ангедония-Асоциальность» [Q1;Q3]	7 [3,5;8,75]	8 [4,5;11]	130,5	0,344
SANS Баллы по подшкале «Нарушение внимания» [Q1;Q3]	2 [1,25;3]	3 [0,5;3,5]	154,0	0,835

Анализ полученных данных продемонстрировал достоверные различия по эффективности терапии юношеских депрессий с АСШ и группы сравнения по всем шкалам. Единственный показатель, по которому различия оказались

недостовверными, подшкала общих симптомов шкалы SOPS, отражал общее клиническое впечатление о положительной динамике депрессивного состояния на фоне терапии и лишь подчеркивал необходимость более тщательного, комплексного подхода к феноменологии юношеских депрессий.

Попарное сравнение данных психометрических шкал при выписке больных из стационара по выделенным типам АСШ в структуре юношеских депрессий с применением U-критерия Манна Уитни выявило достоверные различия лишь по редукции позитивных симптомов по соответствующей подшкале шкалы SOPS (см. Таблицу 6.4 и 6.5) у больных с 1-м типом АСШ.

Таблица 6.5 Медианные значения (Q1=Me25%; Q2=Me75%) психометрических показателей юношеских депрессий с 3-м типом и попарное сравнение с 1-м и 2-м типами по U-критерию Манна-Уитни при выписке

Показатели	Юношеские депрессии с 3-м типом (n=18)	Сравнение с 1-м типом		Сравнение со 2-м типом	
		U-Критерий Манна-Уитни	Значение р	U-Критерий Манна-Уитни	Значение р
HDRS [Q1;Q3]	7 [5;8,5]	880,5	0,600	467,0	0,737
SOPS Суммарный балл [Q1;Q3]	22 [18;25]	921,0	0,799	483,0	0,889
SOPS Баллы по подшкале «Позитивные симптомы» [Q1;Q3]	3 [2;4,5]	736,0	0,137	427,5	0,409
SOPS Баллы по подшкале «Негативные симптомы»[Q1;Q3]	10 [7,5;15]	894,0	0,665	471,5	0,779
SOPS Баллы по подшкале «Симптомы дезорганизации» [Q1;Q3]	4 [2,5;7,5]	874,0	0,570	472,0	0,781
SOPS Баллы по подшкале «Общие симптомы» [Q1;Q3]	5 [3;6]	686,0	0,067	439,5	0,499
SANS Суммарный балл [Q1;Q3]	26 [23;38,5]	16,5	0,613	34,5	0,968
SANS Баллы по подшкале «Аффективное уплощение» [Q1;Q3]	8 [6,5;13]	18,5	0,800	33,5	0,768
SANS Баллы по подшкале «Алогия» [Q1;Q3]	2 [1;4,5]	15,0	0,481	32,5	0,902
SANS Баллы по подшкале «Абулия-Апатия» [Q1;Q3]	5 [4,5;6]	20,0	0,949	29,0	0,685
SANS Баллы по подшкале «Ангедония-Асоциальность» [Q1;Q3]	4 [4;9]	17,5	0,699	32,0	0,871
SANS Баллы по подшкале «Нарушение внимания» [Q1;Q3]	2 [1,5;2,5]	19,0	0,845	31,5	0,838

Следует отметить сохранение довольно высоких значений по негативной подшкале SOPS и по шкале SANS у всех больных с депрессиями с АСШ, что создает почву для последующего развития феномена амплификации (см. Главу 4), первые проявления которого, т.е. присоединение аттенуированных негативных симптомов к АСШ 1-го и 3-го типов в некоторой степени выявляется уже на этапе становления ремиссии после первого депрессивного состояния в юношеском возрасте.

Вопрос выбора фармакологических классов для терапии юношеских депрессий остается дискуссионным. С одной стороны, несомненно, что лечение необходимо начинать не только с малых доз препаратов, но и с монотерапии, руководствуясь принципом *pop posere*, для минимизации побочных явлений и обеспечения высокой комплаентности больного. С другой стороны, наличие в структуре юношеских депрессий психопатологических включений из других регистров: неврозоподобного, психопатоподобного, высокий суицидальный риск и самоповреждающее поведение обосновывает необходимость присоединения к антидепрессантам препаратов из группы антипсихотиков для более полной и быстрой редукции болезненных симптомов (Олейчик И.В., 2008 [100]; 2011 [101]).

В последнее время появляется все больше свидетельств о вовлеченности нескольких нейромедиаторных систем в патогенез депрессии (Belujon P. et al., 2017 [175]), что обосновывает применение комбинации антидепрессантов и антипсихотиков для повышения эффективности терапии (Wang P. et al., 2013 [501]). В отношении изученной когорты больных с юношескими депрессиями с АСШ назначение им сочетанной терапии антидепрессантами и антипсихотиками было обосновано не только психопатологическими особенностями депрессивного состояния в юношеском возрасте, но и сосуществованием «аффективного» и «шизофренического» механизмов в патогенезе этих состояний.

6.2.1. Антидепрессивная терапия и средние дозы по флуоксетиновому эквиваленту

С момента появления СИОЗС предполагалось заменить ими традиционные ТЦА, как имеющих сходный профиль эффективности с меньшими нежелательными действиями (Steffens D. et al., 1997 [466]). Однако по мере клинического применения препаратов группы СИОЗС и проведения крупных рандомизированных клинических исследований были уточнены спектры их побочных явлений.

Установлено, что СИОЗС, как препараты с высокой степенью ингибирования реаптейка серотонина тромбоцитами вызывают кровотечения (de Abajo F. et al., 2011 [222]), в том числе, жизненно опасные кровотечения из желудочно-кишечного тракта, нередко встречающееся при назначении самого мощного из препаратов серотонинового ряда – венлафаксина (Targownik L. et al., 2009 [473]), при этом ТЦА не обладают таким побочным явлением (Wang S. et al., 2018 [502]). Также было опровергнуто утверждение, что СИОЗС имеют более безопасные профили в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности, установлено, что препараты этой группы, и особенно, циталопрам, существенно удлиняют интервал QT и повышают риск желудочковой аритмии (Wang S. et al., 2013 [503]). В то же время венлафаксин, как СИОЗС_{иН}, повышает риск развития артериальной гипертензии (Wang S. et al., 2018 [502]). В отношении нарушений моторики желудочно-кишечного тракта с развитием таких расстройств, как тошнота, рвота, диарея, нарушение аппетита, также была доказана большая частота побочных явлений у препаратов ряда СИОЗС, по сравнению с ТЦА, особенно у флувоксамина (Brambilla P. et al., 2005 [190]). Получены первые данные, что такое побочное явление, как тошнота, встречалось и у больных, принимавших вортиоксетин (Wagner G. et al., 2018 [500]). Что касается милнаципрана, а также новых антидепрессантов, таких как агомелатин и дулоксетин, то у них выявлен высокий риск токсического поражения печени (Voican C. et al., 2014 [499]; Wang S et al., 2018 [502]), который

не представляется возможным предотвратить, только минимизировать тяжесть при быстром его распознавании.

В последнее время было установлено, что вопреки имевшимся предположениям о наибольшей опасности ТЦА в развитии судорожных состояний, таким же побочным явлением обладают и некоторые препараты из ряда СИОЗС, а именно пароксетин и циталопрам (Hill T. et al., 2015 [296]), а также сертралин (Bloechlinger M. et al., 2016 [184]). Важным является и оценка суицидального риска при назначении антидепрессантов, особенно в данной когорте юношеских больных. Показано, что современные антидепрессанты, в частности, венлафаксин, эсциталопрам, имипрамин, дулоксетин, флуоксетин и пароксетин существенно повышают частоту суицидальных мыслей и поведения (Friedman R. et al., 2014 [248]; Cipriani A. et al., 2016 [210]). Для выбора препаратов на более отдаленных этапах поддерживающей терапии необходимо было учитывать их безопасность при передозировке, что в большей степени продемонстрировали СИОЗС по сравнению с ТЦА (Hawton K. et al., 2010 [291]), это определяло возможность их применения при выписке из стационара даже для лиц с высоким суицидальным риском.

Проведенный краткий анализ исследований безопасности антидепрессантов позволил осуществить выбор тимоаналептических препаратов первой линии с учетом индивидуальных особенностей пациента, проводить лечение под строгим мониторингом соматоневрологического состояния, а также своевременно заменять лекарственные средства при развитии нежелательных явлений.

В целом, для депрессий средней степени тяжести препаратами выбора были пероральные формы СИОЗС, СИОЗСиН, миртазапин и вортиоксетин. Для лечения тяжелых депрессий применялись парентеральные форма ТЦА (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин) с последующим переводом на антидепрессанты других фармакологических классов по мере положительной динамики психического состояния. Средние дозы антидепрессантов в пересчете на флуоксетиновый эквивалент (ФЭ) (Hayasaka Y. et al., 2015 [292]) составили

46,0 мг/сут (см. Таблицу 6.6). Подход к выбору тимоаналептика первого выбора отличался у больных юношеских депрессий с выделенными типами АСШ.

Антидепрессивная терапия больных юношескими депрессиями с 1-м типом АСШ определялась необходимостью назначения препаратов сбалансированного или седативного действия для предотвращения потенцирующей активности в отношении аттенуированных психотических симптомов. В зависимости от тяжести депрессивного состояния применялись пероральные формы флувоксамина, миансерина, мirtазапина, сертралина при депрессиях средней степени или, при тяжелых депрессиях, парентерально вводились ТЦА, преимущественно амитриптилин. Начальные дозы были невелики и в среднем составляли 23,5 мг/сут в ФЭ. В дальнейшем проводилось плавное наращивание доз до достижения клинического эффекта. У пациентов выделенного типа титрование доз антидепрессантов проводилось под тщательным наблюдением за динамикой АПС, при усилении выраженности которых наращивание доз прекращалось. На фоне терапии отмечалась постепенная плавная редукция депрессивных симптомов. Общей закономерностью было то, что к 10-14 дню терапии антидепрессантами отмечалась отчетливая положительная динамика, которая в последующем несколько приостанавливалась и даже происходило усиление выраженности депрессивных симптомов продолжительностью от нескольких дней до 2 недель, что драматично переживалось больными с формированием скептического отношения к проводимой терапии и убежденности в ее неэффективности (см. Рисунок 6.1).

На этом этапе было необходимо принять меры по сохранению комплаентности больного с увеличением доз антидепрессантов или их замене для сохранения достигнутого клинического эффекта. В целом юношеские депрессии с 1а подтипом АСШ требовали несколько больших дозировок антидепрессивной терапии, по сравнению с 1б подтипом, однако эти различия не достигали клинической значимости (см. Таблицу 6.6). В целом подходы к антидепрессивной терапии больных с АПС-В и КИПС в структуре депрессии не отличались, однако возобновление аттенуированных психотических симптомов у последних

требовало особого внимания и являлось показанием для снижения доз антидепрессантов и смещении акцента на нейролептическую терапию. В целом, депрессии с 1б подтипом редуцировались быстрее, чем с 1а подтипом.

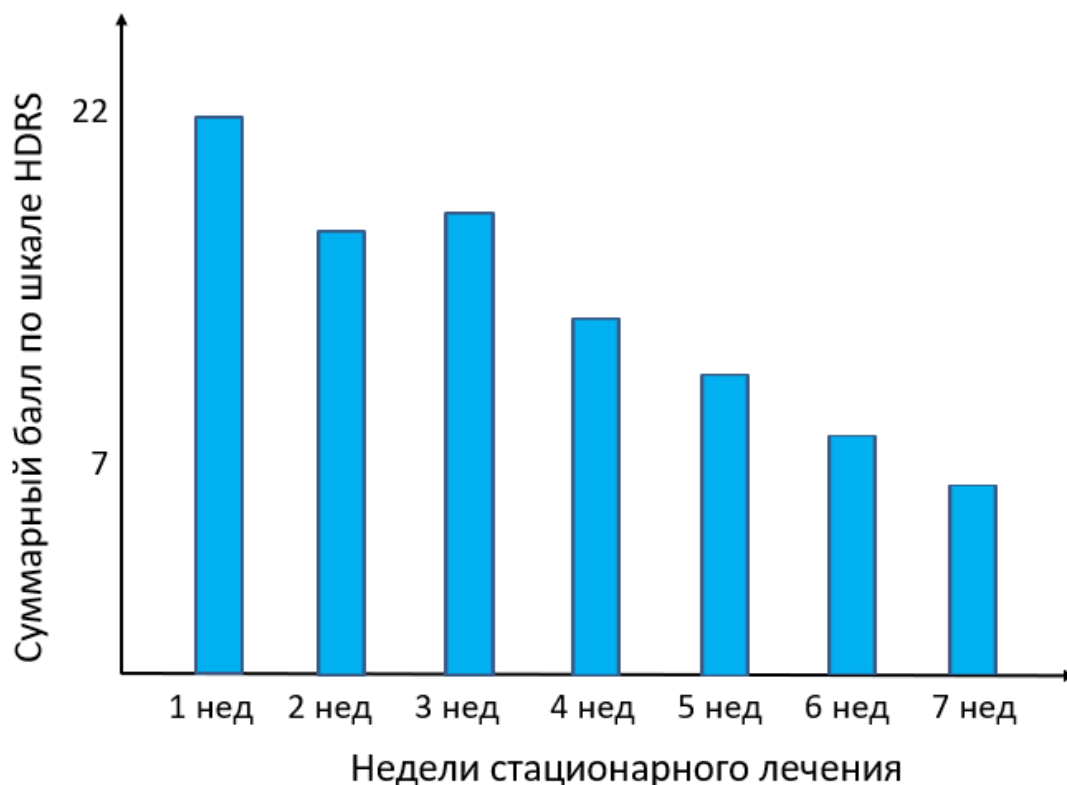


Рисунок 6.1 Динамика баллов по шкале HDRS на фоне купирующей терапии больных юношескими депрессиями с 1-м типом АСШ

Антидепрессивная терапия больных юношескими депрессиями со 2-м типом АСШ проводилась с выбором тимоаналептиков стимулирующего или сбалансированного действия. В лечении депрессий этого типа средней степени тяжести применялись пероральные формы пароксетина, пиразидола, сертралина. Тяжелые депрессии требовали парентерального введения имипрамина и кломипрамина. Средние начальные дозы антидепрессивной терапии были выше, чем при лечении больных с 1-м типом, что было связано с отсутствием необходимости осторожного назначения антидепрессантов при наличии аттенуированных психотических симптомов. Напротив, депрессии этого типа, в силу развития негативных симптомов, усугубляющих тяжесть депрессии по

общему клиническому впечатлению, требовали более активной терапии. Начальные дозы антидепрессантов составили в среднем 34,8 мг/сут. Динамика редукции суммы баллов по шкале HDRS отличалась некоторыми особенностями, так, в течение первых 3-4 недель терапии клинический эффект лечения был невелик (см. Рисунок 6.2), пациенты не отмечали отчетливых изменений в состоянии, что приводило к необходимости замены антидепрессанта на препараты с мультимодальным действием (СИОЗСиН) или сочетание препаратов с разным механизмом действия (ТАЦ+СИОЗС), а также присоединения к психофармакотерапии психотерапевтических и психокоррекционных мероприятий.

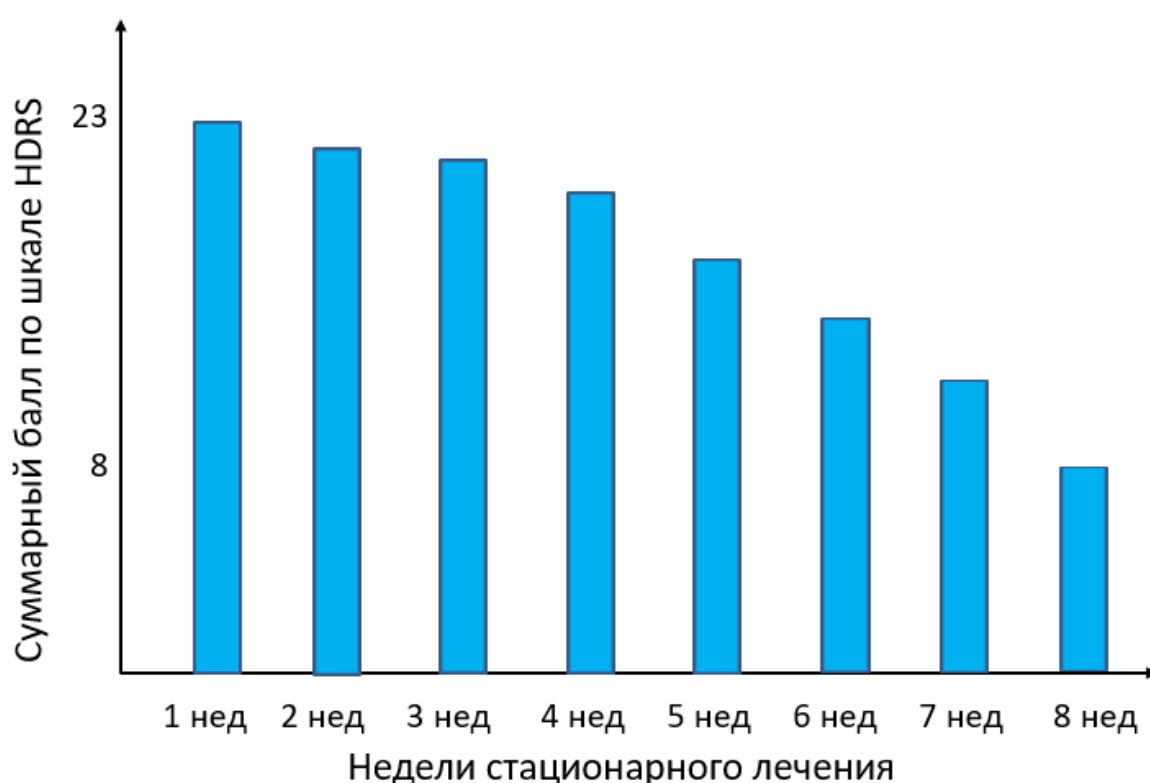


Рисунок 6.2 Динамика баллов по шкале HDRS на фоне купирующей терапии больных юношескими депрессиями со 2-м типом АСШ

В последующем положительные эффекты терапии проявлялись более явно и сопровождалась относительно быстрой редукцией баллов по шкале HDRS. Следует отметить, что средние дозы антидепрессантов были выше при лечении депрессий с 2б подтипом с АНС мотивационного спектра, что объяснялось

особенностями их клинической структуры и, в некоторой степени, имеющейся диссоциацией между их субъективным переживанием и внешним проявлением.

Несмотря на отчетливые изменения в поведении больных, повышение активности, появление целенаправленной деятельности, пациенты длительное время сами не замечали существенных изменений в своем состоянии. Лишь после проведения психообразовательных бесед, они начинали осознавать положительные сдвиги на фоне лечения. При терапии больных с 2а подтипом с негативными симптомами эмоционального спектра наращивание доз антидепрессантов происходило несколько медленнее по причине выраженности психопатоподобных расстройств, что требовало присоединения препаратов из класса нормотимиков. В целом, средний срок госпитализации больных с этим типом АСШ был достоверно выше, чем больных с 1-м типом ($p=0,042$) и составил 62,1 день.

Антидепрессивная терапия больных юношескими депрессиями с 3-м типом АСШ преимущественно тревожно-апатической структуры проводилась антидепрессантами сбалансированного или седативного действия: СИОЗС – пароксетин, сертралин, флуфоксамин; ТАЦ – амитриптилин; СИОЗСиН – дулоксетин, венлафаксин, с целью предотвращения усиления имеющихся симптомов дезорганизации как в мышлении, так и в поведении. Следует отметить, что, несмотря на среднетяжелую и тяжелую степень депрессии, аффективная симптоматика подвергалась довольно быстрой обратной динамике на фоне терапии (см. Рисунок 6.3.).

Ни в одном случае не потребовалась замена антидепрессанта на этапе купирующей терапии по причине его неэффективности. Все применяемые тимоаналептики показали клинический эффект, начиная со 2 недели терапии. Начальные дозы, как и у больных с 1-м типом АСШ, были относительно низкими и составили 27,1 мг/сут в ФЭ. Средние суточные дозы были несколько меньше, однако достоверно не отличались от таковых при лечении больных с другими типами депрессий с АСШ (см. Таблицу 6.6).

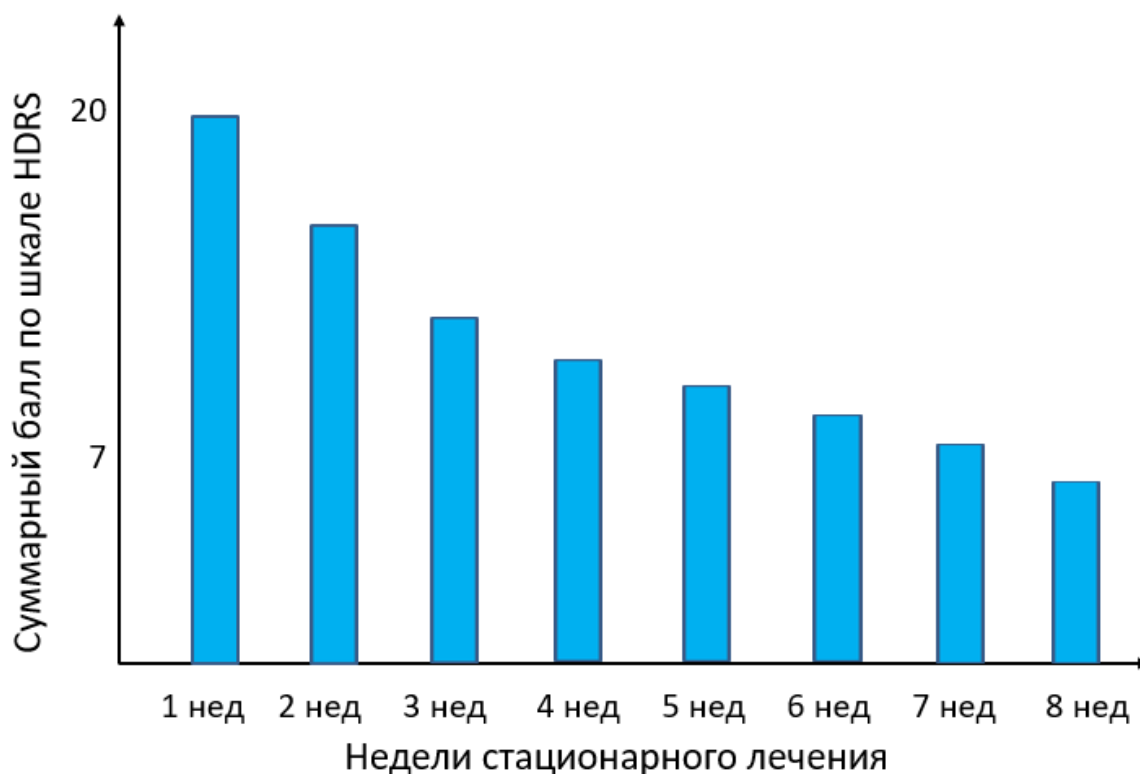


Рисунок 6.3 Динамика баллов по шкале HDRS на фоне купирующей терапии больных юношескими депрессиями с 3-м типом АСШ

Основными особенностями терапии было более продолжительное сохранение тяжести состояния по сравнению с относительно быстрой редукцией собственно депрессивного аффекта по шкале HDRS за счет персистенции нарушений мышления и ипохондрической фиксации на аномалиях течения когнитивных процессов. Также пациентам были свойственны тревожные опасения экзацербации состояния после выписки из стационара. Больные высказывали обеспокоенность, что при возобновлении учебного процесса вновь возникнут прежние трудности удержания внимания и усвоения материала, что привело к тому, что средние сроки стационарного лечения у больных этого типа были относительно продолжительными (64,2 дня), что достоверно отличалось от показателей больных с 1-м типом АСШ ($p=0,038$).

Основные принципы и продолжительность *антидепрессивной терапии* больных из группы сравнения (с юношескими депрессиями без АСШ) в целом совпадали с данными проведенных ранее исследований (Олейчик И.В., 2011 [101]). Препаратами первой линии для депрессий средней тяжести являлись

СИОЗС, при этом выбор проводился в зависимости от особенностей аффективной структуры. При доминировании апато-динамических расстройств назначались такие тимоаналептики как флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, преобладание дисфории требовало назначение СИОЗС с седативным действием, преимущественно флувоксамина, тревожный симптомокомплекс эффективно редуцировался на фоне терапии циталопрамом и пароксетином. Лечение тяжелых депрессий с высоким суицидальным риском проводилось парентеральным введением ТАЦ, преимущественно амитриптилина, применялись антидепрессанты с мультимодальным действием на серотониновые и норадреналиновые рецепторы (венлафаксин, дулоксетин), также назначались два тимоаналептика из разных фармакологических классов: сочетания ТАЦ+СИОЗС, ТАЦ+НССА (миртазапин). Средние суточные дозы антидепрессивной терапии не отличались от таковых у больных с депрессиями с АСШ и составили 42,6 мг в ФЭ (см. Таблицу 6.6). У больных группы сравнения был достигнут достоверно лучший клинический эффект, редукция баллов по шкале HDRS в среднем достигала 76,6%. Сроки стационарного лечения не отличались от показателей больных с депрессиями с АСШ и составили 54,2 дня. Следует отметить, что у больных группы сравнения отмечалась плавная и гармоничная редукция депрессивной симптоматики по шкале HDRS.

Сопутствующая неврозоподобная и психопатоподобная симптоматика, встречающаяся в структуре депрессий всех клинических групп, у этих больных подвергалась плавной обратной динамике в соответствии с редукцией аффективных расстройств, что определило наиболее пропорциональный профиль динамики баллов по шкале HDRS по неделям стационарного лечения (см. Рисунок 6.4).

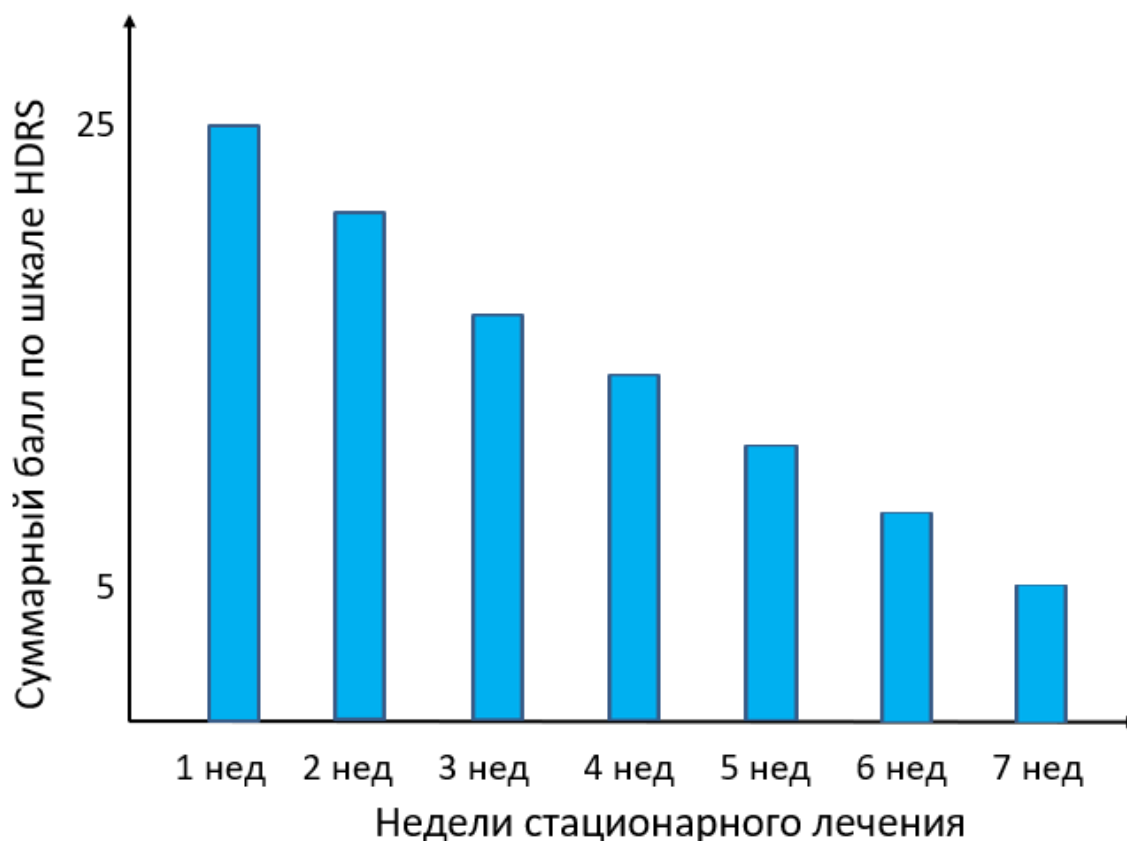


Рисунок 6.4 Динамика баллов по шкале HDRS на фоне купирующей терапии больных юношескими депрессиями без АСШ (группа сравнения)

Таблица 6.6 Средние дозы антидепрессантов (в пересчете на флуоксетиновый эквивалент – ФЭ³⁵) и антипсихотиков (в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент – ХЭ³⁶) при лечении больных юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ и группы сравнения с депрессиями без АСШ на этапе купирующей терапии

Параметры терапии	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=18)	Всего юношеские депрессии с АСШ (n=219)	Юношеские депрессии без АСШ (n=52)
	1а подтип (n=100)	1б подтип (n=30)	Итого (n=130)	2а подтип (n=38)	2б подтип (n=33)	Итого (n=71)			
Флуоксетиновый эквивалент - ФЭ (мг/сут)	45,3± 23,4	36,8± 26,5	43,1± 24,4	46,1± 32,9	65,5± 41,3	53,8± 37,4	38,4± 17,8	46,0± 28,9	42,6± 26,2
Хлорпромазиновый эквивалент - ХЭ (мг/сут)	412,7± 212,6	397,5± 210,9	408,9± 211,5	373,8± 228,3	328,8± 194,5	352,9± 212,9	346,4 ± 182,3	385,4± 210,7	230,8± 168,8

³⁵ Флуоксетиновый эквивалент рассчитывался по данным Hayasaka Y. et al., 2015 [292]; Furukawa T. et al., 2019 [249]

³⁶ Хлорпромазиновый эквивалент рассчитывался по данным Andreasen NC. et al., 2010 [162]; Patel M et al., 2013 [408]; Leucht S. et al., 2016 [342]; Филилеева О.В., Мосолов С.Н., 2019 [140]

6.2.2. Антипсихотическая терапия и средние дозы по хлорпромазиновому эквиваленту

Необходимость назначения антипсихотиков при лечении данной когорты больных обосновывалась в первую очередь наличием аттенуированных симптомов шизофрении в клинической структуре депрессий всех выделенных типов, что на биологическом уровне подразумевало вовлеченность дофаминергической системы (Tagore A. et al., 2019 [472]). Общими принципами антипсихотической терапии являлось начало лечения с малых доз, постепенное их наращивание под контролем психического состояния и динамики психопатологических расстройств, а также предпочтение атипичных антипсихотиков последних поколений, обладающих менее выраженными побочными явлениями. Особенности химической структуры антипсихотиков второй генерации (рисперидон, оланзапин, кветиапин, сертиндол, zipразидон, амисульприд), определяющие антагонистическую активность в отношении 5HT_{2a}-рецепторов, приводили к дезингибции дофамина в нигростриальном тракте, что клинически выражалось в снижении частоты развития экстрапирамидной симптоматики, а также в мезокортикальном тракте, что проводило к уменьшению побочных вторичных негативных и когнитивных симптомов, развитие которых могло привести к ухудшению депрессивного состояния. Антипсихотики третьей генерации с парциальной антагонистической активностью в отношении D₂-рецепторов и антагонистической активностью в отношении D₃-рецепторов (арипипразол, карипразин в клинических испытаниях) обладали положительным влиянием на позитивные, негативные, когнитивные и депрессивные симптомы. Замена современных антипсихотиков на традиционные нейролептики была связана с развитием гиперпролактинемии в когорте больных юношеского возраста с сопутствующим увеличением массы тела, снижением либидо, что негативно влияло на комплаентность больных. Выбор классических нейролептиков также обосновывался профилактикой развития метаболического синдрома и осуществлялся при изначальном повышении ИМТ, сопутствующей гипертензионной вегетосудистой дистонии, увеличении триглицеридов в

сыворотке крови при поступлении и наличии признаков нарушения толерантности к глюкозе. Развитие экстрапирамидной симптоматики при лечении не только традиционными нейролептиками, но и антипсихотиками второй и даже третьей генерации у исследуемых больных приводило к необходимости превентивного назначения малых доз центральных н-холиноблокаторов (тригексифенидила, биперидена).

Препаратами первого выбора при *антипсихотической терапии больных юношескими депрессиями с 1-м типом АСШ* являлись антипсихотики второй (рисперидон, оланзапин, кветиапин) и третьей (арипипразол) генерации, а при угрозе развития метаболического синдрома назначались малые дозы традиционных нейролептиков (галоперидол, флупентиксол, трифлуоперазин, этаперазин) в пероральной и, при наличии, сублингвальной формах. Последняя способствовала лучшему достижению клинического эффекта за счет быстрого всасывания и более высокой концентрации препарата в сыворотке крови.

Имелись различия между выделенными подтипами по ведущему препарату, т.е. антипсихотику, показавшему наилучшую клиническую эффективность и переносимость у данного больного. Препаратом выбора для купирования АПС у больных с 1а подтипом являлся оланзапин, также назначался кветиапин, и с одинаковой частотой – рисперидон и арипипразол. Среди типичных нейролептиков предпочтение отдавалось трифлуоперазину. В терапии больных с 1б подтипом с КИПС наиболее часто применялся оланзапин, далее по частоте назначения – рисперидон и кветиапин, а из традиционных нейролептиков флупентиксол и трифлуоперазин (см. Рисунок 6.5). Антипсихотики с активизирующим действием (арипипразол, палиперидон) применялись реже для минимизации риска возобновления симптомов психотического спектра. Также установлены различия в эффективных дозах антипсихотиков в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент с большими значениями у больных с 1а подтипом (см. Таблицу 6.6), что объясняется персистенцией АПС в состоянии больного на момент проведения купирующей терапии, в то время как у больных с 1б подтипом на этапе стационарного лечения КИПС не выявлялись (см. Главу 3).

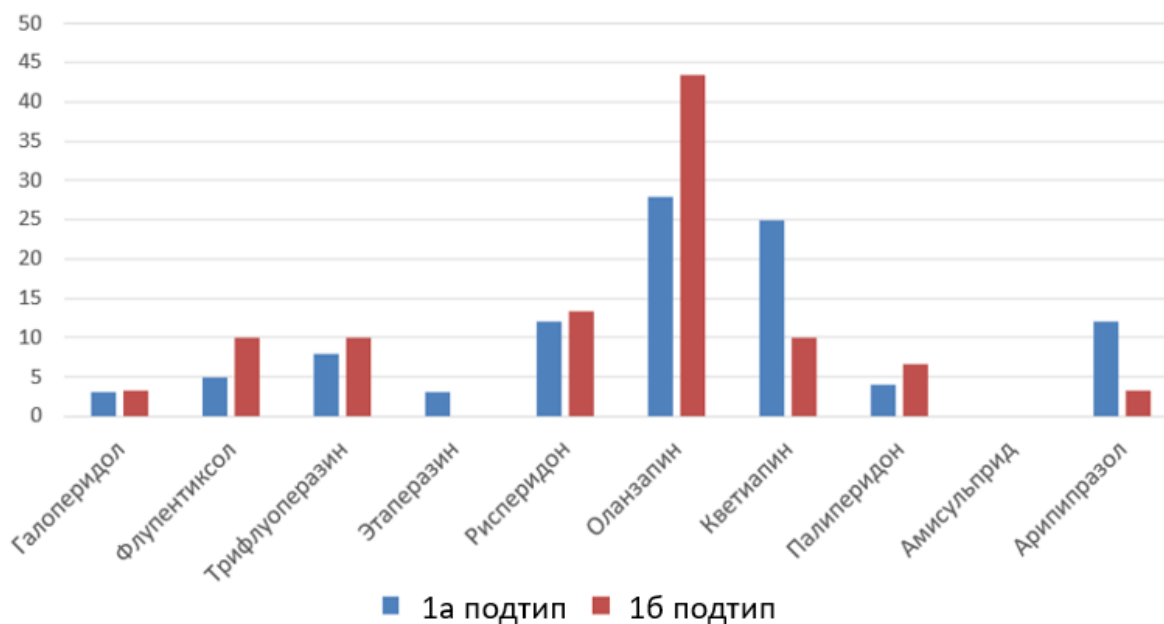


Рисунок 6.5 Профиль распределения больных юношескими депрессиями с 1-м типом АСШ по ведущему антипсихотику на этапе купирующей терапии (в процентном соотношении)

Антипсихотическая терапия больных юношескими депрессиями со 2-м типом АСШ имела свои особенности с предпочтительным выбором препаратов, обладающих активизирующим и антинегативным действием (палиперидон, амисульприд, арипипразол) (см. Рисунок 6.7). В отличие от больных с 1-м типом при лечении пациентов с АНС наиболее эффективным антипсихотиком был кветиапин за счет своего антидепрессивного действия, что обосновывается психопатологической структурой депрессий этого типа. Из традиционных нейролептиков препаратами выбора были трифлуоперазин и флупентиксол в малых дозах, обладающих активизирующим действием.

Имелись существенные отличия в терапии больных с АНС выделенных подтипов. В связи с высокой сопряженностью негативных симптомов эмоционального спектра с психопатоподобными расстройствами, нередко определяющими их «фасад», возникала необходимость в седативном эффекте терапии, что обосновывало назначение кветиапина, рisperидона, оланзапина. Также только у больных этого подтипа применялся галоперидол для быстрого купирования психопатоподобной симптоматики.

Для лечения больных с аттенуированными негативными симптомами мотивационного спектра, напротив, в первую очередь был необходим активизирующий компонент, которым обладал парциальный агонист D-рецепторов арипипразол, также препаратом выбора был палиперидон. Довольно часто для лечения больных из подтипа с мотивационными нарушениями применялся амисульприд, препарат с доказанным антинегативным действием (Janjic V. et al., 2016 [307]). Рисперидон, как и галоперидол, напротив, не назначался ни в одном случае для предотвращения усиления выраженности симптоматики за счет присоединения вторичных негативных симптомов, которые по степени выраженности в некоторых случаях могли быть сопоставимы (Artaloytia J. et al., 2006 [169]) (см. Рисунок 6.6).

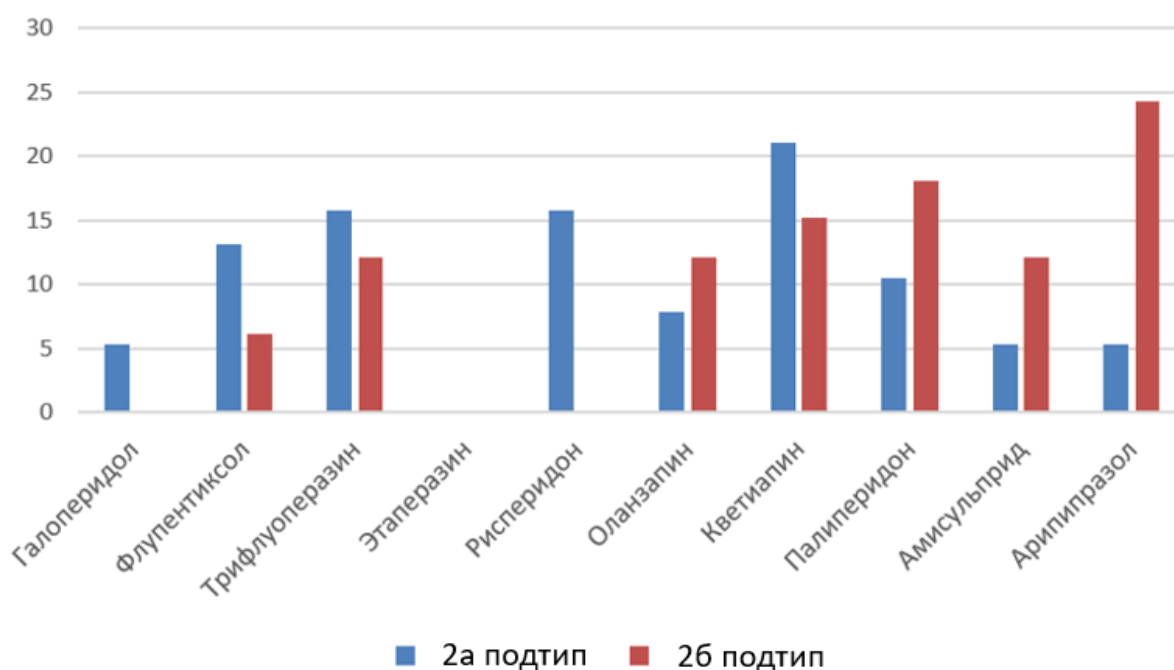


Рисунок 6.6 Профиль распределения больных юношескими депрессиями со 2-м типом АСШ по ведущему антипсихотику на этапе купирующей терапии (в процентном соотношении)

Средние суточные дозы в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент были несколько выше у больных с 2а подтипом, хотя и не достигали статистически значимых различий. В целом антипсихотическая терапия больных с АНС

проводилась меньшими дозами, чем больных с 1-м типом с АПС (см. Таблицу 6.6.).

