

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

Тихонов Денис Витальевич

**ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ РЕМИССИИ
ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА,
ПЕРЕНЕСЕННОГО В ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ
(мультидисциплинарное исследование)**

Специальность: 14.01.06. – психиатрия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук
В.Г.Каледа

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
ГЛАВА 1. Литературный обзор.....	13
ГЛАВА 2. Характеристика материала и методы исследования.....	36
ГЛАВА 3. Клинико-психопатологические особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте.....	48
ГЛАВА 4. Клинико-патогенетических особенности становления ремиссии после первого психотического эпизода, перенесенного в юношеском возрасте.....	73
ГЛАВА 5. Особенности комплексной терапии при становлении ремиссии после манифестного эндогенного психоза, перенесенного в юношеском возрасте.....	116
Заключение.....	130
Выводы.....	147
Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.....	152
Список использованных сокращений.....	153
Список литературы.....	154
Приложение. Клинические иллюстрации.....	194

Введение

Актуальность проблемы исследования. Изучение манифестных психотических приступов не теряет своей актуальности вследствие высокой социальной значимости последствий данного болезненного состояния. Особенно значимым является изучение первого приступа в юношеский период, когда нарушения, вызванные болезнью, оказывают существенное влияние на становление личности, дальнейшее течение заболевания, могут привести к ранней инвалидизации больного [Цуцурковская М.Я. и соавт., 1998; Каледа В.Г., 2015; Hollis С., 2015; Abidi S. et al., 2017]. Исходя из их высокой значимости, эндогенным психозам, манифестировавшим в юношеском возрасте, посвящено немало работ. Современные исследования манифестных приступов с преобладанием депрессивно-бредовой, маниакально-бредовой, галлюцинаторно-бредовой, кататонической симптоматики позволяют максимально точно спрогнозировать течение приступа, подобрать наиболее эффективную для купирования психоза терапию [Кузякова А.А., 2007; Каледа В.Г., 1998, 2010; Бархатова А.Н. 2005, 2015; Голубев С.А., 2010; Омельченко М.А., 2011, 2014; Попович У.О, 2015; Carlson G., 2013; Sikich L, 2013]. Дальнейший же прогноз состояния, особенности постгоспитального этапа течения болезни, вопросы становления ремиссии и социотрудовой реабилитации освещаются в подобных работах фрагментарно. Недостаточно изучены и ранние периоды эндогенных приступов. В проведенных исследованиях акцент преимущественно делается на психопатологических особенностях манифестного острого психотического состояния, включая условия его формирования и доманифестный этап [Сергеева О.Е. и соавт., 2014]. Было проведено исследование негативных расстройств на ранних этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза [Бархатова А.Н., 2015]. При этом, специального исследования этапа обратного развития манифестного приступа и становления первой ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте психотического приступа не проводилось. Не установлены чёткие критерии

завершённости активного процесса, из-за чего значительно расходятся прогнозы исхода приступа [Волкова И.П., 2011; Самойлова Д.Д., Барыльник Ю.Д., 2016; Lally J. et al., 2017; Burton C.Z. et al., 2019]. Различаются взгляды исследователей и на длительность становления ремиссии: установленные рамки колеблются от нескольких месяцев до 5 лет [Фастовцов Г.А., Осколкова С.Н., 2016; Петрова Н.Н. и соавт., 2018; Andreasen N.C., Carpenter W.T. et al., 2005; Power. P, 2017; Fusar-Poli, P. et al., 2017].

Неопределенные критерии завершенности психотического эпизода, отсутствие проспективных исследований становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа обуславливают актуальность проведения исследования в этой области.

Разработанность проблемы исследования. Картина психопатологических феноменов, наблюдаемых на этапе становления ремиссии, неоднородна, представлена как продуктивными компонентами, формирующими приступ, так и явлениями, обнаруживающими себя при редукции ведущей симптоматики - аффективными колебаниями, комплексом процессуально обусловленных личностных и когнитивных расстройств, высоким суицидальным риском. При этом, феномены, наблюдаемые на протяжении становления ремиссии, изучаются фрагментарно, и лишь малая часть исследователей ориентируется на возрастной фактор [Свердлов Л.С., 1981; Кузьмичёва О.Н., 1990; Смулевич А.Б. и соавт., 2007; Каледа В.Г., 2010; Макушкин Е.В. и соавт., 2016; Ипполитова Е.О., 2018; McClellan J., 2018; Arceo S., Ulloa R., 2019]. Отдельным предметом исследования является феномен постпсихотической депрессии [Шумская К.Н., 1999; Тювина Н.А. с соавт., 2017; Антохин Е.Ю., Будза В.Г. и соавт., 2017, 2018; Магомедова Д.О., 2018]. Её природу видят как морбогенной [Dochery N., 1996; Mauri M. et al., 2008], так и фармакогенной [Мосолов С.Н. и соавт., 2003; Данилов Д.С., 2010]; представляют её и как проявление вторичной негативной симптоматики [Huber G., 1979; Andreassen N., 1986; Crow T., 1989; Kirschner M., 2017]. А.Б. Смулевич с соавт.(2007; 2015) описывает два типа подобных депрессий: перекрывающие манифестные проявления эндогенного процесса и постшизофренические

депрессии по типу нажитой циклотимии, не имеющие связи с картиной психотического приступа, возникающие через некоторое время после редукции составляющей его структуру симптоматики.

Значительные изменения в течение эндогенного психотического приступа и процесс становления ремиссии привнесло длительное использование антипсихотической терапии, причём на патоморфоз заболевания повлияло как введение в практику типичных нейролептиков, позволивших перевести клиническую форму заболевания у многих больных из непрерывной в приступообразную, так и широкая распространённость в последние десятилетия атипичных нейролептиков, которые также снижают выраженность когнитивных нарушений, первичной дефицитарной симптоматики [Мосолов С.Н., 2004; Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г., 2010; Clissold M. et al., 2019]. Однако, рекомендации по изменению схемы терапии в зависимости от степени завершённости обратного развития приступа окончательно не сформированы. Одни авторы настаивают на неизменности терапии до момента полной стабилизации состояния больного, другие же рекомендуют постепенное снижение дозировок при первых признаках улучшения; различаются взгляды на адекватность применения депонированных форм нейролептиков и на частоту их использования [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2005; Любов Е.Б., 2017; Rubio J.M., Correll C.U., 2018; Limandri B., 2019; Emsley R., 2019].

Важным критерием качества формирующейся ремиссии и фактором, во многом определяющим прогноз реабилитационных мероприятий являются особенности реакции больного на перенесенное им состояние. При этом, многие исследователи по-разному квалифицируют уровень сформировавшейся критики, факторы, необходимые для полноценного осознания перенесенного состояния [Bleuler E., 1920; Figueiredo J.M., 1993; Clarke D.M., Kissane D.W., 2002; Мелехов Д.Е., 1963; Маричева М.А., 2014].

Значимыми для определения остроты состояния и прогноза его динамики в современной литературе рассматривают исследования в области нейроиммунологии, в частности – исследования вовлечённости иммунных

механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [Клюшник Т.П. с соавт., 2014, 2016, 2018; Зозуля С.А. с соавт., 2011, 2017; Trepanier M. O. et al., 2016; Müller N., 2018; Rubesa G. et al., 2018; Buckley P.F., 2019; Fourrier C. et al., 2019]. При этом данные о динамике нейроиммунологического статуса больных на этапе становления ремиссии отсутствуют.

Неотъемлемой частью исследования психических заболеваний является выявление нейропсихологических особенностей больных. Для определения динамики нарушений в данной области проводились различные исследования: как клинические, на основе формализованных психометрических методик [Каледа В.Г., Лебедева И.С. с соавт., 2008; Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А., 2013], так и параклинические. В числе последних можно назвать исследования нейропсихологические [Плужников И.В., 2012], нейрофизиологические и нейровизуализационные [Лебедева И.С., Каледа В.Г. с соавт., 2019; Bittner R.A. et al., 2014]. Полученные результаты выявили прямую связь между возрастом первого психоза и влиянием эндогенного процесса на когнитивные способности [Шмуклер А.Б., Сюняков Т.С., 2018], однако проспективные исследования в этой области единичны и недостаточны для формирования целостной картины динамики нейропсихологических особенностей больных на этапе становления ремиссии.

Таким образом, проведение проспективного исследования становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа в юношеском возрасте представляется своевременным и актуальным.

Цель исследования. Выявление клинико-психопатологических особенностей становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте первого психотического приступа с установлением характерных клинико-патогенетических закономерностей, критериев прогноза дальнейшего течения заболевания и обоснования системы комплексных терапевтических мероприятий.

На разрешение поставлены следующие задачи:

1. Изучить психопатологические особенности становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте.

2. Выделить этапы становления ремиссии, отражающие динамику редукции психотической симптоматики и особенности постпсихотической реинтеграции психических функций.

3. Провести анализ условий формирования первой ремиссии после манифестного психотического приступа в юношеском возрасте, также оценить взаимосвязь особенностей становления ремиссии с исходами первого психотического приступа в юношеском возрасте.

4. По результатам мультидисциплинарного исследования выявить некоторые клинико-патогенетические (нейроиммунологические, нейрофизиологические, нейропсихологические) характеристики с оценкой их прогностической значимости.

5. Разработать предпочтительные терапевтические стратегии в отношении психофармакотерапии и социо-реабилитационных мероприятий на этапе становления ремиссии, а также выработать комплекс мероприятий, обеспечивающих контроль приверженности терапии и максимальную эффективность лечения.

Объект исследования. Больные мужского пола 15-25 лет, госпитализированные в психиатрический стационар с первым эндогенными психотическим приступом (F 20, F 25 по МКБ-10).

Предмет исследования. Процесс становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте первого психотического приступа.

Общая гипотеза. Клинико-психопатологическая картина становления ремиссии после перенесенного манифестного приступа неоднородна, включает расстройства различных регистров, отчётливые нарушения нейроиммунологического гомеостаза, нейрофизиологических процессов и определяет уровень постприступного социо-трудового функционирования больных.

Частные гипотезы:

1) Становление ремиссии не является одномоментным и однородным процессом, проходит несколько этапов, и, в зависимости от динамики клинико-патогенетических особенностей, подразделяется на несколько типов течения.

2) Особенности постпсихотических аффективных нарушений и исходы психотических приступов напрямую коррелируют с активностью нейровоспалительных реакций.

Теоретико-методологическую основу составили базовые положения о патогенетическом и патопластическом влиянии юношеского возрастного психофизиологического фактора на клинику и течение эндогенных психозов в работах М.Я. Цуцельковской (1986), А.Е. Личко (1989), В.Г. Каледы (1998,2010), А.Н. Бархатовой (2015), а также результаты исследований, посвященных первому психотическому приступу [Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., 2011], особенностям ремиссий при шизофрении [Мелехов Д.Е., 1963; Зеневич Г.В., 1964; Свердлов Л.С, 1986; Кузьмичёва О.Н., 1990; Коцюбинский А.П. с соавт., 2004; Коцюбинский А.П., 2015].

Методы исследования:

- 1) клинико-психопатологический
- 2) клинико-проспективный
- 3) психометрический (PANSS; HAMD-21; PSP)
- 4) клинико-иммунологический
- 5) нейровизуализационный
- 6) масс-спектрометрический (для ТЛМ АП)
- 7) нейропсихологический
- 8) статистический

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Процесс становления ремиссии после первого приступа в юношеском возрасте имеет затяжной характер и проходит 3 этапа: редукции и модификации психотической симптоматики, стабилизации психических функций и реинтеграции психических функций.

2. При редукции приступообразующей симптоматики на первый план выходят аффективные нарушения, характеризующиеся преобладанием эмоционально-волевых и когнитивных нарушений и высоким суицидальным риском.

3. Процесс становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте, сопровождается отчётливой динамикой нейроиммунологических и нейрофизиологических параметров, особенной для данной возрастной группы.

4. По мере стабилизации и улучшения состояния отчётливо снижается уровень приверженности лечению. Эффективным способом контроля приёма лекарственных препаратов является терапевтический лекарственный мониторинг.

Экспериментальная база исследования. Отдел юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г.Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – профессор Т.П. Ключник). Исследование выполнено в период с 2015 по 2019 гг.

Характеристика выборки пациентов. В ходе исследования были изучены 56 пациентов мужского пола юношеского возраста (15-25 лет), перенёсших манифестный эндогенный психотический приступ (F20, F25) аффективно-бредовой, галлюцинаторно-бредовой или кататоно-бредовой структуры.

Критерии включения: юношеский возраст (16-25 лет), первый психотический приступ, удовлетворяющий критериям шизофрении или шизоаффективного психоза (F20, F 25 по МКБ-10).

Критерии невключения: соматические, неврологические и психические заболевания, затрудняющие исследование, синдром зависимости от алкоголя и иных ПАВ.

Возрастные границы юношеского возраста определялись в соответствии с позициями современных исследователей [Jaworska N., MacQueen G., 2015] и критериями ВОЗ (2011).

Репрезентативность материала, комплексная методика обследования, включающая клинико-психопатологический, клинико-проспективный, психометрический, клинико-иммунологический, масс-спектрометрический, нейропсихологический, статистические методы обеспечивают достоверность научных положений и выводов.

Исследование соответствовало положениям Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол № 255 от 13.01.2016).