Ведущим нейролептиком в *антипсихотической терапии* больных *юношескими депрессиями с 3-м типом АСШ* (см.Рисунок 6.7.) в трети случаев был оланзапин, который при клиническом применении продемонстрировал наилучшую эффективность в отношении нарушений мышления. Из атипичных антипсихотиков с одинаковой частотой назначались рисперидон, ариприразол и кветиапин, показавших в ранее проведенных клинических испытаниях улучшение рабочей памяти и внимания (Woodward N. et al., 2005 [510]), сокращение времени реакции на стимулы и стимуляцию вербального когнитивного функционирования (Goozee R. et al., 2016 [273]), а также повышение качества глобального когнитивного функционирования (Urben S. et al., 2012 [491]). Нам не удалось найти работ по оценке степени редукции клинических симптомов дезорганизации при проведении психофармакотерапии, однако в настоящем исследовании указанные препараты показали свою клиническую эффективность.

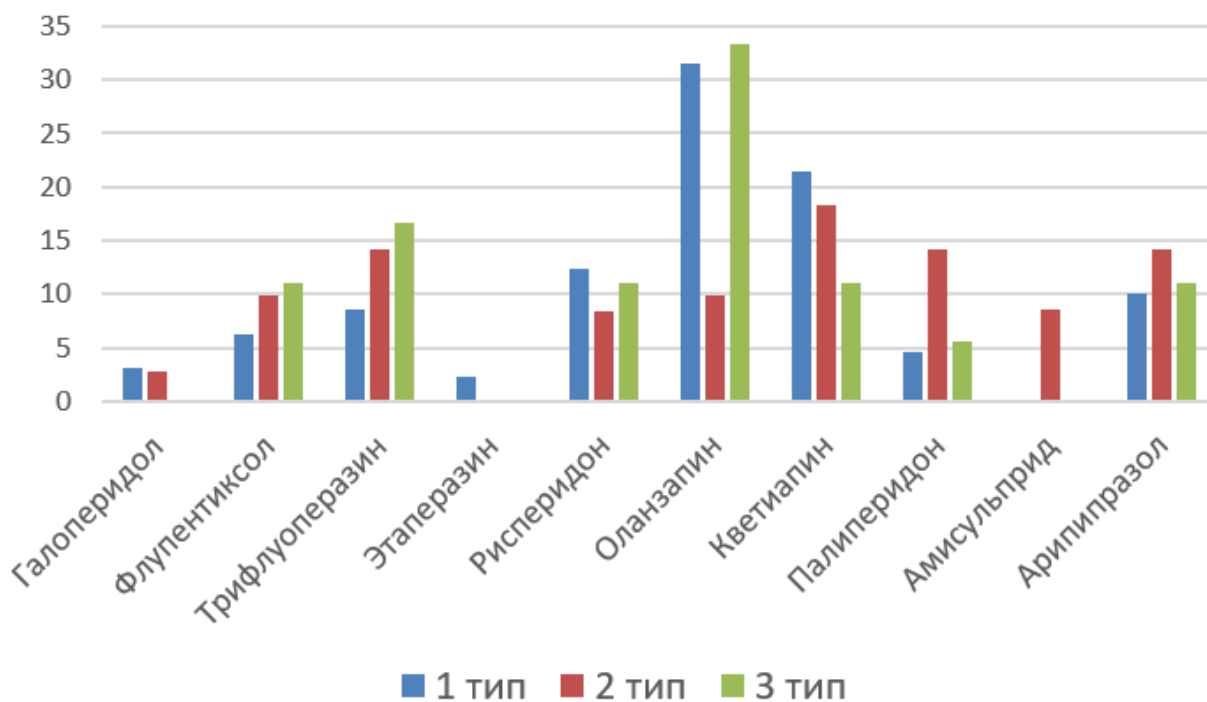


Рисунок 6.7 Профиль распределения больных юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ по ведущему антипсихотику на этапе купирующей терапии (в процентном соотношении)

Типичные нейролептики трифлуоперазин и флупентиксол являлись препаратами выбора при лечении больных с риском развития метаболического синдрома, а также с указаниями на нарушения толерантности к глюкозе и/или наличием родственников первой линии, страдающих сахарным диабетом. При анализе средних суточных доз в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент установлено, что для больных с этим типом они были наименьшими по сравнению с пациентами с другими выделенными типами АСШ (см. Таблицу 6.6.).

Антипсихотическая терапия больных из группы сравнения (с депрессиями без АСШ) имела свои особенности (см. Рисунок 6.8.). В целом, применение нейролептиков в лечении юношеских депрессий было обусловлено включениями в структуру состояния психопатоподобных и неврозоподобных симптомов, которые утяжеляли клиническое состояние больного и снижали эффективность антидепрессивной монотерапии. Вторым определяющим моментом был высокий риск суицидального и аутоагрессивного поведения, что требовало более комплексного подхода к терапии таких больных. Необходимость назначения антипсихотика, по крайней мере, на начальных этапах терапии, возникала у 90,4% (47 больных). Более, чем в трети случаев, препаратом выбора был кветиапин за счет своего антидепрессивного действия и высокой эффективности в редукции психопатоподобной симптоматики, прежде всего раздражительности и эксплозивности, а также суицидального риска (Nishiyama A. et al., 2013 [400]). Трифлуоперазин и флупентиксол показали свою эффективность для достижения стимулирующего (дезингибирующего) действия. Для этой же цели назначался арипипразол. Применение оланзапина было обосновано необходимостью коррекции идеаторного компонента юношеской депрессии, в некоторых случаях выходящего на первый план в клиническом состоянии больного. При сравнении средних доз антипсихотиков выявлены их достоверно меньшие значения, по сравнению с группой больных депрессиями с АСШ ($p=0,000$) (см. Таблицу 6.6.).

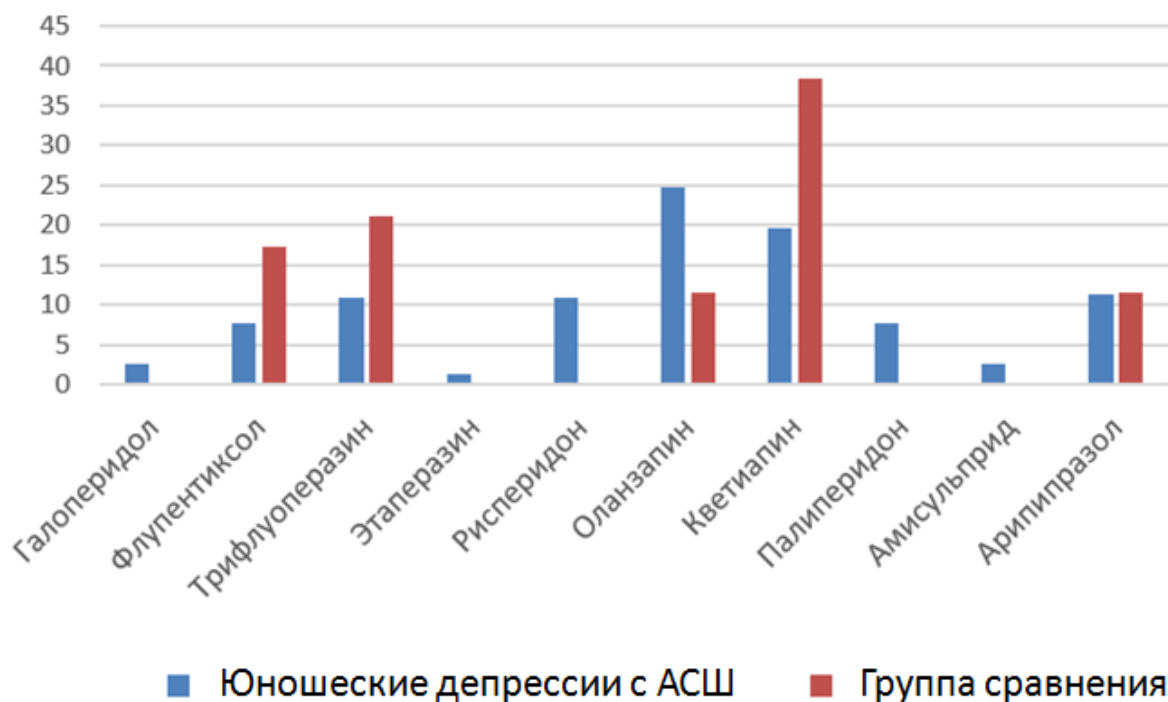


Рисунок 6.8 Профиль распределения больных юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения по ведущему антипсихотику на этапе купирующей терапии (в процентном соотношении)

6.2.3. Психотерапевтические и психокоррекционные мероприятия на этапе купирующей терапии

Комбинированное лечение депрессий с применением лекарственных препаратов и психотерапии доказало значительную эффективность не только в отношении редукции депрессивных симптомов, но и улучшения качества жизни (Kamenov K. et al., 2017 [312]). В настоящем исследовании мы не ставили цели сравнения эффективности отдельно психофармакотерапии, психотерапии и их сочетания, это тема для отдельного изучения. Здесь представлены основные подходы, применяемые в мировой психиатрической практике, которые в некоторой степени были адаптированы для лечения больных с юношескими депрессиями с АСШ.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) является одним из наиболее научно обоснованных психологических вмешательств и к настоящему моменту с успехом применяется в терапии депрессивных расстройств (Gautam M. et al., 2020

[262]). В изученной когорте больных КПТ помогала пациентам с АСШ справляться с симптомами путем изучения и переоценки мыслей и восприятия опыта. КПТ могла быть успешной только при способности терапевта понять воспринимаемую пациентом реальность с целью последующей «правильной» ее интерпретации и создания активной позиции больного с опорой на его эмпирический базис. Основными направлениями работы с больными с юношескими депрессиями с АСШ являлись: контроль когнитивных функций, поведения и симптомов, анализ убеждений или поведенческие эксперименты, поведенческая активация, тренинги копинг-навыков, практика, а также уменьшение уровня стресса. Активное участие больного в терапии осуществлялось путем изучения доказательств в пользу и против неадаптивного убеждения, оспаривания привычных моделей мышления. Активно использовались рассуждения и личный опыт пациента для выработки рациональных, приемлемых альтернативных объяснений и интерпретаций для преодоления проблем, также проводилось обучение самостоятельному управлению болезненными симптомами. КПТ основывалась на когнитивной модели, которая строилась с учетом начала и последующего развития болезненных симптомов. Процесс терапии был структурированным и осуществлялся с учетом общих проблем и целей пациента. Сохранялось основное условие КПТ, которая должна была быть образовательной, позволяя клиенту понять ее ход, также терапия включала «домашние» задания и была ограниченной по времени, занимая в среднем 45-60 минут 1 раз в неделю во время стационарного лечения.

Вторым методом, применяемым при психотерапии больных с АСШ, был основанный на базовых потребностях NBI (needs-based intervention) с выделением симптомов в соответствующих социальной, семейной и учебно-профессиональной сферах. Основным фокусом были уже имеющиеся симптомы, по поводу которых велась групповая работа в контексте поддерживающей психотерапии, направленной на актуальные переживания в сфере социальных или

семейных взаимоотношений, программы психообразования и поддержки семьи, информирования о применении препаратов.

Отдельно проводились психообразовательные программы с информированием пациентов об их психическом состоянии, что способствовало формированию адекватных представлений о нем и преодолению стигматизации. Психообразование включало широкий спектр тем, связанных с учетом потребностей пациента, проблем, возникших в связи с болезнью, ее лечением и самоконтролем. Основной целью психообразования было развитие комплаентности, снабжение пациентов адекватными и современными знаниями о болезни и ее течении, о теории и практике лечения, управление стрессом, эффективные навыки общения и преодоление трудностей, семейные отношения и межличностные взаимодействия, поддержание здорового образа жизни, предотвращение рецидивов и употребления психоактивных веществ.

Семейная психотерапия в настоящем исследовании применялась в основном для предотвращения рецидивов и стабилизации болезненного процесса. Использовались такие типы интервенций, как психосоциальный, психообразовательный и поведенческий. Терапия осуществлялась в первую очередь с родителями больного, начиналась сразу после поступления пациента в стационар и включала в себя тренинги развития необходимых для совладания с болезнью навыков.

Поведенческая психотерапия, также как и психообразование, была направлена в первую очередь на повышение комплаентности больного и проводилась по таким направлениям, как обучение навыкам планирования, постановки задач, системы напоминаний, поддержанию активности, социальным навыкам, управлению нежелательным поведением. Активно использовалось положительное подкрепление, позитивная обратная связь. Особое внимание также уделялось навыкам межличностного общения.

На основании полученных данных была разработана схема купирующего лечения юношеских депрессий с АСИ.

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

Рисунок 6.9 Схема купирующего лечения больных юношескими депрессиями с АСШ по выделенным типам

6.3. Стабилизирующая и противорецидивная терапия

После завершения этапа купирующей терапии и выписки пациента из стационара, проводится стабилизирующее лечение, целью которого является максимально возможная редукция остаточных симптомов, а также предотвращение рецидива. В связи с отсутствием клинических рекомендаций относительно проведения этого этапа у больных с юношескими депрессиями с АСШ, мы проанализировали общие принципы стабилизирующей терапии депрессивных состояний. По данным исследований рекомендованные сроки стабилизирующего лечения составляют от 4-6 месяцев (Prim Care Companion, 2007 [417]) до 6-12 месяцев (Sim K. et al., 2016 [457]). Эти показатели разработаны с учетом риска развития рецидивов, т.е. риска возобновления симптомов в течение ожидаемой продолжительности текущего депрессивного состояния (по некоторым данным 3-12 месяцев (Forte A. et al., 2015 [243]), который составляет

более 50% за 6 месяцев, если первоначально эффективное лечение не было продолжено (Baldessarini R. et al., 2013 [173]).

Этап противорецидивной терапии, направленной на предотвращение повторных состояний после достижения ремиссии, наступает после окончания срока стабилизирующей терапии. К сожалению, несмотря на необходимость проведения этого этапа, клинических рекомендаций, определяющих сроки противорецидивной терапии после перенесенного первого депрессивного состояния мы не нашли. О важности противорецидивного лечения свидетельствуют данные о том, что частота развития повторных состояний достигает 85% в течение десятилетия после первой депрессии (Baldessarini R. et al., 2013 [173]), при этом медианное время до повторной депрессии составляет 40 месяцев (Rosenthal J. et al., 2013 [429]).

В настоящем исследовании фактические средние сроки продолженного лечения у больных с юношескими депрессиями с АСШ составили $7,4 \pm 9,6$ месяцев. Были выявлены незначительные различия, не достигающие статистической достоверности, по выделенным типам. Так, наибольший срок проведения стабилизирующей терапии был установлен у больных с 1-м типом с АПС ($8,2 \pm 10,7$ мес.), наименьшие значения продемонстрировали больные со 2-м типом с АНС ($5,7 \pm 6,8$ мес.), пациенты с 3-м типом с АСД занимали промежуточное положение ($7,2 \pm 9,6$ мес.). Такая продолжительность лечения была недостаточной для осуществления полноценной стабилизирующей терапии, учитывая сроки становления ремиссии после перенесенного депрессивного состояния с АСШ (см. Главу 3).

Следует отметить, что в группе сравнения 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 редукции остаточных симптомов после выписки из стационара (см. Главу 3). Таким образом, только в группе сравнения был полностью завершен этап стабилизирующей терапии, в соответствие с имеющимися клиническими рекомендациями.

Данные о преждевременном прекращении лечения в настоящем исследовании соответствуют результатам ранее проведенных исследований, показавших, что более 40% пациентов, получавших лечение в связи с первым депрессивным эпизодом, прекратили терапию в течение 30 дней (Oluboka O. et al., 2018 [404]). Это определило необходимость оценки комплаентности больных с юношескими депрессиями с АСШ, которая проводилась с применением Шкалы медикаментозного комплаенса (Лутова Н.Б., 2007 [81]). Анализ проводился по следующим факторам: (1) отношение к медикации, которое включало степень заинтересованности больного в приеме терапии, наличие опасений, связанных с побочными явлениями, удовлетворенность клиническим эффектом; (2) факторы, связанные с пациентом, к которым относилось осознание болезни, степень выраженности психопатологических расстройств и когнитивных нарушений, уровень глобального функционирования; (3) факторы, связанные с близким окружением в виде уровня социальной поддержки, в том числе и в финансовых вопросах приобретения лекарственных средств; (4) факторы, связанные с лечащим врачом, представленные качеством терапевтического альянса и адекватностью врачебного наблюдения по миновании острой фазы болезни.

При анализе комплаентности больных был выявлен достоверно более низкий его уровень в группе пациентов с юношескими депрессиями с АСШ по сравнению с группой сравнения ($p=0,000$) (см. Таблицу 6.7). Сравнение данные по выделенным типам продемонстрировало низкую приверженность терапии больных с 3-м типом и 2-м типом, особенно с АНС эмоционального спектра. Среди выделенных подтипов больных с АПС уровень комплаентности был сопоставим.

Далее были проанализированы факторы медикаментозного комплаенса с выделением основных причин преждевременного прекращения лечения (см. Таблицу 6.7). В целом, больные с юношескими депрессиями с АСШ отказывались от продолжения лечения в связи с негативным отношением к приему лекарственных средств, а также развитием побочных явлений, в первую очередь, увеличением массы тела, нарушением потенции, сонливостью, также нередко

развивались нежелательные явления со стороны кожи (*acne vulgaris*, дерматит) и желудочно-кишечного тракта (изжога). Пациенты жаловались на трудности концентрации внимания, что, однако, с большей степенью вероятности, было связано с остаточной психопатологической симптоматикой, чем с побочными явлениями терапии.

Второй ведущей причиной прерывания лечения была недостаточная критика к своему состоянию, пациенты, отмечая значительное улучшение клинических симптомов, полагали, что перенесенная депрессия единична, и не ожидали ее возобновления. Убежденные в полном восстановлении здоровья, больные считали прием терапии необоснованным и самостоятельно прекращали его. Факторы, связанные с близким окружением, представленные недостаточным пониманием семьи особенностей психического состояния больного и финансовым бременем, не занимали ведущее положение среди причин нарушения комплаентности. Также и отсутствие полноценного терапевтического альянса не выходило на первый план при опросе больных. Однако можно предположить, что недоверие врачу на этапе стационарного лечения не позволяло больному должным образом соблюдать рекомендации, данные ему при выписке. Таким образом, факторы, связанные с лечащим врачом, если и не являлись основной причиной низкой комплаентности, то, несомненно, опосредованно влияли на степень приверженности терапии.

При сравнении факторов, влияющих на комплаентность больных с выделенными типами и подтипами АСШ в структуре юношеских депрессий, было выявлено, что в наибольшей степени недовольство проводимой терапией и негативное отношение к приему препаратов было свойственно больным 1б подтипа с КИПС, а также со 2а подтипом с АНС эмоционального спектра. Недостаточная критика к своему состоянию среди основных причин отказа от терапии выявлялась у больных 1а подтипом с АНС и, со 2б подтипом с АНС мотивационного спектра. Недостаточная поддержка близкого окружения приводила к преждевременному прекращению лечения у трети больных с 3-м типом с АСД (см. Таблицу 6.7).

В группе сравнения более половины пациентов, отказавшихся от приема терапии, продемонстрировали неполную критику к перенесенному состоянию, что соответствует данным ранее проведенных исследований (Oluboka O. et al., 2018 [404]).

Таблица 6.7 Медикаментозный комплаенс больных юношескими депрессиями с АСШ и группы сравнения

Показатели медикаментозного комплаенса	1-й тип			2-й тип			3-й тип (n=9)	Всего (n=124)	Группа сравнения (n=27)
	1а подтип (n=60)	1б подтип (n=21)	Итого (n=81)	2а подтип (n=24)	2б подтип (n=10)	Итого (n=34)			
Всего комплаентных больных	15,0% (n=9)	14,3% (n=3)	14,8% (n=12)	4,2% (n=1)	20,0% (n=2)	8,8% (n=3)	0,0% (n=0)	12,1% (n=15)	29,6% (n=8)
Фактор отношения к медикации	35,0% (n=21)	57,1% (n=12)	40,7% (n=33)	50,0% (n=12)	20,0% (n=2)	41,2% (n=14)	33,3% (n=3)	40,3% (n=50)	7,4% (n=2)
Факторы, связанные с пациентом	45,0% (n=27)	19,1% (n=4)	38,3% (n=31)	33,3% (n=8)	50,0% (n=5)	38,2% (n=13)	22,2% (n=2)	37,1% (n=46)	51,9% (n=14)
Факторы, связанные с близким окружением	3,3% (n=2)	9,5% (n=2)	4,9% (n=4)	12,5% (n=3)	10,0% (n=1)	11,8% (n=4)	33,4% (n=3)	8,9% (n=11)	7,4% (n=2)
Факторы, связанные с лечащим врачом	1,7% (n=1)	0,0% (n=0)	1,3% (n=1)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	11,1% (n=1)	1,6% (n=2)	3,7% (n=1)

Полученные результаты исследования показывают важность не только адекватной купирующей терапии юношеских депрессий с АСШ, но также и полноценного проведения этапа стабилизирующей терапии с сочетанием назначения лекарственных препаратов и применения психотерапевтических методик, направленных на повышение степени комплаентности больного.

Заключение

Актуальность изучения юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофрении определяется, в первую очередь, их неоднозначной нозологической принадлежностью и высокой сопряженностью с инициальным этапом шизофрении, который часто приходится на юношеский возраст (Ротштейн В.Г. с соавт., 2014 [113]; Алфимов П.В. с соавт., 2019 [4]; Girolamo G. et al., 2019 [154]; Häfner H. et al., 2019 [283]), представлен неспецифическими аффективными расстройствами (Андриенко Е.В. с соавт., 2014 [6]; Смулевич А.Б. с соавт., 2015 [130]; Каледа В.Г. с соавт., 2017 [41]; George M. et al, 2017 [263]), а также отдельными, аттенуированными (ослабленными) характерными для шизофрении позитивными, негативными и когнитивными симптомами (Коцюбинский А.П. с соавт., 2015 [62]; Скугаревская М.М. с соавт., 2015 [125]; Смулевич А.Б., с соавт., 2016 [134], 2017 [136], 2020 [131]; Румянцев А.О. с соавт., 2018 [116]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [97]; Nelson B. et al., 2018 [394]; Montemagni C. et al., 2020 [387]; Bitter I., 2020 [181]). Возможность ранней дифференциации инициальных этапов шизофрении, с одной стороны, сформирует настороженность в отношении начала эндогенного процесса и будет способствовать принятию адекватных терапевтических мероприятий, а, с другой стороны, позволит повлиять на отдаленные исходы заболевания, снизив риск манифестации приступообразных форм и улучшив качество ремиссии (Sommer I. et al., 2016 [461]; Kurachi M. et al., 2018 [337]; Colizzi M. et al., 2020 [211]).

Однако по современным данным, аттенуированные симптомы шизофрении, особенно аттенуированные позитивные симптомы, выявляются не только на инициальных этапах приступных форм шизофрении, но и в рамках других заболеваний, в частности при аффективных и тревожных расстройствах (van Os J. et al., 2016 [495]), а также в неклинических популяциях психически здоровых лиц (Ellman L. et al., 2020 [232]) с распространенностью до 13,7% – 17,9% (Ellman L. et al., 2013 [233]; Anglin D. et al., 2014 [166]), что определяет необходимость проспективного анализа их динамики, а также анализа взаимодействия с другими симптомами, характерными для шизофрении: негативными и когнитивными.

Настоящее исследование проведено с целью решения вопроса ранней диагностической дифференциации аттенуированных симптомов шизофрении, развивающихся в структуре первых депрессивных состояний юношеского возраста, определения их патогенеза и патокинеза, а также разработки комплексных клинико-биологических критериев, определяющих дальнейшее течение и исход заболевания.

В результате работы выделены типологические варианты аттенуированных симптомов шизофрении (АСШ) в структуре юношеских депрессий, установлены их клинические и психометрические отличия от юношеских депрессий без АСШ (группы сравнения) с сопоставимой степенью выраженности депрессивных расстройств, что определило самостоятельное значение АСШ в патогенезе и патокинезе юношеских депрессий. Проанализированы условия, предрасполагающие к формированию депрессивных состояний с АСШ с анализом раннего развития, преморбидных черт личности, особенностей протекания возрастных кризов, оценкой уровня функционирования на всех возрастных этапах. Прослежено дальнейшее течение юношеских депрессий с верификацией их нозологической принадлежности, а также установлены биологические аномалии, свойственные больным юношескими депрессиями с АСШ, и проанализирована их природа. Предложены варианты лечения юношеских депрессий с АСШ с учетом их типологической принадлежности. Полученные результаты вносят существенный вклад в вопросы ранней диагностики шизофрении, способствуют разработке мер профилактики и ранней интервенции, позволяют выделить группу риска, требующую более тщательного динамического наблюдения, а также содействуют пониманию патогенетических особенностей развития шизофренического процесса на ранних этапах, что способствует дальнейшему развитию доказательного подхода в психиатрии.

Всего в рамках настоящей работы обследовано 219 пациентов мужского пола, юношеского возраста (16-25 лет), впервые госпитализированных в клинику ФГБНУ НЦПЗ с 2011 по 2020 гг. по поводу депрессивного состояния с аттенуированными симптомами шизофрении (основная группа). Для верификации

клинических, клинико-катамнестических данных и результатов биологических исследований было отобрано 52 больных юношескими депрессиями без АСШ (группа сравнения).

Основным критерием включения в группу больных с юношескими депрессиями с АСШ было наличие в структуре депрессивного состояния ослабленных феноменов шизофрении, включающих отдельные позитивные психотические, негативные и когнитивные симптомы, представленные дезорганизацией речи и поведения, со степенью выраженности, с одной стороны, достаточной для проведения клинического распознавания, а с другой стороны, не удовлетворяющей критериям полноценных, развернутых симптомов, и не позволяющей верифицировать текущий шизофренический процесс в рамках нозологических рубрик F20-F29.

АСШ не становились предметом жалоб пациентов, напротив, их необходимо было активно выявлять при расспросе. В связи с обращением за медицинской помощью по поводу депрессивной симптоматики и ее доминирования в клинической картине текущего психического состояния при поступлении всем обследованным больным устанавливался диагноз «Депрессивный эпизод», соответствующий формализованным критериям рубрики F32, за исключением F32.33 и F32.34, включающим наличие развернутых психотических симптомов, относящихся в настоящем исследовании к критериям исключения.

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 катамнестически (средний возраст на момент катамнеза $27,1 \pm 1,4$ лет). Дополнительно для проведения дифференцированного анализа течения юношеских депрессий катамнестически изучено 27 больных (51,9%) из группы сравнения с юношескими депрессиями без АСШ (средний возраст на момент катамнеза $28,4 \pm 2,8$ лет). Длительность катамнеза 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), данные были получены проспективно, при динамическом наблюдении за психическим состоянием больных после выписки из стационара, и ретроспективно, на основании субъективных сведений больных, объективных данных их родственников и мед. документации.

Для изучения патогенетических особенностей юношеских депрессий с АСШ, биологической природы клинических феноменов шизофрении, формировались выборки из больных с юношескими депрессиями с АСШ с последующим сравнительным анализом результатов с группой здоровых добровольцев. Проводились молекулярно-генетическое, иммунологическое, нейровизуализационное, нейрофизиологическое, нейропсихологическое и патопсихологическое исследования с последующим обсуждением полученных данных в свете общемировых результатов, характеризующих группу клинического риска развития шизофрении, и возможностью их сопоставления.

При клиническом исследовании больных юношескими депрессиями с АСШ были установлены общие характеристики аттенуированных симптомов шизофрении, 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.

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.

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, в последствии 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), 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 [360]).

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 «юношеской астенической несостоятельности» (Владимирова Т.В., 1986 [21]; Олейчик И.В., 2011 [101]) с ослаблением инициативы в процессе обучения, снижением уровня активности, обеднением интересов, побуждений в сфере учебы, а также антиципаторной ангедонией 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 (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.

В то же время, при проведении сравнительного анализа между больными с депрессиями с АСШ и без АСШ, наряду с одинаковой степенью выраженности депрессивных симптомов, оцененных по шкале HDRS ($p=0,227$), были установлены достоверные психометрические различия по степени выраженности не только аттенуированных позитивных симптомов ($p<0,001$) и аттенуированных симптомов дезорганизации ($p<0,001$) (по соответствующим подшкалам шкалы SOPS), но и аттенуированных негативных симптомов ($p<0,001$) (по подшкале негативных симптомов шкалы SOPS и шкалы SANS) в структуре депрессивного состояния, что подтверждает валидность представленной типологической дифференциации. Также установлены достоверные различия по общей длительности депрессии со значительно большей ее продолжительностью у больных с юношескими депрессиями с АСШ ($p<0,001$), что свидетельствует о влиянии аттенуированных симптомов шизофрении на течение аффективных расстройств.

При попарном сравнении психометрических показателей больных с выделенными типами АСШ были получены закономерные достоверные отличия по степени выраженности аттенуированных позитивных симптомов, при этом представленность негативных симптомов и симптомов дезорганизации при их оценке по соответствующим субшкалам SOPS и шкале SANS между типами не различалась. Это могло быть связано с психометрическим выявлением уже при поступлении больного в стационар развивающегося впоследствии феномена «амплификации», проявляющегося в усилении выраженности имеющихся, клинически не дифференцируемых на ранних этапах аттенуированных негативных симптомов и аттенуированных симптомов дезорганизации, что, в целом, подчеркивает патогенетическое единство всех АСШ и последовательность возникновения по мере течения шизофренического процесса.

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. Таким образом, можно предположить, что почва для последующего развития эндогенного процесса формировалась уже с детского возраста, что, в целом, согласуется с данными исследований о первых аномалиях,

выявляемых у больных из группы риска по развитию шизофрении в детстве и постепенно нарастающих по мере течения эндогенного процесса (Кравченко Н.Е., 2009 [67]; Горюнова А.В. с соавт., 2015 [25], 2019 [24]; Мазаева Н.А., 2017 [83], 2020 [84]; Agnew-Blais J. et al., 2013 [156], 2015 [155]; MacCabe J. et al., 2013 [352]; Meier M. et al., 2014 [375]; Sanchez-Torres A. et al., 2018 [435]).

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 [18]; Patel K. et al., 2014 [409]; Woodberry K. et al., 2016 [508]), могут определять лишь общий риск развития психических заболеваний и не являться специфическими для формирования шизофренического процесса.

При анализе протекания возрастных кризов при попарном сравнении юношеских депрессий с выделенными типами АСШ достоверных различий установлено не было. 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 лишь 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 ($U=1416,5$, $p=0,004$). При этом достоверных различий по параметрам функционирования в детском возрасте (до 11 лет) выявлено не было ($U=1747,0$, $p=0,123$).

Попарное сравнение уровня преморбидного функционирования у больных юношескими депрессиями с выделенными типами АСШ не выявило достоверных различий. Однако 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 ($\chi^2=11,94$; $p=0,001$). Различий при попарном сравнении больных по выделенным типам АСШ выявлено не было, кроме относительно более частой встречаемости неустойчивых черт у пациентов с 2а подтипом АНС с эмоциональными нарушениями.

Для изучения последующего течения юношеских депрессий с АСШ была сформирована катамнестическая группа ($n=127$) с длительностью катамнеза не менее 5 лет (средний срок – $7,1\pm 1,6$ лет). Исследование продемонстрировало, что сосуществование аффективных и аттенуированных шизофренических симптомов отличается 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 эксацербациями в повторных депрессивных состояниях, но в значительно меньшей степени выраженности, и последующей полной нивелировкой по минованию юношеского возраста. 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 отмечалась 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 в формировании вышеописанных трех выделенных типов АСШ и в целом, 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 [228]), 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 [441]).

А.Б.Смулевич, подытоживая результаты многолетних исследований негативных симптомов (Smulevich A. et al., 2020 [458]), рассматривает их как «протопсихопатологические единицы», которые не существуют отдельно, а только в связке и во взаимодействии с позитивными психотическими, патохарактерологическими или другими психопатологическими симптомами, и могут быть охарактеризованы как «смешанные», формируя т.н. «общие симптомы» и определяя дальнейшую траекторию развития заболевания. С другой стороны, установлено, что аттенуированные позитивные симптомы в случае их хронической персистенции сами могут спровоцировать формирование вторичных негативных симптомов (Kirschner M. et al., 2017 [326]). Сообщается также и о том, что выявление на ранних этапах симптомов дезорганизации коррелирует с большей прогрессивностью эндогенного процесса и определяет худший исход (Mohr C. et al., 2015 [386]). Таким образом, полученные данные подтверждают, что позитивные, негативные симптомы и симптомы дезорганизации должны рассматриваться в едином комплексе, т.к. они образуют ядро шизофренического процесса.

Отдельно изучен вопрос манифестации у больных юношескими депрессиями с АСШ приступообразных форм шизофрении, которая была

установлена в 17,8% наблюдений, причем в большинстве случаев (81,8%) психотический приступ развивался остро, в среднем на 3 году 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. Наибольшая частота развития психотического приступа 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 [250] 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 катамнестического 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 [255]).

Хотя в настоящее время вопрос ранней интервенции на инициальных этапах шизофрении остается спорным в связи с отсутствием достоверных клинических данных об эффективности тех или иных терапевтических мероприятий (Taylor M. et al., 2015 [474]; Davies C. et al., 2018 [220]), в целом, сообщается о снижении риска манифестации психотического приступа в группе риска при проведении лечения на 37% в течение последующих 2-4 лет (van der Gaag M. et al., 2013 [492]). Таким образом, полученные данные о более низкой частоте манифестации, подтверждают предположения о возможности влияния на течение эндогенного процесса со снижением риска развития психотического приступа у таких больных.

В целом, сравнение уровней исхода на 5-летний катамнез у больных с юношескими депрессиями с АСШ с данными исследований пациентов из группы клинического риска по развитию шизофрении дало неоднозначные результаты. Во-первых, мы не обнаружили работ, в котором исследовался бы такой продолжительный катамнез, в основном фокус внимания исследователей

сосредоточен на первых 12 месяцах наблюдения. Во-вторых, оценивается наступление симптоматической ремиссии, т.е. отмечается лишь факт редукции или персистенции симптомов, что касается функциональной ремиссии, то она описывается общими данными о «сниженном уровне функционирования». Тем не менее, полученные результаты об исходах на катamnестический период от 5 лет у больных юношеским депрессиями с АСШ, в целом, соответствуют данным других исследований, по которым у больных из группы клинического риска по развитию психоза на период наблюдения в 12 месяцев в 43% случаев были установлены благоприятные исходы, включая формирование ремиссии высокого качества (в 35,7% наблюдений), а в 57% случаев исходы расценивались как неблагоприятные с рецидивированием АПС, в том числе с персистенцией АПС (у 17,3% больных) и снижением качества жизни (Polarì A. et al., 2018 [414]), что соответствует уровню исходов у больных юношескими депрессиями с 1-м типом с АПС, у которых «благоприятные» исходы с относительно высоким уровнем ремиссии фиксировались в 38,3% случаев, а «неблагоприятные» - в 59,2% наблюдений.

Что касается больных со 2-м типом с АНС, то по данным работ, исследователи приходят к общему выводу, что наличие первичных негативных симптомов на инициальных этапах шизофрении является предикторами манифестации психотического приступа низкого функционального исхода (Siegrist K. et al., 2015 [455]; Yung A. et al., 2019 [515]). Доминирование негативных симптомов эмоционального спектра ассоциировано с ухудшением уровня социального функционирования, а симптомов мотивационного спектра – с нарушением ролевого функционирования (Galderisi S. et al., 2018 [257]). В проведенном исследовании можно говорить лишь об относительно большей частоте встречаемости «неблагоприятных» исходов у таких больных (67,7% случаев по сравнению с 59,2% у больных с 1-м типом и 55,6% - с 3-м типом АСШ). При этом частота манифестации приступных форм шизофрении у больных со 2-м типом оказалась ниже по сравнению с пациентами с другими типами (8,8% наблюдений).

В современных научных исследованиях практически нет результатов корреляции собственно клинических симптомов дезорганизации с дальнейшим течением и исходом заболевания, основное внимание уделяется нейропсихологическим характеристикам когнитивного процесса и данным о том, что аномалии мышления встречаются на инициальных этапах шизофрении и являются нейробиологическим маркером манифестации психотического приступа (Bora E. et al., 2014 [186]; Anda L. et al., 2019 [161]). В настоящем исследовании у больных юношескими депрессиями с 3-м типом установлена сопоставимая с 1-м типом частота манифестации приступных форм шизофрении (22,2%), а также формирование в половине случаев (55,6%) ремиссий низкого качества, оцененных по шкале PSP.

Нозологическая квалификация юношеских депрессий с АСШ на момент катамнеза 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%) подходили 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 малопрогрессирующих (48,3%), чем приступных (18,4%) форм шизофрении. Также 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. Также 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 [246]; Goff D. et al., 2018 [270]). 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 оказали достоверного влияния на исход ($p>0,05$).

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 различия по аллелям генов С-реактивного белка (CRP, полиморфизм G -308A), интерлейкина-10 (IL-10, полиморфизм C-592A), интерлейкина 6 (IL-6, полиморфизм C-174G) и интерлейкина 1 β (IL-1 β , полиморфизм C-511T) 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.

Исследование 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 удержать 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 интелейкина-1 у больных депрессиями с АСШ был значительно повышен ($6615,1 \pm 711,3$) по сравнению со здоровыми ($4242,9 \pm 748,5$). Полученные результаты подтверждали наличие периферического воспаления, предшествующего формированию клинических симптомов заболевания (Hodes G. et al., 2015 [297]; Cañas-González B. et al., 2020 [195]), которое у обследованных больных обладало способностью к компенсации.

В свете современных представлений о предикторном значении повышения количества провоспалительных моноцитов и высоких уровней активности лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеинового ингибитора в отношении активации микроглии головного мозга и возможности его применения как периферического маркера оценки тяжести состояния (Клюшник Т.П. с соавт., 2008 [51], 2016 [50]; Каледа В.Г. с соавт., 2009 [38], Mazza M. et al., 2020] полученные различия позволили предположить разные механизмы патогенеза юношеских депрессий с АСШ.

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 (Парамонова Н.С. с соавт., 2017 [105]; Симонов А.Н. с соавт., 2020 [122]), продемонстрировал значительную вариабельность показателей в группе больных юношескими депрессиями с АСШ, что позволило выделить три иммунологических кластера, первый из которых был ассоциирован с патологическим процессом легкой и средней степени тяжести и относительно благоприятным течением заболевания (Клюшник Т.П. с соавт., 2018 [53]), 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 [51], 2012 [54]). 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.

Нейровизуализационное 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 в уровнем манифестации психотических форм (Roalf D. et al., 2019 [427]; Yao B. et al., 2020 [514]). 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.

Сопутствующие функциональные аномалии у обследованных больных, связанные со снижением относительной концентрации гамма-аминомасляной кислоты и уровня ГАМК/Глутамат+Глутамин в области передней поясной извилины слева, аналогичны таковым в группе психотического риска и служат предиктором низкого функционального исхода (Wenneberg C. et al., 2020 [505]).

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 [76]; Hsieh M. et al., 2019 [300]), волны P300, представляющей собой физиологический маркер когнитивных процессов (Graber K, 2019 [276]), а также нарушения тонкой моторики глаз, являющимися постоянными и считающимися практически единственными специфическими неврологическими признаками эндогенного процесса (Скугаревская Т.О., 2019 [127]; Gracitelli C. et al., 2015 [277]).

Нейропсихологические аномалии, выявляемые в большом количестве исследований на этапах течения эндогенного процесса, предшествующих появлению первых клинических симптомов шизофрении (Bora E. et al., 2014 [186]) и обладающих предикторной значимостью для последующего развития психотического приступа (Haining K. et al., 2020 [284]), у больных юношескими депрессиями с АСШ 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 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 (Каледа В.Г. с соавт., 2007 [37], 2013 [40]) 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, снижения уровня обобщения и тенденции к снижению когнитивной регуляции, что было свойственно больным с первым приступом. Это определило «промежуточное» положение юношеских депрессий с АСШ на патопсихологическом континууме нарушений от аффективного до шизофренического полюса.

Следует отметить, что при изучении социальной ангедонии больных юношескими депрессиями с АСШ полученные результаты приближались к средним показателям, выявляемым при исследовании больных с заболеваниями шизофренического спектра (шизофренией и шизоаффективным психозом) (Рычкова О.В. с соавт., 2016 [119]). Также для обследованных больных была характерна большая выраженность «негативного полюса», включающего такие параметры опросника SPQ-74, как отсутствие близких друзей, уплощенный аффект, чем «позитивного полюса», отражающего имеющиеся искажения восприятия и ощущений, странности речь. Полученные результаты патопсихологического обследования соотносятся с клиническими данными о высоком сродстве аттенуированных позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации, что определяет природу феномена амплификации.

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 [508]), что позволяет отнести изученных больных к группе клинического риска развития шизофрении.

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 образом исходя из психопатологических особенностей как ведущего депрессивного аффекта, так и наличием 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 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 нейролептиком 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 и со стимуляцией когнитивного функционирования (Woodward N. et al., 2005 [510]; Urban S. et al., 2012 [491]; Goozee R. et al., 2016 [273]; MacKenzie N. et al., 2018 [353]). При этом средние суточные дозы антипсихотиков у этих больных были наименьшими по сравнению с пациентами с другими выделенными типами АСШ.

Необходимость назначения антипсихотиков у больных из группы сравнения определялась необходимостью быстрого достижения клинического эффекта в связи с высокой частотой включения в структуру депрессивного состояния неврозоподобных и психопатоподобных симптомов, высоким суицидальным риском и самоповреждающим поведением. Препаратом выбора был кветиапин за счет своего антидепрессивного действия, а также за счет высокой эффективности в отношении редукции раздражительности, эксплозивности и суицидального риска (Nishiyama A. et al., 2013 [400]). Средние суточные дозы в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент были достоверно ниже, чем у больных депрессиями с АСШ ($p < 0,001$).

Наряду с психофармакотерапией применялись и психотерапевтические мероприятия, рекомендованные в мировой психиатрической практике (NICE, EРА), 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.

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 [173]; Rosenthal J. et al., 2013 [429]; Sim K. et al., 2016 [457]). 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 разъяснение больным и их родственникам основ патогенеза юношеских депрессий с АСШ с формированием представления о группе риска развития шизофрении и о 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 [347]; Rutigliano G. et al., 2016 [432]; Polari A. et al., 2018 [414]). 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.

Выводы

1. Атенуированные 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 с включениями АПС-В. Обратное развитие характеризуется постепенной редукцией АПС-В 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; 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, 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 развитием апато-динамической депрессии с отдельными негативными симптомами, представленными недостатком энергии, влечений и заинтересованности в деятельности, а также недостаточной настойчивостью в учебе и труде, напоминающую «юношескую астеническую несостоятельность», 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, представленным аттенуированными симптомами дезорганизации мышления и поведения, начинается 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, отличающиеся кратковременностью, abortивностью и полным сохранением критики. Психопатологическая структура депрессии определяется как дисфорическая и тревожно-апатическая, 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. Прогрессирующий 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; последующее усложнение 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 ряда генов 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 теменной части правого верхнего продольного пучка и 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 аномалиями показателей избирательности и когнитивных процессов со снижением уровня мотивации, регуляции, инициативы и темпа деятельности, а также показателей межличностного общения и социальной перцепции, что в основной группе представлено в большей степени по сравнению с больными юношескими депрессиями без АСШ, но не достигают выраженных нарушений, 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 фармакологических средств с антинегативным действием к проводимой антидепрессивной терапии.

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 применяться 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 используемых сокращений

EPA – The European Psychiatric Association
HDRS – Hamilton Depression Rating Scale
NICE – The National Institute for Health and Care Excellence
PAS – Premorbid Adjustment Scale
PSP – Personal and Social Performance scale
SANS – Scale for Assessment of Negative Symptoms
SOPS – Scale of Prodromal Symptoms
АИОЗС - антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина
АНС – аттенуированные негативные симптомы
АПС – аттенуированные позитивные симптомы
АПС-В – аттенуированные по выраженности позитивные симптомы
АСД – аттенуированные симптомы дезорганизации
АСШ – аттенуированные симптомы шизофрении
БС – базисные симптомы
ВП – вызванные потенциалы
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КВР-П – клинический высокий риск психоза
КИПС – кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы
КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
КПТ-В – когнитивно-поведенческая терапия по протоколу ван дер Гаага
КПТ-Ф – когнитивно-поведенческая терапия по протоколу Френча и Моррисона
ЛИИ – лейкоцитарно-ингибиторный индекс
МРТ – магнитно-резонансная томография
НССА - норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант
ОППР – острые и преходящие психотические расстройства
СИОЗНиД - селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина
СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СИОЗСиН - селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
ТТГ – тиреотропный гормон
ТЦА – трициклические антидепрессанты
УВР – ультравысокий риск
ФИ – фагоцитарный индекс
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ФНО – фактор некроза опухолей
ФЧ – фагоцитарное число
ФЭ – флуоксетинный эквивалент
ХЭ – хлорпромазиновый эквивалент
ЦОГ – циклооксигеназа
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭЭГ – электроэнцефалограмма

Список литературы

1. Аведисова, А. С. Особенности возрастного патоморфоза непсихотических депрессивных расстройств / А. С. Аведисова, К. В. Захарова, Н. В. Миронова, Ю. А. Аносов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — № 11-2. — С. 7–13.
2. Александровский, Ю. А. Состояние психической дезадаптации и их компенсация: (Пограничные нервно-псих. расстройства) / Ю. А. Александровский. - АН СССР, Ин-т психологии. - Москва: Наука, 1976. - 272 с.
3. Алешкина, Г. А. Острые кратковременные психотические расстройства шизофренического спектра (обзор литературы) / Г. А. Алешкина, Л. М. Барденштейн, М. Е. Пугачева, А. С. Кононец // Психическое здоровье. — 2019. — № 11. — С. 51–64.
4. Алфимов, П. В. Шизофрения. Клинические рекомендации. Электронное издание. Проект / П. В. Алфимов, А. Н. Еричев, Н. Б. Лутова [и др.] / Российское общество психиатров. — М., 2019.
5. Алфимова, М. В. Метилирование ДНК в локусе MIR137HG, ассоциированном с шизофренией и интеллектом, может быть связано с заболеванием и когнитивными функциями / М. В. Алфимова, Н. В. Кондратьев, А. К. Голов, В. Е. Голимбет // Генетика. — 2019. — Т. 55. — № 2. — С. 207–213.
6. Андриенко, Е. В. Некоторые виды доманифестных расстройств при приступообразно-прогредиентной шизофрении / Е. В. Андриенко, Т. П. Платонова, А. С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 114. — № 12. — С. 31–35.
7. Ассанович, М. В. Клинические шкалы оценки негативного синдрома при шизофрении // М. В. Ассанович / Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2017. — № 1. — С. 27–31.
8. Барденштейн, Л. М. Депрессивные и маниакальные расстройства в структуре первого психотического эпизода в подростковом и юношеском возрасте / Л. М. Барденштейн, Г. А. Алешкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 1–2. — С. 3–6.
9. Барденштейн, Л. М., Алёшкина, Г. А. Проблема острых преходящих психотических расстройств в подростковом и юношеском возрасте / Л. М. Барденштейн, Г. А. Алёшкина // Доктор.Ру. — 2014. - № 6-2 (94). - С. 32-35.
10. Бархатова, А. Н. Прогностическое значение психопатологической структуры ремиссии на начальном этапе шизофрении / А. Н. Бархатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2019. — № 3. — С. 5–11.
11. Бархатова, А. Н. Роль дефицитарного симптомокомплекса в психопатологической картине ремиссии на начальном этапе шизофрении / А. Н. Бархатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 11-2. — С. 43–48.
12. Башина, В. М. Ранняя детская шизофрения: (Статика и динамика) / В. М. Башина. - 2-е изд., доп. и перераб. - М.: Медицина, 1989. - 253 с.
13. Бебуришвили, А. А. Юношеские депрессии со сверхценными симптомокомплексами в рамках динамики расстройства личности (клинико-психопатологические и клинико-катамнестическое изучение): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Бебуришвили Анастасия Андреевна. — М., 2009. — 24 с.
14. Белый, Б. И. Психические нарушения при опухолях лобных долей мозга / Б. И. Белый. — М., 1987. — 142 с.
15. Бильжо, А. Г. Благоприятные исходы на уровне фактического выздоровления при юношеской малопроедентной шизофрении.: диссертация ... канд.мед.наук: 14.00.18 / Бильжо Андрей Георгиевич. Москва, 1983. – 230 с.

16. Блонский, П. П. Психология и педагогика. Избранные труды / П. П. Блонский. — М.: Юрайт, 2016. — 164 с.
17. Богдан, А. Н. Шизоаффективное расстройство: исторический аспект / А. Н. Богдан, Е. М. Мутных, Л. А. Краснослободцева, Ю. В. Сейку // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2016. — Т. 18. — № 2. — С. 37–40.
18. Вандыш-Бубко, В. В. Катамнез психических расстройств подросткового возраста (по данным судебно-психиатрического освидетельствования) / В. В. Вандыш-Бубко, П. А. Пивоварова // Российский психиатрический журнал. — 2014. — № 3. — С. 41–46.
19. Васильева, Е. Ф. Клеточные факторы естественного иммунитета у больных с непсихотическими психическими расстройствами, отражающими высокий риск развития шизофрении / Е. Ф. Васильева, С. Г. Кушнер, М. И. Фактор [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116. — № 10. — С. 60–65.
20. Васильева, Е. Ф. Оценка уровня субпопуляции моноцитов CD14+/CD16+ у больных юношескими депрессиями / Е. Ф. Васильева, Т. П. Секирина, З. В. Сарманова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21. — № 2. — С. 257–268.
21. Владимирова, Т. В. Юношеские депрессии. Диагностика, топология и вопросы прогноза: дис. ... канд. мед. наук: шифр спец. 14.00.18 / Владимирова Татьяна Владимировна. — М., 1986. — 284 с.
22. Гиляровский, В. А. // Невропатол., психиатр. и психогиг. — 1936. — Т. 5. — № 10. — С. 1595–1622.
23. Голимбет, В. Е. Полиморфизмы генов интерлейкина-1 (IL-1B) и антагониста рецептора интерлейкина (IL-1RN) при шизофрении / Голимбет В. Е., Коровайцева Г. И., Лежейко Т. В. [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — №12(112). — С. 63-68.
24. Горюнова, А. В. Значение выраженности неврологических симптомов при дифференциальной диагностике шизофрении и шизотипических расстройств в детском возрасте / А. В. Горюнова, Л. Ю. Данилова, А. В. Горюнов // Психиатрия. — 2019. — Т. 17. — № 1 (81). — С. 49–55.
25. Горюнова, А. В. Особенности неврологического статуса у детей с шизофренией и шизотипическим расстройством/ А. В. Горюнова, Л. Ю. Данилова, А. В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 5-2. — С. 14–20.
26. Грязнова, Е. В. Возрастной кризис: к вопросу об определении / Е. В. Грязнова, Т. В. Мухина, А. М. Левашова // Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования. — 2019. — № 4 (38). — С. 24–29.
27. Демчева, Н. К. Формирование, клиника и динамика негативной симптоматики на инициальном этапе шизофрении / Н. К. Демчева, С. В. Кузнецов, В. И. Михайлов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2015. — № 10. — С. 13–20.
28. Дробижев, М. Ю. Депрессивные состояния при вялотекущей шизофрении с преобладанием негативных расстройств.: диссертация ... канд.мед.наук: 14.00.18 / Дробижев Михаил Юрьевич. Москва, 1991. — 172 с.
29. Захарова, Н. В. Особенности иммунного профиля больных шизофренией с кататоническим синдромом / Н. В. Захарова, С. А. Зозуля, З. В. Сарманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120. — № 6-2. — С. 46–53.
30. Зейгарник, Б. В. Патопсихология / Б. В. Зейгарник. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1986. — 288 с.
31. Зозуля, С. А. Оптимизация терапии астенических расстройств в ремиссии у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией (клинико-иммунологический анализ) / С. А. Зозуля, И. В. Олейчик, А. В. Якимец, Т. П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120. — № 6. — С. 64–74.

32. Зозуля, С. А. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / С. А. Зозуля, М. А. Омельченко, З. В. Сарманова [и др.] // Психиатрия. — 2021. (в печати).
33. Зозуля, С. А. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах / С. А. Зозуля, И. Н. Отман, И. В. Олейчик [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2020. — № 3 (108). — С. 17–27.
34. Ильина, Н. А. Шизофренические реакции (аспекты типологии, предикции, клиники, терапии): диссертация ... докт. мед. наук: 14.00.18 / Ильина Наталья Алексеевна. Москва, 2006. — 230 с.
35. Ильичев, А. Б. Психопатологические аспекты ранней диагностики шизотипического расстройства: анализ деавтоматизации / А. Б. Ильичев, В. В. Поздняк, Е. Е. Вакнин [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2020. — № 3. — С. 17–20.
36. Каледа, В. Г. Клиника и течение шизоаффективного психоза юношеского возраста (клинико-катамнестическое исследование). диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Каледа Василий Глебович. Москва, 1998. — 275 с.
37. Каледа, В. Г. Патопсихологические особенности больных, перенесших манифестный приступ юношеского эндогенного психоза (клинико-психологический анализ) / В. Г. Каледа, Т. К. Мелешко, В. П. Критская, А. Н. Бархатова // Психиатрия. — 2007. — № 1 (25). — С. 27–33.
38. Каледа, В. Г. Корреляция клинических и иммунологических показателей при первом приступе юношеского эндогенного психоза / В. Г. Каледа, Т. П. Ключник, З. В. Сарманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109 (1). — С. 16–19.
39. Каледа, В. Г. Юношеский эндогенный приступообразный психоз (психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты первого приступа): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Каледа Василий Глебович — М., 2010. — 42 с.
40. Каледа, В. Г. Нейропсихологический подход к изучению когнитивного дефицита при психических расстройствах юношеского возраста / В. Г. Каледа, И. В. Плужников, И. В. Олейчик [и др.] // Психиатрия. — 2013. — № 3. — С. 16–23.
41. Каледа, В. Г. Психотический риск в юношеском возрасте / В. Г. Каледа, М. А. Омельченко, А. О. Румянцев // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 27–33.
42. Каменева, Е. Н. Начало шизофрении / Е. Н. Каменева // Начальные состояния психических заболеваний. — М., 1959. — С. 13–26.
43. Каннабих, Ю. В. История психиатрии / Ю. В. Каннабих. — Л.: Гос. мед. изд-во, 1928.
44. Караваева, Т. А. Холистическая диагностика пограничных психических расстройств / Т. А. Караваева, А. П. Коцюбинский. — СПб., 2018.
45. Карякина, М. В. Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра / М. В. Карякина, А. Б. Шмуклер // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2020. — № 1. — С. 45–51.
46. Карякина, М. В. Нарушения речи у больных шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия / М. В. Карякина, М. Ю. Сидорова, А. Б. Шмуклер. — 2017. — Т. 27. — № 4. — С. 93–100.
47. Кекелидзе, З. И. Эпидемиологические показатели психических расстройств в Российской Федерации в 2009–2018 гг. Меры по совершенствованию оказания психиатрической помощи / З. И. Кекелидзе, Н. Д. Букреева, Н. К. Демчева, Е. В. Макушкин // Психическое здоровье. — 2019. — № 10. — С. 3–10.
48. Ключник, Т. П. 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. — 2014. — № 10. — С. 97–101.

49. Ключник, Т. П. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 114. — № 2. — С. 37–41.
50. Ключник, Т. П. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунотест»): Медицинская технология / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.]. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 32 с.
51. Ключник, Т. П. Поиск предикторов эффективности антипсихотической терапии шизофрении по иммунологическим показателям сыворотки крови / Т. П. Ключник, Т. М. Сиряченко, О. С. Брусов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т. 108 (1). — С. 31–35.
52. Ключник, Т. П. Способ оценки психического состояния пациентов с эндогенными психическими расстройствами при их клиническом обследовании и способ комплексной оценки состояния иммунной системы таких пациентов / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.] — Патент на изобретение RU 2648745 С1, 28.03.2018. Заявка № 2016149375 от 15.12.2016.
53. Ключник, Т. П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах / Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, С. А. Зозуля [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2018. — № 2 (99). — С. 64–69.
54. Ключник, Т.П. Патент на изобретение RU 2425371 С1, 27.07.2011. Способ лабораторного выявления последствий перинатальных поражений центральной нервной системы и определения степени их тяжести у детей: № 2010104191/15 от 10.02.2010. / Ключник Т. П., Морозов С. Г., Отман И. Н., Сарманова З. В., Беседина М. В., Рыбаков А. С., Аникина О. М., Камплицкая О. В. Общество с ограниченной ответственностью "Биофарм-тест". – 4 с.
55. Ковязина, М. С. Новый взгляд на старую проблему: категория «Синдром» в психологии / М. С. Ковязина, Н. Т. Корсакова // Национальный психологический журнал. — 2015. — № 2 (18). — С. 66–76.
56. Колюцкая, Е. В. Кататонические проявления в структуре синдрома обсессивной замедленности у больных с шизотипическим расстройством / Е. В. Колюцкая, И. В. Горшкова // Психиатрия. — 2016. — № 3 (71). — С. 17–21.
57. Коляскина, Г. И. Особенности иммунной системы и риск развития эндогенного психоза в юношеском возрасте / Г. И. Коляскина, Т. П. Секирина, Е. Ф. Васильева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 114. — № 3. — С. 46–49.
58. Копейко, Г. И. Аффективные расстройства в подростковом и юношеском возрасте. В книге: Психиатрия. руководство для врачей/ Г. И. Копейко, И. В. Олейчик: В 2 т. / Под ред. А. С. Тиганова. — М., 2012. — С. 672–677.
59. Копейко, Г. И. Вклад пубертатных психобиологических процессов в формирование и клинические проявления юношеских депрессий / Г. И. Копейко, И. В. Олейчик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — № 3. — С. 4–17.
60. Корнетов, А. Н. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия / А. Н. Корнетов, Е. Г. Корнетова, А. В. Голенкова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 107–118.
61. Корнетов, Н. А. Психогенные депрессии / Н. А. Корнетов. — Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1993. — 239 с.
62. Коцюбинский, А. П. Аутохтонные непсихотические расстройства / А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо, Н. С. Шейнина [и др.]. — СПб., 2015.
63. Коцюбинский, А. П. Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние неадаптивные схемы. Часть 1. Уязвимость-диатез-стресс / А. П. Коцюбинский, А. Н. Еричев, В. О. Клайман,

О. Д. Шмолина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2016. — № 2. — С. 3–7.

64. Коцюбинский, А. П. Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние малоадаптивные схемы. Часть 2. Ранние малоадаптивные схемы у больных шизофренией / А. П. Коцюбинский, А. Н. Еричев, В. О. Клайман, О. Д. Шмолина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2017. — № 1. — С. 81–88.

65. Коцюбинский, А. П. Значение психосоциальных факторов в генезе и патогенезе шизофрении / А. П. Коцюбинский, Б. Р. Бутома // Социальная и клиническая психиатрия. — 1997. — № 4. — С. 112.

66. Коцюбинский, А. П. Холистический диагностический подход в психиатрии. Сообщение 1 / А. П. Коцюбинский, Н. С. Шейнина, Б. Г. Бутома [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2013. — Т. 23. — № 4. — С. 45–50.

67. Кравченко, Н. Е. Динамика расстройств аффективного круга, предшествующих первым приступам шизофрении / Н. Е. Кравченко // Современная терапия психических расстройств. — 2009. — № 1. — С. 15–18.

68. Кравченко, Н. Е. К вопросам клиники и терапии непсихотических депрессивных состояний у подростков / Н. Е. Кравченко // Современная терапия психических расстройств. — 2006. — № 2. — С. 35–39.

69. Критская, В. П. Патопсихология шизофрении / В. П. Критская, Т. К. Мелешко. — М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2015. — 389 с.

70. Кронфельд, А. Проблемы синдромологии и нозологии в современной психиатрии / А. Кронфельд. — М.: Труды Института им. Ганнушкина, 1940. — 147 с.

71. Крылова, Е. С. Клинико-психопатологические аспекты юношеских депрессий с картиной «метафизической интоксикации» / Е. С. Крылова // Психиатрия. — 2003. — № 6 (6). — С. 29–35.

72. Кудряшова, В. Ю. Копинг-стратегии и саморегуляция поведения у больных шизофренией и аффективными расстройствами / В. Ю. Кудряшова, Д. М. Сарайкин, М. В. Иванов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2017. — № 2. — С. 33–39.

73. Курашов, А. С. Психопатоподобные состояния при основных психических заболеваниях подросткового возраста (типология, дифференциальная диагностика и прогноз): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Курашов Андрей Сергеевич — М., 2001. — 32 с.

74. Лебедева, И. С. Нейробиологический профиль ультравысокого риска шизофрении: обзор итогов мультидисциплинарного ВП-МРТ исследования / И. С. Лебедева, Н. А. Семенова, М. А. Омельченко [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2017. — Т. 27. — № 1. — С. 55–61.

75. Лебедева, И. С. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении / И. С. Лебедева, А. С. Томышев, Т. А. Ахадов [и др.] // Физиология человека. — 2017. — Т. 43. — № 4. — С. 35–41.

76. Лебедева, И. С. Структурно-функциональные (МРТ, ЭЭГ, ВП) маркеры шизофрении и группы ультравысокого риска / И. С. Лебедева, А. С. Томышев, Т. А. Ахадов [и др.] // Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты: Сборник материалов научно-практической конференции / Под ред. Г. П. Костюка. — М.: 2017. — С. 221–227.

77. Лежейко, Т. В. Полиморфизм гена ZNF804A RS1344706 и клиническая гетерогенность шизофрении / Т. В. Лежейко, М. В. Габаева, Е. В. Крикова, В. Е. Голимбет // Научные результаты биомедицинских исследований. — 2020. — Т. 6. — № 1. — С. 51–62.

78. Личко, А. Е. Подростковая психиатрия (Руководство для врачей) / А. Е. Личко. — Л.: Медицина, 1979. — 336 с.

79. Личко, А. Е. Шизофрения у подростков / А. Е. Личко. — Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1989. — 214 с.
80. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека / А. Р. Лурия. — М.: Питер, 2018.
81. Лутова, Н. Б. Метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии. Методические рекомендации / Н. Б. Лутова, А. В. Борцов, А. Я. Вукс, В. Д. Вид. — СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2007. — С. 26.
82. Мазаева, Н. А. Депрессивные расстройства в подростковом возрасте и особенности их терапии / Н. А. Мазаева, Н. Е. Кравченко, Е. И. Иванова // Современная терапия психических расстройств. — 2008. — № 2. — С. 23–28.
83. Мазаева, Н. А. Особенности депрессивных расстройств настроения у подростков / Н. А. Мазаева, Н. Е. Кравченко, Л. А. Дементьева // Психиатрия. — 2017. — № 2 (74). — С. 38–45.
84. Мазаева, Н. А. Предвестники шизофрении: взгляд на проблему / Н. А. Мазаева // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. — 2020. — № 3 (22). — С. 4–16.
85. Мазаева, Н.А. Шизофрения с ранним началом: мишени психообразования / Н. А. Мазаева, А. Г. Головина // Образовательный вестник «Сознание». — 2019. — № 21 (10). — С. 47–53.
86. Маричева, М.А. Психосоциальная терапия в комплексном лечении больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза: дис. ... канд. мед. наук / Маричева Мария Александровна. — М., 2014.
87. Мелешко, Т. К. Патопсихологические особенности больных с эндогенными депрессиями юношеского возраста / Т. К. Мелешко, В. П. Критская, И. В. Олейчик, Г. И. Копейко // Психиатрия. — 2007. — № 6. — С. 17–25.
88. Менделевич, В. Д. Доказательная психотерапия: между возможным и необходимым / В. Д. Менделевич // Неврологический вестник. — 2019. — Т. 51. — № 2. — С. 4–11.
89. Меньщиков, П. Е. 1Н-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. В. Ублинский [и др.] // Доклады Академии наук. — 2016. — Т. 468. — № 1. — С. 103.
90. Михайлова, В. А. Разновидности течения и прогноз приступообразной шизофрении, начавшейся в подростковом и юношеском возрасте (клинико-катамнестическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Михайлова Виктория Абрамовна. — М., 1978. — 21 с.
91. Мовина, Л. Г. К вопросу о ранней диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра / Л. Г. Мовина // Доктор.Ру. — 2007. - № 5(36). - С. 51-53.
92. Мосолов, С. Н. Актуальные вопросы диагностики, классификации, нейропатологии, патогенеза и терапии шизофрении / С. Н. Мосолов // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / Под ред. С. Н. Мосолова. — М.: Социально-политическая мысль, 2012. — С. 61–101.
93. Мосолов, С. Н. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении / С. Н. Мосолов, П. А. Ялтонская // Современная терапия психических расстройств. — 2020. — № 2. — С. 2–10.
94. Мосолов, С. Н. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении / С. Н. Мосолов, П. А. Ялтонская // Современная терапия психических расстройств. — 2020. — № 1. — С. 2–14.
95. Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. — М., 2001.
96. Наджаров, Р. А. Формы течения шизофрении / Р. А. Наджаров // Шизофрения: мультидисциплинарное исследование под ред. А. В. Снежневского // Медицина. — 1972. — № 1. — С. 16–76.

97. Незнанов, Н. Г. Биопсихосоциальная психиатрия: руководство для врачей / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо. — М.: СИМК, 2020. — 904 с.
98. Нуллер, Ю. Л., Михаленко, И. Н. Аффективные психозы / Ю. Л. Нуллер, И. Н. Михаленко — Л.: Медицина, 1988. — 264 с.
99. Озерецковский, С. Д. Особенности диагностики и лечения депрессий у подростков: Методические рекомендации / С. Д. Озерецковский. — Ленинград, 1990. — 34 с.
100. Олейчик, И. В. Эндогенные депрессии в юношеском возрасте: психопатологические особенности, типологическая дифференциация, нозологическая оценка, вопросы терапии / И. В. Олейчик // Доктор.Ру. — 2008. — № 4 (41). — С. 64–68.
101. Олейчик, И. В. Эндогенные депрессии юношеского возраста (клинико-психопатологическое, клинико-катамнестическое и фармако-терапевтическое исследование): Автореф. ... д-ра мед. наук / И. В. Олейчик. — Москва. - 2011. — 44 с.
102. Олейчик, И. В. Юношеские эндогенные депрессии (современное состояние проблемы) / И. В. Олейчик // Психиатрия. — 2010. — № 5 (47). — С. 56–69.
103. Олейчик, И. В., 1997 Юношеские депрессии с "ювенильной астенической несостоятельностью" (психопатология, диагностика, прогноз) диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Олейчик Игорь Валентинович. Москва, 1997. — 308 с.
104. Пантелеева, Г. П., Гебоидная шизофрения / Г. П. Пантелеева, М. Я. Цуцукловская, Б. С. Беляев. - АМН СССР. - М.: Медицина, 1986. — 191 с.
105. Парамонова, Н. С. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях / Н. С. Парамонова, Л. Н. Гурина, О. А. Волкова, А. А. Карчевский, Л. Н. Саница; Под ред. Н. С. Парамоновой. — Гродно: Изд-во ГрГМУ, 2017.
106. Пекунова, Л. Г. Особенности доманифестных состояний больных юношеской злокачественной и малопрогрессирующей шизофренией (сравнительное клиническое изучение): дис. ... канд. мед. наук: шифр спец. 14.00.18 / Пекунова Людмила Георгиевна. — М., 1974. — 233 с.
107. Петракова, А. В. Клинические варианты, психопатология и прогноз транзиторных психозов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Петракова Анастасия Валентиновна — М., 2003. — 22 с.
108. Петрова, Н. Н. К вопросу о гетерогенности негативной симптоматики при шизофрении / Н. Н. Петрова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2020. — № 1. — С. 81–87.
109. Плужников, И. В. Нейропсихологическая синдромология непсихотических психических расстройств юношеского возраста / И. В. Плужников, М. А. Омельченко, Е. С. Крылова, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — № 12. — С. 19–25.
110. Пожарицкая, Д. А. Психастеноподобный синдром в дебюте юношеской шизофрении (особенности психопатологии и прогноз): автореф. дис. ... канд. мед. наук: шифр спец. 14.00.18 / Пожарицкая Дарья Анатольевна. — М., 1993. — 22 с.
111. Полтавская, Е. Г. Место доказательной медицины в диагностике психических расстройств / Е. Г. Полтавская // Неврологический вестник. — 2020. — Т. 52. — № 1. — С. 82–85.
112. Рассказова, Е. И., Тхостов, А. Ш. Биопсихосоциальный подход к пониманию здоровья и болезни / Е. И. Рассказова, А. Ш. Тхостов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2015. - № 2. - С. 17-21.
113. Ротштейн, В. Г. Шизофрения: возраст больных к периоду начала заболевания / В. Г. Ротштейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - № 12. - С. 23-30.
114. Руководство по психиатрии в 2 томах / [А. С. Тиганов и др.]; Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 2012. — 714 с.

- 115.Руководство по психиатрии в 2-х томах / [А. В. Снежневский и др.]; Под ред. А. В. Снежневского. – М.:Медицина, 1983. - 544 с.
- 116.Румянцев, А. О. Атенуированная 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.
- 117.Румянцев, А. О. Особенности патопсихологического синдрома при юношеских эндогенных депрессиях с аттенуированной психотической симптоматикой / А. О. Румянцев, М. А. Омельченко, Т. К. Мелешко, В. Г. Каледа // Психиатрия. — 2018. — № 2 (78). — С. 64–72.
- 118.Румянцев, А. О. Юношеские эндогенные депрессии с аттенуированной психотической симптоматикой (клинико-психологический анализ) / А. О. Румянцев, М. А. Омельченко, Т. К. Мелешко, В. Г. Каледа. // Психиатрия. – 2018. - № 2(78). - С. 64-72.
- 119.Рычкова, О. В. Адаптация методики диагностики социальной ангедонии (RSAS) на российской выборке / О. В. Рычкова, А. Б. Холмогорова // Консультативная психология и психотерапия. – 2016. - № 4. - С. 62–96.
- 120.Сарманова, З. В. Уровень аутоантител к основному белку миелина и особенности микроструктуры трактов белого вещества головного мозга у больных из группы ультравысокого риска по развитию шизофрении / З. В. Сарманова, А. С. Томышев, И. С. Лебедева [и др.] // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2016. — Т. 3. — № 2 (13). — С. 112–114.
- 121.Селье, Г. На уровне целого организма / Г. Селье. Пер. с англ. И. А. Доброхотовой, А. В. Парина. - Москва: Наука, 1972. - 122 с.
- 122.Симонов, А. Н. Доказательная психиатрия: параклиническая диагностика астенического синдрома шизофрении на основе определения лейкоцитарно-ингибиторного индекса / А. Н. Симонов, Т. П. Ключник, С. А. Зозуля // Психиатрия. — 2020. — № 18 (2). — С. 6–12.
- 123.Симпсон, Т. П. К клинике первых проявлений шизофренического процесса у детей и подростков / Т. П. Симпсон, А. Н. Корганова [и др.] // Начальные стадии психических заболеваний. — М., 1959. — С. 45–55.
- 124.Скугаревская, М. М. Особенности нейрокогний при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2019. — Т. 21. — № 4. — С. 13–19.
- 125.Скугаревская, М. М. Синдром риска первого психоза: клинические предпосылки прогрессирования состояния / М. М. Скугаревская, Н. И. Буйская, А. И. Старцев, И. В. Кононович // Здоровоохранение (Минск). — 2015. — № 4. — С. 35–39.
- 126.Скугаревская, М. М. Формальные расстройства мышления при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская, Н. А. Данилевич, Ю. В. Кремень, Е. И. Кудина // Медицинский журнал. — 2014. — № 2 (48). — С. 104–107.
- 127.Скугаревская, Т. О. Соотношение нейропсихологических и зрительно-моторных функций при шизофрении и высоком риске психоза / Т. О. Скугаревская, И. В. Обьедков, М. М. Скугаревская // Военная медицина. — 2019. — № 1 (50). — С. 64–70.
- 128.Скугаревский, О. А. Взаимосвязь клинических симптомов шизофрении с временными характеристиками произвольных саккад / О. А. Скугаревский, М. М. Скугаревская, И. В. Обьедков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. — 2017. — Т. 8. — № 3. — С. 322–330.
- 129.Славуцкая, М. В. Позитивные компоненты зрительных вызванных потенциалов в саккадической парадигме «GO/NO GO» в норме и при ультравысоком риске шизофрении / М. В. Славуцкая, И. С. Лебедева, С. А. Карелин, М. А. Омельченко // Журнал высшей нервной деятельности им. Павлова. — 2020. — Т. 70. — № 1. — С. 12–24.
- 130.Смулевич, А. Б. Коморбидность депрессии и расстройств неаффективного шизофренического спектра: клинико-эпидемиологическое исследование ЭДИП / А. Б.

Смулевич, Н. И. Брико, А. В. Андрющенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 11-2. — С. 6–19.

131.Смулевич, А. Б. Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза) / А. Б. Смулевич, Т. П. Ключник, В. М. Лобанова, Е. И. Воронова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120. — № 6-2. — С. 13–22.

132.Смулевич, А. Б. Расстройства личности и депрессия / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, В. В. Читлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. - № 9. - С. 4-11.

133.Смулевич, А. Б. Расстройства личности и шизофренический дефект (проблема коморбидности) / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, В. М. Лобанова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — Т. 118. — № 11. — С. 4–14.

134.Смулевич, А. Б. Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра / А. Б. Смулевич, А. К. Мухорина, Е. И. Воронова, Д. В. Романов // Психиатрия. — 2016. — № 4 (72). — С. 5–19.

135.Смулевич, А. Б. Универсальная психопатологическая модель депрессий (теоретические предпосылки, концептуальное обоснование, взаимодействие элементов в структуре и патопсихологические параметры): отчет о НИР № 96-04-49173 РФФИ / А.Б. Смулевич, А. В. Андрющенко, М. Ю. Дробижев, Э. Б. Дубницкая, С. В. Иванов, Е. В. Колюцкая, А. Ш. Тхостов

136.Смулевич, А. Б. Эволюция учения о шизофреническом дефекте / А. Б. Смулевич, Д. В. Романов, Е. И. Воронова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2017. — Т. 117. — № 9. — С. 4–14.

137.Сухачевский, И. С. Глазодвигательные нарушения у больных шизофренией / И. С. Сухачевский, В. Н. Анисимов, А. В. Латанов, А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. — 2018. — Т. 28. — № 1. — С. 83–89.

138.Титухин, Н. В. Стигма и самостигматизация больных с аффективными расстройствами и пути их преодоления / Н. В. Титухин // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2017. — № 2 (38). — С. 85–94.

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

140.Филилеева, О. В. Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов / О. В. Филилеева, С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. — 2019. — № 3. — С. 36–44.

141.Холмогорова, А. Б. Нарушение социального познания — новая парадигма в исследованиях центрального психического дефицита при шизофрении / А. Б. Холмогорова, О. В. Рычкова. — М.: Форум, 2016. — 288 с.

142.Цуцуйковская, М. Я. Исследование психического инфантилизма при юношеской шизофрении / М. Я. Цуцуйковская, Э. И. Минскер, Л. Г. Пекунова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1975. — № 1. — С. 102–110.

143.Цуцуйковская, М. Я. Клиника и дифференциальная оценка некоторых психопатологических синдромов пубертатного возраста / М. Я. Цуцуйковская, Г. П. Пантелеева // Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. — М., 1986. — С. 13–28.

144.Цуцуйковская, М. Я. Преморбидная личность больных юношеской приступообразной шизофренией / М. Я. Цуцуйковская, Л. Г. Пекунова. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1977. — Т. 77. — № 4. — С. 547–557.

145.Цуцуйковская, М. Я. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенностях терапии / М. Я. Цуцуйковская,

Г. И. Копейко, И. В. Олейчик, Т. В. Владимирова // Психиатрия. — 2003. — № 5 (5). — С. 21–28.

146.Цуцуйковская, М. Я. Юношеские эндогенные депрессии (психопатология, топология, нозологическая оценка, лечение) / М. Я. Цуцуйковская, И. В. Олейчик, Т. В. Владимирова [и др.] // Пособие для врачей. — М., 2000. — 32 с.

147.Шендяпина, М. В. 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. — Т. 115. — № 1. — С. 24–29.

148.Шмуклер, А. Б. Биомаркеры шизофрении / А. Б. Шмуклер // Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты: Сборник материалов научно-практической конференции / Под ред. Г.П. Костюка. — М.: 2017. — С. 167–174.

149.Шмуклер, А. Б. Сетевой анализ когнитивных, глазодвигательных и речевых показателей при шизофрении / А. Б. Шмуклер, Г. П. Костюк, А. В. Латанов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120. — № 6-2. — С. 54–60.

150.Элиава, В. Н. Гебоидные дебюты прогрессивных форм юношеской шизофрении (клиника и вопросы прогноза на основе данных отдаленного катамнеза: дис. ... канд. мед. наук: шифр спец. 14.00.18 / Элиава Валерий Николаевич. — М., 1983.

151.Этингоф, А. М. Юношеские дисморфофобические депрессии (типология, диагностика, прогноз): дис. ... канд. мед. наук / Этингоф Анна Михайловна. — М., 2004. — 253 с.

152.Яшкова, А. Н. Кризисы возрастного развития и психологическое здоровье в детском возрасте / А. Н. Яшкова // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. — 2012. — Т. 18. — № 2. — С. 95–100.

153.Addington, J. Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis / J. Addington, D. Piskulic, L. Liu [et al.] // Schizophr Res. — 2017. — № 190. — P. 90–95.

154.Age of Onset of Mental Disorders. Etiopathogenetic and Treatment Implications / [G. Girolamo et al.]; edit. G. Girolamo, P. McGorry, N. Sartorius. — Springer, 2019.

155.Agnew-Blais, J. C. Early childhood IQ trajectories of adults with schizophrenia and affective psychoses in the New England Family Studies / J. C. Agnew-Blais, S. L. Buka, G. M. Fitzmaurice [et al.] // Schizophr Bull. — 2015. — № 41. — P. 817–23.

156.Agnew-Blais, J. Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: a quantitative and qualitative review / J. Agnew-Blais, L. J. Seidman // Cogn Neuropsychiatry. — 2013. — № 18. — P. 44–82.

157.Albert, N. Early intervention service for young people with psychosis: Saving young lives / N. Albert, T. Madsen, M. Nordentoft // JAMA Psychiatry. — 2018. — № 75 (5). — P. 427–428.

158.Albert, U. Prevalence of non-psychotic disorders in ultra-high risk individuals and transition to psychosis: A systematic review / U. Albert, S. Tomassi, G. Maina, S. Tosato // Psychiatry Res. — 2018. — № 270. — P. 1–12.

159.Alfimova, M. V. Effect of the C-reactive protein gene on risk and clinical characteristics of schizophrenia in winter-born individuals / M. V. Alfimova, T. V. Lezheiko, S. V. Smirnova [et al.] // Eur Neuropsychopharmacol. — 2020. — № 35. — P. 81–88.

160.Ambrosio-Gallardo, F. Study of minor physical anomalies in complete nuclear Mexican families. Evidence of neurodevelopmental problems in schizophrenia / F. Ambrosio-Gallardo, C. Cruz-Fuentes, G. Heinze-Martin [et al.] // PLoS One. — 2015. — № 10 (1). — e0117080. — Published 2015 Jan 22.