Научная новизна исследования. Впервые проведено клинико-психопатологическое и клинико-патогенетическое исследование контингента юношеских больных, находящихся в стадии формирования ремиссии после первого психотического приступа. Решена задача детального клинико-психопатологического анализа этапов становления ремиссии с учётом патопластических особенностей юношеского возраста. Установлены закономерности процесса формирования ремиссии и его исходов. Уделено внимание ряду патогенетических аспектов: несмотря на описанную многими авторами вовлеченность иммунных механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [Клюшник Т.П. с соавт., 2016, 2018; Зозуля С.А. с соавт., 2017; Müller N., 2018; Rubesa G. et al., 2018; Buckley P.F., 2019], в настоящей работе впервые освещена динамика нейроиммунологического статуса больных на протяжении становления ремиссии. Выявлены нейропсихологические симптомокомплексы, отражающие церебральные нарушения при различных типах формирования ремиссии. Разработаны основы персонифицированной психофармакологической помощи данному контингенту больных – в работе впервые обосновано применение терапевтического лекарственного мониторинга как инструмента контроля приверженности терапии на всех этапах становления ремиссии.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В настоящем исследовании решена задача комплексной оценки становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа. Изученные в ходе настоящего проспективного исследования особенности становления первых ремиссий позволили выделить несколько этапов формирования ремиссии и разработать их типологию, что имеет важное

прогностическое значение. Изучены клинико-нейроиммунологические особенности состояний, возникающих при редукции и деструкции приступообразующей симптоматики. При сопоставлении результатов клинико-психопатологических и клинико-патогенетических обследований, проводимых на всём протяжении становления ремиссий, были выявлены клинические и психобиологические (нейроиммунологические, нейропсихологические) маркеры, позволяющие более чётко охарактеризовать состояние больного в момент формирования ремиссии и предсказать её качество и устойчивость. С помощью технологии терапевтического лекарственного мониторинга были оценены особенности комплаенса больных. Определены особенности терапевтической тактики в зависимости от типа становления ремиссии. Таким образом, выявленные особенности становления ремиссии после первого психотического эпизода, перенесенного в юношеском возрасте, вносят научный вклад в изучение особенностей клиники и патогенеза эндогенных психозов и будут способствовать более точной дифференциальной диагностике психопатологических феноменов, наблюдаемых в этом периоде, и улучшению понимания их природы. Разработанные дифференцированные терапевтические подходы позволят более эффективно осуществлять лечение, реадaptацию и ресоциализацию больных, перенёвших первый психотический приступ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Представленная диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.06 – «Психиатрия», занимающейся изучением клинических, социально-психологических и биологических основ психических заболеваний, их клинических проявлений, патогенеза, лечения, профилактики и реабилитации психических больных. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности «Психиатрия». Достоверность научных положений и выводов достигнута благодаря репрезентативности данных, а также комплексной методикой обследования, включающей клинико-психопатологический, клинико-проспективный, психометрический, клинико-иммунологический, масс-спектрометрический, нейропсихологический и

статистический методы. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ; 7 из них – в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; 1 - методические рекомендации («Комплексная психофармакотерапия постпсихотических депрессий юношеского возраста» (2019)). Основные положения диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: ежегодная научно-практическая конференция молодых учёных, посвященная памяти А.В. Снежневского (22 мая 2019 года); Юбилейная Всероссийская научно-практической конференция с международным участием, посвященная 75-летию Научного центра психического здоровья (7 июня 2019 года); Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических заболеваний», г. Санкт-Петербург, 17-18 октября 2019 г. (постерная презентация).

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования нашли применение в практической работе клиники ФГБНУ НЦПЗ, а также филиалов ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер №8», «Психоневрологический диспансер № 9».

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 219 страницах текста (основной текст – 192 страницы) и содержит введение, 5 глав, заключение, практические рекомендации, список цитированной литературы из 326 источников (из них 136 отечественных, 190 иностранных). Диссертация содержит 19 рисунков, 21 таблицу и 3 клинических иллюстрации.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно были выполнены все этапы научно-квалификационной работы: анализ литературных источников, сбор материала исследования, наблюдение и лечение пациентов, обработка клинических данных, их статистический анализ, обобщение полученных результатов. Результаты исследования изложены автором в тексте диссертации.

Глава 1

Литературный обзор

Проблематика психотических расстройств, манифестирующих в юношеском возрасте, многие годы остаётся в центре внимания исследователей. Своеобразие течения болезни, обусловленное незавершенностью формирования физиологических систем, незрелостью психики; высокая социальная значимость последствий заболевания, высокий суицидальный риск, снижение когнитивных способностей в пубертатном возрасте позволяют считать манифестные юношеские психозы одной из актуальных проблем современной психиатрии [Цуцукловская и соавт., 2008; Омельченко и соавт., 2011; Каледа В.Г., 2013; Попович У.О., 2014; Del Rey-Mejías et al., 2015; Lally J. et al., 2017; Myers N. et al., 2017; Armando M. et al., 2020].

В настоящее время психотические состояния, дебютирующие в юношеском возрасте, феноменологически описаны достаточно подробно [Бархатова А.Н., 2005; Кузякова А.А., 2007; Каледа В.Г., 1998, 2008; Голубев С.А., 2010; Вдовенко А.М., 2011; Омельченко М.А., 2011, 2014; Романенко Н.В., Попович У.О., 2019]. Дальнейший же прогноз состояния, особенности постгоспитального этапа течения болезни, тонкости становления ремиссии, вопросы социотрудовой реабилитации освещаются в современных работах фрагментарно. При этом, большое количество исследований убедительно показывает, что наибольшее прогностическое значение имеет не столько картина первого приступа, сколько общая закономерность течения болезни в течение первых 5 лет [Jordan G., 2014; Calvo D.T., Gimenez-Donoso S. et al., 2018]. Именно за этот временной промежуток болезнь приносит основные деструктивные изменения в работу нейрофизиологических систем [Клюшник Т.П., 2009; Каледа В.Г. и соавт., 2019; Cohen D., 2002; Benjamin K. Brent et al., 2013; Castro-Fornieles, J. et al., 2017; Kadriu B. et al., 2019]. Рядом учёных показано, что манифестация заболевания в юношеском возрасте, в момент окончания формирования как биологических систем, так и становления мировоззрения, когда высокий адаптационный и реабилитационный потенциал

сочетаются с общей незрелостью личности, является одним из наиболее критичных вариантов течения заболевания [Цуцульковская М.Я. и соавт., 2008; Addington et al., 2006; Janssen J. et al., 2009, Derome M. et al., 2020]. Симптоматика заболевания, возникшего в подростково-юношеском возрасте, зачастую носит полиморфный, незавершенный характер, а нарушения, вызванные болезнью, оказывают существенное влияние на становление личности, дальнейшее течение заболевания, могут привести к ранней инвалидизации больного и характеризуются повышенным суицидальным риском [Каледа В.Г., 2006; Куликов А.В., 2017; Canal-Rivero M. et al., 2018; McGinty J., Upthegrove R., 2020].

Становление ремиссии – динамический процесс, представляющий собой переходную форму от состояния, сопровождающегося выраженными нарушениями определенных функций организма, отчётливо влияющими на его жизнедеятельность, к состоянию максимально возможной для данного организма компенсации нарушенных функций. В случае исследования динамики течения состояний, протекающих с картиной психотических приступов, этот процесс представлен «затуханием» продуктивных расстройств и проявлением постприступных изменений личностного склада.

Изначально прогноз заболеваний, протекавших с психическими нарушениями психотического уровня, воспринимался как неблагоприятный, подобный пессимизм определялся отсутствием эффективной терапии подобных состояний, что обуславливало как яркость психотической составляющей, так и скорость нарастания изменений личностного склада больных. [Расин С.Д., 1954; Рожнов В.А., 1957].

В русскоязычной литературе упоминание возможности послабления психического заболевания встречается в трудах П.П. Малиновского (1855), выделявшего «выздоровление совершенное, то есть полное, и несовершенное». Под последним он понимал состояние тех больных, которым «уже не достаёт ни ума, ни соображения...для дел, для должностей, которые он прежде хорошо выполнял».

Термины «ремиссия» и «интермиссия» в трудах по психиатрии впервые упоминает Ж.-Е. Д. Esquirol (1858), разделяя «выздоровление» и «относительное выздоровление». Е. Bleuler (1911) отмечал выздоровление при раннем слабоумии в 25-30% случаев, при этом обращая внимание на то, что полноценное восстановление после подобного заболевания невозможно из-за остаточной психопатологической симптоматики, называемой им «психическими рубцами». Е. Краепелин (1913, 1915) подчеркивал, что при dementia praecox в 12,6% наблюдается выздоровление с дефектом, которые он предпочитал называть «практическим выздоровлением». В последующем, в первой половине XX века проводилось множество исследований ремиссий, при этом полученные данные значительно различались между собой (0-44% по данным R.C. Hunt (1938); 0,9-80% по данным М.Я. Серейского (1937). М.Sakel (1937) указывал, что о «полной ремиссии при шизофрении можно говорить лишь в том случае, когда пациент не только полностью свободен от симптомов болезни, но и правильно расценивает перенесенное заболевание, обнаруживает живую эмоциональность, способен вернуться к прежней работе».

Определяя содержание термина «ремиссия» при психических заболеваниях, отечественные исследователи опираются преимущественно на сочетание клинической картины, а также уровня социальной и трудовой реадaptации. При этом, под ремиссией подразумевают как улучшение с возможностью выздоровления (Татаренко Н.П., 1955; Лившиц А.Е., 1959), так и только лишь улучшение (Молохов А.Н., 1948;). Стоит отметить, что К. Leonhard (1957) сомневался в уместности диагноза «шизофрения» при длительности улучшения более 10 лет.

Одним из первых попытку классифицировать ремиссии предпринял М.Я. Серейский (1939), выделивший 4 типа ремиссий с опорой на такие критерии, как уровень процессуальных личностных изменений и степень сохранности трудоспособности. Продолжили разработку типологии ремиссий В.М. Морозов и Ю.К. Тарасов (1951). Исследовав больных с длительной историей заболевания, они также выделили 4 типа ремиссий, при этом основным критерием была выбрана

ведущая психопатологическая симптоматика после «затухания» болезненных процессов. При этом, авторы обращают внимание, что «в большинстве случаев мы имеем дело с дефектом, поскольку ремиссия включает в себя критерии дефекта как изменения личности». Предложенной ими классификация включает гиперстенический, астенический, параноидный и ипохондрический типы ремиссии; в дальнейшем В.М. Морозов также выделил психастенический вариант ремиссии.

Следует отметить, что исследования проблематики ремиссий, проведенные М.Я. Серейским (1937, 1939), В.М. Морозовым (1953), Ю.К. Тарасовым (1936) проводились в «допсихофармакологическую эру», без возможности использования нейролептических препаратов. По сути, в них отражена естественная динамика эндогенных процессов. После введения в практику хлорпромазина, а затем и других препаратов, феноменология и течение шизофрении претерпели значительные изменения в связи с лекарственным патоморфозом [Авруцкий Г.Я., 1989; Смулевич А.Б. с соавт., 2006; Тиганов А.С., 2012]. В клинике шизофрении стало преобладать приступное течение, гораздо реже стали встречаться т.н. «конечные дефектные состояния» [Мосолов С.Н., 2002]. В последующих исследованиях качество ремиссии отражало не только полноту выздоровления, но и служило мерой эффективности проводимой психофармакотерапии. Ремиссии стали разделять на спонтанные и терапевтические.

Г.В. Зеневич (1964) характеризует ремиссию как «ослабление и смягчение всей симптоматики, обеспечивающее в той или иной степени социальное и трудовое приспособление больного и обнимающее широкий диапазон состояний от граничащих с практическим восстановлением до тех, при которых уже «отчетливо выступают симптомы дефекта». На основании ведущей психопатологической симптоматики было выделено 7 типов ремиссии (стенический, псевдопсихопатический, параноидный, аутистический, апатический, астенический, ипохондрический типы). Также, автор впервые выявил три варианта становления ремиссии: выход из болезни по типу кризиса, со спонтанной редукцией всей психотической симптоматики; литический, с постепенным

послаблением продуктивной симптоматики и затяжной ресоциализацией со стремлением к преодолению или приспособлению к дефицитарным расстройствам, торпидный, когда динамика состояния ограничивается некоторым первоначальным улучшением. При этом, допускается присутствие остаточной психотической симптоматики. Данной позиции придерживался и Н.М. Жариков (1960, 1961), выделивший две группы ремиссий. В первом случае в состоянии больных отсутствовали какие-либо признаки шизофрении («...подлинный диагноз болезни может быть установлен только на основании катамнеза»). В другом случае наблюдались те или иные расстройства, как продуктивные, так и дефицитарные, характерные для эндогенного процесса. Р.А. Наджаров (1972) отмечал, что даже непрерывный тип течения заболевания «не означает ... невозможности развития ремиссии», трактуя непрерывные формы как чередование ухудшения и улучшения состояния. Подтверждает данные взгляды и позиция Z. Sharif (1998), показавшего, что с учётом активного применения антипсихотической терапии ремиссия наблюдается лишь у 60-85% респондеров. Автор подчеркивает невысокую эффективность лечения резидуальных продуктивных расстройств, сохраняющихся в состоянии ремиссии.

Многие современные исследователи также указывают на возможность присутствия в структуре ремиссии резидуальной психотической симптоматики, ряд авторов выделяют этот критерий как ведущий при оценке ремиссии. Так, на вероятность сохранения остаточных продуктивных расстройств на фоне редукции острой продуктивной симптоматики указывает Д.Е. Бурминский (Д.Е. Бурминский с соавт., 2017; 2018). А.Б. Смулевич с соавт. (1976, 2007), обобщая работы предшественников, разделяет ремиссии на две группы: симптоматические, допускающие наличие резидуальной психотической симптоматики, и синдромальные, обусловленные полной редукцией позитивной симптоматики на фоне проявляющихся негативных расстройств. А.П. Коцюбинский (2004) в зависимости от наличия продуктивной симптоматики и уровня личностных изменений, выделяет в своем исследовании 9 вариантов ремиссии: стенический,

астенический, тимопатический, психастеноподобный, аутистический, психопатоподобный, ипохондрический, параноидный, апатический.