161.Anda, L. Cognitive profile in ultra high risk for psychosis and schizophrenia: a comparison using coordinated norms / L. Anda, K. K. Brønnick, J. O. Johannessen [et al.] // Front Psychiatry. — 2019. — № 10. — P. 695. Published 2019 Oct 1.

162. Andreasen, N. C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs / N. C. Andreasen, M. Pressler, P. Nopoulos [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 2010. — № 67 (3). — P. 255–262.
163. Andreasen, N. C. Review the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations / N. C. Andreasen // *Br. J. Psychiatry Suppl.* — 1989. — № 7. — P. 49–58.
164. Andreasen, N. C. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms / N. C. Andreasen, S. Arndt, R. Alliger [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1995. — № 52. — P. 341–351.
165. Andreou, C. Structural and functional imaging markers for susceptibility to psychosis / C. Andreou, S. Borgwardt // *Mol. Psychiatry*. — 2020. — № 25. — P. 2773–2785.
166. Anglin, D. M. Racial discrimination is associated with distressing subthreshold positive psychotic symptoms among US urban ethnic minority young adults / D. M. Anglin, Q. Lighty, M. Greenspoon, L. M. Ellman // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* — 2014. — № 49 (10). — P. 1545–1555.
167. Armando M. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy / M. Armando, M. Pontillo, S. Vicari // *Curr. Opin. Psychiatry*. — 2015. — № 28. — P. 312–23.
168. Arroyo, J. Crossover in median age at first marriage and first birth: Thirty years of change / J. Arroyo, K. K. Payne, S. L. Brown, W. D. Manning. — Bowling Green, OH: National Center for Family and Marriage Research, 2013.
169. Artaloytia, J. F. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers / J. F. Artaloytia, C. Arango, A. Lahti [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2006. — Mar. — № 163 (3). — P. 488–493.
170. Avasthi, A., *Clinical Practice Guidelines for Cognitive Behavioral Therapy for Psychotic Disorders* / A. Avasthi, S. Sahoo, S. Grover // *Indian journal of psychiatry*. 2020. - №62(Suppl 2). - P. 251–262.
171. Ayano, G. The prevalence of schizophrenia and other psychotic disorders among homeless people: a systematic review and meta-analysis / G. Ayano, G. Tesfaw, S. Shumet // *BMC Psychiatry*. — 2019. — № 19 (1). — P. 370. — Published 2019 Nov 27.
172. Bagasrawala, I. N-methyl D-aspartate receptor antagonist kynurenic acid affects human cortical development / I. Bagasrawala, N. Zecevic, N. V. Radonjić // *Front Neurosci*. — 2016. — № 30 (10). — P. 1–15.
173. Baldessarini, R. J. *Chemotherapy in Psychiatry* / R.J. Baldessarini. — 3rd ed. — New York: Springer Press, 2013.
174. Bechdolf, A. Randomized controlled multicentre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state: Effects on social adjustment post treatment / A. Bechdolf, M. Wagner, V. Veith [et al.] // *Early Interv. Psychiatry*. - 2007. - № 1. - P. 71–78.
175. Belujon, P. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders / P. Belujon, A. A. Grace // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2017. — № 20 (12). — P. 1036–1046.
176. Bentall, R. P. From adversity to psychosis: pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms / R. P. Bentall, P. de Sousa, F. Varese [et al.] // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* — 2014. — № 49 (7). — P. 1011–1022.
177. Berger, M. Relationship Between Polyunsaturated Fatty Acids and Psychopathology in the NEURAPRO Clinical Trial. / M. Berger, B. Nelson, C. Markulev [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. - 2019. - № 10 - P. 393.
178. Bernaras, E. Child and adolescent depression: A review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments / E. Bernaras, J. Jaureguizar, M. Garaigordobil // *Front Psychol*. — 2019. — № 10. — P. 543. — Published 2019 Mar 20.

179. Berner, P. Basic symptoms in outpost and prodromal syndromes and the concept of vulnerability / P. Berner // *Neurol. Psychiatry Brain Res.* — 2002. — № 9. — P. 157–160.
180. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2001. — № 69 (3). — P. 89–95.
181. Bitter, I. *Managing negative symptoms of schizophrenia* / I. Bitter. — Oxford University Press, 2020. — 124 p.
182. Bleuler, E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* / E. Bleuler. In: *Handbuch der Psychiatrie* (Herausgeb. von G. Aschaffenburg). Spezieller Teil. 4. Abteilung, 1. Hälfte. — Leipzig und Wien: Franz Deuticke, 1911.
183. Bleuler, E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias* / E. Bleuler. — New York, 1950.
184. Bloechliger, M. Risk of seizures associated with antidepressant use in patients with depressive disorder: follow-up study with a nested case-control analysis using the clinical practice research datalink / M. Bloechliger, A. Ceschi, S. Rüegg [et al.] // *Drug Saf.* — 2016. — № 39. — P. 307–321.
185. Bonati, M. Transitioning youth to adult age also through health services / M. Bonati // *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* — 2020. — № 29. — e88. — Published 2020 Jan 9.
186. Bora, E. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis / E. Bora, A. Lin, S. Wood [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2014. — № 130 (1). — P. 1–15. — 10.1111/acps.12261
187. Bosanac, P. Schizophrenia and depression / P. Bosanac, D. Castle // *Med. J. Aust.* — 2012. — № 9. — P. 36–39.
188. Bosia, M. Genomics and epigenomics in novel schizophrenia drug discovery: translating animal models to clinical research and back / M. Bosia, A. Pigoni, R. Cavallaro // *Expert Opin. Drug Disc.* — 2015. — V. 10. — № 2. — P. 125–139.
189. Brainstorm Consortium et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain // *Sci. (N. Y., NY)* 360, eaap8757 (2018).
190. Brambilla, P. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data / P. Brambilla, A. Cipriani, M. Hotopf, C. Barbui // *Pharmacopsychiatry.* — 2005. — № 38. — P. 69–77.
191. Brucato, G. Baseline demographics, clinical features and predictors of conversion among 200 individuals in a longitudinal prospective psychosis-risk cohort / G. Brucato, M. D. Masucci, L. Y. Arndt [et al.] // *Psychol. Med.* — 2017. — P. 1–13.
192. Brummit, K. Treatment possibilities for individuals at clinical high risk of psychosis / K. Brummit, J. Addington // *Early Interv. Psychiatry.* — 2014. — № 7 (2). — P. 155–161.
193. Bykowsky, O. Association of antidepressants with brain morphology in early stages of psychosis: an imaging genomics approach. / O. Bykowsky, F. Harrisberger, A. Schmidt [et al.] // *Sci Rep.* — 2019. — № 9. — P. 8516
194. Calcia, M. A. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness / M. A. Calcia, D. R. Bonsall, P. S. Bloomfield [et al.] // *Psychopharmacology.* — 2016. — № 233 (9). — P. 1637–1650.
195. Cañas-González, B. Influence of Stress and Depression on the Immune System in Patients Evaluated in an Anti-aging Unit / B. Cañas-González, A. Fernández-Nistal, J. M. Ramírez, V. Martínez-Fernández // *Front Psychol.* — 2020. — № 11. — P. 1844. — Published 2020 Aug 4.
196. Candini, V. Aggressive behavior and metacognitive functions: a longitudinal study on patients with mental disorders / V. Candini, M. Ghisi, G. Bianconi [et al.] // *Ann. Gen. Psychiatry.* — 2020. — № 19. — P. 36. — Published 2020 Jun 3.
197. Carpenter, W. New Standards for Negative Symptom Assessment / W. Carpenter, J. Blanchard, B. Kirkpatrick // *Schizophr. Bull.* — 2016. — № 42 (1). — P. 1–3.

198. Carrion, R. Duration of attenuated positive and negative symptoms in individuals at clinical high risk: Associations with risk of conversion to psychosis and functional outcome / R. Carrion, D. Demmin, A. Author [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* — 2016. — № 81. — P. 95–101.
199. Carrion, R. E. Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis / R. E. Carrion, D. McLaughlin, T. E. Goldberg [et al.] // *JAMA Psychiatry.* — 2013. — № 70. — P. 1133–1142.
200. Castillo, E. G. Community Interventions to Promote Mental Health and Social Equity / E. G. Castillo, R. Ijadi-Maghsoodi, S. Shadravan [et al.] // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2019. — № 21 (5). — P. 35. — Published 2019 Mar 29.
201. Chapman, J. The early symptoms of schizophrenia / J. Chapman // *Brit. J. Psychiatry.* — 1966. — № 112. — P. 225–251.
202. Chapman, L. Bode-image aberration in schizophrenia / L. Chapman, J. Chapman, M. Raulin // *J. Abnormal Psychology.* — 1978. — № 87. — P. 399–407.
203. Chapman, L. Scales for physical and social anhedonia / L. Chapman, J. Chapman, M. Raulin // *J. Abnormal Psychology.* — 1976. — № 85. — P. 374–382.
204. Charlson, F. J. Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010 / F. J. Charlson, A. J. Baxter, T. Dua [et al.] // *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* — 2015. — № 24. — P. 121–140.
205. Charlson, F. J. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016 / F. J. Charlson, A. J. Ferrari, D. F. Santomauro [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2018. — № 44 (6). — P. 1195–1203.
206. Chimen, M. Monocyte Subsets Coregulate Inflammatory Responses by Integrated Signaling through TNF and IL-6 at the Endothelial Cell Interface / M. Chimen, C. M. Yates, H. M. McGettrick [et al.] // *J. Immunol.* — 2017. — № 198 (7). — P. 2834–2843.
207. Chou, I. J. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families / I. J. Chou, C. F. Kuo, Y. S. Huang [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2017. — № 43 (5). — P. 1070–1078.
208. Chun, C. A. Associations of psychotic-like experiences, related symptoms, and working memory with functioning / C. A. Chun, S. Cooper, L. M. Ellman // *Eur. Psychiatry.* — 2020. — № 63 (1). — e20. — Published 2020 Feb 24.
209. Chung, J. E. Association between anxiety and aggression in adolescents: a cross-sectional study / J. E. Chung, G. Song, K. Kim [et al.] // *BMC Pediatr.* — 2019. — № 19 (1). — P. 115. — Published 2019 Apr 18.
210. Cipriani, A. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis / A. Cipriani, X. Zhou, C. Del Giovane [et al.] // *Lancet.* — 2016. — № 388. — P. 881–890.
211. Colizzi, M. Prevention and early intervention in youth mental health: is it time for a multidisciplinary and trans-diagnostic model for care? / M. Colizzi, A. Lasalvia, M. Ruggeri // *Int. J. Ment. Health Syst.* — 2020. — № 14. — P. 23. — Published 2020 Mar 24.
212. Committee on Improving the Health, Safety, and Well-Being of Young Adults; Board on Children, Youth, and Families; Institute of Medicine; National Research Council / R.J. Bonnie, C. Stroud, H. Breiner (eds). *Investing in the Health and Well-Being of Young Adults.* — Washington (DC): National Academies Press (US), 2015
213. Conrad, K. *Die Beginnende Schizophrenie.* / K. Conrad. - Stuttgart, 1958. - 165 p.
214. Cornblatt, B. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives / B. Cornblatt, T. Lencz, M. Obuchowski // *Schizophr. Res.* — 2002. — V. 1. — № 54 (1-2). — P. 177–86.

215. Correll, C. U. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression / C. U. Correll, B. Galling, A. Pawar [et al.] // *JAMA Psychiatry*. — 2018. — № 75. — P. 555–565.
216. Correll, C. U. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment / C. U. Correll, N. R. Schooler // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2020. — № 16. — P. 519–534. — Published 2020 Feb 21.
217. Critchley, M. *The Parietal Lobes* / M. Critchley. — London: Edward Arnold Ltd, 1953. — P. 311–315.
218. Cui, X. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain / X. Cui, M. Pelekanos, P. Y. Liu [et al.] // *Neuroscience*. — 2013. — № 236. — P. 77–87.
219. Da Silva, T. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study / T. Da Silva, S. Hafizi, P. M. Rusjan [et al.] // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2019. — № 44 (2). — P. 111–119.
220. Davies, C. Efficacy and Acceptability of Interventions for Attenuated Positive Psychotic Symptoms in Individuals at Clinical High Risk of Psychosis: A Network Meta-Analysis / C. Davies, J. Radua, A. Cipriani [et al.] // *Front Psychiatry*. — 2018. — № 9. — P. 187.
221. Davis, J. Neuroprogression in schizophrenia: pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. / J. Davis, S. Moylan, B. Harvey [et al.] // *Aust N Z Psychiatry*. — 2014. — № 48. — P. 512–529.
222. de Abajo, F. J. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients / F. J. de Abajo // *Drugs Aging*. — 2011. — № 28. — P. 345–367.
223. Deans, P. Psychosis Risk Candidate ZNF804A Localizes to Synapses and Regulates Neurite Formation and Dendritic Spine Structure. / P. Deans, P. Raval, K. Sellers [et al.] // *Biological Psychiatry*. — 2017. — № 82. — P. 49–61.
224. Dempster, K. Cognitive performance is associated with gray matter decline in first-episode psychosis / K. Dempster, R. Norman, J. Théberge [et al.] // *Psychiatry Res. Neuroimaging*. — 2017. — № 264. — P. 46–51.
225. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5™. American Psychiatric Association. — Washington, DC, 2013. — 947 p.
226. Ding, Y. Brain structural abnormalities as potential markers for detecting individuals with ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis / Y. Ding, Y. Ou, P. Pan [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2019. — Jul. — № 209. — P. 22–31.
227. Dollfus, S. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms / S. Dollfus, C. Mach, R. Morello // *Schizophr. Bull.* — 2016. — № 42 (3). — P. 571–8.
228. Dominguez, M. D. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study / M. D. Dominguez, M. C. Saka, R. Lieb [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2010. — № 167. — P. 1075–1082.
229. Draganov, M. Glutamatergic and GABA-ergic abnormalities in First-episode depression. A 1-year follow-up 1H-MR spectroscopic study / M. Draganov, Y. Vives-Gilabert, J. de Diego-Adelino [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2020. — Apr 1. — № 266. — P. 572–577.
230. Duric, V. Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D3 Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model. / V. Duric, M. Banasr, T. Franklin [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2017. — № 20 (10). — P. 788–796.
231. Ek, M. Advancing paternal age and schizophrenia: the impact of delayed fatherhood / M. Ek, S. Wicks, A. C. Svensson [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2015. — № 41 (3). — P. 708–714.

232. Ellman, L. M. Community Psychosis Risk Screening: An Instrument Development Investigation / L. M. Ellman, J. Schiffman, V. A. Mittal // *J. Psychiatr. Brain Sci.* — 2020. — № 5. — e200019.
233. Ellman, L. M. Detection of youth at clinical high risk for psychosis in a non-clinical, undergraduate population / L. M. Ellman, L. E. Gibson, A. M. Fineberg [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2013. — № 39. — S. 3–4.
234. Engel, G. L. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine / G. L. Engel // *Science.* — 1977. — № 196 (4286). — P. 129–136.
235. Engemann, K. Childhood exposure to green space—a novel risk-decreasing mechanism for schizophrenia? / K. Engemann, C. B. Pedersen, L. Arge [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2018. — № 199. — P. 142–148.
236. Erhardt, S. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder / S. Erhardt, L. Schwieler, S. Imbeault, G. Engberg // *Neuropharmacology.* — 2017. — № 112. — P. 297–306.
237. Ey, H. Études psychiatriques. Structure de psychoses aidées et déstructuration de la conscience. — Paris: Desclée de Brauwere, 1954. — V. 3. — P. 203–324.
238. Fakorede, O. O. Disability among patients with schizophrenia: A hospital-based study / O. O. Fakorede, A. Ogunwale, A. O. Akinhanmi // *Int. J. Soc. Psychiatry.* — 2020. — Mar. — № 66 (2). — P. 179–187.
239. Falkenberg, I. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? / I. Falkenberg, L. Valmaggia, M. Byrnes [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2015. — № 228 (3). — P. 808–815.
240. Fett, A. J. Psychosis and urbanicity: a review of the recent literature from epidemiology to neurourbanism / A. J. Fett, I. L. J. Lemmers-Jansen, L. Krabbendam // *Curr Opin Psychiatry.* — 2019. — № 32 (3). — P. 232–241.
241. FitzGerald, G. A. Measure for Measure: Biomarker standards and transparency / G. A. FitzGerald // *Sci. Trans. Med.* — 2016. — № 8 (343). — 343fs10.
242. Fitzsimmons, J. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia / J. Fitzsimmons, M. Kubicki, M. E. Shenton // *Curr. Opin. Psychiatry.* — 2013. — № 26. — P. 172–87.
243. Forte, A. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and major depressive disorders / A. Forte, R. J. Baldessarini, L. Tondo [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2015. — № 178. — P. 71–78.
244. Foussias, G. Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor / G. Foussias, G. Remington // *Schizophr. Bull.* — 2010. — Mar. — № 36 (2). — P. 359–369.
245. Foussias, G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders / G. Foussias, O. Agid, G. Fervaha, G. Remington // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2014. — № 24. — P. 693–709.
246. Fraguas, D. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study / D. Fraguas, A. Del Rey-Mejías, C. Moreno [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2014. — Jan. — № 152 (1). — P. 130–8.
247. French, P. Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis / P. French, A. Morrison. — Chichester: Wiley, 2004. — P. 117–120.
248. Friedman, R. A. Antidepressants' black-box warning — 10 years later / R. A. Friedman // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — № 371. — P. 1666–1668.
249. Furukawa, T. A. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis / T. A. Furukawa, A. Cipriani, P. J. Cowen [et al.] // *Lancet Psychiatry.* — 2019. — № 6 (7). — P. 601–609.
250. Fusar-Poli, P. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis / P. Fusar-Poli, G. Deste, R. Smieskova [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2012. — № 69. — P. 1–10.

251. Fusar-Poli, P. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. / P. Fusar-Poli P, B. Nelson, L. Valmaggia [et al.] // *Schizophr Bull.* – 2014. - №40 (1). – P. 120-131.
252. Fusar-Poli, P. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk / P. Fusar-Poli, M. Cappucciati, A. De Micheli [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2017. — № 43. — P. 48–56.
253. Fusar-Poli, P. Integrated Mental Health Services for the Developmental Period (0 to 25 Years): A Critical Review of the Evidence / P. Fusar-Poli // *Front Psychiatry.* — 2019. — № 10. — P. 355. — Published 2019 Jun 7.
254. Fusar-Poli, P. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention / P. Fusar-Poli, G. Salazar de Pablo, C. U. Correll [et al.] // *JAMA Psychiatry.* — 2020. — Jul 1. — № 77 (7). — P. 755–765.
255. Fusar-Poli, P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II / P. Fusar-Poli // *Schizophr. Bull.* — 2017. — Jan. — № 43 (1). — P. 44–47.
256. Fusar-Poli, P. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review / P. Fusar-Poli, S. Borgwardt, A. Bechdolf [et al.] // *JAMA Psychiatry.* — 2013. — № 70 (1). — P. 107–120.
257. Galderisi, S. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia / S. Galderisi, A. Rossi, P. Rocca [et al.] // *World Psychiatry.* — 2014. — № 13 (3). — P. 275–87.
258. Galderisi, S. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions / S. Galderisi, A. Mucci, R. Buchanan, C. Arango // *Lancet Psychiatry.* — 2018. — Aug. — № 5 (8). — P. 664–677.
259. Gandal, M. J. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder / M. J. Gandal [et al.] // *Sci. (N. Y., NY).* — 2018. — № 362. — eaat8127.
260. García-Gutiérrez, M. S. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality / M. S. García-Gutiérrez, F. Navarrete, F. Sala [et al.] // *Front Psychiatry.* — 2020. — № 11. — P. 432. — Published 2020 May 15.
261. Gard, D. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. / D. Gard, A. Kring, M. Gard [et al.] // *Schizophr Res.* – 2007. - № 93. – P. 253-260.
262. Gautam, M. Cognitive Behavioral Therapy for Depression / M. Gautam, A. Tripathi, D. Deshmukh, M. Gaur // *Indian J. Psychiatry.* — 2020. — № 62 (Suppl. 2). — S. 223–229.
263. George, M. Understanding the schizophrenia prodrome / M. George, S. Maheshwari, S. Chandran [et al.] // *Indian J. Psychiatry.* — 2017. — № 59 (4). — P. 505–509.
264. Gerritsen, C. Negative symptoms in the clinical high-risk state for psychosis: connection with cognition and primacy in impacting functioning / C. Gerritsen, M. Maheandiran, J. Lepock [et al.] // *Early Interv. Psychiatry.* — 2019.
265. Gerstenberg, M. Adolescents and adults at clinical high-risk for psychosis: age-related differences in attenuated positive symptoms syndrome prevalence and entanglement with basic symptoms. / M. Gerstenberg, A. Theodoridou, N. Traber-Walker [et al.] // *Psychol Med.* – 2016. - № 46(5). – P. 1069-1078.
266. Giorgi, O. A Genetic Model of Impulsivity, Vulnerability to Drug Abuse and Schizophrenia-Relevant Symptoms With Translational Potential: The Roman High — vs. Low-Avoidance Rats / O. Giorgi, M. G. Corda, A. Fernández-Teruel // *Front Behav. Neurosci.* — 2019. — № 13. — P. 145. — Published 2019 Jul 5.
267. Giraldo-Chica, M. Prefrontal-thalamic anatomical connectivity and executive cognitive function in schizophrenia / M. Giraldo-Chica, B. P. Rogers, S. M. Damon [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2018. — № 83. — P. 509–517.

268. Giuliano, A. J. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review / A. J. Giuliano, H. Li, R. I. Mesholam-Gately [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — № 18. — P. 399–415.

269. Godfrey, K. E. M. Differences in excitatory and inhibitory neurotransmitter levels between depressed patients and healthy controls: A systematic review and meta-analysis / K. E. M. Godfrey, A. C. Gardner, S. Kwon [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* — 2018. — Oct. — № 105. — P. 33–44.

270. Goff, D. C. Association of Hippocampal Atrophy with Duration of Untreated Psychosis and Molecular Biomarkers During Initial Antipsychotic Treatment of First-Episode Psychosis / D. C. Goff, B. Zeng, B. A. Ardekani [et al.] // *JAMA Psychiatry.* — 2018. — Apr 1. — № 75 (4). — P. 370–378.

271. Goldsmith, D. R. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression / D. R. Goldsmith, M. H. Rapaport, B. J. Miller // *Mol. Psychiatry.* 2016. — Dec. — № 21 (12). P. 1696–1709.

272. Gomes, F. V. Adolescence as a period of vulnerability and intervention in schizophrenia: Insights from the MAM model / F. V. Gomes, M. Rincón-Cortés, A. A. Grace // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2016. — № 70. — P. 260–270.

273. Goozee, R. Effects of aripiprazole and haloperidol on neural activation during the n-back in healthy individuals: A functional MRI study / R. Goozee, A. A. T. S. Reinders, R. Handley [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2016. — Jun. — № 173 (3). — P. 174–181.

274. Gottesman, I. I. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions / I. I. Gottesman, T. D. Gould // *Am. J. Psychiatry.* — 2003. — № 160. — P. 636–45.

275. Goulding, S. The Prodrome and Clinical Risk for Psychotic Disorders. / S. Goulding, C. Holtzman, H. Trotman [et al.] // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* — 2013. — № 22(4). — P. 557–567.

276. Graber, K. P300 amplitude attenuation in high risk and early onset psychosis youth / K. Graber, M. Bosquet Enlow, F. H. Duffy [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2019. — Aug. — № 210. — P. 228–238.

277. Gracitelli, C. P. Ophthalmology issues in schizophrenia / C. P. Gracitelli, R. Y. Abe, A. Diniz-Filho [et al.] // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2015. — № 17 (5). — P. 28.

278. Gross, G. BSABS: Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms / G. Gross, G. Huber, J. Klosterkötter, M. Linz. — Berlin: Springer, 1987.

279. Gross, G. Prodrome und Vorpostensyndrome schizophrener Erkrankungen, in Schizophrenie und Zyklotymie. Ergebnisse und Probleme / G. Gross. - Stuttgart: Thieme, 1969 – 187 p.

280. Groutas, W. C. Neutrophil elastase inhibitors / W. C. Groutas, D. Dou, K. R. Alliston // *Expert. Opin. Ther. Pat.* — 2011. — № 21 (3). — P. 339–354.

281. Grover, S. Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia in Children and Adolescents / S. Grover, A. Avasthi // *Indian J Psychiatry.* — 2019. — № 61 (Suppl. 2). — P. 277–293.

282. Guelfi, G. D. Devaluation clinique standardisée en psychiatrie, psycho-pathologie dérivée. Depression, anxiété, et anxiodépression. Editions Médicales Pierre Fabre, 1993

283. Häfner, H. From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness / H. Häfner // *Psychiatry J.* — 2019. — Apr 16. — 9804836.

284. Haining, K. Neuropsychological deficits in participants at clinical high risk for psychosis recruited from the community: relationships to functioning and clinical symptoms / K. Haining, C. Matrunola, L. Mitchell [et al.] // *Psychol. Med.* — 2020. — № 50 (1). — P. 77–85.

285. Hajebi, A. Burden experienced by caregivers of schizophrenia patients and its related factors / A. Hajebi, M. Naserbakht, A. Minoletti // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* — 2019. — № 33. — P. 54. — Published 2019 Jun 12.

286.Hamilton, H. K. Electroencephalography and Event-Related Potential Biomarkers in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis / H. K. Hamilton, A. K. Boos, D. H. Matalon // *Biol. Psychiatry*. — 2020. — Aug 15. — № 88 (4). — P. 294–303.

287.Hamilton, I. Cannabis and Psychosis: Are We any Closer to Understanding the Relationship? / I. Hamilton, M. Monaghan // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2019. — № 21 (7). — P. 48. — Published 2019 Jun 4.

288.Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1960. — Feb. — № 23. — P. 56–62.

289.Hany, M. Schizophrenia / M. Hany, B. Rehman, Y. Azhar [et al.]. [Updated 2020 Apr 11]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. — Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>

290.Hatton, S. Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits. / S. Hatton, J. Lagopoulos, D. Hermens [et al.] // *International Journal of Bipolar Disorders*. — 2013. - № 1(1). — P. 1–13.

291.Hawton, K. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose / K. Hawton, H. Bergen, S. Simkin [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. — 2010. — № 196. — P. 354–358.

292.Hayasaka, Y. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials / Y. Hayasaka, M. Purgato, L. R. Magni [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2015. — Jul 15. — № 180. — P. 179–84.

293.Hensler, J. Migration and schizophrenia: meta-analysis and explanatory framework / J. Hensler, L. Brandt, M. Müller [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2020. — Apr. — № 270 (3). — P. 325–335.

294.Hilker, R. Is an Early Age at Illness Onset in Schizophrenia Associated With Increased Genetic Susceptibility? Analysis of Data From the Nationwide Danish Twin Register / R. Hilker, D. Helenius, B. Fagerlund [et al.] // *EBioMedicine*. — 2017. - №18. — P. 320-326.

295.Hilker, R. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the Nationwide Danish Twin Register / R. Hilker, D. Helenius, B. Fagerlund, A. Skytthe [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 2018. — № 83 (6). — P. 492–498.

296.Hill, T. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database / T. Hill, C. Coupland, R. Morriss [et al.] // *BMC Psychiatry*. — 2015. — № 15. — P. 315.

297.Hodes, G. E. Neuroimmune mechanisms of depression / G. E. Hodes, V. Kana, C. Menard [et al.] // *Nat. Neurosci.* — 2015. — № 18 (10). — P. 1386–1393. —

298.Hong, J. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia: A Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing / L. Hong, M. Bang // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. — 2020. - № 18(1). — P. 10-24.

299.Horan, W. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. /W. Horan, A. Kring, J. Blanchard // *Schizophr Bull.* — 2006. - № 32(2). — P. 259-273.

300.Hsieh, M. H. Auditory Event-Related Potentials in Antipsychotic-Free Subjects with Ultra-High-Risk State and First-Episode Psychosis / M. H. Hsieh, Y. T. Lin, Y. L. Chien [et al.] // *Front Psychiatry*. — 2019. — № 10. — P. 223. — Published 2019 Apr 15.

301.Huber, G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen / G. Huber // *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*. — 1966. - № 34. — P. 409–426.

302.Hubert, A. Âge paternel élevé et risque de schizophrénie [Influence of paternal age in schizophrenia] / A. Hubert, A. Szöke, M. Leboyer, F. Schürhoff // *Encephale*. — 2011. — Jun. — № 37 (3). — P. 199–206. — French.

- 303.Imamura, A. Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies / A. Imamura, Y. Morimoto, S. Ono [et al.] // *J. Neural Transm.* (Vienna). — 2020. — № 127 (11). — P. 1501–1515.
- 304.Iwashiro, N. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia / N. Iwashiro, M. Suga, Y. Takano [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2012. — № 137. — P. 124–131.
- 305.Jääskeläinen, E. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia / E. Jääskeläinen, P. Juola, N. Hirvonen [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2012. — № 39. — P. 1296–1306.
- 306.Janeczko, D. Paternal age is affected by genetic abnormalities, perinatal complications and mental health of the offspring / D. Janeczko, M. Hołowczuk, A. Orzeł [et al.] // *Biomed. Rep.* — 2020. — № 12 (3). — P. 83–88.
- 307.Janjic, V. PM391. The use of amisulpride in treatment of patients with residual schizophrenia / V. Janjic, M. Borovcanin, S. D. Dejanovic [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2016. — № 19 (Suppl. 1). — P. 43. — Published 2016 May 27.
- 308.: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias / S. Jauhar, P. J. McKenna, J. Radua [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* — 2014. — № 204. — P. 20–9. — [PubMed] [Google Scholar].
- 309.Javitt, D. C. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia / D. C. Javitt, R. Freedman // *Am. J. Psychiatry.* — 2015. — № 172. — P. 17–31.
- 310.Joyce, E. M. Organic psychosis: The pathobiology and treatment of delusions / E. M. Joyce // *CNS Neurosci. Ther.* — 2018. — № 24 (7). — P. 598–603.
- 311.Kahlbaum, K. L. Die Katatonie oder das Spannungsirresein / K. L. Kahlbaum. - Eine klinische Form psychischer Krankheit. — Berlin, 1874.
- 312.Kamenov, K. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis / K. Kamenov, C. Twomey, M. Cabello [et al.] // *Psychol Med.* — 2017. — № 47 (3). — P. 414–425.
- 313.Kane, J. M. Comprehensive versus usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE early treatment program / J. M. Kane, D. G. Robinson, N. R. Schooler [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2016. — № 173. — P. 362–372.
- 314.Kapellos, T. S. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases / T. S. Kapellos, L. Bonaguro, I. Gemünd [et al.] // *Front. Immunol.* — 2019. — № 10. — P. 2035. — Published 2019 Aug 30.
- 315.Karkal, R. Sensory Gating Deficits and their Clinical Correlates in Drug-Free/Drug-Naive Patients with Schizophrenia / R. Karkal, N. Goyal, S. K. Tikka [et al.] // *Indian J. Psychol. Med.* — 2018. — № 40 (3). — P. 247–256.
- 316.Karlsson, H. Birth month and later diagnosis of schizophrenia. A population-based cohort study in Sweden / H. Karlsson, H. Dal, R. M. Gardner [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* — 2019. — Sep. — № 116. — P. 1–6.
- 317.Kaymaz, N. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results / N. Kaymaz, M. Drukker, R. Lieb [et al.] // *Psychol Med.* — 2012. — № 42. — P. 2239–2253.
- 318.Kelleher, E. Autoantibodies and Psychosis / E. Kelleher, H. Barry, D. R. Cotter [et al.] // *Curr. Top Behav. Neurosci.* — 2020. — № 44. — P. 85–123.
- 319.Keshavan, M. S. Changes in the adolescent brain and the pathophysiology of psychotic disorders / M. S. Keshavan, J. Giedd, J. Y. Lau [et al.] // *Lancet Psychiatry.* — 2014. — № 1. — P. 549–558.

- 320.Khandwala, Y. S. Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study / Y. S. Khandwala, V. L. Baker, G. M. Shaw [et al.] // *BMJ*. — 2018. — Oct 31. — № 363. — k4372.
- 321.Kilciksiz, C. M. Verbal memory measurement towards digital perspectives in first-episode psychosis: A review / C. M. Kilciksiz, R. Keefe, J. Benoit [et al.] // *Schizophr. Res. Cogn.* — 2020. — № 21. — 100177. — Published 2020 Apr 15.
- 322.Kim-Cohen, J. MAOA, maltreatment, and gene–environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis / J. Kim-Cohen, A. Caspi, A. Taylor [et al.] // *Mol. Psychiatry*. — 2006. — № 11. — P. 903–913.
- 323.Kirkpatrick, B. Inflammation and schizophrenia / B. Kirkpatrick, B. J. Miller // *Schizophr. Bull.* — 2013. — № 39. — P. 1174–9.
- 324.Kirkpatrick, B. Schizophrenia: a systemic disorder / B. Kirkpatrick, B. Miller, C. García-Rizo, E. Fernandez-Egea // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. — 2014. — № 8 (2). — P. 73–79.
- 325.Kirkpatrick, B. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms / B. Kirkpatrick, W. S. Fenton, W. T. Carpenter Jr, S. R. Marder // *Schizophr. Bull.* — 2006. — № 32. — P. 214–219.
- 326.Kirschner, M. Secondary negative symptoms — a review of mechanisms, assessment and treatment / M. Kirschner, A. Aleman, S. Kaiser // *Schizophr. Research*. — 2017. — № 186. — P. 29–38.
- 327.Kline, E. Depression and clinical high-risk states: Baseline presentation of depressed vs. non-depressed participants in the NAPLS-2 cohort / E. Kline, L. Seidman, B. Cornblatt [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2018. — № 192. — P. 357–363.
- 328.Klosterkotter, J. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase / J. Klosterkotter, M. Hellmich, E. M. Steinmeyer, F. Schultze-Lutter // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2001. — № 58. — P. 158–164.
- 329.Koch, E. On the Importance and Detection of Prodromal Symptoms from the Perspective of Child and Adolescent Psychiatry / E. Koch, F. Schultze-Lutter, B. Schimmelmann, F. Resch // *Clinical Neuropsychiatry*. — 2010. — № 7 (2). — P. 38–48.
- 330.Kopczynska, M. Complement system biomarkers in first episode psychosis / M. Kopczynska, W. Zelek, S. Touchard [et al.] // *Schizophrenia Research*. — 2019. — № 204. — P. 16–22.
- 331.Kotov, R. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum / R. Kotov, K. G. Jonas, W. T. Carpenter [et al.] // *World Psychiatry*. — 2020. — № 19 (2). — P. 151–172.
- 332.Kotsiubinskii, A. P. A biopsychosocial model of schizophrenia / A. P. Kotsiubinskii // *Int. J. Mental Health*. — 2002. — V. 31. — № 2. — P. 51–60.
- 333.Kotsiubinskii, A. P. A biopsychosocial model of schizophrenia / A. P. Kotsiubinskii // *International Journal of Mental Health*. — 2002. — № 2. — C. 51-60.
- 334.Krug, A. Advanced paternal age as a risk factor for neurodevelopmental disorders: a translational study / A. Krug, M. Wöhr, D. Seffer [et al.] // *Mol. Autism*. — 2020. — № 11 (1). — P. 54. — Published 2020 Jun 23.
- 335.Kugathasan, P. Increased mortality from somatic multimorbidity in patients with schizophrenia: a Danish nationwide cohort study / P. Kugathasan, B. Stubbs, J. Aagaard [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2019. — Oct. — № 140 (4). — P. 340–348.
- 336.Kumari, S. An assessment of five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used symptoms rating scales in schizophrenia and comparison to newer scales (CAINS, BNSS) / S. Kumari, M. Malik, C. Florival [et al.] // *J. Addict. Res. Ther.* — 2017. — № 8 (3). — P. 324.

- 337.Kurachi, M. Early Intervention and a Direction of Novel Therapeutics for the Improvement of Functional Outcomes in Schizophrenia: A Selective Review / M. Kurachi, T. Takahashi, T. Sumiyoshi [et al.] // *Front Psychiatry*. — 2018. — Feb 19. — № 9. — P. 39.
- 338.Laursen, T. M. Excess early mortality in schizophrenia / T. M. Laursen, M. Nordentoft, P. B. Mortensen // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* — 2014. — № 10. — P. 425–448.
- 339.Lee, R. S. Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients / R. S. Lee, M. A. Redoblado-Hodge, S. L. Naismith [et al.] // *Psychol. Med.* — 2013. — № 43. — P. 1161–1173.
- 340.Lee, T. Neural correlate of impulsivity in subjects at ultra-high risk for psychosis / T. Lee, S. Kim, J. Jang [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. — 2013. — № 45. — P. 165–169.
- 341.Lee, Y. H. Maternal Bacterial Infection During Pregnancy and Offspring Risk of Psychotic Disorders: Variation by Severity of Infection and Offspring Sex / Y. H. Lee, S. Cherkerzian, L. J. Seidman [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2020. — Jan 1. — № 177 (1). — P. 66–75.
- 342.Leucht, S. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method / S. Leucht, M. Samara, S. Heres, J. M. Davis // *SCHBUL*. — 2016. — № 42. — Suppl 1. — S. 90–94.
- 343.Lewandowski, K. E. Neuroprogression across the Early Course of Psychosis / K. E. Lewandowski, S. Bouix, D. Ongur, M. E. Shenton // *J. Psychiatr. Brain Sci.* — 2020. — № 5. — e200002.
- 344.Lezeiko, T. Data on association of the variation (rs1344706) in the ZNF804A gene with schizophrenia and its symptoms in the Russian population / T. Lezheiko, D. Romanov, N. Kolesina [et al.] // *Data Brief*. — 2019. — № 9. P. 103985.
- 345.Lichenstein, S. D. Adolescent brain development and depression: A case for the importance of connectivity of the anterior cingulate cortex / S. D. Lichenstein, T. Verstynen, E. E. Forbes // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2016. — № 70. — P. 271–287.
- 346.Liddle, P. F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction / P. F. Liddle // *Psychol. Med.* — 1987. — № 17. — P. 49–57.
- 347.Lin, A. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra- high risk for psychosis / A. Lin, S. J. Wood, B. Nelson [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2015. — № 172. — P. 249–258
- 348.Lincoln, T. M. A systematic review and discussion of symptom specific cognitive behavioural approaches to delusions and hallucinations / T. M. Lincoln, E. Peters // *Schizophr. Res.* — 2019. — № 203. — P. 66–79.
- 349.Link, B. G. On stigma and it's consequence: Evidence from a longitudinal study of men with dual diagnosis mental illness and substance abuse / B. G. Link, E. L. Struening, M. Rahav // *J. Health and Social Behavior*. — 1997. — V. 38. — P. 177–190.
- 350.Linscott, R. J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders / R. J. Linscott, J. Van Os // *Psychological Medicine*. — 2012. — doi: 10.1017/S0033291712001626. Epub online publication.
- 351.Loebel, A. D. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia / A. D. Loebel, J. A. Lieberman, J. M. Alvir [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 1992. — Sep. — № 149 (9). — P. 1183–1188.
- 352.MacCabe, J. H. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males / J. H. MacCabe, S. Wicks, S. Lofving [et al.] // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — № 70. — P. 261–270.
- 353.MacKenzie, N. E. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia / N. E. MacKenzie, C. Kowalchuk, S. M. Agarwal [et al.] // *Front. Psychiatry*. — 2018. — № 9. — P. 622.