Подход к определению типа ремиссии на основании феноменологии ведущей психопатологической симптоматики носит название категориального. Стоит отметить, что при наличии подробных, детализированных описаний разнообразных вариантов динамики психотических состояний, в отечественной литературе не выработаны единые критерии оценки качества ремиссии. Неоднозначность трактовки ряда психопатологических категорий, субъективизм в оценке психического статуса больного, степени деформации его личностной структуры, социального и трудового реабилитационного потенциала оставляет широкое поле для дискуссий.

Современные западные исследователи ориентируются в первую очередь на количественные характеристики (т.н. дименсиональный подход), подразумевая под ремиссией значительное ослабление ядерной психопатологической симптоматики, измеряемое с помощью психометрических шкал. Рабочая группа по ремиссии при шизофрении (The Remission in Schizophrenia Working Group) определяет ремиссию как «состояние, при котором пациенты чувствуют улучшение в отношении основных признаков и симптомов заболевания до такой степени, при которой у них не наблюдается расстройства поведения и нет достаточных критериев, необходимых для подтверждения первоначального диагноза шизофрении, то есть выраженность симптомов оказывается ниже порога, который необходим для постановки диагноза шизофрении» [Andreassen N.C., Carpenter W.T. et al., 2005]. При этом отмечается, что ремиссия является необходимым, но недостаточным элементом т.н. «функционального восстановления» («functional recovery») – состояния, при котором человек способен к социализации и трудовой деятельности при отсутствии связанной с болезнью психопатологии. Соответственно, западные исследователи под ремиссией подразумевают в первую очередь выраженную редукцию ведущих симптомов шизофрении [van Os J., Burns T. et al., 2006], объединённых в психопатологические измерения («dimensions»), что обуславливает название подобного подхода к оценке

ремиссий («дименсиональный подход»). Наиболее часто встречается оценка психического состояния, как в психозе, так и вне его, с помощью следующих шкал: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, краткая оценочная психиатрическая шкала), SAPS/SANS (Scale for the Assessment of positive symptoms, шкала оценки позитивных симптомов/Scale for the Assessment of negative symptoms, шкала оценки негативных симптомов), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, шкала позитивной и негативной психопатологической симптоматики). В современных исследованиях психотических состояний и их последствий чаще всего используется шкала PANSS [Petruzzelli M.G., 2018]. В настоящее время выделяют три измерения, требующих оценки. К ним относятся продуктивная психотическая симптоматика, отражающая искажение восприятия реальности, симптомы дезорганизации психической деятельности и негативная симптоматика. Качество ремиссий оценивают по следующим пунктам: P1 (бред), P2 (дезорганизация мышления), P3 (галлюцинаторное поведение), N1 (уплощенный аффект), N4 (пассивная/апатическая самоизоляция), N6 (снижение спонтанности и речевой активности), G5 (манерность движений и поз), G9 (необычное содержание мышления). Для констатации наступления ремиссии ни один из пунктов не должен превышать 3 баллов на протяжении не менее чем 6 месяцев. При этом, А.В. Потапов (2010) в проведенном им исследовании, связанном с разработкой и валидизацией стандартизированных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении отмечает, что предложенный порог в 3 и менее баллов по шкале PANSS зачастую оказывается недостижимым, несмотря на длительную стабильность состояния.

Учитывая все особенности как дименсионального, так и категориального подходов, А.Б. Смулевич с соавт. (2007), С.Н. Мосолов с соавт. (2011), Potuzak M. et al. (2012) указывают на необходимость их совместного использования для оценки как текущей ремиссии, так и её последующей динамики.

Стоит отметить, что при высоком интересе к проблематике квалификации постприступных состояний, к вопросам валидизации критериев ремиссии, непосредственно процессу становления ремиссии посвящено весьма ограниченное

число работ. Значительная часть исследований заключалась в оценке катamnестических сведений и состояния больных на момент осмотра, зачастую через 5-10 лет после последнего перенесенного приступа [Cohen C.I., 2014; Marchesi C., 2014; Heering H.D., 2015]. Многие работы посвящены оценке качества психофармокологических препаратов, и качество ремиссии служит мерилем оценки эффективности лекарств, при этом особенности формирования ремиссии отходят на второй план перед изучением особенностей конкретных лекарственных средств [Kane J.M. et al., 2007, Данилов Д.С. с соавт., 2014]. Большая часть расстройств, выявляемых на постпсихотическом этапе, упоминается в контексте ремиссий лишь вскользь, и была описана в рамках исследований этих расстройств в целом. Так, в работах Е.А. Шевелева (1938) и Н.М. Асатиани (1950) встречаются описания сенестопатии, Т.А. Невзорова (1963) описывала ипохондрическую и истероформную симптоматику, S.Roth (1970), H.G. Moller et.al (1978) - неврастеноподобные расстройства, В.М. Морозов (1953), Г.Я. Авруцкий (1980), T. Glasman et al. (1976) - явления психастении; Л.С. Свердлов (1981); Н. Видманова (1984), А.Н. Бархатова (2005) упоминали разнообразные постпсихотические обсессивные феномены. Описание особенностей редукции острой психотической симптоматики с видоизменением бредовых, галлюцинаторных расстройств встречается в работах С.А. Голубева (2010), А.М. Вдовенко (2011).

Исследователи, занимающиеся изучением проблемы становления состояния ремиссии при шизофрении, выделяли различные варианты динамики этих состояния. Так, N.Petrowitsch (1969, 1972) указывал, что в одних случаях «синдром недостаточности», возникший после манифестного приступа имеет тенденцию к постепенному восстановлению психических функций, в других случаях, имеет место «окостеневающий синдром недостаточности», приводящий к формированию ремиссии с выраженными негативными расстройствами.

Л.С.Свердлов (1986) выделял два типа формирования ремиссий: критический и литический, и 4 этапа её становления: этап редукции синдрома, этап деструкции синдрома, этап трансформации синдрома (с переходом на преимущественно аффективный уровень) и этап расстройств невротического уровня. При

критическом типе наблюдается резкий обрыв психотической симптоматики с последующей быстрой реадaptацией и ресоциализацией больного. Литический, постепенный, тип формирования протекает в двух вариантах – гармоничном и дисгармоничном. При гармоничном варианте происходит неуклонная редукция психопатологической симптоматики, при дисгармоничном варианте происходит торможение созревания ремиссии на том или ином этапе. В случае задержки её созревания на этапе редукции синдрома отмечается возникновение затяжного подострого состояния; на этапе деструкции синдрома – возникновение безотчётной тревоги с возможной актуализацией на её фоне психотической симптоматики; на этапе трансформации синдрома возможно возникновение затяжной эндогенной депрессии; на этапе расстройств невротического уровня - возникновение стойких астенических, тревожно-фобических и истеро-ипохондрических состояний. Причину подобных задержек становления ремиссии автор видит в особенностях реактивности, непосредственно связанных с типом течения процесса; ошибках терапевтической тактики; неблагоприятно складывающихся для больного личностно-ситуационных отношениях.

О.Н.Кузмичева (1990) выделила три основных этапа становления ремиссии у больных, перенесших приступообразный эндогенный психоз. Клинически наименее дифференцированный начальный этап длительностью от 1 до 3 месяцев характеризовался постпсихотической дезинтеграцией психических функций с выраженной аффективной лабильностью, интеллектуально-мнестическими нарушениями, расстройствами мышления, нивелированностью личностных качеств. Второй этап, длительностью 1-2 года, отличался клинической неоднородностью и полиморфизмом неразвернутой психопатологической симптоматики разных регистров, резидуальными психопатологическими расстройствами, примитивными, малоспецифичными для данной личности формами реагирования. Завершающий этап был представлен признаками стабилизации клинической картины, с преимущественно невротическим уровнем психопатологических нарушений, формированием постпсихотической личностной структуры с присущими ей формами реагирования и постепенным возвращением

характера эмоциональности, свойственного личности больного на преморбидном этапе. Автором было установлено, что выход из острого психотического состояния значительно опережает наступление собственно клинико-социальной реадaptации, становление которой протекает с чередованием периодов относительной клинической компенсации и декомпенсации и характеризуется тремя основными компонентами: регрессионной динамикой позитивной психопатологической симптоматики, нормализацией психических функций и реинтеграцией постпсихотической личности. При этом, по данным автора, так называемое «дозревание ремиссии» (общей длительностью от нескольких недель до 3-4 лет) характеризуется тремя основными признаками: сравнительным многообразием психопатологических проявлений, тенденцией к положительной динамике с явлениями «затухающей волнообразности», повышенным риском эксацербации психоза.

Ю.С. Зайцева (2010), описывая пятилетний катамнез после первого психотического эпизода, даёт комплексную, многофакторную оценку нейропсихологическим и реабилитационным аспектам становления ремиссии, особенностям лечения больных в условиях т.н. «клиник первого психотического эпизода», не углубляясь в динамику психопатологических расстройств.

Обобщая данных многих исследователей, стоит отметить, что в настоящее время основным критерием оценки деструктивности состояний, включающих психотические феномены, является не продуктивная симптоматика, обладающая недостаточной прогностической ценностью, а негативные расстройства, являющиеся более стойкими, и по мнению ряда авторов, ключевыми для диагностики эндогенного заболевания [Смулевич А.Б. и соавт., 2019; Бархатова А.Н., 2019; Amminger G.P., Henry L. et al., 2011; Vefu F., 2016; Gallagher, B. J., Jones, B. J., 2017; Rammou A., Fisher H.L. et al., 2019].

Данные расстройства являются важнейшим компонентом клинической картины заболевания. Впервые подобные расстройства описывает Esquirol (1858), упоминая, что при «неполном выздоровлении» больные «... не могли играть прежней роли в обществе и теряли свои способности».

Теоретические основы для разработки понятия дефицитарных расстройств заложили неврологи Н.Reynolds (1858) и J. Jackson (1864). Н. Reynolds указывал на независимость и обособленность процессов, вызывающих позитивную и негативную симптоматику, J. Jackson же постулировал патогенетическую общность данных процессов. Позже Е.Bleuler, описывая «ряд нарушений, возникающих между эмоциональными и интеллектуальными процессами», выделил 4 основных группы подобных нарушений: нарушение стройности ассоциативных процессов, уплощение аффекта, амбивалентность и аутизм. Данные расстройства автор также разделил на первичные, как следствие процессуального поражения мозгового субстрата, и вторичные – как реакцию личности на протекающую болезнь. Автор считал подобные нарушения первичными, определяющими суть шизофренического процесса, отрицая при этом наступление тотальной деменции как единственного исхода шизофрении.

Идеи J.Jackson и Н.Reynolds нашли продолжение в американских и европейских исследованиях. Так, одной из наиболее актуальных современных позиций является восприятие шизофренического процесса как итогового вектора двух противоположных патологических процессов. Наиболее авторитетными представителями данных взглядов являются К. Conrad (1958), G. Huber (1982), W. Carpenter (1988, 1995, 1999), В. Kirkpatrick (1989, 2006). При этом к базисным, ядерным симптомам шизофрении данные авторы относили именно негативные расстройства. К. Conrad (1958) описал такие первичные симптомы как «снижение интенсивности желаний, интересов, побуждений, психической активности, обеднение аффективности», назвав совокупность данных нарушений «редукцией энергетического потенциала». Развивая данную идею, G. Huber (1982) сформулировал концепцию «базисных нарушений», подразумевая под ними «первичные расстройства, отражающие патологический процесс в мозговом субстрате». В первую очередь автор относил к ним падение активности, снижение стрессоустойчивости, непереносимость психоэмоциональных и физических нагрузок; таким образом автор выделяет в качестве «чистого дефекта» астенический тип дефекта.

В.Ю. Воробьев (1988) видел иную психопатологическую основу дефицитарных нарушений. В результате многостороннего анализа проблематики дефекта при шизофрении, А.Б. Смулевичем и В.Ю. Воробьевым была выработана концепция дефицита при шизофрении как сочетания личностных и псевдоорганических изменений в рамках деформации структуры личности [Смулевич А.Б., Воробьев В.Ю., 1982, 1988].

Проведенное А.Н. Бархатовой (2015) исследование дефицитарных расстройств, формирующихся на начальных этапах манифестного юношеского психоза, показало, что основными компонентами, образующими данный симптомокомплекс, являются психопатоподобные изменения и проявления редукции энергетического потенциала.

Неоднозначны и взгляды на место негативных расстройств в структуре шизофрении. В русскоязычной литературе одной из определяющих является концепция, предложенная А.В. Снежеским (1969, 1975). Суть этой концепции заключается в интегративной оценке глубины нарушений: нарастание дефицитарной симптоматики представлено динамикой от малозаметных личностных изменений до расстройств мышления, интеллекта, грубых абулических расстройств.

Британский исследователь Т. Crow (1980) предложил разделить шизофрению на два подтипа: с преобладанием продуктивных и с преобладанием негативных расстройств. Автор считал эти подтипы патогенетически разнородными, и предполагал значительную разницу в исходе данных состояний.

Для определения шизофрении, относимого Т. Crow ко второму типу, W. Carpenter (1988) ввел понятие «дефицитарная шизофрения» (deficit schizophrenia, DS). Он предполагал, что данный вариант заболевания является скорее особой формой болезни, нежели неблагоприятным типом течения, что было косвенно подтверждено последующими исследованиями. Не вступая в противоречие с данными взглядами, N. Andreasen (1982, 1986) предположила наличие смешанного типа шизофрении, при котором клиническая картина определяется соотношением продуктивных и негативных расстройств.

Стоит отметить, что уже на начальных этапах изучения проблематики дефицитарных расстройств наиболее комплексным показал себя хронодинамический подход. Учёные, разделяющие данную концепцию, рассматривали негативные расстройства как процесс, в ходе заболевания распространяющийся от незначительной деформации личностного склада в сторону утяжеления, с поражением когнитивных функций, снижением психической активности, появлением расстройств мышления, и настаивали на необходимости исследования дефицитарной симптоматики как в статике, так и в динамике. Так, для определения степени деформации личности и завершенности процесса О.А. Эдельштейн (1938) вводит понятия «тотальности» и «статичности». Н.Еу, изучая процессуальные изменения на разных этапах заболевания, выявляет широкий диапазон личностных изменений от расстройств астенического круга до олигофреноподобных состояний [Еу Н., 1950, Эй А., 1998].

Подобный подход позволил обнаружить, что в ряде случаев симптомы, относящиеся к дефицитарным расстройствам, со временем остаются неизменными либо прогрессируют; при этом возможно и обратное их развитие. Д.Е. Мелехов (1981), определяя дефицитарные расстройства как стойкое выпадение или диссоциацию психических функций, наступающих после болезни или в межприступных промежутках, отделял непосредственно дефицитарные расстройства, трактуемые автором как неизменные, от негативных, которые автор считал обратимыми. При этом, автор считал ошибочными и неверными попытки оценить дефицитарную симптоматику вне стойкой ремиссии.

На необходимость подобного разграничения указывали N. Andreasen (1982, 1986), H. Moller (1993), S.C. Goldberg (1985, 1993) и W.T. Carpenter (1995), предложившие к использованию понятия первичных и вторичных негативных расстройств. Их взгляды нашли отражение и в современных исследованиях [Buchanan R.W., 2007; Dollfus S., Lyne J., 2017]. К первичным негативным расстройствам авторы отнесли стойкие, необратимые изменения в личностной, интеллектуальной, эмоционально-волевой сферах. Вторичные негативные расстройства представлены как транзиторные и могут быть следствием

продуктивной симптоматики (аутизация как защита от мнимой угрозы), побочных эффектов получаемой больными психофармакотерапии, аффективных колебаний (апатия, когнитивное снижение как следствие постпсихотической депрессии), социальной депривации, злоупотребления ПАВ. Ещё один фактор оценки вводит S.Galderisi. (Galderisi S. et al. 2013; Bucci P. et al., 2017). Сравнивая категориальный и дименсиональный подходы в оценке негативных расстройств при «дефицитарной шизофрении» (DS) и «недефицитарной шизофрении» (NDS), авторы предлагают разделять все негативные феномены на два кластера: апатия/абулия и снижение экспрессивности.

В работе о концептуализации негативной симптоматики при шизофрении, S.Galderisi с соавторами (2018) выделяют в качестве основных составляющих симптомокомплекса негативных расстройств 5 компонентов: притупленный аффект, алогия, ангедония, асоциальность и абулия. При этом, описывается круг проблем, связанных с проблематикой дефекта: трудности в разграничении первичных и вторичных негативных расстройств, многообразие методов их оценки при отсутствии единых стандартизированных критериев, поиск патогенетических субстратов негативных расстройств. Данные вопросы невозможно решить, изучая проблему в статике. Одной из наиболее удобных моделей для разграничения персистирующей и транзиторной негативной симптоматики с возможностью оценки адаптационных ресурсов и выработки возможных реабилитационных стратегий является динамическое, проспективное наблюдение за становлением ремиссии после психотического приступа.

L.Kayton (1973) отмечал нарастание у многих больных на раннем постпсихотическом этапе пассивности, притупления аффекта, стремления к уединению. Автор назвал подобное состояние «постпсихотической регрессией» и описывал его как особую форму аффективного расстройства, которое является защитной реакцией неокрепшего после болезни организма на воздействие окружающей среды. Через некоторое время, по его описанию, наступает улучшение концентрации внимания, возникает потребность в общении, редуцируются астено-апатические расстройства. К концу подобной

«постпсихотической» фазы происходит возврат к нормальной жизнедеятельности ("окончание регрессии"). Таким образом, автор оказался в числе первых исследователей, поднявших вопрос о формировании и динамики расстройства, описанного К. Heinrich (1969) как «постремиссионный синдром истощения». В 1970 была описана «вторичная депрессия при шизофрении», в 1975 S. Fadda и С. Muller ввели термин «постшизофреническая депрессия», в 1976 W.T. Carpenter и Т. McGlashan выделили «постпсихотическую депрессию». Все эти термины получили широкое распространение, при этом использовались для описания трех клинически неоднородных групп состояний: депрессии, проявляющиеся на высоте психотического состояния; депрессии, возникающие в момент «затухания» продуктивной симптоматики; и депрессии, развивающиеся после окончания острого психотического приступа [по Siris S.G., 1990]. Обобщая данные русскоязычных и иностранных работ, А.Б. Смулевич (2007, 2015) выделяет два типа депрессивных состояний, коморбидных шизофреническому процессу: депрессии, перекрывающие манифестные проявления эндогенного процесса по типу единого психоза, и постшизофренические депрессии по типу нажитой циклотимии, отвечающие рубрике F 20.4 МКБ-10. Стоит отметить, что многие авторы отмечают атипичность данных расстройств, выражающуюся в преобладании апатических и когнитивных расстройств при стертости тимического и циркадного компонентов [McGlashan Т.Н., 1991; Eiber R., 2001].

По данным разных авторов, частота возникновения постпсихотических депрессий варьируется от 23 до 58,7%. При этом, по данным Н.А. Тювиной (2017), Д.О. Магомедовой (2018), число подобных депрессий эндогенного характера значительно превышает количество постпсихотических депрессий, развившихся в результате экзогенной (психо- или нозогенной) провокации.

Психопатологически, депрессивные состояния, возникающие на постприступном этапе, неоднородны. К.Н. Шумская (1999) выделяет 6 типов подобных депрессий: апато-динамическую, динамическую, тоскливо-динамическую, астено-ипохондрическую, психастено-фобическую, дисфорическую с гетерогенными расстройствами. Проведенное Е.Ю. Антохиным,

В.Г. Будзой и соавт. (2017, 2018) исследование психопатологии депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении позволило объединить постпсихотические депрессии в 3 группы: с признаками позитивной аффективности; с признаками негативной аффективности; формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного спектра.

Значительно различаются взгляды на патогенез ППД. Ряд исследователей придерживались т.н. «нейролептической» теории, обосновывая развитие депрессивных состояний побочными эффектами активной лекарственной терапии и называя их «фармакогенными депрессиями», «нейролептической дисфорией», «нейролептической депрессией», «психофизиологической чувствительностью». [Emerich D.F., Sanberg P.R., 1991; García-Cabeza, I. et al., 2001]. Данные взгляды подверглись значительной критике после многочисленных исследований, в ходе которых с помощью нейролептиков, преимущественно атипичных, успешно купировали как продуктивную психотическую, так и депрессивную симптоматику [Riedel M., 2012; Rybakowski J.K. et al., 2012]. Тем не менее, на этапе становления ремиссии отмечено сходство проявлений гипокинетических расстройств, возникающих вследствие приёма нейролептической терапии и депрессивного симптомокомплекса [Данилов Д.С., 2010]. Упоминалась возможность «постпсихотического истощения» как реакции организма на психотическое состояние [Heinrich K., 1969; Чайка Ю.Ю., 1999]. Многие исследователи расценивают постпсихотическую аффективную симптоматику «аффективной маской» формирующихся дефицитарных расстройств [Наджаров Р.А., 1985; Plasky P., 1991]. Актуальным остаётся и взгляд на постпсихотические депрессии как на проявление «вторичной», транзиторной негативной симптоматики [Andreassen N.C. et al., 1982; Siris S.G., 1988; Kirschner M., 2017].

Нет единого представления о прогностической ценности данного явления. Одни авторы отмечают благоприятный прогноз при условии своевременной диагностики и адекватного лечения депрессивной симптоматики, другие указывают на ухудшение прогноза при выявлении постпсихотической депрессии, объясняя это ухудшением социального функционирования и повышением

суицидального риска [Shuwall M., Siris S.G., 1994; Candido C.L., Romney D.M., 2002]. По данным D. Johnson (1981), длительность постпсихотических аффективных нарушений может превышать длительность непосредственно психотического состояния более, чем в 2 раза. По данным ряда исследователей, до трети суицидальных попыток, совершённых больными шизофренией, приходится на этап постпсихотической депрессии [Kohler C.G., 2002; Конева О.В., 2010; Inoue K. et al., 2019]. О.А. Щёлокова (2014) указывала, что 34,7% случаев продления госпитализации относились к первичному появлению либо повторной актуализации антивитаальных размышлений.

При упоминании личностных реакций больных на наличие у них психического заболевания, нельзя не отметить, что рядом исследователей им отводится особая роль в формировании ремиссии при эндогенном процессе (Мелехов Д.Е. 1963; Bleuler E., 1920 Birchwood M. et al., 1993; Figueiredo J.M., 1993; Clarke D.M., Kissane D.W., 2002). При этом, исследование М.А. Маричевой [Маричева М.А., 2012; Каледа В.Г. и соавт., 2013] выявило склонность больных с большей критичностью относиться к когнитивным и аффективным расстройствам, чем к продуктивной психопатологической симптоматике. В ходе данного исследования было выделено 4 типа реакции больных на перенесённые ими психотический приступ. В первом случае формировалась полная критика с пониманием необходимости приёма поддерживающей терапии (нормозогностический тип). Во втором случае отмечалась недооценка тяжести перенесённого состояния и его последствий (гипозогностический). Третий тип определялся преувеличенно несоразмерным восприятием болезни по отношению к тяжести её психопатологических проявлений (гипернозогностический). Четвёртый тип, диснозогностический, был выявлен у больных, не отрицавших наличия у них психического заболевания, но считавших отдельные патологические состояния, например, гипоманию, нормой своего функционирования.

А.П. Коцюбинский (2004) рассматривает феномен личностных реакций на болезнь в рамках процесса постепенной компенсации психической деятельности. Автор указывает, что «истинные компенсаторные реакции представляют собой

результатирующую неких внутренних механизмов, направленных на преодоление психопатологических расстройств и проявляющихся в разной степени осознания болезни и критики к психопатологическим ее феноменам». По степени сформированности им выявлено 5 типов компенсаторных реакций: полная переработка патологических переживаний [Зеневич Г.В., 1964]; амбивалентная оценка патологических переживаний за счет включения построений, конкурирующих с болезненной фабулой [Сальникова, 1995]; «рационализация» как неадекватное, но формально логичное толкование проявлений болезни [Малкин П.В., 1962]; дезактуализация бреда за счет «угасания» чувства его актуальности [Muller M., 1949]; «амальгамирование» как слияние патологических переживаний с личностью, способствующее формированию сквозной внутренней переориентировки [Ястребов В.С., 1987, Wetzel A., 1932] (по А.П. Коцюбинскому, 2004).

Особенности личностных компенсаторных механизмов обуславливают круг необходимых реабилитационных мероприятий. В качестве одной из наиболее эффективных методик по формированию адаптационных механизмов, особенно в случае преобладания негативной симптоматики, выделяют психообразование с постепенным формированием копинг-стратегий, наиболее подходящих для конкретной постпсихотической личности [Денисенко М.М., 2014]. Стоит отметить, что И.Я. Гурович с соавторами (2008) указывали на необходимость включения характеристик уровня адаптации и социального функционирования в критерии оценки достигнутого улучшения состояния.

На постпсихотическое функционирование влияет и уровень когнитивных нарушений, наблюдаемых после психотического приступа. Существующие в литературе данные о структуре когнитивных нарушений при шизофрении, полученные с использованием нейропсихологического и психометрического методов, базируются на исследовании госпитальных больных, находящихся в процессе активного психофармакологического лечения [Корсакова Н.К., 2014; Корнетов А.Н. и соавт., 2019; Morales-Muñoz I. et. al, 2017; Alkan E. et. al, 2019]. При этом влияние таких факторов как актуальное болезненное состояние пациента

(постпсихотическое, либо на этапе становления ремиссии) и изменение особенностей функционирования головного мозга и организма в целом, происходящие под влиянием биологического лечения – оказываются причиной яркой, отчетливой нейропсихологической симптоматики, выявляемой у данной популяции пациентов. В свою очередь, нейропсихологическая картина амбулаторного больного, не подверженного влиянию указанных выше клинических факторов, имеет отличия, меняется в результате терапевтической стабилизации. Приобретаемые ей в результате черты зачастую не регистрируются западными когнитивными тестами и активно используемыми в последнее время в отечественной науке самыми современными технологиями нейровизуализации и регистрации электрической активности мозга. В то же время, как было показано ранее [Плужников И.В., 2012; Рощина И.Ф., Зверева Н.В., 2015; Корсакова Н.К. и соавт., 2019; Mikadze Y.V. et al., 2019], нейропсихологический подход, разработанный в школе А.Р. Лурия, может помочь при выявлении мозговых областей, оказавшихся под влиянием широкого спектра болезненных расстройств различной степени выраженности и нозологической принадлежности. На настоящий момент церебральные механизмы ремиссии первого психотического эпизода в связи с ее клинико-психопатологическими особенностями остаются практически неизученными, что и обусловило необходимость настоящего исследования.

Важным фактором, во многом определяющим качество формирующейся ремиссии, является приверженность больных приёму поддерживающей терапии [Kampman O. et al., 2002; Rao K.N. et al., 2017]. Согласно данным L.M.C. Hui et al. (2020), для предотвращения рецидива психотического состояния наиболее эффективным является пожизненный приём антипсихотической терапии, при необходимости её отмены прерывать курс лечения стоит не менее, чем через три года после стабилизации психического состояния. Тем не менее, в связи с проявлением побочных явлений либо при недостаточной критике к имеющемуся заболеванию, вскоре после улучшения самочувствия до 2/3 больных стремятся минимизировать дозировки принимаемой терапии или вовсе отказаться от её

приёма [Незнанов Н.Г., Вид В.Д., 2005; Лутова Н.Б., 2012; Петрова Н.Н., Цыренова О.А., 2019]. Одним из эффективных инструментов индивидуализации антипсихотической терапии, её оптимизации и оценки уровня комплаентности больных является терапевтический лекарственный мониторинг [Соколов А.В., 2002; Eliasson E., 2013; Roosens L., 2019]. Цель ТЛМ АП – измерение концентрации антипсихотиков в плазме крови и оценка её соответствия терапевтическому диапазону препаратов. Тем не менее, исследований, направленных на оценку приверженности приёма терапии у больных юношеского возраста в состоянии становления ремиссии после перенесенного психотического приступа с использованием ТЛМ не проводилось.