- 354.Magnan, V. Les dégénérés (etat et syndromes episodiques) / V. Magnan, P. Legrain. — Paris: Rueff et Cie Editeurs, 1895. — 275 p.
- 355.Maj, C. Correlations between immune and metabolic serum markers and schizophrenia/bipolar disorder polygenic risk score in first-episode psychosis / C. Maj, S. Tosato, R. Zanardini [et al.] // *Early Intervention in Psychiatry*. — 2020. — № 14. — P. 507–511.
- 356.Malla, A. Comparing three-year extension of early intervention service to regular care following two years of early intervention service in first-episode psychosis: a randomized single blind clinical trial / A. Malla, R. Joober, S. Iyer [et al.] // *World Psychiatry*. — 2017. — № 16 (3). — P. 278–286.
- 357.Malla, A. Youth Mental Health Should Be a Top Priority for Health Care in Canada / A. Malla, J. Shah, S. Iyer [et al.] // *Can. J. Psychiatry*. — 2018. — № 63 (4). — P. 216–222.
- 358.Mannarini, S. Assessing mental illness stigma: A complex issue / S. Mannarini, A. Rossi // *Front Psychol*. — 2018. — № 9. — P. 2722.
- 359.Marconi, A. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis / A. Marconi, M. Di Forti, C. M. Lewis [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2016. — № 42 (5). — P. 1262–1269.
- 360.Marder, S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia / S. Marder, S. Galderisi // *World Psychiatry*. — 2017. — № 16 (1). — P. 14–24.
- 361.Marín, O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders / O. Marín // *Nat Med*. — 2016. — Nov. — № 22 (11). — P. 1229–1238.
- 362.Marin, O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders / O. Marin // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2012. — № 13. — P. 107–120.
- 363.Mastrigt, Y. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: Modifications to the Premorbid Adjustment Scale / Y. Mastrigt, J. Addington // *Journal of psychiatry & neuroscience*. — 2002. - № 27(2). — P. 92-101.
- 364.Matheson, S. L. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis / S. L. Matheson, A. M. Shepherd, R. M. Pinchbeck [et al.] // *Psychol. Med.* — 2013. — № 43 (2). — P. 225–238.
- 365.Mazza, M. G. Monocyte count in schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis / M. G. Mazza, M. Capellazzi, S. Lucchi [et al.] // *Acta Neuropsychiatr.* — 2020. — Oct. — № 32 (5). — P. 229–236.
- 366.McAusland, L. Anxiety in youth at clinical high risk for psychosis / L. McAusland, L. Buchy, K. S. Cadenhead [et al.] // *Early Interv. Psychiatry*. — 2017. — Dec. — № 11 (6). — P. 480–487.
- 367.McCutcheon, R. A. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment / R. A. McCutcheon, J. H. Krystal, O. D. Howes // *World Psychiatry*. — 2020. — № 19 (1). — P. 15–33.
- 368.McGlashan, T. H. Psychosis treatment prior to psychosis onset: ethical issues / T. H. McGlashan // *Schizophr. Res.* — 2001. — № 51. — P. 47–54.
- 369.McGorry, P. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry / P. McGorry, J. Hartmann, R. Spooner, B. Nelson // *World Psychiatry*. — 2018. — № 17 (2). — P. 133–142.
- 370.McGorry, P. Clinical High Risk for Psychosis-Not Seeing the Trees for the Wood / P. McGorry, B. Nelson // *JAMA Psychiatry*. — 2020. - № 77(7) — P. 559-560.
- 371.McGorry, P. D. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step / P. D. McGorry, A. R. Yung, L. J. Phillips // *Schizophr. Res.* — 2001. — № 51. — P. 17–29.
- 372.McGorry, P. Transition to adulthood: the critical period for pre-emptive, disease-modifying care for schizophrenia and related disorders / P. McGorry // *Schizophr Bull.* — 2011. - № 37(3). — P. 524-530.

373. McGrath, J. J. Age of Onset and Lifetime Projected Risk of Psychotic Experiences: Cross-National Data From the World Mental Health Survey / J. J. McGrath, S. Saha, A. O. Al-Hamzawi [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2016. — Jul. — № 42 (4). — P. 933–941.
374. Mehta, U. M. Leveraging neurological “soft” signs in the prediction of schizophrenia: A 35-year follow-up case illustration / U. M. Mehta, M. S. Keshavan // *Schizophr. Res.* — 2019. — № 212. — P. 229–231.
375. Meier, M. H. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study / M. H. Meier, A. Caspi, A. Reichenberg [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2014. — № 171 (1). — P. 91–101.
376. Menghini-Müller, S. Gender differences of patients at-risk for psychosis regarding symptomatology, drug use, comorbidity and functioning — Results from the EU-GEI study / S. Menghini-Müller, E. Studerus, S. Ittig [et al.] // *Eur. Psychiatry.* — 2019. — № 59. — P. 52–59
377. Meyer, E. C. NAPLS Group. The relationship of neurocognition and negative symptoms to social and role functioning over time in individuals at clinical high risk in the first phase of the North American prodrome longitudinal study / E. C. Meyer, R. E. Carrion, B. A. Cornblatt [et al.] // *Schizophrenia Bulletin.* — 2014. — № 40. — P. 1452–1461.
378. Miklowitz, D. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial / D. Miklowitz, M. O'Brien, D. Schlosser [et al.] // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* — 2014. — № 53(8). — P. 848–858
379. Millan, M. J. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives / M. J. Millan, A. Andrieux, G. Bartzokis [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2016. — № 15. — P. 485–515.
380. Miller, B. J. Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions / B. J. Miller, D. R. Goldsmith // *Neuropsychopharmacology.* — 2017. — № 42 (1). — P. 299–317.
381. Miller, T. J. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity / T. J. Miller, T. H. McGlashan, J. L. Rosen [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — № 159. — P. 863–865.
382. Miller, T. J. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states / T. J. Miller, T. H. McGlashan, S. W. Woods [et al.] // *Psychiatr. Q.* — 1999. — № 70. — P. 273–287.
383. Mills, J. G. People meeting ultra high risk for psychosis criteria in the community / J. G. Mills, P. Fusar-Poli, C. Morgan [et al.] // *World Psychiatry.* — 2017. — № 16 (3). — P. 322–323.
384. Miret, S. Síntomas básicos en la esquizofrenia, su estudio clínico y relevancia en investigación [Basic symptoms in schizophrenia, their clinical study and relevance in research] / S. Miret, M. Fatjó-Vilas, V. Peralta, L. Fañanás // *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* — 2016. — Apr—Jun. — № 9 (2). — P. 111–122.
385. Modinos, G. Cortical GABA in Subjects at Ultra-High Risk of Psychosis: Relationship to Negative Prodromal Symptoms / G. Modinos, F. Simsek, J. Horder [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2018. — № 21 (2). — P. 114–119.
386. Mohr, C. Schizotypy — do not worry, it is not at all worrisome / C. Mohr, G. Claridge // *Schizophr. Bull.* — 2015. — № 41 (2). — P. 436–443.
387. Montemagni, C. Models Predicting Psychosis in Patients with High Clinical Risk: A Systematic Review / C. Montemagni, S. Bellino, N. Bracale [et al.] // *Front Psychiatry.* — 2020. — № 11. — P. 223. — Published 2020 Mar 24.
388. Morel, B. *Traité des dégénérescence physiques, intellectuelles, et morales de l'espèce humaine* / B. Morel. — Paris: Arno Press, 1857. — 693 p

389.Morita, K. Eye movement characteristics in schizophrenia: A recent update with clinical implications / K. Morita, K. Miura, K. Kasai, R. Hashimoto // *Neuropsychopharmacol. Rep.* — 2020. — Mar. — № 40 (1). — P. 2–9.

390.Morosini, P.L. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning / P. L. Morosini, L. Magliano, L. Brambilla [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2000. — № 101. — P. 323–329.

391.Moser, D. A. Multivariate Associations Among Behavioral, Clinical, and Multimodal Imaging Phenotypes in Patients with Psychosis / D. A. Moser, G. E. Doucet, W. H. Lee [et al.] // *JAMA Psychiatry.* — 2018. — № 75. — P. 386–95.

392.Mucci, A. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases / A. Mucci, E. Merlotti, A. Ukok [et al.] // *Schizophrenia Research.* — 2017. — № 186. — P. 19–28.

393.Murru, A. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review / A. Murru, B. Carpiello // *Neurosci. Lett.* — 2018. — Mar 16. — № 669. — P. 59–67.

394.Nelson, B. Recent Meta-Analyses in the Clinical High Risk for Psychosis Population: Clinical Interpretation of Findings and Suggestions for Future Research / B. Nelson, G. Amminger, P. McGorry // *Front Psychiatry.* — 2018. — № 9. — P. 502.

395.Newton, R. Diverse definitions of the early course of schizophrenia—a targeted literature review / R. Newton, A. Rouleau, A. Nylander [et al.] // *Schizophr.* — 2018. - № 4. — P. 21.

396.NHS England Future in mind: promoting, protecting and improving our children and young people's mental health and wellbeing. In: Department of Health. —2015.

397.NHS England Five year forward view for mental health. In: A report from the independent Mental Health Taskforce to the NHS in England. —2016.

398.Niendam, T. A. Obsessive-compulsive symptoms in the psychosis prodrome: correlates of clinical and functional outcome / T. A. Niendam, J. Berzak, T. D. Cannon, C. E. Bearden // *Schizophr. Res.* — 2009. — № 108. — P. 170–175.

399.Nimgaonkar, V. L. The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis / V. L. Nimgaonkar, K. M. Prasad, K. V. Chowdari [et al.] // *Mol. Psychiatry.* — 2017. — № 22 (11). — P. 1554–1561.

400.Nishiyama, A. Quetiapine reduces irritability and risk of suicide in patients with agitated depression / A. Nishiyama, H. Matsumoto // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* — 2013. — Jul 20. — № 38 (2). — P. 93–96.

401.O'Brien, M. A randomized trial of family focused therapy with populations at clinical high risk for psychosis: effects on interactional behavior / M. O'Brien, D. Miklowitz, K. Candan [et al.] // *J Consult Clin Psychol.* — 2014. - № 82(1)/ - P. 90-101.

402.Olabi, B. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies / B. Olabi, I. Ellison-Wright, A. M. McIntosh [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2011. — № 70. — P. 88–96.

403.Oliver, D. What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-analysis of Risk and Protective Factors / D. Oliver, T. J. Reilly, O. Baccaredda Boy [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2020. — № 46 (1). — P. 110–120.

404.rder: Providing Early Optimal Treatment for the Individual Patient / O. Oluboka, M. Katzman, J. Habert [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2018. - №. 21(2). — P. 128-144.

405.Ong, S. M. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence / S. M. Ong, E. Hadadi, T. M. Dang [et al.] // *Cell. Death Dis.* — 2018. — № 9 (3). — P. 266. — Published 2018 Feb 15.

406.Owens, E. M. Electrophysiological endophenotypes for schizophrenia / E. M. Owens, P. Bachman, D. C. Glahn, C. E. Bearden // *Harv. Rev. Psychiatry.* — 2016. — № 24. — P. 129–147.

- 407.Parnas, J. Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: empirical investigation / J. Parnas, P. Handest, L. Jansson, D. Sæbye // *Psychopathology*. — 2005. — № 38. — P. 259–267.
- 408.Patel M.X. How to compare doses of different antipsychotics: A systematic review of methods / M. X. Patel, I. A. Arista, M. Taylor, Th. R. E. Barnes // *Schizophrenia Research*. — 2013. — V. 149. — Iss. 1–3. — P. 141–148.
- 409.Patel, K. R. Schizophrenia: overview and treatment options / K. R. Patel, J. Cherian, K. Gohil, D. Atkinson // *P T*. — 2014. — № 39 (9). — P. 638–645. — PMID: 25210417; PMCID: PMC4159061.
- 410.Perkins, D. Violence Exposure and the Development of School-Related Functioning: Mental Health, Neurocognition, and Learning / S. Perkins, S. Graham-Bermann // *Aggress Violent Behav.* — 2012. - № 17(1). — P. 89-98.
- 411.Perkins, D. O. Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project / D. O. Perkins, C. D. Jeffries, J. Addington [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2015. — Mar. — № 41 (2). — P. 419–428.
- 412.Peters, E. The long-term effectiveness of cognitive behavior therapy for psychosis within a routine psychological therapies service / E. Peters, T. Crombie, D. Agbedjro [et al.] // *Front Psychol.* — 2015. — № 6. — P. 1658. — [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- 413.Piskulic, L. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis / D. Piskulic, L. Seidman, M. Tsuang [et al.] // *Psychiatry Res.* — 2012. - № 196(2-3). — P. 220-224
- 414.Polari, A. Clinical trajectories in the ultra- high risk for psychosis population / A. Polari, S. Lavoie, H. P. Yuen [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2018. — № 197. — P. 550–556.
- 415.Pollak, T. A. Antibodies in the diagnosis, prognosis, and prediction of psychotic disorders / T. A. Pollak, J. P. Rogers, R. G. Nagele [et al.] // *Schizophrenia Bull.* — 2019. — № 45 (1). — P. 233–246.
- 416.Pollak, T. Neuronal autoantibodies in psychosis: enough about prevalence, what's the relevance? / T. Pollak // *Schizophr. Bull.* — 2018. — № 44 (Suppl 1). — S. 60–61.
- 417.Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder / *Prim Care Companion // J Clin Psychiatry*. — 2007. № 9(3). — P. 214-223.
- 418.Provenzano, F. A. Hippocampal Pathology in Clinical High-Risk Patients and the Onset of Schizophrenia / F. A. Provenzano, J. Guo, M. M. Wall [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 2020. — Feb 1. — № 87 (3). — P. 234–242.
- 419.Rao, U. Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders / U. Rao, L. Chen // *Dialogues Clin Neurosci.* — 2009. - № 11(1). — P. 45–62.
- 420.Rathnaiah, M. T90. Quantifying the core deficit in classical schizophrenia / M. Rathnaiah, E. Liddle, L. Gascoyne [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2020. — № 46 (Suppl 1). — S. 265–266
- 421.Reay, W. R. Pairwise common variant meta-analyses of schizophrenia with other psychiatric disorders reveals shared and distinct gene and gene-set associations / W. R. Reay, M. J. Cairns // *Transl. Psychiatry*. — 2020. — № 10. — P. 134.
- 422.Regan, D. *Human Brain Electrophysiology* / D. Regan. — New York: Elsevier Science Publishing, 1989.
- 423.Revell, E. R. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia / E. R. Revell, J. C. Neill, M. Harte [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2015. — № 168. — P. 213–222.
- 424.Rice, S. Men's help-seeking for depression: Attitudinal and structural barriers in symptomatic men / S. Rice, J. Oliffe, D. Keally [et al.] // *J. Primary Care & Community Health*. — 2020.
- 425.Riches, S. Protective Factors for Early Psychotic Phenomena Among Children of Mothers with Psychosis / S. Riches, L. Arseneault, R. Bagher-Niakan [et al.] // *Front Psychiatry*. — 2019. — № 9. — P. 750. — Published 2019 Jan 14.

- 426.Ritsner, M. S. Where do we stand in the quest for neuropsychiatric biomarkers and endophenotypes and what next? / M. S. Ritsner, I. I. Gottesman. — In: Ritsner M. S., editor. *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes.* — Vol. 1. — Berlin: Springer, 2009. — P. 3–21.
- 427.Roalf, D. R. Alterations in white matter microstructure in individuals at persistent risk for psychosis / D. R. Roalf, A. G. de la Garza, A. Rosen [et al.] // *Mol. Psychiatry.* — 2020. — № 25 (10). — P. 2441–2454.
- 428.Rodrigues-Amorim, D. Cytokines dysregulation in schizophrenia: a systematic review of psychoneuroimmune relationship / D. Rodrigues-Amorim, T. Rivera-Baltanas, C. Spuch [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2017. — S. 0920-9964(17)30718-1.
- 429.Rosenthal, J. Z. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50mg/day for prevention of relapse in major depressive disorder:a randomized controlled trial / J. Z. Rosenthal, P. Boyer, C. Vialet [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* — 2013. — № 74. — P. 158–166.
- 430.Rudolph, K. Exploring depressive personality traits in youth: origins, correlates, and developmental consequences / K. Rudolph, D. Klein // *Dev Psychopathol.* - 2009. - № 21(4). P. 1155-1180.
- 431.Rusaka, M. Acute and transient psychotic disorder (ATPD) dynamic development and particularities in diagnostics and treatment in Latvia. Riga / M. Rusaka. — 2015. — 39 p.
- 432.Rutigliano, G. Persistence or recurrence of non- psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis / G. Rutigliano, L. Valmaggia, P. Landi [et al.] // *J Affect. Disord.* — 2016. — № 203. — P. 101–110.
- 433.Salokangas, R. Vulnerability to and current risk of psychosis / R. Salokangas, M. Heinimaa, T. Ilonen [et al.] // *Neurol. Psychiatry Brain Res.* — 2004. — № 11. — P. 37–44.
- 434.Samartzis, L. White matter alterations in early stages of schizophrenia: a systematic review of diffusion tensor imaging studies / L. Samartzis, D. Dima, P. Fusar-Poli [et al.] // *J. Neuroimaging.* — 2014. — № 24. — P. 101–110.
- 435.Sanchez-Torres, A.M. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study / A. M. Sanchez-Torres, L. Moreno-Izco, R. Lorente-Omenaca [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2018. — № 268. — P. 699–711.
- 436.Schirmbeck, F. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors / F. Schirmbeck, M. Zink // *Front. Pharmacol.* — 2013. — № 4. — P. 99.
- 437.Schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature.* — 2014. — № 511. — P. 421–427.
- 438.Schleiden, S. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review / S. Schleiden, C. Klingler, T. Bertram [et al.] // *BMC Med. Ethics.* — 2013. — № 14. — P. 55.
- 439.Schlosser, D. Predicting the longitudinal effects of the family environment on prodromal symptoms and functioning in patients at-risk for psychosis / D. Schlosser, J. Zinberg, R. Loewy [et al.] // *Schizophr Res.* – 2010. - № 118(1-3). – P. 69-75.
- 440.Schoenrock, S.A. Developmental vitamin D deficiency and schizophrenia: the role of animal models / S. A. Schoenrock, L. M. Tarantino // *Genes. Brain Behav.* — 2016. — № 15 (1). — P. 45–61.
- 441.Schultze-Lutter, F. Basic symptoms in deficit states and their relation to negative symptoms / F. Schultze-Lutter. In: *Managing negative symptoms of schizophrenia* / I. Bitter (ed.). — Oxford University Press, 2020. — P. 19–37.
- 442.Schultze-Lutter, F. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. / F. Schultze-Lutter, B. Schimmelmann, N. Maric [et al.] // *Eur Psychiatry.* – 2015. - №30 (3). – P. 388-404.

- 443.Schultze-Lutter, F. Prevalence and clinical relevance of interview-assessed psychosis-risk symptoms in the young adult community / F. Schultze-Lutter, C. Michel, S. Ruhrmann, B. G. Schimmelmann // *Psychol. Med.* — 2018. — № 48 (7). — P. 1167–1178.
- 444.Schultze-Lutter, F. Schizophrenia Proneness Instrument. Adult version (SPI-A) / F. Schultze-Lutter, J. Addington, S. Ruhrmann, J. Klosterkötter. - Rom: Giovanni Fioriti Editore s.r.l., 2007 - 97 p.
- 445.Schultze-Lutter, F. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept / F. Schultze-Lutter // *Schizophrenia Bulletin.* — 2009. — V. 35. — № 1. — P. 5–8.
- 446.Schür, R. R. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies / R. R. Schür, L. W. Draisma, J. P. Wijnen [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* — 2016. — Sep. — № 37 (9). — P. 3337–3352.
- 447.Scotti-Muzzi, E. Transition from Obsession to Delusion in Schizo-obsessive Disorder: A Case Report and Literature Overview / E. Scotti-Muzzi, O. L. Saide // *Innov. Clin. Neurosci.* — 2018. — № 15 (7–8). — P. 23–26.
- 448.Sekar, A. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 / A. Sekar, A. R. Bialas, H. de Rivera [et al.] // *Nature.* — 2016. — № 530. — P. 177–183.
- 449.Sekhon, S. Mood Disorder. [Updated 2020 Jul 2] / S. Sekhon, V. Gupta. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558911/>
- 450.Sharma, E. Clinical profile of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A multicentric study from India / E. Sharma, A. Tripathi, S. Grover [et al.] // *Indian J. Psychiatry.* — 2019. — № 61 (6). — P. 564–571.
- 451.Sheffield, J. M. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective / J. M. Sheffield, N. R. Karcher, D.M. Barch // *Neuropsychol. Rev.* — 2018. — № 28. — P. 509–533.
- 452.Sheffield, J. M. Thalamocortical anatomical connectivity in schizophrenia and psychotic bipolar disorder / J. M. Sheffield, A. S. Huang, B. P. Rogers [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2020.
- 453.Shirts, B. Association study of IL10, IL1beta, and IL1RN and schizophrenia using tag SNPs from a comprehensive database: suggestive association with rs16944 at IL1beta / B. Shirts, J. Wood, R. Yolken, V. Nimgaonkar // *Schizophr Res.* – 2006. - № 88(1-3). – P. 235-244.
- 454.Shivakumar, V. Differential impact of interleukin-6 promoter gene polymorphism on hippocampal volume in antipsychotic-naïve schizophrenia patients / V. Shivakumar, V. Sreeraj, S. Manjula [et al.] // *Indian Journal of Psychiatry.* – 2020. - № 62(1). – P. 36-42.
- 455.Siegrist, K. Association between social contact frequency and negative symptoms, psychosocial functioning and quality of life in patients with schizophrenia / K. Siegrist, A. Millier, I. Amri [et al.] // *Psychiatry Research.* — 2015. — № 230 (3). — P. 860–866.
- 456.Silverstein, S. M. Schizophrenia and the eye / S. M. Silverstein, R. Rosen // *Schizophr. Res. Cogn.* — 2015. — № 2 (2). — P. 46–55.
- 457.Sim, K. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials [published correction appears in *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 27] / K. Sim, W. K. Lau, J. Sim [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2015. — № 19 (2). — pyv076. — Published 2015 Jul 7.
- 458.Smulevich, A. Long-term course of negative symptoms in schizophrenia / A. Smulevich, D. Romanov. In: *Managing negative symptoms of schizophrenia* / I. Bitter (ed.). — Oxford University Press, 2020. — P. 39–50.
- 459.Smulevich, A.B. Asthenia in the psychopathological space of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (the concept of asthenic deficit in aspect of the modern model of negative symptoms) / A. B. Smulevich, G.S. Kharkova, V. M. Lobanova, E.I. Voronova, S.S. Korsakov // *J. Neurology and Psychiatry.* — 2019. — V. 119. — № 5. — P. 7–14.

- 460.Solano, J. Premorbid adjustment and previous personality in schizophrenic patients / J. Solano, M. da Chavez // *The European Journal of Psychiatry*. 2005. - №19(4). – P. 243-254
- 461.Sommer, I. Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? / I. Sommer, C. Bearden, E. van Dellenet [et al.] // *npj Schizophr.* – 2016. - №2. – 16003.
- 462.Spano, M. Anhedonia across borders: Transdiagnostic relevance of reward dysfunction for noninvasive brain stimulation endophenotypes / M. Spano, M. Lorusso, M. Pettorruso [et al.] // *CNS Neurosci Ther.* – 2019. - № 25(11). – P. 1229-1236.
- 463.Spearing, M. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP / M. Spearing, R. Post, G. Leverich [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1997. - № 73(3). – P. 159-71.
- 464.Stafford, M.R. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis / M. R. Stafford, H. Jackson, E. Mayo-Wilson [et al.] // *BMJ.* — 2013. — № 346. — f185. — 10.1136/bmj.f762.
- 465.Stahl, E. A. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder / E. A. Stahl et al.] // *Nat. Genet.* — 2019. — № 51. — P. 793–803.
- 466.Steffens, D. C. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. 1997 / D. C. Steffens, K. R. Krishnan, M. J. Helms. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. — York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK), 1995. — Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67142/>
- 467.Stilo, S. A. Non-Genetic Factors in Schizophrenia / S. A. Stilo, R. M. Murray // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2019. — № 21 (10). — P. 100. — Published 2019 Sep 14.
- 468.Stilo, S.A. Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis / S. A. Stilo, C. Gayer-Anderson, S. Beards [et al.] // *Psychol Med.* — 2017. — № 47 (5). — P. 913–924.
- 469.Strauss, G. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome / G. Strauss, W. Horan, B. Kirkpatrick [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* — 2013. — № 47 (6). — P. 783–90
- 470.Strauss, G. P. A Transdiagnostic Review of Negative Symptom Phenomenology and Etiology / G. P. Strauss, A. S. Cohen // *Schizophr. Bull.* — 2017. — Jul 1. — № 43 (4). — P. 712–719
- 471.Strauss, G. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains / G. Strauss, A. Ahmed, J. Young, B. Kirkpatrick // *Schizophr. Bull.* — 2019. №45(4) – P. 725-729.
- 472.Tagore, A. Prefrontal cortical dopamine release in clinical high risk for psychosis during a cognitive task: a [11C]FLB457 positron emission tomography study / A. Tagore, C. Schifani, N. Rao [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2019. — Sep. — № 29 (9). — P. 1023–1032.
- 473.Targownik, L. E. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding / L. E. Targownik, J. M. Bolton, C. J. Metge [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — № 104. — P. 1475–1482.
- 474.Taylor, M. NICE CG178 psychosis and schizophrenia in adults: Treatment and management — an evidence-based guideline? / M. Taylor, U. Perera // *Br. J. Psychiatry.* — 2015. — № 206. — P. 357–359
- 475.Thakkar, K. N. Oculomotor Prediction: A Window into the Psychotic Mind / K. N. Thakkar, V. A. Diwadkar, M. Rolfs // *Trends Cogn. Sci.* — 2017. — № 21 (5). — P. 344–356.
- 476.The nice guideline on treatment and management-updated edition “Psychosis and Schizophrenia in adults”. — 2014. — P. 14.
- 477.Thermenos, H. W. A review of neuroimaging studies of young relatives of persons with schizophrenia: a developmental perspective from schizotaxia to schizophrenia / H. W. Thermenos, M. S. Keshavan, R. J. Juelich [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2013. — № 162. — P. 604–635.

- 478.Thorup, A. A. E. The Danish High Risk and Resilience Study-VIA 11: Study Protocol for the First Follow-Up of the VIA 7 Cohort-522 Children Born to Parents With Schizophrenia Spectrum Disorders or Bipolar Disorder and Controls Being Re-examined for the First Time at Age 11 / A. A. E. Thorup, N. Hemager, A. Søndergaard [et al.] // *Front Psychiatry*. — 2018. — № 9. — P. 661. — Published 2018 Dec 12.
- 479.Tortelli, A. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950–2013 / A. Tortelli, A. Errazuriz, T. Croudace [et al.] // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* — 2015. — № 50 (7). — P. 1039–1055.
- 480.Trepanier, M. O. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review / M. O. Trepanier, K. E. Hopperton, R. Mizrahi [et al.] // *Mol. Psychiatry*. — 2016. — № 21. — P. 1009–1026.
- 481.Trifu, S. C. Genetics of schizophrenia (Review) / S. C. Trifu, B. Kohn, A. Vlasie, B. E. Patrichi // *Exp. Ther Med.* — 2020. — № 20 (4). — P. 3462–3468.
- 482.Tripathi, S. M. P300 latency as an indicator of severity in major depressive disorder / S. M. Tripathi, N. Mishra, R. K. Tripathi, K. C. Gurnani // *Ind. Psychiatry J.* — 2015. — № 24 (2). — P. 163–167.
- 483.Trixler, D. Iris structure and minor physical anomalies in schizophrenia / D. Trixler, T. Tényi // *Psychiatry Res.* — 2017. — Oct. — № 256. — P. 412–416.
- 484.Trotta, A. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls / A. Trotta, M. Di Forti, V. Mondelli [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2013. — № 150 (1). — P. 169–175.
- 485.Trovão, N. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis — opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia / N. Trovão, J. Prata, O. VonDoellinger [et al.] // *Psychiatry Investig.* — 2019. — № 16 (3). — P. 177–184.
- 486.Tsuang, M. T. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5 / M. T. Tsuang, J. Van Os, R. Tandon [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2013. — № 150 (1). — P. 31–35.
- 487.Turetsky, B. I. The utility of P300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: clinical and socio-demographic modulators in COGS-2 / B. I. Turetsky, E. M. Dress, D. L. Braff [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2015. — № 163 (1-3). — P. 53–62.
- 488.Turner, D. What Constitutes Sufficient Evidence for Case Formulation–Driven CBT for Psychosis? Cumulative Meta-analysis of the Effect on Hallucinations and Delusions / D. Turner S. Burger, F. Smit [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. — 2020. — № 46(5). — P. 1072–1085.
- 489.Upthegrove, R. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / R. Upthegrove, N. Manzanares-Teson, N. M. Barnes // *Schizophr. Res.* — 2014. — № 155. — P. 101–108.
- 490.Upthegrove, R. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? / R. Upthegrove, S. Marwaha, M. Birchwood // *Schizophr. Bull.* — 2017. — № 43 (2). — P. 240–244.
- 491.Urben, S. Cognitive efficacy of quetiapine in early-onset first-episode psychosis: a 12-week open label trial / S. Urben, P. Baumann, S. Barcellona [et al.] // *Psychiatr. Q.* — 2012. — Sep. — № 83 (3). — P. 311–324.
- 492.van der Gaag, M. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12month and longer-term follow-ups / M. van der Gaag, F. Smit, A. Bechdolf [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2013. — № 149. — P. 56–62.
- 493.van der Werf, M. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia / M. van der Werf // *Psychol. Med.* — 2014. № 44(1). — P. 9–16.

494. van Os, J. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm / J. van Os, S. Guloksuz // *World Psychiatry*. — 2017. — № 16 (2). — P. 200–206.
495. van Os, J. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population / J. van Os, U. Reininghaus // *World Psychiatry*. — 2016. — № 15 (2). — P. 118–124.
496. Varese, F. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies / F. Varese, F. Smeets, M. Drukker [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 2012. — № 38 (4). — P. 661–671.
497. Velthorst, E. Developmental trajectories of impaired community functioning in schizophrenia / E. Velthorst, A. Reichenberg, O. Kapara [et al.] // *JAMA Psychiatry*. — 2015. — Advance online publication.
498. Velthorst, E. Potentially important periods of change in the development of social and role functioning in youth at clinical high risk for psychosis / E. Velthorst, J. Zinberg, J. Addington [et al.] // *Dev. Psychopathol.* — 2018. — № 30 (1). — P. 39–47.
499. Voican, C. S. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians / C. S. Voican, E. Corruble, S. Naveau, G. Perlemuter // *Am. J. Psychiatry*. — 2014. — № 171. — P. 404–415.
500. Wagner, G. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis / G. Wagner, M. T. Schultes, V. Titscher [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 2018. — № 228. — P. 1–12.
501. Wang, P. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders / P. Wang, T. Si // *Shanghai Arch. Psychiatry*. — 2013. — № 25 (3). — P. 134–140.
502. Wang, S. M. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review / S. M. Wang, C. Han, W. M. Bahk [et al.] // *Chonnam. Med. J.* — 2018. — № 54 (2). — P. 101–112.
503. Wang, S. M. How much to worry about the FDA warning in the use of citalopram? / S. M. Wang, C. U. Pae // *Expert Rev. Neurother.* — 2013. — № 13. — P. 883–886.
504. Wang, X. Neurological soft signs in Chinese adolescents with schizophrenia and schizotypal personality traits / X. Wang, L. Cai, L. Li [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2016. — № 53. — P. 53–57.
505. Wenneberg, C. Baseline measures of cerebral glutamate and GABA levels in individuals at ultrahigh risk for psychosis: Implications for clinical outcome after 12 months / C. Wenneberg, B. Y. Glenthøj, L. B. Glenthøj [et al.] // *Eur. Psychiatry*. — 2020. — № 63 (1). — e83. — Published 2020 Aug 7.
506. WHO. Mental Health Action Plan 2013–2020. — Geneva: World Health Organization, 2013.
507. Wieneke, A. The Schizophrenia Prediction Instrument (SPI-A): first preliminary results of the evaluation study / A. Wieneke, F. Schultz-Lutter, H. Picker [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2002. — № 53. — P. 37.
508. Woodberry, K. A. Progress and Future Directions in Research on the Psychosis Prodrome: A Review for Clinicians / K. A. Woodberry, D. I. Shapiro, C. Bryant, L. J. Seidman // *Harv. Rev. Psychiatry*. — 2016. — Mar-Apr. — № 24 (2). — P. 87–103.
509. Woods, S. W. Reliability, validity, epidemiology, and cultural variation of the Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes (SIPS) and the Scale of Psychosis Risk Symptoms (SOPS) / S. W. Woods, B. C. Walsh, A. R. Powers [et al.]. In: Li H., Shapiro D. I., Seidman L. J. (eds). *Handbook of attenuated psychosis syndrome across cultures*. — Cham: Springer, 2019. — P. 85–113.
510. Woodward, N. D. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia / N. D. Woodward, S. E. Purdon, H. Y. Meltzer, D. H. Zald // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2005. — Sep. — № 8 (3). — P. 457–472.

511. Worboys, M. The Hamilton Rating Scale for Depression: The making of a “gold standard” and the unmaking of a chronic illness, 1960–1980 / M. Worboys // *Chronic. Illn.* — 2013. — № 9 (3). — P. 202–219.
512. World Psychiatric Association . WPA 2017-2020 Action Plan
513. Wu, G. Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: Study Protocol for a Prospective Observational Study (ShangHai at Risk for Psychosis-Phase 2) / G. Wu, R. Gan, Z. Li [et al.] // *Real-World Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2019. - № 15. – P. 3541-3548.
514. Yao, B. Altered thalamocortical structural connectivity in persons with schizophrenia and healthy siblings [published online ahead of print, 2020 Jul 31] / B. Yao, S. F. W. Neggers, R. S. Kahn, K. N. Thakkar // *Neuroimage Clin.* — 2020. — № 28. — P. 102370.
515. Yung, A. Persistent negative symptoms in individuals at Ultra High Risk for psychosis / A. Yung, B. Nelson, P. McGorry [et al.] // *Schizophr. Res.* — 2019. — № 206. — P. 355–361.
516. Yung, A. R. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis / A. R. Yung, P. D. McGorry, C. A. McFarlane [et al.] // *Schizophr. Bull.* — 1996. — № 22. — P. 283–303.
517. Yung, A. R. The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) / A. R. Yung, L. J. Phillips, P. D. McGorry [et al.]. — Melbourne: University of Melbourne, 2000.
518. Yung, A. R. The prodromal phase of first episode psychosis: past and current conceptualizations / A. R. Yung, P. D. McGorry // *Schizophr. Bull.* — 1996. — № 22. — P. 353–370.
519. Zanelli, J. Cognitive change in schizophrenia and other psychoses in the decade following the first episode / J. Zanelli, J. Mollon, S. Sandin [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 2019. — № 176. — P. 811–819.
520. Zhang, X. BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms / X. Zhang, D. Chen, Y. Tan [et al.] // *Schizophr Res.* – 2016. - № 170(1). – P. 41-7.
521. Zheng, B. Study the effects of neuroplasticity on major depression disorder in rTMS combined with antidepressant treatments / B. Zheng, Z. Zheng, K. Zou [et al.] // *Randomized Controlled Trial.* — 2013. — Jul. — № 44 (4). — P. 596–601.
522. Zhou, Y. Interactome analysis reveals ZNF804A, a schizophrenia risk gene, as a novel component of protein translational machinery critical for embryonic neurodevelopment / Y. Zhou, F. Dong, T. Lanz [et al.] // *Molecular Psychiatry.* – 2018. - № 23. - P. 952-962.
523. Zubin, J. Vulnerability — a new view of schizophrenia / J. Zubin, B. Spring // *Abnorm. Psychol.* — 1977. — № 86. — P. 103–126.
524. Zuckerbrot R. GLAD-PC Steering Group. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management / R. Zuckerbrot, A. Cheung, P. Jensen [et al.] // *Pediatrics.* – 2007. - № 120. – P. 5.

Приложение

Клиническое наблюдение №1

(1а подтип с аттенуированными по выраженности позитивными симптомами)

Б-ной, 1994 г.р., история болезни №610/12

Дата госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ 26.04.2012.

Анамнез (со слов больного, его родственников и данных мед. документации).

Наследственность психопатологически отягощена по линии отца, бабка страдала биполярным аффективным расстройством, отец перенес острое параноидное состояние, лечился в ФГБНУ НЦПЗ в 2007 году.

Линия отца.

Дед – Имел высшее образование, работал по специальности журналистом. По характеру был активным, общительным, деятельным, имел широкий круг знакомых и друзей. В свободное время увлекался спортом, любил путешествовать. Скончался в возрасте около 30 лет от острой почечной патологии.

Бабка – 75 лет. Высшее образование. По специальности – врач-дерматолог, работала в крупной клинике, была востребованным специалистом, защитила кандидатскую диссертацию. С молодости страдает биполярным аффективным расстройством, неоднократно госпитализировалась в ПБ как в депрессивных, так и в маниакальных фазах, поддерживающую терапию принимала неаккуратно. Выйдя на пенсию постепенно отдалась от прежних знакомых, проживает отдельно, практически не поддерживает контакта с детьми и внуками.

Дядька – 45 лет. Высшее образование, окончил энергетический институт, в настоящее время работает по специальности ведущим специалистом. На хорошем счету у начальства, добросовестно относится к выполнению своей работы, ответственный, целеустремленный. По характеру спокойный, доброжелательный, уравновешенный. Женат, в браке двое детей, заботливый муж и отец, отношения в семье ровные. Имеет нескольких друзей, с которыми регулярно встречается. Свободное время любит проводить на природе с семьей.

Отец – 50 лет. Высшее образование, работает по специальности преподавателем в институте. С юности слыл «чудаком», отличался оригинальностью мышления, поведения, из-за чего выделялся среди сверстников. Друзей практически не было, не нуждался в общении. Со школьного возраста увлекался физикой, занимался самостоятельно и посещал секции в детском досуговом центре. В студенческие годы был одним из лучших учеников, много занимался, уже в институте выбрал тему для будущей научной работы. Познакомился с будущей женой по протекции знакомых, привлекла его тем, что полностью разделяла его увлечения и образ жизни, безоговорочно доверяла его решениям и подчинялась им. В 2007 году (45 лет) перенес острое параноидное состояние, считал, что спецслужбы заинтересовались его научными исследованиями, пытаются помешать ему и, с этой целью, воздействуют на него электромагнитными лучами. По бредовым мотивам отказался от проживания в городской квартире, переехал с семьей на дачу, установил палатку во дворе, обшил ее изнутри листами фольги и жил там. Убедил жену в реальности происходящего, которая также считала, что такой способ единственный, чтобы избавиться от «воздействия». Однако, по мере ухудшения состояния, стал возбужденным, двигательно расторможенным, что заставило жену усомниться в его психическом здоровье, по ее настоянию обратился в НЦПЗ и был госпитализирован. После выписки терапию не принимал, вернулся на работу. В целом, со своими обязанностями справлялся, однако затем увлекся изучением побочных явлений нейрорептиков, создал программу, собирающую данные и обобщающую результаты общемировых исследований, что привело к невыполнению его непосредственных рабочих обязанностей и последующему недовольству начальства. Был переведен на работу в один из филиалов института. В 2010 году (48 лет) перенес повторное подострое параноидное состояние, несколько месяцев вновь жил на даче, скрываясь от «преследования», за помощью к психиатру не обращался, терапию не принимал. Поведение упорядочилось самостоятельно.

Линия матери

Дед – родился и воспитывался в деревне, образование среднее. После окончания школы переехал на заработки в Москву, сменил несколько мест работы, в основном был занят на стройке разнорабочим. По характеру был мягким, отзывчивым, доброжелательным. Было множество друзей и знакомых. Свободное время проводил в их компании, злоупотреблял алкоголем. В состоянии опьянения становился веселым, общительным. Скончался от рака простаты в 52 года.

Бабка – 81 год. Образование среднее специальное. После окончания училища работала в аптеке фармацевтом. По характеру властная, жесткая, решительная, бескомпромиссная, была лидером в семье, требовала к себе беспрекословного подчинения. В 40 лет был диагностирован полиартрит, на фоне постепенного прогрессирования болезни перенесла повторные инсульты, последние 16 лет парализована.

Тетка – 55 лет. Высшее образование, окончила институт физкультуры. По окончании работала в спорткомитете, далее несколько раз меняла места работы, переходила на более высокие должности в подведомственных учреждениях. В настоящее время разрабатывает лечебную гимнастику для детей. Замужем, в браке воспитывает дочь. По характеру спокойная, рассудительная, заботливая.

Мать – 50 лет. Высшее образование, по специальности музыкант. Работает в центре образования педагогом. Мягкая, ведомая, нерешительная. Со времени замужества во всем полагается на решения мужа, принимает на веру его болезненные убеждения, соглашается с ними. В отношении воспитания сына также не имеет своего мнения, полностью следует воспитательной модели мужа. К болезни сына относится без критики, пассивно согласилась на его госпитализацию.