В последнее десятилетие в литературе появляется все большее количество доказательств, указывающих на вовлеченность в патогенез эндогенных психозов иммунных, в том числе воспалительных реакций [Клюшник Т.П. с соавт., 2014, 2016, 2018; Meyer U., 2013; Na K.S. et al., 2014; Kogan S. et al., 2018]. Согласно нейровоспалительной гипотезе шизофрении, системное (стерильное) воспаление рассматривается в качестве одного из патогенетических механизмов развития этого заболевания [Suvisaari L, Mantere O., 2013; Muller N. et al., 2015; Watkins C.C., Andrews S.R., 2016; Miller B.J., Goldsmith D.R., 2017]. Периферические воспалительные реакции, развивающиеся в кровяном русле, сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, активацией клеток иммунной системы и повышением содержания различных медиаторов воспаления [Андросова Л.В. с соавт., 2004; Секирина Т.П. с соавт., 2012; Noto C. et al., 2015; Бруссов О.С. с соавт., 2019; Misiak V. et al., 2019]. Системное воспаление ассоциировано с нейровоспалением, сопровождаемым активацией микроглии, синтезом провоспалительных цитокинов, астроглиозом, усиленным фагоцитозом, повышением образования в мозге свободных радикалов кислорода, оксида азота и других нейротоксических факторов и аккумуляцией периферических иммунных клеток в периваскулярном пространстве ГЭБ [Пискунов А.К., 2010; Alexander K.S., et al., 2013; Navizi S. et al., 2016; Pedraz-Petrozzi V. et al., 2020].

Анализ научных публикаций, посвященных изучению иммунологических механизмов развития острых эндогенных приступообразных психозов, показал, что наиболее изученными медиаторами воспаления у пациентов юношеского возраста с первым психотическим эпизодом, являются цитокины. Изменения цитокинового профиля могут начинаться еще до начала манифестного приступа [Focking M. et al., 2016; Karanikas E., et al., 2016]. По данным мета-анализов у пациентов с первым эпизодом шизофрении, не получавших антипсихотическую терапию, наблюдается значительное повышение уровней некоторых провоспалительных цитокинов (и рецепторов) (IL-1 β , sIL-2R, IL-6 и TNF- α) в крови и спинномозговой жидкости [Upthegrove R. et al., 2014]. Выявлены корреляции уровня цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8) с тяжестью заболевания и особенностями клинической симптоматики больных [Goldsmith D.R. et al., 2019]. Некоторые авторы рассматривают изменения содержания цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TGF- β) в качестве предикторов эффективности терапии [Андросова Л.В. с соавт., 2008; Trovao N., et al., 2018].

Помимо изменений цитокинового профиля в крови пациентов с первым эпизодом шизофрении выявляют повышенное содержание острофазных белков (СРБ, α 1-антитрипсина, гаптоглобина), протеолитических ферментов, маркеров активации микроглии, нарушения в системе комплемента [Goff D.C. et al., 2016; Johnsen E. et al., 2016; Delaney S. et al., 2018; Kopczyńska M. et al., 2019]; исследуются связи между некоторыми воспалительными медиаторами (СРБ) и клиническими характеристиками заболевания [Khoury R., Nasrallah H.A., 2018]. У пациентов с первым психотическим эпизодом выявлены изменения клеточного иммунитета - активация моноцитов, Т-лимфоцитов, снижение уровня цитотоксической активности натуральных киллеров и др. [Бутома Б.Г. и соавт., 2007; Коляскина и соавт., 2014; Drexhage R.C. et al., 2011; Noto M.N. et al., 2018].

Исследованиями, проведенными в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (2006-2020 г.г.), были выявлены иммунные показатели, связанные с остротой и тяжестью патологического процесса при эндогенных психозах (медицинская технология “Нейро-иммуно-тест”, Ключник с соавт., 2016):

Технология включает определение активности маркеров воспаления лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, а также уровня аутоантител к нейроантигенам - белку S-100B и основному белку миелина. Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) является маркером дегрануляционной активности нейтрофилов, основных клеток воспаления, и обладает мощным действием в отношении белков мембран эндотелия сосудов. Неконтролируемое нарастание активности ЛЭ при патологических состояниях ЦНС может приводить к нарушению проницаемости ГЭБ [Stockey R.A., 1999; Stowe A.M. et al., 2009; Korkmaz B. et al., 2010]. Предыдущими исследованиями было неоднократно показано повышение этого показателя на остро́те психоза и его снижение при улучшении клинического состояния, что позволяет использовать этот показатель для оценки полноты достигнутой ремиссии [Клюшник Т.П. с соавт., 2014; Зозуля С.А. с соавт., 2017]. Острофазный белок $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ) является регулятором воспалительных реакций и контролирует активность ЛЭ, поддерживая уровень антипротеолитического потенциала сыворотки крови [Gettins P.G., 2002; Sanders K.L., et al., 2018]. Повышение уровня аутоантител ассоциировано с наиболее тяжелыми формами шизофрении и свидетельствует о наличии деструктивного процесса в мозге, сопровождаемого нарушением проницаемости ГЭБ [Khandaker G.M. et al., 2015; Muller N. et al., 2015; Клюшник Т.П. с соавт., 2009, 2011; Зозуля С.А. с соавт., 2019; Pollak T.A. et al., 2019].

Результатами предыдущих исследований показано, что “Нейро-иммуно-тест” может использоваться для выявления групп риска по развитию манифестного психоза в юношеском возрасте. Пациенты с непсихотическими психическими расстройствами, имеющие высокие значения иммунологических показателей после проведенного лечения на момент выписки из стационара, могут быть отнесены к группе высокого риска по развитию манифестного психоза [Клюшник Т.П. с соавт., 2014]. Изучение иммунологических реакций у пациентов с манифестным психотическим приступом в процессе антипсихотической терапии показало, что первый приступ эндогенного психоза, манифестирующего в юношеском возрасте, сопровождается активацией воспалительных реакций [Каледа В.Г. с соавт., 2009].

Предиктором эффективности терапии может служить высокая активность ЛЭ, выявленная в сыворотке крови пациентов до начала лечения [Сарманова З.В., 2012]. С учетом вышесказанного, представляется актуальным изучение клинико-иммунологических особенностей процесса становления ремиссии после манифестного психотического приступа в юношеском возрасте с целью возможного выявления иммунологических предикторов дальнейшего течения и исхода заболевания для обоснования проведения комплексных терапевтических мероприятий.

Подводя итог, можно отметить, что представленные данные показывают недостаточную изученность процесса становления ремиссии после манифестного психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте. Отсутствие единых критериев оценки состояния ремиссии, разночтения в трактовке этапов её становления, неоднозначность восприятия исследователями феноменологии формирующихся негативных расстройств, малое количество современных патогенетических исследований становления ремиссии позволяют считать эту тему актуальной для дальнейшей разработки.

Глава 2

Характеристика материала и методы исследования

2.1. Критерии отбора

Настоящее исследование проводилось на базе отдела юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н., проф. Каледа В.Г.) ФГБНУ НЦПЗ (директор – проф. Т.П.Клюшник) в 2015-2019 гг.

Критерии включения в исследование:

- юношеский возраст (16-25 лет)
- манифестное психотическое состояние, удовлетворяющее критериям шизофрении или шизоаффективного психоза (F20, F 25 по МКБ-10).

Критериями невключения в исследование:

- Соматические и неврологические заболевания, затрудняющие исследование
- синдром зависимости от алкоголя и иных ПАВ

Возрастные границы юношеского возраста определялись в соответствии с критериями ВОЗ (2011) и позициями современных исследователей [Jaworska N., MacQueen G., 2015]. С учетом установленного законодательством РФ возраста самостоятельного принятия решений, касающихся собственного здоровья, в настоящем исследовании данный период был ограничен 16-25 годами. Средний возраст манифестации психоза составил $19,7 \pm 2,5$ лет.

2.2. Общая характеристика материала

В ходе исследования были изучены 56 пациентов мужского пола юношеского возраста (16-25 лет), перенёвших манифестный эндогенный психотический приступ (F20, F25) аффективно-бредовой, галлюцинаторно-бредовой или кататоно-бредовой структуры (таблицы 2.1; 2.2). Выборка формировалась как однородная по полу для исключения психопатологических и лабораторных проявлений генденых различий, определяющихся, в том числе, ролью эстрогенов.

Таблица 2.1 - Клиническая и социально-демографическая характеристика больных на момент манифеста психотического состояния.

Параметры	Тип приступа							
	Аффективно-бредовой		Галлюцинаторно-бредовой		Кататоно-бредовой		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всего больных	25	44,64%	18	32,14%	13	23,21%	56	100,00%
Возраст манифестации								
15-16 лет	1	1,79%	2	3,57%	2	3,57%	5	8,93%
17-18 лет	5	8,93%	6	10,71%	3	5,36%	14	25,00%
19-20 лет	4	7,14%	5	8,93%	6	10,71%	15	26,79%
21-22 года	8	14,29%	3	5,36%	1	1,79%	12	21,43%
23-24 года	7	12,50%	2	3,57%	1	1,79%	10	17,86%
$\chi^2 = 5,45; p = 0.708$								
Полученное образование								
Неполное среднее	0	0,00%	2	3,57%	0	0,00%	2	3,57%
Полное среднее	5	8,93%	3	5,36%	4	7,14%	12	21,43%
Специальное среднее	3	5,36%	4	7,14%	2	3,57%	9	16,07%
Неоконченное высшее	12	21,43%	5	8,93%	2	3,57%	19	33,93%
Высшее	5	8,93%	4	7,14%	5	8,93%	14	25,00%
$\chi^2 = 3,92; p = 0.86$								
Социально-трудовой статус								
Не работает, не учится	0	0,00%	2	3,57%	2	3,57%	4	7,14%
Учащийся школы	0	0,00%	2	3,57%	0	0,00%	2	3,57%
Студент техникума/колледжа	3	5,36%	3	5,36%	4	7,14%	10	17,86%
Студент ВУЗа	9	16,07%	3	5,36%	2	3,57%	14	25,00%
Неквалифицированный труд	8	14,29%	1	1,79%	2	3,57%	11	19,64%
Специалист со средним образованием	2	3,57%	5	8,93%	0	0,00%	7	12,50%
Специалист с высшим образованием	3	5,36%	2	3,57%	3	5,36%	8	14,29%
$\chi^2 = 10,59; p = 0.56$								

Таблица 2.2 – Нозологическая характеристика больных.

Тип нозологии по МКБ-10		Тип приступа							
		Аффективно-бредовой		Галлюцинаторно-бредовой		Кататонно-бредовой		Всего	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Всего больных		25	44,64%	18	32,14%	13	23,21%	56	100,00%
Шизофрения	параноидная F 20.0	0	0,00%	9	16,07%	0	0,00%	9	16,07%
	гебефреническая F 20.1	0	0,00%	2	3,57%	0	0,00%	2	3,57%
	кататоническая F 20.2	0	0,00%	0	0,00%	11	19,64%	11	19,64%
	Всего больных с F 20							22	39,29%
Шизоаффективное расстройство	Маниакальный тип F25.0	4	7,14%	2	3,57%	0	0,00%	6	10,71%
	Депрессивный тип F 25.1	7	12,50%	2	3,57%	2	3,57%	11	19,64%
	Смешанный тип F 25.2	14	25,00%	3	5,36%	0	0,00%	17	30,36%
	Всего больных с F 25							34	60,71%

Наиболее часто (44,64%, 25 больных) первый приступ имел аффективно-бредовую структуру с доминированием острого чувственного бреда, развившегося на фоне отчетливого депрессивного либо маниакального аффекта. У 32,14% больных (18 случаев) приступы имели галлюцинаторно-бредовую структуру с преобладанием интерпретативного бреда с вербальными обманами восприятия, отчётливым психотическим аффектом, невыраженными кататоническими расстройствами обоих полюсов. На первый план выходили проявления симптома Кандинского-Клерамбо с бредовыми идеями преследования, воздействия. У 23,22% больных (13 больных) в структуре приступа преобладали кататонические расстройства преимущественно гипокинетического полюса с заторможенностью, негативизмом, доходящим до уровня мутизма и отказа от приёма пищи, дезорганизацией психической деятельности с явлениями онейризма. В отдельных случаях возникали эпизоды психомоторного возбуждения. Кататоническими расстройствами сопутствовали малосистематизированные бредовые идеи, зачастую примитивные, носящие инфантильную окраску; вербальные обманы восприятия. Большая часть выборки обладала высоким уровнем социально-трудовой адаптации. Большинство представителей изучаемой группы учились в

ВУЗах либо окончили их. Лечение 48.21% больных (27 наблюдений) началось в течение месяца с начала развития психотического эпизода. 37,5% больных (21 наблюдение) начали лечение на 31-90 день с начала отчётливого формирования психотического состояния. 14,29% больных (8 наблюдений) начали получать лечение спустя более чем 91 день после манифестации психоза. Средняя длительность «нелеченного психоза» при госпитализации в клинику составила $50,5 \pm 40,1$ день

2.3. Методы исследования

В соответствии с целями и задачами проводимой работы в исследовании применялись следующие методы:

- 1) клинико-психопатологический
- 2) клинико-проспективный
- 3) психометрический (PANSS; HAMD-21; PSP; PAS; SOPS)
- 4) клинико-иммунологический
- 5) масс-спектрометрический (для ТЛМ АП)
- 6) нейровизуализационный
- 7) нейропсихологический
- 8) статистический методы

Клинико-психопатологический и клинико-проспективный методы в настоящем исследовании выполняли ведущую роль.

Исследование соответствовало положениям Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол № 255 от 13.01.2016). Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-психопатологическое, психометрическое и иммунологическое обследование проводилось как во время стационарного, так и амбулаторного лечения. Пациентов обследовали на высоте психотического состояния, в период редукции приступообразующей симптоматики, и далее раз в 3 месяца в течение

года после выписки, а при необходимости - раз в 6 месяцев в последующие 2 года до момента полной редукции либо значимого послабления психотической симптоматики.

Клинико-психопатологический метод, включавший консультативное обследование больных с участием заведующего отделом юношеской психиатрии д.м.н. проф. В.Г.Каледы, позволил выявить психопатологические особенности становления ремиссии после перенесенного манифестного психоза с учётом патопластического влияния возрастного фактора

Клинико-проспективный (катамнестический) метод включал комплексное клинико-лабораторное обследование больных на протяжении становления ремиссии.

Психометрический метод включал использование следующих шкал:

- 1) PANSS [Positive and negative syndrome scale; S.R. Kay et al., 1987; С.Н. Мосолов, 2001] как основной психометрический инструмент, с оценкой динамики как итогового балла, так и факторов, рекомендованных для оценки качества ремиссии [Andreasen N.C. et.al., 2005].
- 2) HDRS [Hamilton Depression Rating Scale; Hamilton M., 1960] для оценки возможных депрессивных расстройств.
- 3) PSP [Personal and Social Performance scale; Morosini et al., 2000] для оценки уровня социального функционирования. При оценке качества сформированной ремиссии использовалось применяемое ранее в работах по юношеской психиатрии условное разделение на благоприятный, относительно благоприятный, относительно неблагоприятный и неблагоприятный исходы [Каледа В.Г. 2008; Омельченко М.А. 2011; Попович У.О. 2015].
- 4) SOPS [The Scale of Prodromal Symptoms; McGlashan T. et al., 2001] для оценки степени выраженности продромальных продуктивных и негативных расстройств.
- 5) PAS [Premorbid Adjustment Scale; Mastrigt Y., Addington J. 2002], адаптированная для юношеского возраста, для определения уровня

функционирования в различные возрастные периоды (детский, ранний и поздний подростковый) для уточнения момента начала изменений состояния больных. В данной модификации не применялась субшкала «Общие характеристики», так как она непосредственно не отражает уровень преморбидного функционирования и не приемлема для лиц юношеского возраста.

Клинико-иммунологический метод применялся в рамках совместного с ведущим научным сотрудником лаборатории нейроиммунологии к.б.н. С.А. Зозулей (руководитель лаборатории – д.б.н., проф. Т.П. Ключник) обследования пациентов и заключался в определении в сыворотке крови пациентов активности следующих иммунологических показателей:

- энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) - протеолитического фермента нейтрофилов, роль которого заключается в увеличении проницаемости сосудистой стенки (в случае заболеваний мозга - сосудов гематоэнцефалического барьера) для проникновения фагоцитов в очаг воспаления [Яровая Г.А. и соавт., 1995].
- функциональная активность $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) - острофазного белка, синтезируемого гепатоцитами, контролирующего активность ЛЭ и выполняющего функцию регулятора воспалительных реакций [Gettins P.G., 2002].
- уровень аутоантител к нейроантигенам - астроцитарному белку S100B (аАТ к S100B) и основному белку миелина (аАТ к ОБМ). Уровень аутоантител с направленностью к нейроантигенам является иммунологическим маркером, характеризующим наиболее тяжелые патологические состояния ЦНС [Whelan R. Et al., 2018].

В плазме крови обследуемых определяли воспалительные и аутоиммунные маркеры крови, входящие в медицинскую технологию “Нейро-иммуно-тест” [Ключник Т.П. с соавт., 2014]. Энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) определяли с помощью кинетических спектрофотометрических методов [Доценко В.Л. с соавт., 1994;

Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С., 1979], уровень аутоантител к S100-B и основному белку миелина (ОБМ) – методом иммуноферментного анализа.

Масс-спектрометрический метод использовался совместно с научным сотрудником лаборатории фармакокинетики Баймеевой Н.В. (зав. лабораторией – д.м.н. Мирошническко И.И.) и позволил, в рамках проведения терапевтического лекарственного мониторинга, определить концентрацию в плазме крови принимаемых больными антипсихотиков. Забор образцов крови для ТЛМ проводился утром до приёма первой суточной дозы АП. Собиралась 1 пробирка объёмом 8 мл, которая центрифугировалась с целью получения плазмы для дальнейшего определения концентрации АП и его метаболитов. Терапевтический лекарственный мониторинг активных метаболитов антипсихотических средств производился через 14 дней после начала терапии, на момент выписки, и раз в 6 месяцев после выписки до момента становления ремиссии либо в течение 3 лет; а также при клинической необходимости.

Нейровизуализационный метод применялся совместно с н.с. лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа Томышевым А.С. и руководителем лаборатории д.б.н. Лебедовой И.С., включал в себя обследование с привлечением МРТ и ЭЭГ и был использован при обследовании части выборки (18 человек в рамках ЭЭГ-обследования и 30 человек в рамках МРТ-обследования).

Регистрацию фоновой ЭЭГ проводили на аппаратно-программном комплексе топографического картирования биопотенциалов мозга («NeuroKM», НМФ «Статокин», Россия), обработка проводилась с помощью программы Brainsys («Нейрометрикс», Россия). Биоэлектрическую активность регистрировали в 16 отведениях (система 10-20), с референтным объединенным ушным электродом. Полоса пропускания составляла 0.3-70 Гц (с последующей off-line фильтрацией, диапазон 1.6-30 Гц), частота оцифровки была 500 Гц. Регистрацию фоновой ЭЭГ (в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами) проводили в течение двух минут. После «ручного» удаления артефактов проводили спектральный и когерентный анализ фоновой ЭЭГ для диапазонов дельта (2-4 Гц), тета (4-8), альфа (8-13), бета 1 (13-20), бета2 (20-30 Гц), анализировали следующие

показатели: спектральная мощность (логарифмированная), межполушарная асимметрия спектральной мощности, внутри- и межполушарная когерентность.

МРТ-обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо: TR = 8 мс; TE = 4 мс, угол поворота 8 градусов, размер воксела $0.98 \times 0.98 \times 1.0$ мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0.

T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Используемые алгоритмы FreeSurfer включали, в том числе, устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление не мозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу [Fischl B. et al., 2002; Fischl B. et al., 2004a; Segonne F. et al., 2004]. Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины серого вещества коры с использованием алгоритмов, описанных в работах Dale, Fischl [Dale A.M. et al., 1999; Fischl B. et al., 2004b]. В итоге, для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины серого вещества (в мм) для двух полушарий и для 34 сегментов коры в каждом полушарии согласно атласу Desikan [Desikan R.S. et al., 2006], а также показатели объема серого вещества (в мм куб.) для 7 подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, миндалина и прилежащее ядро) в каждом полушарии.

Кроме того, T1-взвешенные изображения пациентов, прошедших катamnестическое обследование, были обработаны с использованием специализированных лонгитюдных алгоритмов. В частности, с помощью специальных методов регистрации для каждого испытуемого были созданы референсные изображения, состоящие из изображений, полученных при базовом и повторном МРТ сканировании. Ряд шагов обработки, таких как избавление от немозговой ткани, трансформация Талайраха, регистрация к атласам, создание сферических карт и сегментаций были сделаны с учетом указанных референсных

изображений, что значительно повышает надежность и статистическую мощность лонгитюдных расчетов (Reuter et al., 2012).

Нейропсихологический метод использовался с помощью методики нейропсихологического обследования в рамках шкалы А.Р.Лурия совместно с старшим научным сотрудником отдела юношеской психиатрии И.В. Плужниковым (руководитель отдела – д.м.н., проф. Каледа В.Г.) на момент выписки больного из стационара, и затем через 12 и 24 месяца после первого обследования и позволил изучить структуру нейропсихологической синдромологии нарушения высших психических функций у больных юношеского возраста, перенесших манифестный психоз.

Статистический метод применялся для сравнительной оценки, верификации и объективизации полученных данных. Статистическая обработка клинических данных проводилась в лаборатории доказательной медицины и биостатистики (руководитель лаборатории – к.т.н. Симонов А.Н.) с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 для WINDOWS (StatSoft, USA). Использовались стандартные показатели описательной статистики (определение средних значений, медиан, доверительных интервалов, гистограмм распределения, оценка на нормальность распределений, установление стандартных отклонений). Для определения статистической достоверности применялись методы статистического анализа для малых выборок с использованием критерия Пирсона χ^2 , позволяющего сопоставить распределение теоретических и эмпирических частот, и t-критерия Стьюдента для установления статистической значимости между параметрами, при этом достоверным считался уровень $p < 0,05$. При проведении непараметрического анализа различий между группами по методу χ^2 , в случае малого числа случаев в выборках (менее 5) применялась поправка Йетса. Для параметров, не имеющих нормального распределения, или при работе с порядковыми данными в независимых группах применялся непараметрический тест Манна-Уитни, позволяющий проверить наличие достоверных различий между двумя выборками после классификации и ранжирования сгруппированных данных. Для сравнения

двух последовательностей с рандомизацией применялась программа Two-sample randomization test.

Статистическая обработка нейроиммунологических данных выполнена с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2010. В связи с несоответствием анализируемой выборки закону нормального распределения, полученные данные проанализированы с помощью непараметрических статистических методов. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Сравнение групп проводили с использованием непараметрического критерия U критерия Манна–Уитни. Сопряженность между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ выполнен методом непараметрической ранговой корреляции ρ по Спирмену. Для сравнения связанных совокупностей использовали критерии Уилкоксона, Фридмана и тест МакНемара. Минимальный уровень статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

Анализ межгрупповых (пациенты-психически здоровый контроль) и внутригрупповых (первое-повторное обследование) различий по нейрофизиологическим показателям (ЭЭГ-обследование) проводили с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых и связанных выборок соответственно, нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова). Анализ взаимосвязей между клиническими показателями и данными нейрофизиологии проводили с помощью критерия Пирсона, анализ этих же характеристик в динамике проводили путем расчета парциальных корреляций (с учетом длительности интервала между исследованиями). Межгрупповые сравнения по толщине коры и объемам подкорковых образований (МРТ-обследование) проводились в системе статистических вычислений R 3.6.3. Проверка на нормальность распределений проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка, гипотез о равенстве дисперсий – с помощью теста Левена. Так как две группы различались по возрасту ($t = -2,66$, $p = 0,013$), был проведен многомерный ковариационный анализ (MANCOVA) с включением фактора возраста в качестве ковариаты, кроме того, в случае межгрупповых сравнений подкорковых

образований, в качестве ковариаты дополнительно использовался показатель интракраниального объема. Показатели толщин коры и объемов подкорковых образований использовались как зависимая переменная, а группа испытуемых как предиктор. Полученные уровни значимости корректировались на множественные сравнения с помощью метода Холма (Holm, 1979). Для проведения лонгитюдного анализа по данным структурной МРТ в группе, прошедшей динамическое исследование, использовался t-критерий для связанных выборок. При этом, для снижения количества проверяемых гипотез, в качестве зон интереса выбирались только те, по которым были показаны статистически значимые межгрупповые различия, прошедшие коррекцию на множественные сравнения. Для проведения корреляционного анализа в группе, прошедшей катamnестическое обследование, были посчитаны показатели динамики PANSSTOT, PANSSPOS и PANSSNEG, как разница между баллами на дату катamnеза и дату МРТ исследования, нормированная (деленная) на баллы на дату МРТ исследования. Нормирование показателей проводилось для лучшего сопоставления между больными. Такие же нормированные показатели были рассчитаны для толщины серого вещества коры и объемов подкорковых образований.

Для проведения корреляционного анализа применялся метод линейной регрессии, расчеты проводились в системе статистических вычислений R 3.6.3. Проверка на нормальность распределений проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве зависимых переменных использовались нормированные показатели PANSSTOT, PANSSPOS, PANSSNEG, в качестве независимых – показатели толщины серого вещества сегментов коры и показатели объемов подкорковых образований, для которых были показаны межгрупповые различия на уровне $p < 0,05$ (не скорректированном на множественной сравнений). Для исключения влияния возраста и катamnестического интервала на результаты анализа, данные показатели включались в модель как дополнительные независимые переменные. В случае, когда для анализа использовались балльные оценки шкалы PANSS в первой точке исследования, то для проведения корреляционного анализа с включением ковариат, анализируемые показатели были

центрированы, нормированы и преобразованы методом Бокса-Кокса с автоматическим определением параметра лямбда (пакет *'caret'* версия 6.0-81).
Коррекция на множественные сравнения проводилась с помощью метода Холма.

Глава 3

Клинико-психопатологические особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте

3.1 Общая характеристика становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа с учетом возрастного фактора

Рассматривая процесс становления ремиссии после перенесенного психотического приступа как постепенную редукцию приступообразующей симптоматики с формированием на фоне постпсихотической реструктуризации личностного склада новой, «постприступной», личности, стоит отметить клиническую неоднородность данного процесса. Полученные в ходе настоящего исследования данные показывают разнообразие вариантов формирования ремиссии и обнаруживают спектр проблем, встающих на пути к полноценному восстановлению, социальной и учебно-трудовой реадaptации больных.