Родился от 3 беременности (1-я – роды, ребенок скончался в младенчестве в возрасте 5 дней, 2-я – выкидыш на раннем сроке) в возрасте матери 32 лет. Беременность протекала без осложнений, роды срочные, путем кесарева сечения. При рождении длина 52 см, вес 3200, закричал сразу. До полутора лет находился на грудном вскармливании. В первый год жизни был беспокойным, плохо спал, плохо сосал, слабо набирал в весе. Раннее развитие с опережением, ходить начал в 8 мес., первые слова в 7 мес., фразовая речь сформировалась к полутора годам. Из детских инфекций перенес ветряную оспу без осложнений. С детства страдал аллергическими реакциями на синтетические витамины, тогда же была диагностирована дискинезия желчевыводящих путей, регулярно принимал курсы терапии по этому поводу. С 3 лет посещал детский сад, к новой обстановке адаптировался не сразу, первые несколько месяцев плакал, просил мать оставить его дома, тяготился разлукой с ней. В компании других детей первое время держался в стороне, неохотно принимал участие в шумных играх, не любил детские утренники с необходимостью выступать на публике, тяжело переносил внимание к себе со стороны окружающих. Чувствовал себя «отделенным» от коллектива, чужим в нем, в дальнейшем стал тянуться к другим детям, пытался с кем-то подружиться, но любой контакт оканчивался ссорой или дракой. Отстаивал свои интересы, не любил делиться своими вещами и игрушками, не терпел обиды со стороны других детей, всегда отвечал на них. Нравились тихие игры в одиночестве или в компании одного сверстника, с которым установились дружеские отношения, с удовольствием собирал конструктор, лепил, рисовал. Любил придумывать необычные, сложные сюжеты для игр. Погружался в мир своих фантазий, представлял себя изобретателем, «строил» в голове абстрактные образы каких-то будущих открытий. Были детские страхи, боялся темноты, не любил оставаться дома один. В пустой комнате возникало ощущение чьего-то присутствия, как будто кто-то стоит за спиной. Однократно на фоне высокой температуры при простуде на короткое время увидел, что пол «искрится», испугался этого видения, зажмурился от страха. В 5 лет по решению отца прекратил посещать детский сад, мать самостоятельно занялась его подготовкой к школе. С удовольствием принял эти перемены, не скучал по коллективу в детском саду, охотно проводил время с матерью. В этом возрасте научился читать, предпочитал познавательную литературу, детские энциклопедии. Тогда же научился играть в шахматы, любил разбирать сложные партии

с отцом, который показывал ему варианты шахматных этюдов. В 6 лет был зачислен в общеобразовательную школу. Адаптировался тяжело, не мог найти общего языка со сверстниками. Был одиноким, однако не позволял обижать себя, всегда давал сдачи, также, обладая обостренным чувством справедливости, вступался за других детей, нередко дрался за них. Успеваемость была средней, зависела от личности преподавателя и от интереса к предмету, учился преимущественно на оценки «хорошо», легко давалась математика, однако, с трудом заучивал стихотворения, в последующем испытывал трудности в написании сочинений. На переменах с другими детьми не общался, оставался сидеть за партой, погружаясь в мир своих фантазий, представлял новые открытия, «придумывал» технические приборы, механизмы и машины, так, «разработал» шагающего робота. Не сразу мог отвлечься от своих представлений и включиться в урок. Дополнительно занимался моделированием, посещал кружок по шахматам, а также был зачислен в спортивную группу по плаванию. Лето проводил с родителями на даче. Было два друга, однако не нуждался в близком, доверительном общении, ни с кем не делился своими переживаниями, держал все в себе, самостоятельно пытался справиться со всеми житейскими вопросами. В 13 лет по решению отца перешел в школу при техническом ВУЗе. Сразу сложились конфликтные отношения с одним из преподавателей, считал, что тот пристрастно оценивает знания, не только его, но и других учеников, и намеренно занижает оценки, при всех делал ему замечания. В это же время перенес острое психотическое состояние отца и его госпитализацию. Тяжело переживал сложившуюся ситуацию, не мог сконцентрироваться на занятиях, находился под угрозой отчисления. В ответ на расспросы, рассказал о случившемся в школе. На этом фоне стал предметом насмешек со стороны как самого учителя, так и других детей, вступал в драки. За помощью к родителям не обращался, пытался самостоятельно защитить себя и исправить ситуацию. Появилось недовольство своей внешностью и умственными способностями, актуализировались имевшиеся в детстве переживания, что он «не такой, как все», отличается от других детей, снизилось настроение, считал себя неудачником. Через несколько месяцев настроение выровнялось, ситуация в школе несколько стабилизировалась, сгладились конфликтные отношения с учителем, подружился с одноклассником, начал общаться с ним по интересам. Продолжил обучение в школе, успеваемость сохранялась на среднем уровне. В течение 11 класса дополнительно занимался математикой и физикой с отцом и репетиторами. По итогам олимпиады был зачислен в технический ВУЗ на факультет аэрокосмических исследований. В сентябре 2011 года (17 лет) приступил к обучению. С удовольствием ходил на занятия, нравилась система образования, дополнительно много занимался. В группе сложились доброжелательные отношения, нравилось находиться в кругу единомышленников, был доволен тем, что появились общие темы для обсуждения. Подружился с некоторыми из сокурсников. Однако по-прежнему не любил шумных компаний, отказывался от участия в студенческих вечеринках. Состояние впервые стало меняться в декабре 2011 года, появились трудности концентрации внимания, которые связывал с большой учебной нагрузкой и необходимостью подготовки к первой сессии. Стал рассеянным, не мог браться с мыслями, в целом зная материал, допускал грубые ошибки на зачетах, в результате по несколько раз пересдавал их. К сессии был допущен вовремя, однако и некоторые экзамены сдавал не с первого раза, тем не менее, закончил первый семестр. Отчетливое изменение состояния с февраля 2012 года, когда приступив к обучению после окончания каникул, отчетливо снизилось настроение с преобладанием тревоги. Опасался, что не сможет учиться в таком престижном институте, не соответствует его высоким требованиям. Считал себя хуже других однокурсников, винил себя в несостоятельности. Появились размышления о бессмысленности жизни, не видел перспектив в будущем. С горечью сообщал родителям, что у него одна дорога – «стать наркоманом». Перестал справляться с учебой, не мог сконцентрироваться на занятиях, не понимал объяснений преподавателей, не справлялся с лабораторными работами. Стал замкнутым, одиноким, прекратил общение с друзьями, отказывался от встреч с ними. Жаловался на апатию, нежелание что-либо делать, начал пропускать занятия в институте. Забросил прежние увлечения, оказался посещать бассейн. Состояние постепенно ухудшалось, с апреля 2012 года

перестал выходить из дома, залеживался в постели, отвернувшись к стене. Появилось желание уйти из жизни, хотелось «заснуть и не проснуться». Во время ссоры с матерью, которая призывала его «взять себя в руки», демонстративно схватил ее колготы и стал затягивать на шее, кричал, что ему незачем жить дальше, долго не мог успокоиться. По настоянию отца был приведен на консультацию в клинику и госпитализирован.

Психическое состояние при поступлении.

Ориентирован всесторонне правильно. Выглядит несколько моложе своего возраста. На беседу с врачом соглашается охотно. Внешне тревожен, сидит в напряженном положении, сложив руки на коленях, нервно перебирает пальцами. Выражение лица подавленное, печальное. Взгляд тоскливый, избегает зрительного контакта с врачом. Говорит тихим голосом, речь эмоционально маломодулирована. Временами на лице появляется горькая усмешка. В целом, отвечает в плане заданного, по существу, с единичными соскальзываниями. Периодически забывает, что хотел сказать, замолкает на короткое время. Жалуется на сниженный фон настроения, повышенную тревожность. Беспокоится об учебе, переживает, что «теряет время», тогда как все его сверстники получают знания. Также опасается, что может потерять друзей, которых успел приобрести в институте, так как не может заставить себя общаться с ними, не подходит к телефону, когда они звонят ему. Переживает, что, как отец, оказался в психиатрическом стационаре, считает себя неудачником, который не смог добиться желаемого. В процессе беседы, в ответ на расспросы сообщает, что в последние месяцы стал слышать в речи окружающих намеки в свой адрес, как будто те осуждают его, неодобрительно к нему относятся. Понимает нереальность этого ощущения, подчеркивает, что это ему «только кажется», однако не в силах справиться с этим. Описывает эти симптомы, как возникающие на короткое время (несколько секунд) и только в эмоционально значимых ситуациях, во время ссор с родителями, при необходимости объясняться с преподавателями. Тяготится этим состоянием и считает его одной из причин отказа от посещения института. Также сообщает, что в людных местах, в переполненном транспорте или при необходимости стоять в очереди в магазине возникает неприятное, мучительное ощущение, что на него обращают внимание незнакомые окружающие, смотрят на него, оценивают с неизвестной целью. В просоном состоянии, чаще при засыпании, «слышит» свой собственный голос в голове, произносящий отдельные слова, мимолетно ощущает, что мысли не подчиняются воле, как будто кто-то другой наводит на него образные представления на тему детских фантазий, когда представляет себя великим изобретателем. Сообщает, что в последнее время видит яркие красочные сновидения, тематика которых связана с преследованием, настолько реалистичные, что во сне принимает их за действительность. Критика к состоянию полная, осознает болезненность переживаний, опасается, что, как отец, болен психическим расстройством. Высказывает мысли о нежелании жить, однако, ищет помощи, настроен на лечение в условиях стационара.

В отделении первое время был одинок, залеживался в постели, к общению с другими больными не стремился. Жаловался на сонливость после приема лекарств, опасался, что они могут причинить ему вред, расспрашивал об их механизме действия. Сохранялись жалобы на сниженное настроение, апатию, эпизоды тревоги, связанные в основном с размышлениями об учебе. В течение первых дней лечения возобновлялись кратковременные ощущения, что другие пациенты обращают на него повышенное внимание, периодически принимал их поступки на свой счет, сохранялись эпизоды наплыва мыслей и образных представлений при засыпании. На четвертые сутки стационарного лечения отметил отчетливое улучшение своего состояния с появлением периодов ровного настроения в течение дня, упорядочиванием мышления, появлением желания учиться. На десятый день терапии полностью редуцировались идеи отношения, обманы восприятия. Начал заниматься по программе ВУЗа, однако, отмечал, что может лишь ненадолго концентрировать внимание, испытывал трудности в осмыслении нового учебного материала, что приводило к актуализации имевшихся переживаний о своей несостоятельности. В дальнейшем в течение трех недель состояние постепенно нормализовалось, увеличились периоды трудоспособности с сохранением сосредоточенности и понимания учебной информации, редуцировалась повышенная утомляемость, истощаемость

психических функций. Начал пользоваться домашними отпусками, во время которых на непродолжительное время возобновлялась тревога, что не сможет нагнать однокурсников по программе ВУЗа, подготовиться к летней сессии, и придется оформлять академический отпуск и «терять год». Появление таких мыслей приводило к появлению «внутренней дрожи», с которой не мог справиться. В дальнейшем, к моменту выписки из стационара, эти явления почти полностью редуцировались. Настроение стойко выровнялось, без существенных колебаний в течение дня, планировал возобновить обучение в ВУЗе.

Соматическое состояние по заключению терапевта – патологических изменений внутренних органов не выявлено, небольшое побочное действие психотропных препаратов. Лабораторные анализы крови, мочи – без патологии, ЭКГ – без патологии.

Неврологическое состояние по заключению невролога – энцефалопатия на резидуально-органическом фоне, синдром ВСД по гипотоническому типу.

Заключение окулиста – миопия средней степени.

МРТ-исследование – патологии не выявлено.

ЭЭГ-обследование – типичных знаков эпи-патологии в настоящей записи не выявлено, однако, наблюдаются устойчивые, хотя и не грубые, пароксизмальные знаки с вовлечением преимущественно передних отделов (легкая левополушарная асимметрия). Во время ГВ-пробы повышается уровень раздражения структур головного мозга (с сохранением топографического акцента), отмечен один фрагмент выраженной пароксизмальной активности с акцентом в лобных отделах правого полушария.

Экспериментально-психологическое заключение – на первый план в психологической картине больного выходят выраженные нарушения мышления (конкретность мышления, опора на конкретно-ситуативные и латентные признаки, разноплановость мышления, соскальзывания на побочные ассоциации, аморфность и ригидность интеллектуальной деятельности, элементы резонерства), а также негрубые расстройства гностических функций в акустической, зрительной и оптико-пространственной сферах.

Проведен курс лечения: Olanzapini 10 мг/сут, Fluvoxamini 150 мг/сут, Viperideni 4 мг/сут.

После выписки из стационара находился на динамическом амбулаторном наблюдении. Через неделю на фоне приема терапии резко ухудшилось соматическое состояние, появилась и стала нарастать одышка, появилась пастозность лица, конечностей, цианоз носогубного треугольника, жалобы на боли в области сердца. Проведенные лабораторные анализы и ЭКГ патологии не выявили. Рекомендовано снижение дозы Olanzapini до 5 мг и отмена Viperideni. На фоне коррекции терапии соматическое состояние нормализовалось. Однако появилось настороженность в отношении приема препаратов, пытался пропускать время приема, протестовал против контроля родителей. Жаловался на сохраняющуюся слабость, быструю истощаемость, в связи с чем было принято решение оформления академического отпуска до февраля 2013 года. В дальнейшем в течение нескольких месяцев состояние нормализовалось, время проводил дома, занимался самостоятельно по программе ВУЗа, периодически встречался с прежними друзьями из группы. Лето провел на даче. По возвращении в город в сентябре полностью отказался от приема терапии, считал себя здоровым, жалоб на состояние не предъявлял. Зимой 2012 года накануне восстановления в институте появилась тревога, опасался, что не сможет справиться с учебой. Появился страх в общественных местах, в транспорте с ощущением затрудненного дыхания, учащенного сердцебиения, кратковременными идеями воздействия на высоте состояния. Вновь появились явления наплыва мыслей и звучащего собственного голоса в голове при засыпании. Возобновлено лечение Fluvoxamini 150 мг, Trifluoperazini 10 мг/сут, Viperideni 4 мг/сут. Назначенную терапию принимал несколько дней, в дальнейшем после редукции идей воздействия и обманов восприятия лечение прекратил. Восстановился в ВУЗе, первое время сохранялась беспричинная тревога, возобновились трудности концентрации внимания, усвоения учебного материала, нарушился сон с трудностями засыпания. Самостоятельно принимал назначенный отцу Alprazolami 0,001 мг с эффектом.

Во время амбулаторной консультации была проведена разъяснительная беседа о необходимости терапии, согласился на продолжение лечения рекомендованными препаратами. На фоне приема Fluvoxamini 150 мг, Trifluoperazini 10 мг/сут, Viperideni 4 мг/сут состояние с постепенно положительной динамикой. Нормализовалось настроение, редуцировалась тревога, улучшилась концентрация внимания. С февраля 2013 года (19 лет) продолжил обучение в прежнем ВУЗе на 1 курсе, в коллективе адаптировался, познакомился с однокурсниками. Заметил, что стало легче устанавливать дружеские отношения, стал более раскрепощенным в коллективе, начал посещать студенческие мероприятия. Учеба давалась легко, в последующем сразу сдавал экзаменационные сессии, не испытывал трудностей в подготовке к зачетам и экзаменам. Увлёкся программированием, много времени посвящал этому.

Очередное ухудшение состояния в феврале 2016 года (22 года), когда вновь снизилось настроение с преобладанием тревоги, на высоте которой появлялось ощущение внутренней дрожи, «как при ознобе», кома в горле, учащалось дыхание, сердцебиение, повышалось АД до 180/100 мм рт.ст. Такие состояние продолжались около 2 часов, редуцировались самостоятельно. Однако был фиксирован на своих ощущениях, беспокоился о причине их возникновения. Отрицал наличие обманов восприятия, идеи отношения не выявлялись. Жаловался на нарушение ночного сна с тенденцией к инверсии суточного ритма. Назначен Sertralini 50 мг, Alprazolami 0,0005 при тревоге. Терапию принимал несколько недель, далее состояние нормализовалось.

Весной 2016 года поступил в магистратуру, одновременно устроился на работу по специальности «программист». Трудностей адаптации в коллективе не испытывал, познакомился с коллегами, установил доброжелательные отношения с ними. Находится на хорошем счету у начальства. Был доволен своими трудовыми обязанностями, справлялся с ними. Назначенную терапию принимал до весны 2017 года. Успешно окончил магистратуру в 2018 году (24 года), поступил в аспирантуру. Продолжает работать на прежнем месте. В свободное время читал, преимущественно художественную литературу, изредка (один-два раза в месяц) встречался с друзьями. В 2019 году (25 лет) познакомился с девушкой, в настоящее время встречается с ней, планирует совместное проживание. Однако сообщает, что периодически, на фоне психотравмирующей ситуации появляется тревога с ощущением внутренней дрожи, со «спазмом» дыхания, учащенным сердцебиением и повышением АД.

Катамнестическое наблюдение от 03.06.2019 года (длительность катамнеза 7 лет).

Ориентирован всесторонне правильно. Внешне несколько напряжен, движения порывистые, диспластичен. Выражение лица встревоженное, взгляд напряженный. Речь по темпу ускорена, выявляются единичные соскальзывания. Сообщает, что в последнее время вновь несколько снизилось настроение с доминированием тревоги и актуализации прежних ощущений кома в горле, «спазма» дыхания, неприятных ощущений напряжения, «дрожки» за грудиной, что связывает со сложной ситуацией на работе и необходимостью выполнить задание к назначенному времени. Фиксирован на своих ощущениях. Принимает Alprazolami 0,0005 мг на высоте состояния, однако сообщает, что эффективность его значительно снизилась. Просит о смене терапии. Обманы восприятия отрицает, бредовых идей не высказывает.

Назначен Thioridazini 25 мг 3 р/д.

Анализ наблюдения.

Большой перенес манифестное депрессивное состояние тревожно-апатической структуры с сочетанием подавленности, формированием пессимистических размышлений, идеями собственной несостоятельности, самоуничижением, самообвинением на фоне апатии, безразличия к окружающему, а также эпизодами тревоги с актуализацией указанных переживаний и антивитальными размышлениями. Началу депрессивного эпизода предшествовал инициальный этап, длительностью 2 месяца с трудностями концентрации внимания, сосредоточения, сопровождающийся учебной дезадаптацией. На высоте депрессивного состояния имели место аттенуированные по степени выраженности позитивные симптомы галлюцинаторного и бредового регистров с элементарными обманами восприятия, кратковременными, наразвернутыми идеями отношения, воздействия, наплывом мыслей и

образных представлений, оживлением сновидений. Указанная симптоматика развивалась на фоне психо-эмоциональной провокации, а также в просоночном состоянии, сопровождалась критическим отношением и не являлась причиной основных жалоб, приведших к обращению за терапевтической помощью. Выявление симптомов стало возможным лишь при проведении клинико-психопатологического исследования больного на фоне тщательного расспроса о состоянии. В дальнейшем, по мере установления терапевтического альянса, больной самостоятельно начал фиксировать появление аттенуированных позитивных симптомов и рассказывать о них. Установлено флюктуирующее течение АПС-В, которые по мере обратного развития депрессивного состояния на фоне лечения подверглись быстрой (в течение 10 дней) и полной редукции, на фоне более длительного сохранения депрессивного аффекта сопровождающегося идеаторными расстройствами.

Дальнейшее течение заболевания определялось как регрессионное с повторным развитием аффективных фаз, в структуре которых выраженность АПС становилась все меньше с последующей полной редукцией в течение первого года катamnестического наблюдения. Повторные депрессивные состояния также подвергались определенной динамике с постепенным уменьшением степени их выраженности, переходом на амбулаторный уровень, постепенным приобретением характера реакций, спровоцированных действием внешних психотравмирующих факторов, трансформацией клинической структуры с доминированием тревожного компонента, формированием состояний, напоминающих панические атаки с присоединением невротоподобных симптомов, сенесто-ипохондрических расстройств. На этом фоне отмечается полноценная учебно-трудовая и социальная адаптация с установлением стойких межличностных дружеских и партнерских связей, постепенным карьерным ростом и сохранением высокого качества жизни.

Таким образом, ремиссия на момент катamnестического наблюдения определяется как неполная симптоматическая и полная функциональная, что соответствует 75 баллам по шкале PSP.

Анализ условия формирования заболевания показал наличие перинатальных вредностей (роды с применением операции кесарева сечения) психопатологической симптоматики детских возрастных кризов с возбудимостью, нарушениями сна и набора веса при кризе 1 года жизни, фобическими и отдельными психотическими симптомами при кризе 3 лет, аутистическим фантазированием при кризе 7 лет. Пубертатный криз совпал с психотравмирующей ситуацией (болезнь отца и насмешки по этому поводу в школе), что определило развитие депрессивной реакции, самостоятельно редуцировавшейся по мере окончания кризового периода. Следует отметить, что в структуре депрессивного состояния имели место отдельные дисморфобические симптомы, отличающиеся нестойкостью и полностью редуцирующиеся по мере обратного развития депрессивного аффекта, что, однако, определяет клинические предпосылки к последующему формированию невротоподобной симптоматики на отдаленных этапах течения заболевания.

В преморбиде личность из круга мозаичных шизоидов с сочетанием аутистических, сенситивных и экспансивных черт.

Наследственность отягощена по линии отца заболеваниями как шизофренического, так и аффективного спектра.

Диагноз – рекуррентное депрессивное расстройство у шизоидной личности F33.4

Клиническое наблюдение №2

**(16 подтип с кратковременными интермиттирующими позитивными симптомами)
Б-ной, 1996 г.р., история болезни №1720/2015**

**Даты госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ 28.10.2015; 12.10.2016; 23.01.2018;
18.02.2019**

Анамнез (со слов больного, его родственников и данных мед. документации).

Наследственность манифестными психозами не отягощена.

Линия отца.

Дед – 83 года. Родился и рос в селе. Образование среднее специальное. В течение жизни работал на одном месте портным. По характеру замкнутый, нелюдимый, малообщительный. Практически не было близких знакомых, общение ограничивал кругом семьи. Интересов и увлечений не было. Помимо основной работы занимался ведением хозяйства, содержал домашний скот, птицу. Злоупотреблял алкоголем. В состоянии опьянения становился раздражительным, конфликтным, вспыльчивым, проявлял агрессию к жене и детям.

Бабка – 75 лет. Из многодетной семьи. Проживала в селе. Образование неполное среднее. По семейным обстоятельствам вынуждена была оставить обучение в школе и помогать матери по хозяйству и в уходе за младшими братьями и сестрами. В дальнейшем после замужества была домохозяйкой, воспитывала 4 детей. По характеру мягкая, заботливая, спокойная, уравновешенная.

Тетка – 54 года. После окончания школы переехала в город, поступила в институт. После окончания устроилась на работу по специальности преподавателем физики в школе. Замужем, воспитала двоих детей. По характеру общительная, активная, способствовала тому, чтобы все младшие сестры и брат переехали в город, получили образование и устроились по специальности.

Тетка – 53 года. Вслед за старшей сестрой поступила в институт. Однако по окончании сразу вышла замуж, по специальности не устроилась, домохозяйка. Воспитала двоих детей. По характеру мягкая, покладистая, неконфликтная.

Тетка – 48 лет. Высшее образование, вслед за старшей сестрой окончила физико-математический институт. Далее переехала в крупный город, устроилась на работу преподавателем в ВУЗ. Вышла замуж, воспитала двоих детей. По характеру авторитарная, жесткая, бескомпромиссная.

Отец – 56 лет. После окончания школы переехал в Москву, окончил институт, далее работал по специальности. По характеру спокойный, малообщительный, упрямый. В первом браке прожил 15 лет, двое детей. В 47 лет ушел из семьи, некоторое время проживал в гражданском браке, в дальнейшем сменил несколько партнерш. В последние годы живет один, проживает на даче. Возобновил общение с первой семьей и с детьми.

Линия матери

Дед – 77 лет. Образование высшее педагогическое. Работал по специальности. По характеру активный, общительный, компанейский.

Бабка – 76 лет. Высшее педагогическое образование. По окончании института устроилась работать на кафедру, в дальнейшем занимала должность доцента. По характеру эмоциональная, неуравновешенная, конфликтная, обидчивая.

Дядька – 51 год. Образование высшее, по окончании института, первое время работал на кафедре, далее устроился по специальности инженером. Эмоциональный, несдержанный. Недолгое время прожил в браке, от которого двое детей, далее развелся по своей инициативе. В настоящее время проживает с родителями.

Мать – 45 лет. Окончила физико-математический институт, далее работала педагогом. Переехала в Москву, вышла замуж. В настоящее время работает репетитором математики. Требовательная, бескомпромиссная. Без критики относится к болезни сына, считает, ее следствием недостатка «мужского» воспитания. Не принимает участие в лечении и не выходит на контакт с врачом.

Брат – 15 лет. Учится в общеобразовательной школе. По характеру формируется компанейским, общительным, активным.

Родился от второй беременности (1-я – самопроизвольный аборт), протекавшей с повышением тонуса матки с угрозой прерывания, по поводу чего мать стационарировалась в ГКБ. Роды путем кесарева сечения по мед.показаниям со стороны матери (угроза развития эклампсии). При рождении вес 3000, длина 51 см, закричал сразу, по Апгар 10/10. С рождения находился на искусственном вскармливании. В младенчестве был спокойным, хорошо спал, хорошо сосал и своевременно прибавлял в весе. При введении прикорма страдал запорами, в дальнейшем всегда был избирателен в еде. Раннее развитие своевременное, ходить начал после года, первые слова начал произносить в возрасте около года, фразовая речь к полутора годам. В детстве часто болел простудными заболеваниями, в 4 года перенес операцию по поводу паховой грыжи, в 7 лет – тонзилэктомия. По причине частых заболеваний родителями было принято решение не отдавать в детский сад, до школы воспитывался дома матерью. Рос замкнутым, малообщительным, с трудом сходилась с другими детьми. Нравилось играть в одиночестве, мог себя занять. Любил собирать конструктор, рисовать географические карты. Занимал себя тем, что придумывал необычные истории, «примерял» на себя различные роли, представлял путешественником, разведчиком, изобретателем. Погружаясь в мир представлений, не сразу возвращался к реальности. Никому не рассказывал о своих фантазиях. В 6 лет из разговора окружающих услышал о примете, что если наступить на трещины в асфальте, то день сложится неудачно, после этого в течение нескольких лет внимательно сладил за тем, чтобы переступить все неровные участки дороги. Испытывал тревогу, если не удавалось это сделать. В течение года до школы посещал групповые занятия по подготовке. Был медлительным, исполнение задания занимало больше времени, чем у других детей. Тяготился этим, переживал, что «не такой, как все». В школу пошел с 6 лет, первое время чувствовал себя дискомфортно в классе, тяготился обществом других детей. Не понимал, когда они шутят, все принимал на свой счет. Через несколько месяцев освоился, подружился с двумя одноклассниками, с остальными сложились формальные отношения. Успеваемость была средней. По-прежнему отличался медлительностью, долго выполнял домашние задания. Дополнительно посещал занятия по айкидо, учился играть на гитаре. В свободное время самостоятельно занимался моделированием, из конструктора делал сложные электронные модели. Любил читать, преимущественно художественную литературу жанра «приключения» и «исторический роман», занимался коллекционированием монет. В подростковом возрасте оставался спокойным, уравновешенным, послушным. Однако начал высказывать идеи недовольства своей внешностью, яркими восточными чертами лица, невысоким ростом. Переживания носили нестойкий характер, через некоторое время редуцировались. В 15 лет начал испытывать симпатию к однокласснице, но не рассказывал ей о своих чувствах, стесняясь и опасаясь отказа. С этого возраста появились сезонные колебания настроения с некоторой подавленностью в осенне-зимний период с повышенной утомляемостью, истощаемостью и приподнятым настроением весной и летом, когда ощущал активность, на каникулах уезжал к родным в другой город, где охотно общался со сверстниками, с двоюродными братьями, производя впечатление общительного, компанейского человека. В 16 лет по рекомендации матери перешел в школу с углубленным изучением физики и математики, решил готовиться к поступлению в технический институт. Первые несколько месяцев были трудности адаптации, чувствовал себя неловко в классе, считал, что у него знания хуже, чем у остальных. В дальнейшем привык к новой обстановке, понравилось учиться, с удовольствием посещал занятия. Познакомился с двумя одноклассниками, проводил с ними время. В 2013 году (17 лет) после окончания школы по результатам олимпиады поступил в выбранный ВУЗ. В сентябре приступил к учебе. Оказался в одной группе со школьным другом, адаптировался легко, познакомился с другими однокурсниками. Успеваемость была высокой, легко сдал зимнюю и летнюю сессию за 1 курс. Впервые состояние отчетливо изменилось в октябре 2014 года (18 лет), когда появилась вялость, начал уставать от нагрузки, жаловался на слабость, повышенную утомляемость. Снижился интерес к учебе, появились трудности концентрации внимания, не мог

уследить за объяснениями преподавателей. С января 2015 года стойко снизилось настроение, испытывал апатию, безразличие, не видел смысла в продолжении учебы. Тем не менее, зимнюю сессию сдал своевременно. После каникул продолжил обучение. Состояние постепенно ухудшалось, нарастали трудности концентрации внимания, апатия, нежелание что-либо делать. Летнюю сессию сдал не полностью. На каникулах уехал к родственникам, настроение несколько улучшилось, общался с друзьями, с братьями, был доволен времяпрепровождением. В конце августа вернулся с Москву. Вновь снизилось настроение с преобладанием раздражительности, конфликтовал с матерью, обвинял ее в своих неудачах. После одной из ссор уехал жить к отцу, который в тот момент проживал в гражданском браке. Не нашел общего языка с его женой, в состоянии опьянения начал ей угрожать, разгромил квартиру. Отцом была вызвана полиция, сутки провел в полицейском отделении. После возвращения домой винил себя в произошедшем, раскаивался в своем поведении. Настроение продолжало снижаться, начал размышлять о способах ухода из жизни. Прочитав в детективном романе о смертельных дозах никотина, дважды предпринимал попытки отравления жидкостью для электронных сигарет, а также пытался отравиться всеми лекарствами из домашней аптечки. Признался матери, что пытался покончить с собой. По ее настоянию обратился к неврологу, далее к психологу и по ее рекомендации был проконсультирован и госпитализирован в клинику НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении

Ориентирован всесторонне правильно. Выглядит старше своего возраста. Охотно соглашается на беседу. Одет аккуратно, претенциозно. Сидит в напряженном положении, сцепив руки на коленях. В дальнейшем по мере беседы расслабляется, начинает жестикулировать, движения свободные, пластичные. Лицо гипомимично, выражение настороженное, взгляд печальный. Голос громкий, эмоционально маломодулированный. По темпу речь несколько замедлена, отвечает после непродолжительных пауз. Ответы, в целом, в плане заданного вопроса, по существу. Жалуется на подавленность, ни к чему не испытывает интерес, безразличен к прежним увлечениям. Тяготится тем, что учеба перестала доставлять удовольствие. Отмечает трудности концентрации внимания, сосредоточения, по причине чего не справляется со сложной программой ВУЗа. Жалуется на мучительное переживание своей несостоятельности, с горечью сообщает, что не оправдал собственных надежд. Для облегчения состояния принимает алкоголь. Однако в состоянии опьянения становится раздражительным, конфликтным, в ответ на малейшие замечания родных проявляет агрессию. С этим связывает и ситуацию с разгромом квартиры отца. Не видит смысла в дальнейшем существовании. Высказывает мысли о нежелании жить. Признает, что к настоящему времени дважды пытался покончить с собой. Первую попытку совершил продуманно, рассчитав смертельную дозу никотина и приняв внутрь жидкость для электронных сигарет. Вторую совершил импульсивно после ссоры с матерью, выпив все лекарства из домашней аптечки. В настоящее время сожалеет о предпринятых попытках, настроен на лечение.

В отделении первое время оставался одиноким, залеживался в постели. Формально отвечал на вопросы врача. Сохранялись жалобы на сниженное настроение, апатию. Тяготился выраженными трудностями концентрации внимания, был фиксирован на них, с горечью сообщал, что больше не сможет учиться в институте, не сможет усвоить сложную программу. Периодически, в ответ на расспросы врача, на замечания медперсонала становился раздражительным, резко отвечал, повышал голос. В конце первой недели терапии в вечернее время стали возникать «светлые промежутки», когда несколько выравнивался фон настроения, появлялся интерес к окружающему. Начал избирательно общаться с другими пациентами своего возраста. Постепенно налажился контакт с врачом, стал более откровенен в своих переживаниях, дал анамнестические сведения. На второй неделе терапии сообщил врачу, что во время профессорского обхода внезапно возник страх, что его мысли известны окружающим. Расспрашивал о причинах такого состояния, о механизме развития тяжелых психических заболеваний. В беседе сообщил, что похожее состояние уже было в его жизни. Не сразу раскрылся в своих переживаниях, лишь узнав, что полная информация о его состоянии поможет

подобрать правильное лечение, рассказал, что до начала депрессии в августе 2014 года, после возвращения в Москву после летних каникул проведенных у родственников, в вечернее время возник эпизод, когда почувствовал себя «всемогущим», «приближенным к Богу», ощущал, что наделен особыми возможностями, силой мысли может преобразовывать реальность. «Видел» подтверждение этому в окружающих предметах, которые «меняли свою суть» под его взглядом. Все воспринималось наполненным неким тайным смыслом. Полагал, что он вот-вот приблизится к пониманию всех тайн мироздания. Также возникло ощущение, что окружающие знают о его способностях, восхищенно перешептываются между собой, обсуждают его в восторженных тонах. Такое состояние продолжалось несколько часов и полностью редуцировалось утром после ночного сна. Однако в последующем, по мере развития депрессивного состояния, в вечернее время перед засыпанием появлялись наплывы образных представлений мучительного, неприемлемого для больного содержания, связанных с насилием и осквернением религиозных святынь. В дневное время, находясь в толпе окружающих, мимолетно возникал острый страх, что они могут узнать про эти мысли. Однократно «слышал» свой собственный голос в голове.

В последующем после разъяснительной беседы начал отслеживать динамику своего состояния. Сообщал, что на фоне лечения значительно сократились эпизоды наплыва образных представлений при засыпании с получаса до нескольких секунд. Значительно редуцировался страх, что его мысли могут быть «прочитаны» окружающими. Постепенно выравнивался фон настроения, полностью редуцировалась раздражительность. Однако в дальнейшем появились суточные колебания с сохранением подавленности и апатии в утренние часы и приподнятым настроением с активностью и общительностью вечером. Через полтора месяца терапии состояние отчетливо стабилизировалось, редуцировались трудности концентрации внимания, сосредоточения. Начал пользоваться домашними отпусками, во время которых самостоятельно пытался заниматься по программе ВУЗа. Возникло опасение, что не сможет за оставшееся до конца семестра время достать летнюю сессию за прошлый курс и подготовиться к предстоящим экзаменам. Согласился с предложением врача оформить академический отпуск.

Соматическое состояние по заключению терапевта – ВСД по гипертоническому типу. Пропалс митрального клапана. Побочное действие психотропных препаратов (затрудненное мочеиспускание). Лабораторные анализы крови, мочи – без патологии, ЭКГ – без патологии.

Неврологическое состояние по заключению невролога – энцефалопатия на резидуально-органическом фоне, синдром ВСД по гипертоническому типу.

Заключение окулиста – миопия средней степени.

КТ-исследование головы – патологии не выявлено.

ЭЭГ-обследование – на первый план выходят умеренно выраженные признаки снижения функционального состояния преимущественно передних отделов коры и повышенной возбудимости стволовых структур. ЭЭГ-признаков сниженного порога судорожной готовности не обнаружено.

Экспериментально-психологическое заключение – на первый план выступают актуальность психопатологической симптоматики, нарушения мышления по шизотипу и депрессивный аффект.

Проведен курс лечения: Quetiapini 100 мг/сут, Fluvoxamini 300 мг/сут, Viperideni 2 мг/сут, с последующей сменой курса терапии на: Olanzapini 10 мг/сут, Amitriptilini 150 мг/сут, Viperideni 4 мг/сут, Lamotrigini 100 мг/сут.

После выписки из стационара в конце декабря 2015 года аккуратно принимал терапию. Оформил академический отпуск в институте до сентября 2016 года. Состояние оставалось нестабильным, периоды ровного настроения сменялись эпизодами подавленности с актуализацией наплывов образных представлений неприятного, мучительного содержания. Проживал с отцом на даче, мотивируя это тем, что в Москве ему «нечем заняться», помогал ему по хозяйству, читал художественную литературу, играл на гитаре. В последующем настроение, в целом, выровнялось, сохранялись кратковременные спонтанные эпизоды его снижения с

частотой один раз в неделю. На 2-3 месяце катamnестического наблюдения полностью редуцировались наплывы образных представлений в просоночном состоянии.

В марте 2016 года вновь снизилось настроение с доминированием апатии, нежеланием что-либо делать. Залеживался в постели, ни к чему не проявлял интерес, забросил занятия гитарой, прекратил помогать отцу по дому. По рекомендации врача схема терапии была заменена с присоединением Aripiprazoli 10 мг/сут и снижением Olanzapini до 5 мг/сут. На этом фоне вновь появились отчетливое ощущение, что его мысли могут быть известны окружающим, а также впервые появилось неясное ощущение воздействия, присутствие некой «чужой» воли, под влиянием которой он находится. Не мог более подробно описать это состояние, кроме того, что оно усиливалось в присутствии других людей, называл его «застенчивостью», понимая под этим какое-то особенное явление, которого не испытывал раньше. При коррекции терапии: Aripiprazoli 20 мг/сут, Amitriptilini 50 мг/сут, Sertralini 100 мг/сут, Lamotrigini 100 мг/сут, Viperideni 4 мг/сут состояние стабилизировалось, выровнялось настроение, эпизоды со страхом чтения мыслей возникали на короткое время около 1 раза в неделю.

Лето провел у родственников, был активным, охотно общался с прежними друзьями и братьями. В сентябре 2016 года (20 лет) приступил к учебе на 2 курсе. Настроение первое время было несколько приподнятым, охотно занимался, был заинтересован учебной, сдал долги за предыдущий курс. С начала октября заметил некоторое замедление умственной активности, самостоятельно принимал ноотропные препараты, на фоне чего идеаторные процессы улучшались, легче воспринимал преподаваемый материал. В начале октября внезапно резко в течение нескольких дней снизилось настроение, был подавлен, утратил ко всему интерес, стал залеживаться в постели, винил себя в несостоятельности, в том, что не оправдал надежд родителей. Считал проводимое лечение неэффективным, будущее представлялось в мрачном свете. Вновь появились мысли о нежелании жить. Находясь в метро, возникло импульсивное желание броситься под поезд и покончить с собой, от этого поступка удержала лишь мысль, что он не хотел, чтобы из-за него пострадал машинист поезда. Самостоятельно настоял на консультации в НЦПЗ и 12 октября 2016 года вновь был госпитализирован.

В отделении на фоне проведения сеансов транскраниальной магнитной стимуляции внезапно возникла убежденность в том, что окружающие «читают» его мысли, видел, как они насмешливо смотрят на него, перешептываются между собой. Состояние продолжалось несколько минут, был полностью уверен в реальности происходящего, по миновании эпизода возобновилась полная критика к нему. В дальнейшем указанные симптомы полностью редуцировались, выровнялось настроение. Получал терапию: Quetiapini 200 мг/сут, Duloxetine 60 мг/сут, Oxcarbazepini 900 мг/сут, ТМС 13 сеансов.

После завершения курса стационарного лечения в конце декабря 2016 года продолжил прием поддерживающей терапии. Состояние оставалось стабильным, успешно сдал зимнюю сессию, отметил значительное улучшение концентрации внимания, легко давалось усвоение материала. Появились дополнительные увлечения, в свободное время читал научно-популярные статьи, прослушивал музыку, начал собирать коллекцию песен любимых исполнителей. Периодически, в основном в состоянии эмоционального истощения, возобновлялись страхи чтения мыслей, а также состояния «застенчивости» в присутствии окружающих, что существенно не меняло поведения и не влияло на социально-трудовую адаптацию. Продолжал учиться, вовремя сдавал экзаменационные сессии. В сентябре 2017 года (21 год) начал встречаться с однокурсницей, однако заметил, что не испытывает к ней эмоциональной привязанности. Впервые обратил внимание, что за время болезни эмоциональный спектр несколько поблек, эмоции утратили прежнюю живость, стали заметно беднее. Однако не тяготился таким состоянием, считал его неотъемлемой частью взросления.