Одной из основных проблем, поставленных к разрешению, являлась адекватная квалификация состояний, возникающих после редукции ведущей психотической симптоматики. На фоне лечения снижался удельный вес психотических феноменов, составляющих основу приступа. Им на смену приходили состояния, определявшиеся остаточными нарушениями мышления, отрывочными обманами восприятия, аффективной и вторичной негативной симптоматикой, истинными дефицитарными расстройствами. При этом, непосредственно в постпсихотическом периоде обращали на себя внимание высокая встречаемость тимических нарушений, когнитивных и апато-динамических расстройств. Часть из них носила преходящий характер, часть – являлась проявлениями постприступного регресса высших психических функций разной степени выраженности.

Нередко при редукции основного массива психотических переживаний сохранялись отдельные бредовые идеи, галлюцинаторные и субкататонические расстройства. Зачастую при якобы полном исчезновении данных симптомов длительное время сохранялась тенденция к их актуализации вследствие

психоэмоциональных нагрузок, экзогенных провокаций. Подобная нестабильность состояния затрудняла формирование критики, приводила к амбивалентному отношению больных к своему заболеванию, сомнениям в болезненности перенесенного состояния.

В процессе проведенного исследования была выявлена высокая частота возникновения депрессивных расстройств, возникавших вскоре после редукции ведущей психотической симптоматики. Данные расстройства требовали значительной корректировки схемы лечения и в значительной мере ухудшали реабилитационный потенциал. Постпсихотические депрессии были представлены широким спектром нарушений, от неглубоких кратковременных астено-ипоходрических расстройств до затяжных состояний с преобладанием апатии, адинамии, когнитивных нарушений.

Постприступные когнитивные нарушения являлись как отражением психического истощения, так и проявлением негативной симптоматики. Интенсивность данных расстройств в значительной мере определяла способность больных к реадaptационным мероприятиям. Их высокая выраженность часто приводила к пессимистической оценке больными динамики состояния, ощущению бесперспективности проводимых лечебных мероприятий. Нарушения концентрации внимания, усвоения новой информации, быстрая утомляемость, эмоционально-волевые нарушения, остаточная психотическая симптоматика нередко приводили к аутизации пациентов. Больные стремились к уединению, избегая любых действий, требующих расхода излишней как физической, так и психической энергии, предпочитая одиночество общению даже с близкими людьми.

Отдельной проблемой являлось отношение больных к выявлению у них психического заболевания с психотической симптоматикой. В момент формирования критики происходила переоценка поведения в период психоза, проявлялось осознание неадекватности совершенных в результате нарушения восприятия поступков. С одной стороны, больные стремились избегать прежнего круга общения, стеснялись выхода на работу, возвращения в учебные заведения. С

другой, у многих пациентов появлялся стойкий страх рецидива, опасения неблагоприятного исхода состояния с инвалидизацией и полным выпадением из социума.

Сочетание сниженного настроения, когнитивных нарушений, опасений неизбежной инвалидизации приводило к высокому риску возникновения суицидальных мыслей. Большинство исследованных больных (69,64%, 39 наблюдений) на постприступном этапе хотя бы раз задумывались о самостоятельном уходе из жизни как о варианте избегания неблагоприятного исхода заболевания.

Значительное влияние на течение болезни оказывали особенности, привносимые в картину болезни возрастным фактором. Юношеским возрастом и связанной с ним незавершенностью формирования психики определялись полиморфизм и незавершенность психотической симптоматики, высокая выраженность когнитивных расстройств. Юноши были склонны с большей критичностью относиться к эмоционально-волевым и когнитивно-мнестическим нарушениям, чем к некоторым проявлениям продуктивных психотических расстройств. Черты инфантилизма, подростковой протестности, сочетающейся с зависимостью от общественного мнения, определяли высокую подверженность процессам стигматизации, высокую частоту возникновения антивитаальных размышлений и суицидальных мыслей.

Стоит отметить, в целом, благоприятный прогноз в отношении формирования первой ремиссии при манифестном психотическом приступе. У большинства наблюдаемых в исследовании больных сформировались терапевтические ремиссии высокого качества, при этом 53,57% больных (30 наблюдений) соответствовали международным критериям ремиссии [Andreasen N.C., Carpenter W.T. et al., 2005]. На первый план выходили незначительные личностные изменения и невыраженная тимопатическая симптоматика. Отмечался высокий уровень социальной и учебно-трудовой реадaptации. Большинство больных пережило первый психотический эпизод с возвращением на уровень функционирования, близкий к доприступному, в течение 8-14 месяцев. При этом

отмечались и явно неблагоприятные исходы, с разрушением личностного склада, выраженными когнитивными и апато-динамическими расстройствами. Так, 5,36% больных (3 наблюдения) были признаны нетрудоспособными.

3.2. Характеристика этапов становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа

Изученные в ходе настоящего исследования особенности процесса становления ремиссии позволили выделить 3 этапа становления ремиссии: этап редукции и модификации психотических расстройств, этап стабилизации психических функций, этап реинтеграции психических функций (Схема 3.1).

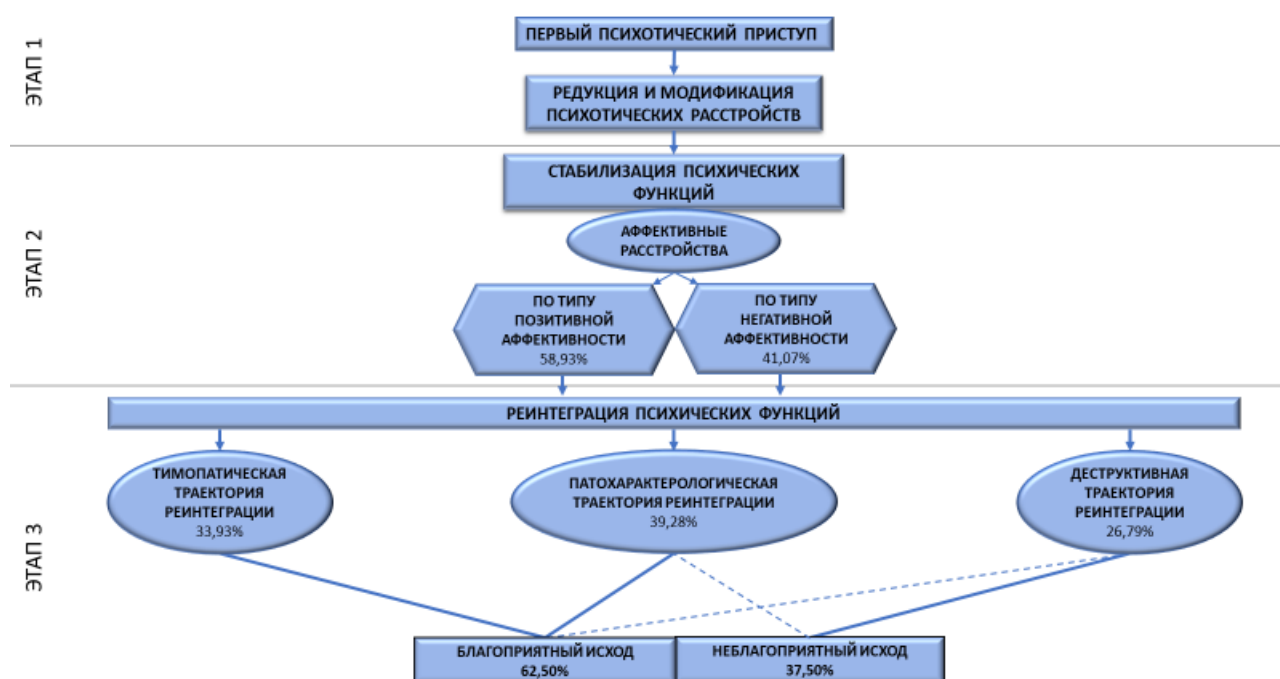


Рисунок 3.1 - Этапы становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте.

I этап становления ремиссии - этап редукции и модификации ведущей психотической симптоматики, определялся снижением уровня дезорганизации личностной структуры больных и угасанием приступообразующих психотических феноменов. Динамически данный этап был представлен двумя вариантами: критическим и литическим. Критический вариант, отмеченный всего у 10,71% (6 наблюдений), определялся резким, в течение 3-6 дней, обрывом основного массива психотической симптоматики с сохранением отдельных рудиментарных переживаний. Преобладал литический вариант редукции психотической

симптоматики (89,29%, 50 наблюдений), при котором целостное психотическое расстройство распадалось на отдельные симптомы болезни, приобретая всё более фрагментарный характер. При отсутствии адекватного понимания пациентами болезненности своего состояния снижалась интенсивность чувства и эмоциональная значимость психотических переживаний. С течением времени начинало формироваться рациональное отношение к изменённому психозом мировосприятию с формальным признанием болезненности своего состояния, попытками толкования его особенностей. Формирование критики при этом сочеталось как с сохраняющейся продуктивной симптоматикой (постепенно редуцирующимися бредовыми идеями, обманами восприятия), так и с проявлением негативных расстройств, что затрудняло адекватную оценку больными своего состояния и вызывало амбивалентное отношение к необходимости лечения. Возникали трудности в клинической оценке наступающего улучшения: в момент редукции бредовых расстройств подавляющее большинство (83,93%, 47 наблюдений) больных стремилось диссимулировать имеющиеся переживания, настаивали на снижении дозировок лекарственных средств. При этом, лишь у 37,80% больных (21 наблюдение) редукция психотической симптоматики происходила равномерно, у оставшихся 62,20% (35 наблюдений) - носила альтернирующий характер, когда в течение недели после кажущейся редукции острой психотической симптоматики состояние вновь ухудшалось. Также необходимо учитывать и проявления вторичных негативных расстройств: утяжеление картины когнитивных и эмоционально-волевых нарушений вследствие необходимости применения высоких дозировок антипсихотической терапии для достаточного лечебного эффекта. Длительность данного этапа составила $32 \pm 6,4$ дня.

II этап становления ремиссии – этап стабилизации психических функций с преобладанием аффективных расстройств. Данный этап определялся появлением постприступных аффективных расстройств на фоне полной или значительной деструкции приступообразующих феноменов, и включал в себя, помимо непосредственно аффективной патологии, проявления редуцирующейся

резидуальной психотической симптоматики. На этом этапе начинали прослеживаться изменения личностной структуры: у одних больных заострялись характерологические особенности, у других - проявлялись несвойственные до болезни черты. Часть подобных изменений носила преходящий характер и редуцировалась вместе с характерными для данного этапа вторичными расстройствами, часть – оставалась неизменной и выходила на первый план. Также обращало на себя внимание возникновение у большинства пациентов (73,00%, 41 наблюдение) кратковременных депрессивных состояний, которые можно обозначить как реакции острого осознания болезни. Они характеризовались формированием противоречивого комплекса, включавшего понимание своей болезненности, наличия тяжелого недуга, влияющего на ход последующий жизни и неприятия необходимости лечения. Данные состояния носили кратковременный (до 14 дней) характер и определялись гипернозогностическим отношением к болезни. Больные осознавали ложность охвативших их болезненных переживаний, хрупкость своей психики, погружались в размышления о возможных рецидивах и вытекающей из этого собственной несостоятельности и беспомощности. При этом, после редукции основного массива психотической симптоматики, 48,21% больных (27 наблюдений) начинали сомневаться в необходимости лекарственной терапии или самостоятельно оставляли её приём. Основным мотивом было ложное представление о том, что при обрыве терапии не произойдёт ухудшения состояния, что позволит исключить наличие у них психической патологии. Подобные состояния частично купировались с помощью психотерапевтического воздействия.

В целом, этот этап определялся появлением вскоре после редукции приступообразующей симптоматики неконгруэнтных ей аффективных расстройств. И, хотя в литературе встречаются упоминания о постпсихотических маниях, в настоящем исследовании были выявлены лишь аффективные нарушения депрессивного полюса. Постприступные депрессии значительно отличались друг от друга, среди них было выявлено два типа: с позитивной и с негативной аффективностью. ППД с преобладанием позитивной аффективности формировались преимущественно после приступов аффективно-бредовой

структуры, ППД с преобладанием негативной аффективности – преимущественно после кататано-бредовых приступов. В рамках приступов галлюцинаторно-бредовой структуры вероятность формирования каждого из двух типов ППД была примерно равной (Таб.3.1).

Таблица 3.1 - Соотношение структуры первого психотического приступа с типом постприступной депрессии

Структура первого приступа Тип постпсихотической депрессии	Аффективно-бредовой		Галлюцинаторно-бредовой		Кататано-бредовой		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
С преобладанием позитивной аффективности	19	33,93%	11	19,64%	3	5,36%	33	58,93%
С преобладанием негативной аффективности	6	10,71%	7	12,50%	10	17,86%	23	41,07%
Всего больных	25	44,64%	18	32,14%	13	23,21%	56	100,00%
$\chi^2 = 7,8; p = 0,02$								

При возникновении депрессивных расстройств с *позитивной аффективностью* (58,93%, 33 наблюдения) на первый план выходило стойкое снижение настроения с чувством тоски, утратой прежней продуктивности, неспособностью испытывать яркие эмоции. Обращали на себя внимание гипертрофированные тревожные реакции с формированием реактивных идей малоценности, бесперспективности, доходившие до уровня тревожной ажитации с появлением суицидальных мыслей. Больные ощущали себя беспомощными, тяготились зависимостью от родных и близких, неспособностью активно включиться в учебу, работу. Отмечалась деперсонализационно-дереализационная симптоматика с ощущением отгороженности от окружающего мира, нереальностью происходящего. Окружающий мир воспринимался пациентами серым, мрачным, тусклым. Тяготясь снижением работоспособности, молодые люди в тоже время оставались безынициативными, пассивными, не видели смысла в борьбе за выздоровление, ожидая скорого рецидива или считая текущее состояние необратимым. Особую опасность представляли возникающие на высоте депрессивного аффекта антивитаальные размышления, выявленные у 75,76%

пациентов (25 наблюдений) данной подгруппы (44,65% от всей выборки). Они имели драматическую окраску и были связаны со страхом полной потери социальных контактов, интеллектуального и эмоционального снижения, возможной инвалидизации. Длительность данного этапа составляла 47 ± 11 дней. Средний балл по шкале HAMD-21 составил $17,49 \pm 7,49$ балла.