Очередное ухудшение состояния в ноябре 2017 года, когда вновь стал снижаться фон настроения с сочетанием апатии, безразличия к окружающему и раздражительности, нетерпимости, гневливости. Высказывал пессимистические идеи о том, что никогда не сможет вылечиться, вернуться к прежнему образу жизни, испытывал приступы тоски с тяжестью за

грудиной, для облегчения состояния впервые нанес себе порезы на бедрах. Снова появились эпизоды, когда ощущал себя избранным, считал, что может воздействовать на окружающих. Возобновилось опасение, что его мысли могут быть прочитаны окружающими, «видел» насмешливое выражение на их лицах, осуждающие взгляды, вернулись состояния, когда при засыпании «слышал» свой голос внутри головы. В таком состоянии 23 января 2018 года был стационарирован в НЦПЗ. В отделении первое время сохранялось стойко сниженное настроение с раздражительностью, пессимистичной оценкой будущего, чувством безысходности, апатией, тревогой. В дальнейшем отмечалось улучшение настроения. На протяжении всего времени госпитализации изредка отмечал кратковременные эпизоды, когда ощущал свою избранность, превосходство над окружающими, возможность чтения мыслей. Постепенно на фоне лечения эти явления несколько редуцировались. Был выписан на терапии Paliperidoni 6 мг/сут, Sertralini 200 мг/сут, Amitriptylini 150 мг/сут, Acidi Valproici 900 мг/сут.

После выписки в апреле 2018 года принимал терапию, отмечались побочные явления в виде нейролептических осложнений. Однако попытки снизить дозы приводили к актуализации болезненных переживаний чтения мыслей и состояний «застенчивости». Продолжил обучение в институте, однако перестал справляться с нагрузкой, не понимал объяснений преподавателя. По решению родителей был переведен в институт с менее высокими требованиями. С трудом сдал летнюю сессию за 4 курс.

Отчетливое изменение состояния с января 2019 года (на 4 году катamnестического наблюдения), когда внезапно, на фоне продолжения амбулаторного лечения появилась убежденность в своей избранности, ощущал, что наделен особыми сверхъестественными способностями, может управлять окружающими. Слышал отдельные слова и фразы внутри головы, которые воспринимал как свой собственный голос, восхваляющий его, подтверждающий его особую миссию. Стал взбудораженным, психомоторно расторможенным, конфликтовал с отцом, запирался в своей комнате и часами мастерил из «амулеты», которые позволяли ему «воздействовать» на окружающих. Категорически отказался от обращения за консультацией, считал себя здоровым. По рекомендации врача Paliperidoni был заменен на Zuclopentixoli 20 мг/сут. На этом фоне психотические переживания несколько поблекли, согласился на госпитализацию в НЦПЗ и 18 февраля 2019 года был стационарирован.

В стационаре сохранялась убежденность в том, что он является особенным человеком, возможно божественного происхождения, наполовину духом, имеющим особую миссию на земле. На фоне лечения редуцировалась галлюцинаторная и бредовая симптоматика, на первый план вышли аффективные нарушения с подавленностью, апатией, безразличием к окружающему. После проведения курса терапии Zuclopentixoli 30 мг/сут, Lithii Carbonatis 1200 мг/сут, Amitriptylini 175 мг/сут, Sertralini 200 мг/сут, Viperidoni 6 мг/сут был выписан домой.

После выписки продолжил принимать лечение. Был переведен на заочное обучение в институте. Проживал с отцом на даче, с его помощью выполнял учебные задания. Весной 2019 года получил диплом об окончании института. В последующем на работу не устроился, находится на иждивении у родителей. Одинок, проживает на даче с отцом, круг общения ограничен близкими родственниками. По просьбе отца помогает ему по хозяйству, самостоятельно инициативы не проявляет. Принимает терапию: Sol. Zuclopentixoli 200 мг в/м 1 раз в 2 недели, Aripiprazoli 20 мг/сут, Lithii Carbonatis 1200 мг/сут, Vortioxetini 20 мг/сут, Viperidoni 8 мг/сут.

Катamnестическое наблюдение от 15.11.2020 года (длительность катamnеза 5 лет).

Внешне подавлен, напряжен. Движения диспластичны, ускорены. Выражение лица грустное, взгляд печальный. Мимика обеднена. Голос тихий, маломодулированный. Отвечает в плане заданного, с единичными соскальзываниями. Фон настроения несколько снижен с доминированием апатии, безразличия к окружающему, утратой интереса к прежним увлечениям. Называет свое состояние «ленью». Сообщает, что в вечернее время сохраняются наплывы образных представлений неприятного содержания, ощущение чтения мыслей, «застенчивость» в присутствии окружающих. Жалуется на замедление процесса мышления, трудности концентрации внимания, ощущение обрыва мыслей, пустоты в голове. В течение дня

ничем не занят, изредка слушает музыку. Испытывает трудности при чтении, просмотре телепередач, не может уследить за развитием сюжета, забывает, о чем шла речь. Друзей и знакомых нет, не испытывает интереса к девушкам. Отчетливых планов на будущее не строит.

Анализ наблюдения.

Больной перенес манифестное затяжное депрессивное состояние с доминированием апатии, ангедонии, трудностями концентрации внимания и сосредоточения. В дальнейшем по мере течения депрессии отмечалось усиление витальности переживаний, присоединение идей собственной несостоятельности, пессимистическими размышлениями о будущем, ощущением бесперспективности, явлениями дисфории с раздражительностью, конфликтностью, ауто- и гетероагрессией, суицидальными мыслями и повторными суицидальными попытками. Началу депрессии предшествовал эпизод с кратковременными интермиттирующими позитивными симптомами, представленными острым чувственным бредом, бредом символического значения, экспансивными идеями переоценки собственной личности, идеями мессианства, воздействия. Состояние продолжалось несколько часов, развилось на фоне психоэмоциональной провокации (переезд в Москву и предстоящее начало учебного года) в вечернее время, полностью редуцировалось самостоятельно. В дальнейшем на фоне развернутого депрессивного аффекта имели место аттенуированные по выраженности позитивные симптомы. Все имевшиеся подпороговые психотические феномены не являлись собственно причиной обращения за медицинской помощью. Следует отметить, что у больного сохранялись полная критика к имеющимся явлениям, что определило трудность их установления. Пациент раскрылся в своих переживаниях после установления доверительных отношений с врачом и проведения психообразовательной беседы о важности учета всей психопатологической симптоматики при комплексной оценке состояния для подбора адекватной терапии.

Дальнейшее течение заболевания определялось как прогрессивное с формированием повторных депрессивных эпизодов, в структуре которых сохранялись аттенуированные позитивные симптомы, имеющие тенденцию к усложнению и усилению. На втором году катамнестического наблюдения был выявлен феномен амплификации с присоединением к персистирующим аттенуированным позитивным симптомам негативной симптоматики с эмоциональной нивелировкой, а в последующем с расстройствами эмоционально-волевого кластера. Также отмечалось постепенное присоединение к указанным симптомам формальных нарушений мышления с наплывом мыслей, а в дальнейшем с их обрывом, «пустотой» в голове. В структуре последующих депрессивных состояний отмечалось обеднение витальности переживаний с преобладанием апато-адинамического аффекта. На 4 году катамнестического наблюдения, несмотря на продолжение активной психофармакотерапии произошла манифестация психотического состояния галлюцинаторно-бредовой структуры с формированием острого чувственного бреда, идеями мессианства, воздействия, управления, сходными по фабуле с таковыми в структуре эпизода кратковременных интермиттирующих позитивных симптомов в начале заболевания, а также галлюцинаторными расстройствами. В последующем сформировалась ремиссия низкого качества с социально-трудовой дезадаптацией, аутизацией, сохранением резидуальной психотической симптоматики. На момент катамнестического обследования социальный исход определяется 35 балами по шкале PSP. Анализ условий формирования депрессивного состояния показал наличие перинатальных факторов риска (операция кесарева сечения), аномалии в структуре дошкольного возрастного криза с аутистическим фантазированием, obsessивными расстройствами. Пубертатный криз протекал, в целом сглажено, с отдельными дисморфофобическими явлениями, а также последующим развитием сезонных аффективных колебаний.

В преморбиде личность из круга сенситивных шизоидов с аутистическими чертами. Наследственной отягощенности не установлено.

Диагноз – шизофрения приступообразно-прогрессивная, состояние неполной ремиссии F20.04

Клиническое наблюдение №3

(2а подтип с аттенуированными негативными симптомами эмоционального спектра)

Б-ной, 1992 г.р., история болезни №587/2013

Даты госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ 09.04.2013; 06.04.2016

Анамнез (со слов больного, его родственников и данных мед. документации).

Наследственность отягощена шизофренией у отца больного, а также психопатическими чертами у родственников по обеим линиям

Линия отца

Дед – сведений мало. Известно, что работал заведующим складом в продуктовом магазине. Скончался в возрасте 65 лет.

Бабка – 73 года. Образование среднее. После окончания школы вышла замуж, была домохозяйкой, воспитала троих детей. По характеру мягкая, тревожная, заботливая.

Тетка – 52 года. Образование среднее специальное. По специальности не работала. После замужества занималась домашним хозяйством, воспитала двоих детей. По характеру спокойная, уравновешенная, тревожная.

Дядька – 50 лет. Образование среднее специальное. Работает зоотехником. Женат, от брака двое детей. Импульсивный, неуравновешенный. Злоупотребляет алкоголем. В состоянии опьянения проявляет агрессию к жене и детям.

Отец – Высшее образование, после окончания медицинского ВУЗа получил специальность стоматолог-протезист, работал в клинике. В 31 год внезапно бросил работу, поступил в Милицейскую академию. Первые несколько месяцев учился с интересом, рассказывал жене о своих новых достижениях и увлечениях, был необычайно активным, деятельным, успевал сделать много дел за день, что ранее не было ему свойственно. Затем состояние остро изменилось, внезапно стал психомоторно возбужден, набросился на жену, обвинял ее в том, что она на него воздействует, начал ее душить. Затем попытка убить новорожденного сына. Нарядом милиции был недобровольно госпитализирован в психиатрическую больницу с диагнозом «Шизофрения». После окончания курса стационарного лечения по инициативе жены проживал с матерью, забросил обучение, пытался заняться частным предпринимательством, однако безуспешно. Начал злоупотреблять алкоголем. В последующем неоднократно госпитализировался в ПБ, скончался, находясь на лечении в психиатрическом стационаре, в возрасте 35 лет в результате острой сердечной патологии.

Линия матери

Дед – 66 лет. Профессиональный военный, работал в воинской части. По характеру вспыльчивый, ответственный, решительный, целеустремленный. Был бесспорным лидером в семье. Требовал полного подчинения себе, нередко проявлял агрессию к жене и дочери.

Бабка – 76 лет. Образование высшее. Работала юрисконсультантом на предприятии. По характеру мягкая, подчиняемая, добросердечная. Всегда оправдывала поведение мужа перед дочерью, пыталась сгладить конфликты в семье.

Мать – 45 лет. Образование среднее специальное. После окончания училища работала мед.сестрой. На работе познакомилась с будущим мужем. Не раздумывая, приняла его предложение вступить в брак, чтобы уйти из родительской семьи. После госпитализации мужа настояла на разводе. Тяжело переживала сложившуюся ситуацию, пыталась найти для новорожденного сына заботливого мужчину, который мог бы выполнять роль отца. Вскоре повторно вышла замуж. С подросткового возраста сына отношения между ним и отчимом ухудшились, часто конфликтовали друг с другом. Тревожилась за сына, опасалась «дурной наследственности», пыталась консультироваться у психологов и психотерапевтов. Однако в дальнейшем по настоянию мужа согласилась на раздельное проживание с сыном, перестала принимать участие в его жизни, считала его взрослым и самостоятельным. Однако оправдывала

его психопатоподобное поведение, оплачивала ремонт разгромленной квартиры, сглаживала конфликты с соседями. Критика к болезни сына недостаточная.

Родился от первой нормально протекавшей беременности. Роды со стимуляцией. При рождении вес 3400 гр., длина 54 см. Закричал не сразу, после похлопывания. По шкале Апгар набрал 9/8 баллов. На грудном вскармливании находился до 5 месяцев. Далее на фоне острого психотического состояния отца у матери пропало молоко, был переведен на искусственное вскармливание. Раннее развитие по возрасту. Ходить начал в 10 месяцев, отдельные слова к году, фразовая речь к полутора годам. В 3 года перенес ангину, осложнившуюся развитием миокардита, лечился стационарно. Тяжело переживал отсутствие рядом матери, плакал, просился домой. Из детских инфекций перенес ветряную оспу без осложнений. В 3 года во время прохождения медкомиссии для определения возможности зачисления в детский сад, получил отвод по миокардиту. До школы воспитывался дома матерью. Рос активным, подвижным ребенком, никогда не мог занять себя самостоятельно, просил мать поиграть с ним. На детской площадке тянулся к другим детям, охотно играл с ними, предпочитая подвижные игры. Для получения дошкольного образования посещал занятия в мини-группах. Был неусидчивым, мог сконцентрироваться лишь на короткое время, дальше отвлекался, вскакивал с места, мешал другим детям. Были трудности с мелкой моторикой, не сразу научился пользоваться ножницами, плохо рисовал. Детских страхов не было.

В школу пошел с 7 лет, сразу по причине его неусидчивости возникли конфликты с преподавателем. Тяжело переносил сложившуюся ситуацию, плакал, жаловался матери, что его «никто не любит». В дальнейшем адаптировался. Успеваемость всегда была средней, не проявлял стойкого интереса к учебе, ходил в школу «для общения». Познакомился с одноклассниками, было несколько друзей. С другими детьми отношения были конфликтными, часто провоцировал драки. Любил привлекать к себе внимание, чтобы заслужить уважение, придумывал различные истории. Тяжело переживал, если кто-то уличал его во лжи. Дополнительно кружки и секции не посещал. Время проводил в компании сверстников, играл с ними в дворовой футбол. В средней школе успеваемость оставалась средней, по-прежнему учился «для галочки», домашние задания практически не выполнял, пользовался хорошей памятью, запоминал материал на уроке. В 13 лет ухудшились отношения с отчимом. Не переносил его попыток «ограничить свободу», обвинял в пристрастном отношении, конфликтовал с ним. Пытаясь добиться желаемого, устраивал матери «истерики». Неоднократно по ее настоянию посещал психолога, с его слов патологии выявлено не было. С этого возраста увлекся компьютерными играми, все свободное время проводил в компьютерном клубе, где познакомился с молодыми людьми намного старше себя. Пользовался доверием хозяина клуба, имел ключи, мог прийти туда в любое время. Был доволен таким отношением к себе, нравилось, что его считали «своим», принимали за взрослого, пытался соответствовать новым знакомым. Начал курить, принимать алкоголь, в состоянии опьянения поведение не менялось. Начал прогуливать занятия в школе. В этом возрасте начал интересоваться противоположным полом, ухаживал за девушками, пользовался их расположением. Одновременно встречался сразу с несколькими, отношения были непродолжительными, не тяготился расставанием. В 15 лет по решению отчима стал проживать один, самостоятельно справлялся с ведением хозяйства, подрабатывал написанием компьютерных программ, сам обеспечивал себя. Перевелся в вечернюю школу. Часто устраивал у себя на квартире шумные вечеринки, приводил девушек, распивал с ними алкогольные напитки. В состоянии опьянения провоцировал драки, из-за шума были частые конфликты с соседями, которые неоднократно вызывали полицию. Приезжала мать, которая оправдывалась за поведение несовершеннолетнего сына. В 2009 году (17 лет) окончил школу, самостоятельно поступил в финансово-техническую академию на бюджетное отделение. Продолжал работать в компьютерной фирме, одновременно приступил к учебе. С нагрузкой справлялся. В институте сложились хорошие отношения с однокурсниками, подружился с ними, вместе проводили время. В это время почувствовал влюбленность в однокурсницу, ухаживал за ней, дарил дорогие подарки, добивался ее расположения. Был охвачен своими чувствами, в ущерб себе помогал ей готовиться к зимней сессии. В течение

года проживали в гражданском браке. Отношения были неровными, часто ссорились. Зимой 2010 года (18 лет) расстались по ее инициативе. Резко снизилось настроение, испытывал тоску по прошедшим отношениям, острое сожаление о разрыве. Постоянно вспоминал время, проведенное вместе. Забросил учебу, целыми днями лежал в постели, отказывался обсуждать свое состояние с матерью, не открывал ей дверь, не отвечал на телефонные звонки. Весной 2011 года (19 лет) настроение несколько выровнялось, отчислился из института, чтобы не вспоминать о бывшей девушке, устроился на работу системным администратором. Летом 2011 года заметил, что прежнее увлечение программированием больше не доставляет удовольствие. Уволился с работы, в течение года сменил несколько мест, работая грузчиком, инженером-наладчиком компьютерных сетей. Нигде подолгу не задерживался. Постепенно нарастало безразличие, эмоциональная уплощенность. Вспоминал эпизоды жизни, когда был влюблен и испытывал острые эмоции, «скучал» по тому времени, пытался «оживить» чувства. С этой целью знакомился с девушками, вступал в беспорядочные сексуальные связи, практиковал сексуальные перверзии, принимал алкоголь, «экспериментировал» с наркотическими препаратами. Зачастую приглашал малознакомых людей к себе, которые в состоянии опьянения громили мебель, били окна. Не реагировал на увещания матери. Осенью 2012 года восстановился в институте. Учился без интереса. В конце сентября начал встречаться с однокурсницей, практически сразу начал проживать с ней в гражданском браке. Отношения были неровными, часто конфликтовали. Снова начал злоупотреблять алкоголем. В состоянии опьянения выходил на улицу, затевал ссоры с прохожими, провоцировал драки. Приглашал к себе малознакомых людей, вызывая недовольство девушки. В январе 2013 года расстался с ней по своей инициативе. Начал жаловаться на сниженное настроение, отсутствие чувства удовольствия, апатию, безразличие к окружающему. Связывал свое состояние с разрывом отношений. Продолжал приглашать к себе незнакомцев, распивать с ними алкоголь. Во время очередного погрома квартиры, соседи вызвали мать больного. По ее настоянию был проконсультирован и госпитализирован в клинику НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении

Ориентирован всесторонне правильно. Выглядит соответственно возрасту. Носит длинные распущенные волосы. Одет в одежду темных тонов, на футболке принт с рок-символикой. Сидит в свободном положении, откинувшись на спинку кресла, манерно поправляет волосы. Выражение лица встревоженное, взгляд испуганный. При этом постоянно улыбается. Голос тихий, эмоционально маломодулированный, по темпу речь замедлена. Отвечает, в целом, в плане заданного, по существу, однако выявляются единичные соскальзывания, мимответы. При ответе на вопрос спонтанно переходит на другую тему. Жалуется на подавленность, сниженное настроение, что связывает с недавно произошедшим разрывом с девушкой. Однако уточняет, что сам спровоцировал прекращение отношений. Не видит смысла в жизни, но суицидальные мысли отрицает. Сообщает, что у него «не хватит духа» покончить с собой, поэтому «бесполезно думать об этом».

В отделении первое время был одиноким, залеживался в постели. На контакт с врачом шел неохотно, держался вызывающе, пытался шутить, смеялся, заявлял, что перенес «нервный срыв», госпитализировался по настоянию матери. Считал себя здоровым, однако соглашался продолжить стационарное лечение, чтобы «отдохнуть». Заявлял, что не против назначения антидепрессантов. В дальнейшем на фоне терапии был фиксирован на побочных действиях препаратов, заявлял, что они вызывают сильную сонливость, отказывался принимать врачебные назначения, был груб к медперсоналу, предъявлял претензии врачу, требовал замены лекарств. Однако от госпитализации не отказывался, заявил, что опасается развития тяжелого психического заболевания, которое было у отца. На третьей неделе терапии состояние с положительной динамикой, отметил улучшение фона настроения, стал более доступным в своих переживаниях, начал вести себя более доброжелательно с медперсоналом. Согласился дать полные анамнестические сведения. Сообщил, что считает себя больным с зимы 2010 года (18 лет), когда на фоне расставания с девушкой резко снизилось настроение. Признает, что, хотя острота переживаний поблекла к весне 2011 года, но настроение не нормализовалось. С

этого времени считает себя изменившимся. Рассказывает, что постепенно перестал чувствовать яркие эмоции, которые испытывал ранее. Постепенно поблекли не только позитивные, но и негативные чувства. Заметно снизилось ощущение удовольствия от физических раздражителей, слуховых, визуальных, тактильных, вкусовых. Сообщает, что прослушивание любимой ранее музыки не доставляет былых положительных эмоций, также как и оставляют равнодушным красивые пейзажи. Изменились и предпочтения в еде с выбором высококалорийной пищи из фаст-фуда с добавками, усиливающими вкусовые ощущения, в то время как привычная еда кажется пресной и безвкусной. Также обратил внимание на изменение чувства привязанности к близким, стал равнодушно относиться к матери, прежние дружеские связи перестали вызывать глубокие чувства. Тяготился этим, всеми способами пытался вызвать у себя прежний эмоциональный отклик, почувствовать себя «живым», с этой целью вступал в беспорядочные связи, принимал психоактивные вещества, провоцировал драки. Однако никаким способом не удавалось вернуть желаемые ощущения. Постепенно стал «привыкать» к такому состоянию. Сообщает, что вступил в отношения с последней девушкой в надежде, что она «пробудит» былые эмоции, но этого не произошло. Сам настоял на разрыве отношений, что привело к ухудшению состояния.

В дальнейшем на фоне положительной динамики аффекта упорядочивалось поведение, полностью редуцировалась имевшаяся раздражительность, конфликтность, нормализовались отношения с матерью. Проявлял к ней заботу, внимание, чего, с ее слов, не было в течение нескольких лет. Начал строить реальные планы на будущее. Намеревался продолжить обучение в ВУЗе, получить высшее образование, устроиться по специальности.

Соматическое состояние по заключению терапевта – ВСД по гипертоническому типу. Побочное действие психотропных препаратов (синусовая тахикардия). Лабораторные анализы крови, мочи – без патологии, ЭКГ – без патологии.

Неврологическое состояние по заключению невролога – энцефалопатия дисметаболического (токсического?) генеза. Синдром ВСД по гипертоническому типу. Легкое побочное действие психотропных средств (повышение мышечного тонуса по пластическому типу в ногах, постуральный мелкоразмашистый тремор пальцев рук, неуверенность при выполнении координаторных проб).

Заключение окулиста – без патологии.

МРТ-исследование головы – МР-данных за очаговое поражение или объемный процесс головного мозга не получено.

ЭЭГ-обследование – типичных знаков эпи-патологии в настоящей записи не выявлено. Отмечены знаки устойчивого возбуждения корковых структур (без локальности), не исключен сосудистый компонент.

Экспериментально-психологическое заключение – на первый план выходят нарушения мышления с разноплановостью, элементами резонерства, использованием латентных признаков, снижением функции контроля, а также резидуально-органическими нарушениями (снижение концентрации внимания, нарушение работоспособности из-за истощаемости и пресыщаемости у инфантильной личности с выраженным эгоцентризмом, проявлениями эмоционального снижения и деперсонализации).

Проведен курс лечения: Quetiapini 100 мг/сут, Lamotrigini 200 мг/сут, Sol.Periciazini 6 мг/сут, Viperideni 2 мг/сут.

После выписки из клиники в мае 2013 года первый месяц принимал поддерживающее лечение. В дальнейшем на фоне развития побочных явления (резкое увеличение массы тела) прекратил прием терапии. Эпизодически принимал Quetiapini на ночь для коррекции сна. Проживал самостоятельно, был отчислен из института, находился на иждивении у матери. Занимался случайными подработками, работал грузчиком, кладовщиком. Работа, чаще всего, носила разовый характер, подолгу нигде не удерживался. Постоянно жаловался на сниженное настроение, отсутствие желания что-либо делать. После выписки продолжил общение с пациентом, с которым познакомился в стационаре, по его рекомендации начал принимать амфетамины, на фоне чего ощущал желаемое оживление эмоций, чувство подъема,

воодушевления, эйфорию. Для усиления эффекта чередовал прием с употреблением алкоголя. Принимал психоактивные вещества 1-2 раза в месяц. В дальнейшем по мере ослабления эффекта от амфетаминов, начал принимать глазные капли, содержащие м-холиноблокаторы, внутрь, добиваясь эффекта эйфории. В состоянии опьянения нередко развивались делириозные состояния, изменялось поведение, вел себя нелепо, провоцировал драки, конфликтовал с полицией, неоднократно по несколько раз в году недобровольно госпитализировался в ПБ. После выписки психофармакотерапию не принимал, вновь начинал жаловаться на сниженное настроение, апатию, нежелание что-либо делать, что приводило к желанию «взбодриться» и вновь употребить психоактивные вещества. 6 июня 2016 года после очередной выписки из ПБ, где находился после перенесенного делириозного состояния обратился за консультацией в НЦПЗ и был госпитализирован.

В отделении был одинок, к общению не стремился. Жаловался на сниженный фон настроения, апатию. На первый план выходили побочные явления проводимой терапии в виде выраженного тремора пальцев рук, акатизии, слабости, явлений ортостатизма. В дальнейшем на фоне лечения удалось достичь некоторого улучшения состояния с повышением активности. Начал общаться с другими больными, проявлял интерес к чтению. Однако и в отделении искал способы «взбодриться», заваривал крепкий чай, просил врача о назначении ноотропных препаратов. К моменту выписки критика к состоянию формальная. Уверяет врача, что прекратит прием психоактивных веществ. При этом отчетливых планов на будущее не строит, стойких продуктивных интересов не демонстрирует.

Проведен курс лечения: Flupentixoli 5 мг/сут, Oxcarbazepini 1200 мг/сут, Sol.Periciazini 6 мг/сут, Viperideni 6 мг/сут.

После выписки назначенную терапию принимал несколько недель. В дальнейшем вернулся к прежнему образу жизни. Периодически 1-2 раза в месяц употребляет различные психоактивные вещества стимулирующего действия. Находится на иждивении родителей. Попыток трудоустроиться больше не предпринимал. Для приобретения психоактивных средств берет деньги у родителей, продает вещи из квартиры. Стойких дружеских связей не имеет, с девушками отношений не поддерживает. Других интересов, кроме употребления указанных средств, не имеет. По-прежнему в состоянии интоксикации и делирии ежегодно госпитализируется в ПБ.

Катамнестическое наблюдение от 10.06.2020 года (длительность катамнеза 7 лет).

Ориентирован всесторонне правильно. Избыточного питания. Выглядит соответственно возрасту. Внешне неряшлив, неухожен. Волосы грязные, всклоочены, одет в грязную неприглядную мешковатую одежду. На беседу соглашается охотно. Движения суетливы, отмечается мекоразмашистый тремор пальцев рук, тризм. Лицо гипомимично, визуальный контакт не поддерживает. Голос тихий, эмоционально маломодулированный. По темпу речь замедлена. На вопросы отвечает после длительных пауз, в плане заданного односложно. Сохраняются стереотипные жалобы на сниженный фон настроения, апатию, отсутствие ко всему интереса. Сообщает, что причиной состояния считает длительный перерыв в общении с девушками. По несколько раз в месяц принимает различные психоактивные препараты в различных дозах и сочетаниях, пытаясь получить эйфоризирующий эффект. Больше ни к чему не стремиться. Планов на будущее не строит.

Анализ наблюдения.

Больной перенес манифестное депрессивное состояние, имеющее психогенную провокацию (разрыв значимых отношений с девушкой), с доминированием переживаний на тему психотравмирующей ситуации, пессимистическими размышлениями, тоской, апатией, безразличием к окружающему. В дальнейшем по мере редукции переживаний острого периода, в структуре депрессии выявлялась аттенуированные негативные симптомы эмоционального спектра с ощущением эмоционального уплощения, обеднением палитры испытываемых эмоций, явлениями деперсонализации с чувством «болезненного бесчувствия», ангедонией с утратой способности получать удовольствие, но с сохранением активности и формированием поискового поведения, представленного растормаживанием сферы влечений, с

психопатоподобной симптоматикой в виде сексуальных перверзий, злоупотреблением психоактивными веществами, гетероагрессией.

Дальнейшее течение заболевания представлено прогрессивным вариантом с постепенным углублением негативного симптомокомплекса эмоционального спектра, с присоединением к имеющимся нарушениям отчетливого обеднения эмоциональной экспрессии с уплощением модуляции речи, мимических явлений и жестикуляции, оскудением речевой продукции. В последующем отмечалось присоединение и постепенно нарастание абулических расстройств с поражением эмоционально-волевой сферы, снижением активности, целеустремленности, нарастании апатии, физической анергии, формированием полноценного синдрома ангедонии с присоединением компонента утраты активности. Наблюдалось прогрессирующее сужение спектра интересов, нарастание аутизации, социальной дезадаптации с сохранением монотонной активности в поиске психоактивных веществ с формированием зависимости от их приема.

Также по мере течения заболевания отмечается постепенно обеднение аффективных расстройств, с их стереотипизацией, уплощением, снижением степени выраженности последующих депрессивных фаз, редукцией витального компонента, доминированием апато-динамической симптоматики, последующим переходом на уровень дистимии и формированием тесной спаянности с ведущим негативным симптомокомплексом.

Отмечается отсутствие явления амплификации другими аттенуированными симптомами шизофренического спектра, несмотря на прогрессирование аттенуированных негативных расстройств и верификацией вялотекущего шизофренического процесса.

Уровень исхода оценивается как неполная симптоматическая и неполная функциональная ремиссия с баллов по шкале PSP равном 35.

Анализ условий формирования депрессивного состояния выявляет наличие перинатальных факторов риска (стимуляция родовой деятельности, асфиксия при рождении), внешние факторы риска во время возрастного криза 1 года жизни (тяжелое психотическое состояние отца с гетероагрессивным поведением) и 3 лет (тяжелая соматогения с последующей госпитализацией и разлукой с матерью), психопатологическая симптоматика возрастного криза 7 лет с симптомами дефицита внимания и гиперактивностью. Во время пубертатного криза имела место отчетливая психопатоподобная симптоматика с тяжелой степенью выраженности по шкале общего клинического впечатления с социально-учебной дезадаптацией. В последующем отмечалась некоторое уменьшение степени ее выраженности с полноценным самообслуживанием и самообеспечением. В 17 годах можно отметить максимальную степень ее редукции с восстановлением социально-учебной адаптации. Началу манифестного депрессивного эпизода предшествовало состояние гипомании с влюбленностью, ощущением прилива сил, энергии, продуктивной активностью, носящей при этом сверхценный характер.

В преморбиде личность из круга эмоционально-неустойчивых с демонстративными чертами и склонностью к псевдологии.

Наследственность отягощена шизофренией у отца и патохарактерологическими особенностями, а также случаями злоупотребления алкоголем у родственников по обеим линиям.

Диагноз – шизофрения психопатоподобная, осложненная злоупотреблением психоактивных веществ F21.4

Клиническое наблюдение №4
(2а подтип с аттенуированными негативными симптомами мотивационного спектра)

Б-ной, 1993 г.р., история болезни №353/14

Даты госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ 17.03.2014

Анамнез (со слов больного, его родственников и данных мед. документации).

Наследственность манифестными психозами не отягощена.

Линия отца.

Дед – профессиональный военный, служил в части в звании полковника. По характеру был активным, деятельным, общительным. Скончался в возрасте 56 лет в результате инфаркта.

Бабка – 73 года. Высшее образование, в течение жизни работала инженером радиоэлектроники. По характеру мягкая, спокойная, уравновешенная.

Тетка – 43 года. Образование высшее. Работает бухгалтером в крупной международной компании. Отличается несдержанностью, неуживчивостью, демонстративностью. В длительных отношениях никогда не состояла, по причине высоких требований к избраннику. Детей нет. В настоящее время проживает одна.

Отец – Образование высшее. После окончания института на фоне смены экономической политики страны на работу по специальности не устроился, совместно с друзьями организовал свой бизнес, в связи с чем тесно общался с криминальными структурами. По характеру был решительным, бескомпромиссным, компанейским. Погиб в возрасте 28 лет в результате огнестрельного ранения.

Линия матери.

Дед – 73 года. Высшее образование, доктор математических наук, профессор. По характеру взрывной, импульсивный, неуравновешенный, при этом очень активный, деятельный, инициативный.

Бабка – 75 лет. Имеет высшее образование, работала преподавателем геометрии в техническом ВУЗе. По характеру всегда была тревожной, мнительной. Воспитывала детей в условиях гиперопеки. В последние годы воцерковилась, соблюдает религиозные обряды, посты, призывает к этому и домочадцев.

Тетка – 35 лет. Образование среднее специальное. Рано вышла замуж, занимается домашним хозяйством, воспитывает двоих детей. По характеру оптимистичная, открытая, общительная, имеет множество друзей и знакомых, со всеми поддерживает хорошие отношения, стремится помочь, принимает участие в решении их проблем.

Мать – 45 лет. Имеет три высших образования (экономическое, психологическое, техническое), в настоящее время работает риэлтором. По характеру тревожная, неуравновешенная, эмоциональная. В муже привлекла его безрассудность, «бесстрашие», после его смерти стала идеализировать его образ, ставить в пример сыну его личностные качества. С детства пыталась «расшевелить» сына, не учитывая его преморбидные особенности, упорно записывала в различные кружки и секции, требующие активности, экспансивности. Психологическое образование получила, что «разобраться» в сыне, понять его темперамент. К его болезни относится без достаточной критики, амбивалентно. То принимает патологические проявления за свойства характера, то пытается «вылечить» их как медикаментозными, так нетрадиционными методами. Упорна и неутомима в этом стремлении, постоянно выискивает новые способы лечения психических расстройств, применяя их на сыне, обращается с ним к психологам, знахаркам, целителям.

Родился от первой беременности, протекавшей без особенностей, в возрасте матери 25 лет. Роды домашние, в ванную. После рождения закричал после отсасывания аспирационных вод, масса 4100 гр., длина 51 см. На грудном вскармливании находился до 6 месяцев. В младенчестве был спокойным, хорошо спал, хорошо сосал, своевременно прибавлял в весе. Практически не плакал. Раннее развитие по возрасту, ходить начал в 9 месяцев, первые слова к

году, фразовая речь к полутора годам. Часто болел простудными заболеваниями с повышением температуры тела до 41 градуса. Из детских инфекций перенес ветряную оспу без осложнений. Рос тихим, спокойным ребенком, был привязан к матери, однако своими переживаниями не делился, предпочитал держать все в себе. В 4 года начал посещать детский сад. Адаптировался с трудом, плохо переносил разлуку с матерью, ждал наступления вечера, когда она придет и заберет его, но не плакал, не просил оставить его дома, послушно шел с утра в сад. В дальнейшем познакомился с двумя спокойными детьми, играл с ними в тихие игры. Всегда привлекала природа, с удовольствием гулял в парке, рассматривал насекомых, навилось собирать листья, оформлял их в красивые гербарии. Хорошо была развита мелкая моторика, рано начал лепить из глины и пластилина, в основном фигурки персонажей детских сказок. Любил слушать аудиосказки, рассчитанные на детей более старшего возраста. Нравилось рассматривать детские энциклопедии, изучал информацию про китов и дельфинов. В детском возрасте на фоне повышения температуры неоднократно «видел» одни и те же четыре силуэта, склонившиеся над его кроватью, страха не испытывал, спрашивал у матери, кто это. Детских страхов не было, энурезом, снохождением, сноговорением не страдал. В школу пошел с 6 лет, адаптировался легко, т.к. класс был сформирован из детей его группы в детском саду. Продолжил общение со своими двумя друзьями, с которыми познакомился в саду, необходимости расширять круг знакомых не испытывал, с другими одноклассниками поддерживал формальные отношения. Никогда не ходил в гости и не приглашал друзей к себе, общался только в школе. Сразу начал оставаться в группе продленного дня. Легко привык к режиму, т.к. он был сходен с таковым в детском саду. После окончания уроков в школе делал домашние задания, так что дома всегда оставалось свободное время. Очень много читал, предпочитал русскую классическую литературу, произведения Пушкина и Лермонтова. Лето проводил на даче, было несколько друзей, с которыми продолжал общение. Успеваемость в начальной школе была хорошей, учился на «хорошо» и «отлично», хуже давалась математика. По решению матери пытался посещать различные спортивные и театральные кружки и секции, однако не мог адаптироваться, тяжело переносил новые коллективы. После окончания 3 класса по решению матери перевелся в другую школу, адаптировался не сразу, смог подружиться с одним одноклассником, с остальными сложились формальные отношения. Успеваемость оставалась средней. В свободное время мастерил солдатиков, раскрашивал их, создавал сложные диорамы на военную тему. После окончания 4 класса (11 лет) вновь по решению матери сменил школу, перешел в класс с углубленным изучением английского языка. Также адаптировался с трудом, первое время подвергался насмешкам со стороны одноклассников, однако смог за себя постоять, участвовал в драках, после чего установились формальные отношения. По настоянию матери начал посещать занятия плаванием, которые неожиданно понравились, с удовольствием нырял, подолгу находился под водой. Со средней школы лето проводил в детском лагере, первое время чувствовал себя дискомфортно, не мог привыкнуть к новому режиму, однако не жаловался, после возвращения домой о поездке, в целом, сохранились положительные впечатления. В подростковом возрасте по характеру не менялся, оставался спокойным, самодостаточным, неоткровенным в своих переживаниях. Вслед за матерью, которая в то время получала психологическое образование увлекся манипулированием сознания, занимался самогипнозом, во время чего возникали какие-то особенные состояния «усиленной тишины» и тяжести в теле. Увлечение было недолгим, в дальнейшем интересовался техникой, изучал строение паровых машин, много читал на это тему, делал зарисовки, чертежи. Успеваемость в средних классах была высокой. В 7 классе (13 лет) снова по решению матери перевелся в новую школу. В этот раз адаптировался легче, был доволен, что никто на него «не обращает внимание». На переменах занимался своими делами, не пытался вступить в беседу с одноклассниками. Успеваемость существенно не менялась, оставался «хорошистом». В старших классах начал испытывать симпатию к сверстнице, однако никому не признавался в этом. Мать догадывалась о его чувствах, т.к. начал следить за своим внешним видом, старался хорошо выглядеть, подобрать подходящую ему одежду. Было два друга, с которыми общался в школе по интересам, по-прежнему не испытывал потребности в

расширении круга знакомых. По окончании школы в 2011 году (17 лет) по результатам ЕГЭ поступил в технический ВУЗ. Первое время учиться нравилось, с удовольствием посещал занятия, пользовался возможностью заниматься дополнительно на кафедре, т.к. в институте преподавал дед больного. Состояние постепенно стало меняться в конце осени 2011 года (18 лет). Появилась и стала нарастать усталость, повышенная утомляемость. Заметил, что выполнение прежних учебных и домашних обязанностей стало занимать больше времени, чем раньше и требует больше сил. На лекциях быстро истощался, к концу учебного дня стали появляться трудности концентрации внимания, хуже усваивал материал. Забросил занятия плаванием, говорил матери, что устал, и у него нет сил на дорогу до бассейна. После возвращения из института ложился в постель, жаловался на физическую утомленность. По решению матери принимал биологически активные добавки, витамины для поддержания жизненного тонуса без отчетливого эффекта. С середины декабря на фоне возросшей нагрузки не успевал подготовиться к предмету, откладывал выполнение лабораторных работ, чтобы вернуться к ним позже. Условно был допущен к сессии с обязательством достать материал в начале следующего семестра. Вышел на экзаменационную сессию, один экзамен сдавал дважды, тем не менее, семестр закрыл. На зимних каникулах в 2012 году состояние улучшилось, почувствовал себя более бодрым, вернулись прежние увлечения, возобновил посещение бассейна, снова начал заниматься созданием диорам на военную тематику, раскрашивал солдатиков, соблюдал все необходимую атрибутику для создания максимально реалистичных моделей, ездил по специализированным магазинам в поиске необходимых деталей. Вернувшись в институт после окончания каникул состояние вновь стало ухудшаться. Не справлялся с удвоенной нагрузкой, не успевал заниматься текущими лабораторными работами и сдавать за прошлый семестр. Постепенно накапливались долги. Тяготился этим, беспокоился, что не справляется с нагрузкой. О своих переживаниях никому не сообщал. Тяжело переносил напоминания преподавателей о необходимости сдать задолженности, на фоне чего появлялась острая тревога, долгое время не мог с ней справиться. С весны 2012 года начал пропускать занятия в те дни, когда мог встретиться с этими преподавателями. Уговаривал себя, что все успеет, что до конца курса есть еще время, и он сможет нагнать материал. В летнюю сессию был не допущен к зачетной неделе. Вынужден был признаться во всем матери, по ее решению с помощью деда, был переведен на другой курс с условием сдать долги в сентябре. Лето 2012 года провел на даче. Состояние снова стабилизировалось, с удовольствием занимался своими увлечениями, общался с прежними друзьями. На несколько недель по решению матери ездил в Англию для совершенствования языка. В учебной группе адаптировался легко, нашел общий язык со сверстниками, остался доволен поездкой. В конце августа 2012 года несколько снизилось настроение, опасался возвращения в институт и возобновления нагрузки. Не рассказывал матери о своих переживаниях. Внешне поведение не менялось. Приступив к обучению, практически сразу осознал, что не справляется с нагрузкой, не мог заставить себя заниматься интеллектуальным трудом, оттягивал необходимость сесть заниматься, заранее, еще до начала занятий, испытывал усталость. Начал пропускать занятия. Утром делал вид, что уходит в институт, ждал на лестничной клетке, пока мать пойдет на работу, и возвращался домой. В те дни, когда у матери был выходной, целыми днями ездил на общественном транспорте по городу, проводя то время, которое должен был быть в институте. Удавалось уговорить себя не думать о нарастающих проблемах. Целыми днями, чтобы отвлечься от неприятных мыслей, занимался диорамами. С конца ноября стало отчетливо снижаться настроение, стал мрачным, подавленным, постоянно думал о сложившейся ситуации, не мог найти из нее выхода. Считал себя неудачником, винил в несостоятельности. Запирался в своей комнате, не шел на контакт с матерью, отказывался обсуждать с ней что-либо. Впервые начал грубо ей отвечать, конфликтовал с ней. С декабря 2012 года (19 лет) начал задумываться о смерти, в которой видел единственный выход из положения. В феврале 2013 года мать узнала, что в течение семестра не ходил в институт, на фоне конфликтной ситуации признался ей, что хочет покончить с собой, что не видит смысла в жизни. По совету психолога мать уехала на несколько дней, чтобы не обсуждать эту тему и «дать ему возможность самому найти решение

проблемы». Оставшись один, начал продумывать варианты самоубийства. Решил осуществить смерть через самоповешение. Рассчитал толщину веревки, нашел место на заброшенной стройке, чтобы не быть обнаруженным и повесился. Под тяжестью тела веревка оборвалась, упав с высоты, получил ушибы. По возвращении мать увидела на его шее странгуляционную борозду. По ее решению обратился к психотерапевту. В течение 2-х месяцев принимал Sertralini 50 мг/сут с некоторым эффектом. Несколько выровнялось настроение, был доволен предложением матери оформить академический отпуск и перевестись в другой институт с февраля 2014 года. Весной стал более активным, вернулись прежние увлечения. Летом поехал с матерью на отдых, рассмотрев свою фотографию, впервые начал отказываться фотографироваться дальше. На расспросы сообщил, что в детстве врач ему сказал, что у него «гидроцефальная голова» и по этой причине он не фотогеничен. Был фиксирован на этом, оценивал размеры головы, сравнивал со «средними» значениями. Вновь снизилось настроение. Был подавлен, не реагировал на разубеждении матери. Осенью сохранялась подавленность, апатия, безразличие ко всему. Залеживался в постели, снова начал жаловаться на физическую слабость, перестал читать, заниматься своим увлечением. В феврале 2014 года должен был приступить к обучению в новом институте, однако в первый же день перепутал расписание и отказался от посещения занятий. Снова в течение учебного дня бесцельно ездил на общественном транспорте, скрывая прогулы от матери. Равнодушно относился к сложившейся ситуации, не испытывал тревоги, суицидальных мыслей больше не появлялось. В апреле мать узнала о прогулах и, опасаясь, повтора суицидальной попытки, имевшей место год назад, настояла на консультации в НЦПЗ и был госпитализирован в клинику.

Психическое состояние при поступлении

Ориентирован всесторонне правильно. Внешне подавлен, движения замедлены, диспластичен. Сидит в одном положении, движения замедлены, периодически с силой трет лицо рукой. Гипомимичен, взгляд грустный, не поддерживает зрительный контакт с врачом. Голос тихий, эмоционально маломодулированный. По темпу речь замедлена. Отвечает в плане заданного, по-существу, подробно, развернутыми фразами. Сообщает о сниженном фоне настроения, апатии, безразличии к окружающему. Также жалуется на физическую слабость, заметил, что не может сохранять активность в течение дня, нуждается в отдыхе, для чего ему нужно прилечь на несколько часов. Заявляет, что его утомляет работа по дому, старается переложить нагрузку на мать, как можно дольше не меняет постельное белье, откладывает уборку в комнате. Плохо переносит длительную дорогу, быстро устает, в общественном транспорте пытается присесть. Также отмечает умственную истощаемость, не может длительное время читать, «не переносит» вид учебников, заранее испытывает отвращение к предстоящим умственным нагрузкам. Однако не жалуется на нарушения идеаторного потока, сообщает, что способность к концентрации внимания и сосредоточения прежняя.

В подробностях рассказывает о совершенной попытке суицида, с техническим анализом подготовки, приводит расчеты толщины веревки, сообщает, что предполагал ее толщину недостаточной, однако не мог найти лучшего варианта, надеялся, что веревка его выдержит. Не раскаивается в своей попытке, считает ее обоснованной. В настоящее время суицидальные мысли отрицает, сообщает, что больше «нет повода» прекращать жизнь. Однако сообщает, что в последние недели снова ощущает «те же признаки, что год назад», поэтому согласился с предложением матери обратиться за консультацией к врачу.

В отделении был одинок, залеживался в постели, из палаты выходил по необходимости на прием пищи и лекарств. В беседе с врачом был формален, сохранялись жалобы на сниженный фон настроения, апатию, безразличие к окружающему. На третий день лечения на свидании с матерью был раздражительным, винил ее, что она настояла на госпитализации, требовал, чтобы она поспособствовала выписке, считал себя здоровым. Врачу сообщил, что в настоящее время психических проблем у него нет. После уговоров согласился завершить обследование и подобрать лечение в условиях стационара. Интересовался результатами анализов, расспрашивал врачей-консультантов о состоянии своего здоровья. В беседе с врачом подчеркивал, что больше подавленности не испытывает, переживания возникают лишь при

необходимости решать какие-либо житейские и учебные вопросы. На второй неделе терапии стал более активным, начал заниматься на компьютере, сообщал врачу, что читает материал по программе ВУЗа, высказывал намерение после выписки приступить к учебе, в этом же уверял и мать. К концу первого месяца терапии значительно повысилась продуктивность, больше времени проводил за занятиями. Сообщил, что значительно уменьшилось чувство «отвращения» при умственных нагрузках, начал испытывать удовольствие от процесса учебы. Во время лечебных отпусков продолжил заниматься военными диорамами, много времени уделял этому увлечению, не испытывал прежней слабости, усталости. Принял предложение матери подработать, занялся разработкой дизайна компьютерного сайта. В дальнейшем отмечалась плавная положительная динамика. Продумывал практические шаги по продолжению обучения, говорил, что желает сменить ВУЗ, однако пока еще не определился с окончательным вариантом. К середине второго месяца лечения попросил врача разрешить ему пойти в деканат, чтобы узнать условия восстановления. Согласился на предложение приступить к учебным занятиям по субботам. Накануне первого занятия испытывал тревогу, был готов отказаться от запланированного посещения института, однако «пересилил» себя. В последующем охотно ходил на субботние занятия, с нагрузкой справлялся. Постепенно полностью редуцировалась тревога при необходимости какой-либо деятельности. Стал значительно активней, перестал делегировать матери свои обязанности, проявлял инициативу в помощи по дому. К моменту выписки определился с намерением сменить ВУЗ, выбрал институт для дальнейшего обучения, планировал самостоятельно узнавать условия перевода.

Соматическое состояние по заключению терапевта – Проплапс митрального клапана. ВСД по гипертоническому типу. Доброкачественная билирубинемия. Лабораторные анализы крови, мочи – без патологии, ЭКГ – без патологии.

Неврологическое состояние по заключению невролога – энцефалопатия на резидуально-органическом фоне. Аномалия развития головного мозга (по данным МРТ от 29.05.2013 и 10.01.2014: гипогенезия червя мозжечка, ретроцеребеллярная киста). Синдром ВСД по гипертоническому типу. Побочное действие психотропных средств (неуверенное выполнение пальце-носовой и колена-пяточной проб).

Заключение окулиста – без патологии.

Экспериментально-психологическое заключение – на первый план выходят нарушения операциональной и мотивационной сторон мыслительной деятельности (искажение уровня обобщения, разноплановость мышления, резонерство) при сохранности таких когнитивных предпосылок мышления, как внимание и работоспособность и незначительном снижении кратковременной механической памяти и некоторой мотивационной дефицитарности.

Проведен курс лечения: Aripiprazoli 15 мг/сут, Lamotrigini 100 мг/сут, Fluvoxamini 50 мг/сут, Viperideni 2 мг/сут.

После выписки в мае 2014 года аккуратно принимал поддерживающую терапию. Ездил с матерью в две туристические поездки, во время которых настроение оставалось ровным, получал удовольствие от экскурсий, позволял себя фотографировать, полностью редуцировались идеи недовольства своей внешностью. В августе на несколько недель прекратил прием терапии. Вновь почувствовал подавленность, тревогу, конфликтовал с матерью, при возобновлении лечения состояние быстро купировалось. Осенью 2014 года (21 год) приступил к обучению на 2 курсе нового института, где в группе училось 5 человек. В некоторые дни на занятия приходил один. Тяготился этим, сожалел о выборе ВУЗа, с другой стороны успевал по программе, легко справлялся с нагрузкой. В свободное время раскрашивал солдатиков, вместе с матерью посещал спортивные матчи. Зимнюю сессию 2015 года сдал своевременно. Состояние существенно не менялось. С весны 2015 года начал пропускать занятия, перевелся на заочное отделение. В последующем учился с помощью матери, которая решала за него задания и писала зачетные работы. Летом 2015 года прекратил прием терапии. Жалоб на состояние не предъявлял, фон настроения описывал как ровный, без существенных колебаний в течение дня. Был одинок, круг общения ограничивался матерью. К девушкам интереса не испытывал, равнодушно относился к попыткам матери познакомить его. Пассивно следовал за ней на

различные мероприятия, «составлял ей компанию», сам ни к чему интереса не проявлял. Единственным увлечением оставалось раскрашивание фигурок. Со временем забросил диорамы, мастерил фигурки животных, сказочных персонажей. По настоянию матери отправлял свои работы на выставки, не интересовался результатами конкурса, не отчаивался, что не занимал призовые места. Неоднократно обращался за консультациями в клинику НЦПЗ, по настоянию матери постоянно менял врачей и схемы терапии, последовательно принимал Olanzapini, Clomipramini, Sertralini без достаточного эффекта. Посещал занятия групповой психотерапии, арт-терапии, танец-терапии, занимался индивидуально с психологом кинетическим песком, лепкой и пр. Состояние оставалось без изменений. Стереотипно сообщал, что фон настроения снижен с апатией, безразличием к окружающему. На 3 году катamnестического наблюдения к указанным расстройствам присоединились жалобы на стойкие трудности концентрации внимания, сосредоточения и осмысления, обрывы мыслей, «пустоту» в голове. В 2017 году (23 года) с помощью матери окончил институт, получил диплом о высшем образовании. На работу не устроился, неоднократно по протекции матери получал различные предложения о трудоустройстве, но не смог воспользоваться ни одним из них. Постепенно нарастала пассивность, безынициативность, забросил прежние увлечения лепкой фигурок. Дома ничем не занят, в жизни семьи участия не принимал. Начал подолгу гулять, в день проходил по 14-16 км, с целью снижение массы тела. С конца 2017 года на фоне нарастания побочных явлений лекарственных средств (прогрессирующее увеличение массы тела, тошнота, расстройство стула) прекратил прием препаратов. На этом фоне стала нарастать подавленность, отчетливые жалобы на снижение настроения, неотвязные размышления о своей несостоятельности. На фоне возобновления терапии с коррекцией дозировок, настроение несколько выровнялось. В последующем динамика состояния прежняя. С начала 2018 года (24 года) отказался заниматься фигурками, т.к. считал, что мастерит их хуже, чем раньше, поэтому больше в том «нет смысла». Сохранялась фиксация на весе, продолжал уходить на долгие прогулки, объясняя их желанием похудеть. На фоне периодически возникающих депрессивных состояний возобновлялись навязчивые мысли о своей несостоятельности, эмоционально неокрашенные, носящие характер абстрактных размышлений о системах оценки в социуме, о том, «кто есть хуже или лучше». После окончания ВУЗа с 2017 года не работал, не учился. Мать категорически отказывается от оформления инвалидности. Настроена на дальнейшее лечение немедикаментозными средствами.

Катamnестическое наблюдение от 05.06.2020 года (длительность катamnеза 6 лет).

Внешне вял, сидит, развалившись на стуле. Гипомимичен, избегает визуального контакта. Голос тихий, монотонный, спонтанная речь обеднена, отвечает преимущественно односложно, по существу. Активно жалоб не предъявляет. Фон настроения характеризует как монотонно сниженный на протяжении нескольких лет, с апатией, безразличием, безрадостностью. Ни к чему не испытывает интерес, ничто не увлекает. Равнодушно относится к матери, привязанности ни к кому не испытывает. О своей позиции в жизни сообщает, «чтобы что-то иметь, надо что-то делать, а я не хочу ничего делать», «не вижу смысла в попытках что-то делать, так как есть конкуренты, которые могут делать это лучше». При этом считает, что у него «большой потенциал», говорит, что «талантливый и высокого роста», а другие «ни на что не способны, а добиваются больше». Критика к состоянию отсутствует. Лекарственную терапию не принимает. Планы на будущее не строит.

Анализ наблюдения.

Больной перенес манифестное депрессивное состояние апато-анергической структуры с доминированием астенических расстройств, повышенной истощаемостью, вялостью, слабостью, физической анергией, апатией, ангедонией, снижением жизненного тонуса. Обращает на себя внимание крайне медленное развитие депрессии с преобладанием на начальных этапах неспецифической астенической симптоматики без отчетливых аффективных расстройств. Течение депрессии поначалу отличалось волнообразным характером с формированием «светлых» промежутков с послаблением симптоматики на фоне редукции внешних провоцирующих факторов и снижением учебной нагрузки. В последующем на первый

план вышли отчетливые аффективные расстройства с идеями самоуничужения, самообвинения, феноменом «юношеской астенической несостоятельности» с непереносимостью интеллектуальных нагрузок, формированием реакций отказа, присоединением тревожных расстройств. На высоте состояния на фоне психотравмирующей ситуации совершил продуманную суицидальную попытку. Последующее назначение кратковременной амбулаторной психофармакотерапии с незначительным эффектом. В дальнейшем происходило постепенное обеднение витального компонента депрессии, снижение удельной доли тревожной симптоматики, стереотипизация депрессивных проявлений, с формированием аттенуированных негативных симптомов мотивационного спектра с отчетливой ангедонией, апатией, астенией. Следует отметить, что имело место присоединение отдельных нестойких дисморфофобических симптомов, в последующем полностью редуцировавшихся при обратном развитии депрессивного аффекта. На фоне стационарного лечения помимо редукции аффективных расстройств удалось достичь значительного, но неполного обратного развития аттенуированных негативных симптомов.

В дальнейшем заболевание отличалось прогрессивным характером течения. Последующие аффективные фазы уплощались, отмечалось постепенное снижение степени их выраженности с переходом на амбулаторный уровень. Продолжалась постепенная стереотипизация аффективной симптоматики, на фоне которой углублялись и расширялись негативные симптомы с присоединением эмоционального компонента, с формированием стойких апато-абулических расстройств. На 3 году катamnестического наблюдения выявлено присоединение к имеющемуся симптомокомплексу формальных нарушений мышления с поражением ассоциативного потока, обрывами мыслей, «пустотой» в голове с трудностями концентрации внимания и осмысления. Также отмечалось возобновление неразвернутых, слабовыраженных невротоподобных расстройств, представленных идеаторными obsessions без отчетливой связи с аффектом. На отделенных этапах заболевания на фоне редукции аффективных расстройств сформировался отчетливый негативный симптомокомплекс, выходящий на первый план и определяющий состояние больного. Следует отметить, что наряду с аффективными расстройствами редуцировалась и имевшаяся невротоподобная симптоматика, что определяет правомочность отнесения заболевания с прогрессивному эндогенному процессу бедному симптомами. Ремиссия может быть расценена как низкая с отчетливой социально-трудовой дезадаптацией, фактической инвалидизацией, трудностями в самообслуживании, что соответствует 30 баллам по шкале PSP.

Анализ условий формирования депрессивного состояния выявляет общую сглаженность возрастных кризов, наличие отдельных, неразвернутых симптомов психотического спектра на фоне соматогении в структуре детских возрастных кризов 3 и 7 лет, а также пубертатного криза.

В преморбиде личность из круга шизоидов с отчетливыми аутистическими чертами.

Наследственность отягощена патохарактерологическими особенностями по обеим линиям.

Диагноз – шизофрения «бедная симптомами», F21.5

Клиническое наблюдение №5
(3 тип с аттенуированными симптомами дезорганизации)
Б-ной, 1992 г.р., история болезни №1396/2010
Даты госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ 02.02.2011

Анамнез (со слов больного, его родственников и данных мед. документации).

Наследственность манифестными психозами неотягощена.

Линия отца

Дед – 77 лет. Образование среднее специальное. Всю жизнь проработал портным. По характеру был активным, решительным, стремился к лидерству. В то же время был спокойным, рассудительным, старался по возможности избегать конфликтов. Перенес туберкулез легких.

Бабка – Образование среднее специальное. Работала портнихой вместе с мужем. По характеру была спокойной, мягкой, тревожной, уступчивой. Скончалась от онкологического заболевания в 66 лет.

Отец – 48 лет. Получил среднее специальное образование, однако на работу не устроился, находился на иждивении родителей. В 29 лет женился по протекции матери, вскоре родился сын, проживал со своей семьей у родителей. Отличался инфантилизмом, строил нереалистичные планы на будущее, мечтал открыть свой бизнес, представлял себя богатым и успешным человеком, однако реальных шагов к этому не предпринимал. С юности начал злоупотреблять алкоголем, в состоянии опьянения становился конфликтным, раздражительным, проявлял агрессию к жене и детям. В последние годы находится на иждивении жены, на работу устроиться не пытается, занимается домашним хозяйством.

Линия матери

Дед – 80 лет. По специальности строитель. По характеру спокойный, уравновешенный. С юности в связи со спецификой работы в коллективе регулярно употреблял алкоголь, в последние годы пьет запоями. В состоянии опьянения становится вялым, сонливым. В течение жизни страдал снохождением и сноговорением. К неврологу не обращался, не обследовался.

Бабка – 79 лет. По специальности строитель. По характеру активная, деятельная, решительная, лидер в семье. Вместе с мужем злоупотребляет алкоголем, в состоянии опьянения становится раздражительной, конфликтной.

Мать – 46 лет. Высшее образование, по специальности врач-педиатр. В последние годы работает в фармацевтической фирме. Ответственная, исполнительная. Тщательно, скрупулезно выполняет свои обязанности на работе, по несколько раз перепроверяет результат, чтобы не вызвать недовольство начальства. Стремится к совершенству во всем, тяжело переживает, если кто-то находит неточности в ее работе, тревожится, винит себя в невнимательности. Оправдывает жизненную позицию мужа, принимает то, что тот не пытается найти работу. Взяла на себя роль кормильца в семье. К детям относится с гиперопекой, пытается подарками компенсировать недостаток времени и внимания, которое уделяет им. К болезни сына относится без должной критики, считает ее проявлением «отцовской наследственности».

Сестра – 15 лет. В 5 месяцев была выявлена эпилепсия, проводилось лечение, в течение полутора лет принимала фенобарбитал. В 13 лет страдала абсансами. Лечение было на некоторое время возобновлено, в настоящее время терапию не принимает. По характеру активная, общительная, множество подруг, много времени проводит за общением с ними. Успеваемость в школе высокая. Дополнительно посещает спортивные секции. С нагрузкой справляется.

Родился от второй беременности (1-я беременность – мед. аборт), протекавшей с угрозой прерывания и токсикозом первого триместра. Роды со слабостью родовой деятельности, были наложены акушерские щипцы. Масса тела 3800 гр., длина 51 см. После рождения была диагностирована мышечная гипотония, находился на динамическом наблюдении у невролога, получал повторные курсы массажа, медикаментозная терапия не назначалась. Раннее развитие с незначительным отставанием. Ходить начал в полтора года, первые слова к году, фразовая речь в двум годам. Рос тихим спокойным ребенком, был привязан к матери. С 3 лет был отдан в

детский сад. Адаптировался в течение нескольких месяцев. Первое время плакал, просил мать оставить его дома, далее с удовольствием ходил в группу. Подружился со спокойными детьми, любил играть с ними в песочнице, сооружал сложные «города» и «замки» из песка, рыл «туннели». Мог себя занять, строил различные модели из конструктора, лепил. Отличался хорошо развитой мелкой моторикой. Любил, когда ему читали. Не нравились шумные игры, боялся мяча, закрывал лицо руками, плакал. Также боялся темноты, собак, не любил оставаться один. Рос ранимым, впечатлительным. Обладал богатым воображением, придумывал различные истории. В последствие начал их записывать, сочинял фантастические рассказы. В старшей группе детского сада увлекся рисованием, удавалось правильно соблюдать пропорции в рисунке, его работы пользовались успехом, получал положительные отзывы воспитателей. Нравилось, когда его выделяли, обращали внимание, хвалили. В школу пошел с 7 лет. Трудностей адаптации не было, оказался в коллективе знакомых по саду детей. В классе подружился с двумя сверстниками, по интересам. Проводил с ними время, гулял после занятий. Привязался к учительнице, был ответственным, старался хорошо заниматься, чтобы не огорчать ее плохими отметками. В начальной школе был отличником. Дополнительно посещал изостудию. Продолжал сочинять рассказы. Участвовал в детских творческих конкурсах. Один из рассказов был опубликован в журнале, занял первое место. В средней школе успеваемость несколько снизилась, учился на «хорошо» и «отлично», отношение к предметам зависело от личности преподавателя. С 12 лет увлекся компьютерными играми, играл со своими друзьями по Интернету. Допоздна засиживался за компьютером, что вызывало неудовольствие матери. Постепенно охладел к рисованию, забросил дополнительные занятия. Лето проводил на даче, ездил с матерью в туристические поездки. Оставался ранимым, тревожным, застенчивым. В новых коллективах чувствовал себя дискомфортно, по этой причине отказывался от предложения поехать в детские лагеря. Переживал за пьющих бабушку и деда, испытывал неловкость и стыд, когда видел их в состоянии опьянения, старался минимизировать общение с ними. С 14 лет начал проявлять интерес к девушкам, испытывал симпатию к однокласснице, однако робел в ее присутствии, не мог признаться в своих чувствах, опасаясь вызвать насмешку. Успеваемость оставалась средней, предпочтений среди предметов, по-прежнему, не было. Не мог определиться с будущей специальностью. С 15 лет «повзрослел» перестал засиживаться за компьютерными играми, больше времени уделял урокам, выбрал техническое направление для будущей профессии, начал читать тематическую литературу. В последнем классе школы несколько месяцев посещал подготовительные курсы в один из сильных технических ВУЗов Москвы. Усиленно готовился к ЕГЭ, чтобы по результатам поступить в желаемый институт. Однако получил более низкие результаты, чем ожидал. Воспользовался возможностью подать заявление в апелляционную комиссию, результаты экзаменов были пересмотрены в сторону увеличения количества баллов, которых все же не хватило для зачисления в желаемый ВУЗ. Снизилось настроение, испытывал разочарование по поводу неудачи. Согласился с предложением матери поступить в технологический университет. В 2009 году (17 лет) приступил к обучению. Первые месяцы учился с интересом, привлекала новая обстановка, был доволен коллективом, познакомился с несколькими однокурсниками. При этом оставался застенчивым, отказывался от приглашения в шумные студенческие компании, избегал дискотек, вечеринок. Свободное время проводил дома, читал, готовил домашние задания. Впервые состояние стало меняться зимой 2009 года (17 лет), когда появились трудности концентрации внимания. Приходилось по несколько раз перечитывать учебный материал, чтобы осознать и усвоить информацию. Заметно увеличилось время подготовки к занятиям. Объяснял это возросшей учебной нагрузкой. Во время зачетной недели, несмотря на то, что готовился и учил материал, допустил грубые ошибки, не был допущен к экзаменационной сессии. Был фиксирован на произошедшем, анализировал причину совершения ошибки, не мог понять, как мог допустить подобную оплошность. По рекомендации преподавателей оформил академический отпуск. Время проводил дома, ни к чему не проявлял интерес. Весной 2010 года заметил, что появились трудности в восприятии и художественной литературы, внимание рассеивалось, не мог сконцентрироваться на тексте. Опасаясь, что не справится с учебной

нагрузкой, забрал документы из ВУЗа, был зачислен в библиотечный колледж рядом с домом. Лето 2010 года провел на даче, состояние оставалось стабильным, фон настроения был ближе к ровному, решил дать «голове отдохнуть», не пытался читать. Время проводил за просмотром телепередач, общался с родными, проводил время с друзьями. В сентябре 2010 года (18 лет) приступил к обучению в колледже. Сразу заметил, что трудности концентрации внимания заметно выросли, не мог не только читать, но и усваивать устную речь, не понимал объяснений преподавателя. Проучился в течение полутора месяцев и отказался от посещения занятий. С осени 2010 года отчетливо снизилось настроение, винил себя в несостоятельности, одновременно упрекал мать, что она не уделяла ему должного внимания. Считал ее также виноватой в его состоянии. Стал раздражительным, конфликтовал с ней. Время проводил дома, ничем не был занят. Был фиксирован на своих болезненных переживаниях, постоянно оценивал, сколько времени может удерживать внимание на выполнении интеллектуальной задачи, огорчался, что это время неуклонно сокращалось, занимая поначалу 20 минут с последующим снижением до 5 минут. С начала зимы 2010 года к имеющимся расстройствам внимания присоединились ощущения обрыва мыслей, «пустоты» в голове, в вечернее время перед засыпанием возникали эпизоды наплыва мыслей с ощущением потери контроля над мыслительным процессом. Отмечал возникновение странных и пугающих ассоциаций, не связанных с контекстом размышлений. Периодически возникало состояние, когда «забывал суть явлений», так, в столовой в колледже с недоумением смотрел на блюдо с макаронами, не мог осознать, что это. Такие феномены сопровождалась аффектом недоумения и страха. Во время другого эпизода пытался найти на домофоне кнопку для введения трехзначного числа, не мог сообразить, что для получения этого необходимо последовательно нажимать комбинацию цифр. Мать больного обратила внимание на изменение почерка, с усилением нажима и выделением букв в случайном порядке. Не мог объяснить причины этого, сообщал, что такое явление происходит как бы «само собой» и не поддается его волевому контролю. На фоне постепенного ухудшения состояния в феврале 2011 года самостоятельно попросил о врачебной помощи, был проконсультирован и госпитализирован в клинику НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении

Выглядит соответственно возрасту. Одет аккуратно, носит модную стрижку, бакенбарды. Движения резкие, порывистые, диспластичен. Мимика живая, жестикация сохранена. Поддерживает зрительный контакт с врачом. Голос громкий, эмоционально окрашенный. Речь в обычном темпе, спонтанная речь в достаточном объеме. Подробно отвечает на вопросы, по существу, в плане заданного. Жалуется на трудности концентрации внимания, которые возникли полтора года назад. Называет это «барьером в голове», который мешает свободному течению мыслительного потока, препятствует осмыслению информации. Сообщает, что в последнее время это явление существенноросло, не может читать даже небольшие информационные заметки, мысли путаются, не подчиняются волевому контролю. Периодически обрываются с «пустотой» в голове, когда «как будто замирает», пока не восстановится мыслительный поток. Также описывает обратные ощущения с наплывом мыслей, с хаотичным чередованием различных ассоциаций, которые неожиданно переплетаются. Говорит, что не может знать, «что придет в голову в следующий момент». Ощущает себя «сторонним наблюдателем» за своим мыслями. Фиксирован на этом, тяготеет необычностью и мучительностью ощущений, которые мешают получению образования. Считает это основной причиной обращения. Фон настроения характеризует как сниженный, связывает с болезненными переживаниями. Сообщает, что стал раздражительным, в ответ на замечания матери конфликтует с ней. Испытывает тревогу за свое состояние, опасается, что лечение может оказаться неэффективным. Критика полная, настроен на стационарное лечение.

В отделении был одинок, интереса к общению с другими больными не проявлял. В беседу с врачом вступал охотно, подробно рассказывал о своих переживаниях, расспрашивал о причинах своего состояния. Был фиксирован на нарушениях идеаторного процесса. Упорно пытался читать художественную литературу, засекая время, сколько может концентрироваться на тексте. Переживал, что это время невелико, составляет несколько минут. Жаловался, что ему

в отделении «скучно», нечем заняться, однако в дальнейшем сообщал, что желания что-либо делать нет, испытывает апатию, потерю интереса к прежним увлечениям. Связывал это с основными симптомами, приведшими к госпитализации. К концу второй недели терапии отметил некоторое улучшение продолжительности концентрации внимания, был доволен этим обстоятельством, высказывал надежду на эффективность терапии. Начал общаться с другими больными, играл с ними в настольные игры. Однако по-прежнему сообщал, что ему «скучно», ничего не вызывает стойкого интереса. Фон настроения оценивал как ровный, постепенно редуцировалась имевшаяся раздражительность, выровнялись отношения с матерью. Начал пользоваться лечебными отпусками, во время которых предпринимал попытки работы на компьютере. Заметил постепенное улучшение концентрации внимания, упорядочивание мышления. Однако был фиксирован на том, чтобы полностью вылечиться и достигнуть прежнего уровня функционирования. К концу первого месяца терапии значительно редуцировались обрывы и наплывы мыслей, упорядочилось мышление, стало легче воспринимать информацию. Начал заниматься по учебной программе колледжа. Отмечалось улучшение почерка. В дальнейшем, несмотря на отчетливую положительную динамику состояния, сохранялись тревожные опасения возобновления прежних симптомов. Тщательно оценивал способность к концентрации внимания, подчеркивал, что еще не достиг своего доболезненного уровня. В одной из бесед при расспросах признался врачу, что помимо нарушений мышления имели место также и поведенческие расстройства. На высоте состояния внезапно возникали кратковременные импульсивные действия, которые как бы «не подчинялись его воле». Так, проходя мимо зеркала, испытывал непреодолимое желание гримасничать, скалил зубы, высовывал язык, внезапно начинал выть. Не мог объяснить причин такого поведения, связывал его с имеющимся когнитивными нарушениями, описывал их развитие по такому же «механизму». Понимал болезненность своего состояния, опасался, что это может повториться, просил врача раньше времени не прекращать терапию.

На втором месяце терапии на фоне положительной динамики был переведен на режим дневного стационара, во время которых оформил академический отпуск в колледже, устроился на курсы по программированию с последующим трудоустройством. Накануне первого занятия испытывал острую тревогу, опасался возобновления прежних трудностей концентрации внимания, однако, приступив к учебе, отметил значительное улучшение способности сосредотачиваться. Охотно посещал занятия. Познакомился со сверстниками, был доволен условиями обучения и последующим предоставлением работы. На четвертом месяце лечения окончил курсы и приступил к работе. В течение двух недель совмещал работу со стационарным режимом лечения. Состояние оставалось стабильным, фон настроения был ровным, без колебаний в течение дня. Полностью редуцировалась имевшаяся тревога, нормализовались когнитивные функции. Сообщил, что чувствует себя здоровым, согласился на выписку с продолжением амбулаторной терапии.

Соматическое состояние по заключению терапевта – ВСД по гипертоническому типу. Побочные действия психотропных препаратов. Лабораторные анализы крови, мочи – без патологии, ЭКГ – без патологии.

Неврологическое состояние по заключению невролога – Гипертензионно-гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации. Побочное действие психотропных препаратов. Сколиоз грудного отдела позвоночника. ВСД.

Заключение окулиста – Без патологии.

МРТ-обследование головы – Умеренная внутренняя и наружная сообщающаяся гидроцефалия.

ЭЭГ-обследование – Типичных знаков эпи-патологии не выявлено. Отмечены знаки возбуждения корковых структур, высокий индекс медленных волн предполагает снижение их функционального состояния, нельзя исключить некоторый резидуально-органический компонент.

Экспериментально-психологическое заключение – на первый план выходят нарушения мышления по шизо-типу (склонность к опоре на латентные признаки при формировании

обобщения, разноплановость), а также снижение объема непосредственной памяти, нарушение работоспособности (пресыщаемость), слабости фонематического слуха у личности с некоторым эмоциональным снижением.

Проведен курс лечения: Sertralini 100 мг/сут, Aripiprazoli 15 мг/сут, Olanzapini 5 мг/сут, Biperideni 2 мг/сут.

После выписки в июле 2011 года продолжил работать на прежнем месте, с нагрузкой справлялся. Установил приятельские отношения с коллегами, встречался с ними в свободное время. Первые полгода аккуратно принимал поддерживающее лечение, в дальнейшем начал жаловаться на изжогу, что связывал с побочными явлениями терапии, оказался от продолжения приема препаратов. Далее к психиатрам не обращался, терапию не принимал. Весной 2012 года (20 лет) вновь возобновились трудности концентрации внимания. К которым быстро присоединились нарушения мышления с обрывом и наплывом мыслей. Перестал справляться с работой, вынужден был уволиться. Самостоятельно принимал ноотропные препараты для облегчения симптоматики без достаточного эффекта. Фон настроения, в целом, оставался ровным, значительно уменьшилась имевшаяся ранее фиксация на болезненных ощущениях. К концу первого года катamnестического наблюдения к имевшимся расстройствам присоединились отдельные обманы восприятия с «кликками», недифференцированным шумом в голове с ощущением напряжения, возникающие преимущественно в вечернее время. К имеющемуся наплыву мыслей присоединились наплывы образных представлений со сценами насилия. В связи с крайне медленным поступательным ухудшением состояния не испытывал потребности в обращении к психиатру. Сообщал, что «привыкал» к неуклонно развивающейся болезненной симптоматике. В последующие годы по настоянию матери неоднократно предпринимал попытки трудоустроиться на низкоквалифицированные должности, на одном месте удерживался по несколько месяцев, не справляясь с нагрузкой, увольнялся. С 2015 года (23 года) трудоустроиться не пытался. С этого времени стал замечать, что начал быстро уставать, физическая работа по дому вызывала сильное утомление, старался избегать дополнительной нагрузки. Выбрал подходящий для себя режим дня с активностью в утренние часы. Ведет малоактивный образ жизни, большую часть времени проводит за компьютером, играет. Увлекается коллекционированием электронных картинок, собрал коллекцию из 10 тысяч штук. Не придерживается какой-то определенной тематики, отбирает картинки, если они ему нравятся. В коллекции есть анимэ, абстрактные рисунки, в стиле арт нуар. Продолжает общение с двумя друзьями, делится с ними изображениями, изредка ходит в кино. К девушкам интерес не проявляет, длительных отношений в течение жизни не было. Проживает с родителями и сестрой. Имеет определенные обязанности по дому, испытывает трудности в их выполнении, старается их отложить.

Катamnестическое наблюдение от 13.03.2020 года (длительность катamnеза 9 лет).

Обращает на себя внимание внешность больного, неаккуратен, одежда мягкая, грязная, волосы длинные сальные, небрит. Сидит в одном положении, движения замедлены, диспластичны. Лицо гипомимично, визуального контакта не избегает. Отмечается своеобразие мимических реакций, периодически морщит лоб, стереотипно скалит зубы. Голос громкий, эмоционально маломодулирован. Отвечает часто не в плане заданного, с соскальзываниями, спонтанно переходит на другие темы. Речь непоследовательная, нецеленаправленная. Временами в разговоре теряет нить беседы, замолкает на короткое время. Сообщает, что периодически «слышит» отклики по имени, различные звуки, шум и отдельные слова внутри головы, особенно в вечернее время. Перед мысленным взором «видит» образные представления неприятного, агрессивного содержания. Признает, что сохраняются имевшиеся ранее нарушения мышления, однако «привык» к ним, перестал воспринимать как болезненные, нашел способ справляться с идеаторными расстройствами. Так, при посещении магазина, всегда записывает список покупок. Не испытывает потребность в чтении, поэтому трудности концентрации внимания его не беспокоят. При просмотре телевизионных передач предпочитает те, которые не требуют интеллектуальной нагрузки, выбирает различные шоу, ситкомы. Фон настроения характеризует как ровный. Жалуется на быструю утомляемость. Чувствует

бодрость только первые часы после ночного сна. Стараются за это время осуществить все запланированные на день дела. Критика к состоянию отсутствует, больным себя не считает.

Анализ наблюдения.

Больной перенес манифестное депрессивное состояние тревожно-апатической структуры с явлениями дисфории, раздражительности, конфликтности. Обращает на себя внимание, что на инициальном этапе депрессии имели место постепенно нарастающие трудности концентрации внимания, сосредоточения. В дальнейшем отмечалось развитие собственно аффективных расстройств, на фоне которых сформировались аттенуированные симптомы дезорганизации с формальными нарушениями мышления, свойственными шизофрении, с расстройством ассоциативного процесса, наплывами мыслей, их обрывами. Элементы шизофренической «разорванности» выявлялись также и в почерке с нарушением письменной речи, а также в поведении с формированием симптомов «малой кататонии» с импульсивностью, нелепостью. Также имели место симптомы деперсонализации с явлением отчуждения психических функций. На начальных этапах отмечалось кратковременное спонтанное облегчение состояния. На высоте депрессии сформировалась отчетливая ипохондрия со сверхценной фиксацией на когнитивных процессах. Критика к аттенуированным симптомам дезорганизации была полностью сохранена, также необходимо подчеркнуть, что именно идеаторные нарушения стали причиной обращения за медицинской помощью, а не собственно аффективные расстройства. Обратное развитие состояния характеризовалось быстрой редукцией депрессивного симптомокомплекса и формальных нарушений мышления. Однако длительное время сохранялись имевшиеся ипохондрические расстройства с опасением повторения симптоматики острого периода, а также стойкие трудности концентрации внимания, которые все же полностью купировались по завершении активной стационарной терапии.

Дальнейшее развитие заболевания протекало по прогрессивному механизму с быстрой эскалацией и последующей стойкой персистенцией когнитивных нарушений. К концу первого года катamnестического наблюдения имел место феномен амплификации с присоединением к указанным расстройствами аттенуированных позитивных симптомов, носящих стойкий персистирующий характер без тенденции к дальнейшему нарастанию и углублению, а в последующем и негативных симптомов, которые отчетливо стали доминировать в состоянии больного с 4 года катamnестического наблюдения.

Установившаяся ремиссия характеризуется как неполная, со стойким снижением социально-трудовой адаптацией, фактической инвалидизацией, формированием отчетливых негативных изменений личности, затруднениями в самообслуживании и определяется 30 баллами по шкале PSP.

Анализ условий формирования манифестного депрессивного состояния выявил наличие перинатальных вредностей (угроза прерывания беременности в первом триместре, наложение акушерских щипцов), аномалиями протекания криза новорожденности с явлениями мышечной гипотонии и детских кризов, представленных фобическими расстройствами. В структуре пубертатного криза имели место признаки дистимии без формирования отчетливого витального компонента. Также началу манифестного депрессивного состояния предшествовала кратковременная депрессивная реакция на фоне психотравмирующей ситуации (недостаточный проходной балл для поступления в желаемый ВУЗ).

В преморбиде личность из круга сенситивных шизоидов.

Имеет место наследственная отягощенность патохарактерологическими особенностями у отца больного и алкоголизма по линии матери. Также у деда по линии отца и у сестры пробанда выявляются признаки эпи-активности и их эквивалентов

Диагноз – шизофрения «бедная симптомами», F21.5