Несмотря на множество общих черт, депрессии, наблюдаемые в данной подгруппе, различались между собой. С учётом симптоматики, преобладающей в картине данного типа постпсихотических расстройств, было выделено три варианта подобных депрессий: тревожные, астено-ипохондрические, тоскливые.

Тревожный вариант (25,00%, 14 наблюдений) протекал с преобладанием чувства беспокойства, эпизодическим появлением безотчетного страха, ощущением «надвигающейся беды». На высоте тревоги могли кратковременно актуализироваться приступообразующие бредовые идеи, исчезающие вскоре после снижения интенсивности переживаний. Ведущим компонентом данной депрессии являлся тимический: больные выглядели дисфоричными, мрачными, со скепсисом относились к возможному улучшению состояния. При общем, близком к благоприятному, течении подобного аффективного эпизода, опасность представляли тревожные пароксизмы, доходившие до уровня тревожной ажитации. В таких состояниях больные шли на любые способы купирования тревоги, «лишь бы поскорее избавиться от гнетущего чувства внутреннего напряжения»: от бесконтрольного употребления медикаментов до аутоагрессивных действий и употребление алкоголя.

Астено-ипохондрический вариант (21,43%, 12 наблюдений) определялся сочетанием отчётливо сниженного настроения со слабостью, вегето-сосудистыми расстройствами, фиксацией больного на возможном развитии соматического неблагополучия. Отмечались жалобы на головные боли, потливость, учащенное сердцебиение, онемение конечностей, ухудшение зрения и слуха. На фоне стойкой гипотимии появлялись мысли о собственной психической, в первую очередь интеллектуальной и эмоциональной, несостоятельности. Отчуждение психотических расстройств при этом не сопровождалось чувством выздоровления,

наоборот – больные становились тревожны, чутки к стрессам, психоэмоциональным нагрузкам. Любое изменение своего психического состояния трактовалось ими как начало возможного обострения. В ряде случаев обнаруживалось постепенное формирование стойкой, не сопряженной с аффектом диспсихофобии. Возникали расстройства по типу «моральной ипохондрии», при которых больные стремились оценить степень изменённости собственной психики после перенесенного психотического расстройства. Подобные депрессии возникали у больных, имевших в преморбидном личностном складе тревожно-мнительные черты.

При *тоскливом варианте* (12,50%, 7 наблюдений), помимо непосредственно аффекта тоски, на первый план выходила идеаторная заторможенность с фиксацией на снижении когнитивных способностей, сопровождавшаяся чувством бессмысленности жизни, потерей мотивации к лечению. Предшествующее психотическое состояние воспринималось больными утрированно драматично, трактовалось как «отправная точка психической деградации», «начало болезни, которая неизбежно приведёт к глупому поведению и иждивенчеству». При этом, непосредственно тимический компонент выглядел стертым, преобладало отстраненное представление о собственном состоянии, сочетавшееся с выраженным чувством неясного, неопределенного беспокойства, отличным от психотического «ощущения надвигающейся катастрофы». Возникающее ощущение бесперспективности лечения, отсутствия перспектив в будущем зачастую предшествовало появлению чувства «глухого отчаяния», выражавшегося, в отличие от тревожного варианта, в появлении развернутых идей собственной малоценности, беспомощности. На фоне подобных идей легко формировались антивитаальные размышления, суицидальные мысли. Больные были вынуждены находиться под пристальным наблюдением врачей или родственников, что лишь усугубляло их мысли о собственной несостоятельности.

Постпсихотические депрессии с *негативной аффективностью* были отмечены у 41,07% больных (23 случая). Спектр нарушений в этой подгруппе

распространялся от астено-дисфорических (16,74%, 9 больных) до апатических состояний (25,00%, 14 больных).

Астено-дисфорический вариант определялся сочетанием психоэмоциональной хрупкости, быстрой истощаемости с явлениями «моральной ипохондрии», ангедонии. На фоне стойкой гипотимии нарастали неуверенность в себе, нерешительность, стремление избежать малейшего психоэмоционального напряжения. При этом, больные становились придирчивы, угрюмы, избегали общения с окружающими, стремились минимизировать любую лежащую на них нагрузку. Тимический компонент проявлялся стойкой дистимией, отмечалась также идеомоторная заторможенность.

Апатические депрессии характеризовались слабостью побуждений, аффективной уплощенностью, ангедонией, девитализацией и пассивностью, вплоть до полного равнодушия к окружающему. Для больных было характерно избегающее поведение, сопровождающееся реакциями отказа, раздражительной слабостью. При неотчётливо сниженном гипотимическом аффекте на первый план выходили пассивность, безразличие как к происходящему вокруг, так и к себе. Больные были безынициативны, бездеятельны, не находили смысла даже для выполнения простейших гигиенических процедур. Избегая малейших контактов с окружающими, большую часть времени они стремились проводить в одиночестве, лежа на кровати и отвернувшись к стене. На вопросы отвечали формально; с уговорами, принимали пищу, отмечая полное отсутствие аппетита.

Расстройства из круга негативной аффективности в последующем редуцировались лишь отчасти, в значительной мере амальгамируясь с личностью больных. Подобные депрессивные эпизоды имели склонность к затяжному (до 18 месяцев) течению, значительно превышающему длительность непосредственно психотического состояния. Изменялся характер взаимоотношений больных с окружающим миром: формировалось пессимистическое мировоззрение с нарастающим эгоцентризмом, сочетавшиеся со стремлением оберегать себя от любых возможных стрессов и тяжелых нагрузок. 47,00% больных данной группы так и не приступили к обучению/труду, предпочитая проводить время за

необременительными занятиями. Подобные расстройства отчётливо снижали качество реабилитационных мероприятий, препятствовали реинтеграции пациентов в социум, приводили к необходимости перехода на домашнее обучение, оформления академических отпусков, увольнению с работы. Длительность данного этапа составляла $14 \pm 2,3$ месяцев. Средний балл по шкале HAMD-21 составил $23,68 \pm 9,24$ балла.

3 этап становления ремиссии – этап реинтеграции психических функций. Ключевым для этого этапа являлось формирование определяющего постприступный уровень социальной и трудовой реадaptации сочетания негативных расстройств с сохранившимися личностными ресурсами. Данный этап можно охарактеризовать как «дозревание» ремиссии: после того, как достигался максимум использования адаптационных ресурсов личности, отмечалось изменение психической сферы, дающее возможность охарактеризовать картину ремиссии. Возникающие на этом этапе психопатологические феномены, такие как аффективные колебания, транзиторная субпсихотическая симптоматика, неврозоподобные и психопатоподобные расстройства, когнитивные и эмоционально-волевые нарушения во многом определяли особенности становления ремиссии.

Было выделено 3 траектории реинтеграции психических функций постпсихотической личности: тимопатическая, патохарактерологическая, деструктивная.

Тимопатическая траектория (33,93%, 19 больных) характеризовалась как формированием аффективной лабильности с частыми аутохтонными колебаниями настроения, так и устойчивой дистимией с элементами ангедонии, формированием пессимистического взгляда на жизнь, ухудшением концентрации внимания, нежеланием проявлять излишнюю активность (средний балл по шкале HAMD-21 составил $6,14 \pm 1,03$ балла). У 63,61% больных этой группы (12 наблюдений) на первый план выходила сформировавшаяся после психотического эпизода стойкая гипотимия, не превышающая уровня субдепрессии. При отсутствии витального компонента, выраженных аффективных колебаний обращали на себя внимание

снижение инициативности, преобладание пессимистического взгляда на жизнь, непереносимость психоэмоциональных нагрузок. На фоне переутомления возникали головные боли, нарушения сна, вегетососудистые нарушения. Больные начинали выстраивать свою жизнь таким образом, чтобы избежать высоких нагрузок, избегая деятельности, требующей полной самоотдачи. Особо значимым для больных становилось личное пространство, появлялось стремление к уединению, тишине. У 36,84% больных (7 наблюдений) сформировалась склонность к возникновению депрессивных реакций тревожно-астенического характера, преимущественно – на фоне экзогенных провокаций. Незначительные конфликты, неудачи в делах, интенсивные интеллектуальные нагрузки быстро приводили к дезадаптации больных с ухудшением настроения, появлением тревоги, сомнений в собственной состоятельности. Подобные аффективные колебания легко перерастали в депрессивные эпизоды легкой и средней степени тяжести с нарушением сна, ухудшением аппетита, инверсией суточного ритма, обходясь при сочетании антидепрессивной терапии и охранительного режима.

Тимопатическая траектория приводила к формированию тимопатической ремиссии. Длительность подобной разновидности постпсихотической реинтеграции составила $6,9 \pm 0,8$ мес.

Патохарактерологическая траектория (39,28%, 22 больных) определялась формированием нажитых расстройств личности. В процессе стабилизации и реинтеграции психических функций обнаруживались черты, ранее не свойственные больным, либо заострение уже имевшихся черт до уровня утрированных, гротескных. У 14,29% (8 больных) отмечался сдвиг личностной структуры в рамках психэстетической пропорции, не нарушавшей структуру личности, в сторону нарастания черт стенического полюса, с нарастанием эмоциональной холодности, рационализма, ригидности, эксплозивности, невозможности поиска компромиссов (динамика по типу нарастающей шизоидизации). У 10,71% больных (6 наблюдений) на этом этапе на первый план вышли несвойственные больным ранее утрированная брутальность, склонность к примитивному манипулятивному поведению, желание быть в центре внимания,

проявления регрессивной синтонности в виде привлечение внимания окружающих путём неуместной откровенности, непонимание личностных границ, сочетающиеся с утратой чувства привязанности, аффективной уплощенностью (псевдогистрионная личностная динамика). 8,93% больных данной группы (5 наблюдений) при этом также приобретали черты чужаковатости, сопровождавшиеся аутистической активностью, эксцентричностью (развитие по типу «фершробен»). У 5,36% пациентов (3 наблюдения) обнаружилось формирование не свойственных им ранее робости, мнительности, тревожности, невозможности самостоятельно сделать выбор, стремление к максимально обстоятельному анализу даже самой незначительной проблемы (развитие по типу псевдопсихастении).

Изменения, отмеченные при реинтеграции личности в рамках патохарактерологической траектории, носили стойкий характер, и приводили к формированию психопатоподобной ремиссии. Длительность данного этапа составила $9,4 \pm 1,2$ мес.

Деструктивная траектория (26,79%, 15 больных) определялась либо стойкими продуктивными расстройствами, либо выраженной дефицитарной симптоматикой и была представлена вариантами с преобладанием резидуальной психотической, неврозоподобной или дефицитарной симптоматики.

Вариант с преобладанием резидуальной психотической симптоматики (РПС) (12,50%, 7 больных), обуславливался преобладанием субпсихотических явлений, входивших в структуру приступа. Потеряв актуальность, психотические расстройства продолжали влиять на особенности поведения и образ жизни больных. При подобном выходе из острого психотического состояния, на фоне довольно быстрого снижения интенсивности бредовых и галлюцинаторных расстройств, была значительно замедлена и неравномерна их полная редукция. Моменты формирования частичной критики чередовались с кратковременными эпизодами полной её утраты на высоте актуализации психотических переживаний. Остаточные психопатологические феномены были представлены резидуальными ретроспективными бредовыми идеями и вербальными обманами восприятия,

носящими эпизодический, зачастую функциональный характер. После редукции ведущей психотической симптоматики больные стремились вернуться к привычному образу жизни, при этом часто сталкивались с проблемами адаптации из-за сохранения идей отношения, особого значения, ущерба. Слуховые обманы восприятия носили преимущественно отрывочный комментирующий характер. Несмотря на наличие формальной критики, пациенты оставались напряжены, подозрительны. Сопутствующие постпсихотическому состоянию астенические расстройства, нарушения концентрации внимания больные приписывали утомлению вследствие необходимости сохранять бдительность, внимательно отслеживать поступки окружающих. На первый план, помимо субпсихотической симптоматики, у больных выходили снижение психоэмоциональной устойчивости, повышенная утомляемость, заострение личностных черт.

Ремиссии с преобладанием резидуальных психотических расстройств отличались сохраняющимися в структуре состояния неразвернутыми бредовыми или галлюцинаторно-бредовыми компонентами. При этом, несмотря на наличие как инкапсулированных, потерявших актуальность, так и актуальных, способных повлиять на поведение больного нарушений, часть больных (3,57%, 2 наблюдения) оставались трудоспособны, демонстрировали как достаточную критику к своему состоянию, так и понимание границ адекватности своего поведения при неполной критике. Это позволяло больным продолжить обучение, вернуться к прежней работе, восстановить доприступный круг общения. У большинства же больных (8,93%, 5 наблюдений) обнаруживалась тенденция к систематизации бредовых идей, нарушению социального и трудового функционирования. Стоит отметить, что 5,36% больных (3 наблюдения из группы ремиссий с редуцированной психотической симптоматикой) в течение года после установления ремиссии перенесли повторные психотические состояния. Длительность данного этапа составляла $7 \pm 2,4$ месяцев.

Вариант с преобладанием дефицитарной симптоматики (ДС) определялся выраженными когнитивными и эмоционально-волевыми расстройствами (8,94% - 5 больных). На первый план выходили нарушения подвижности психических

процессов, снижение интеллектуальной работоспособности, нарушение избирательности и устойчивости внимания, трудности сосредоточения, усвоения и переработки информации, формулировании собственных мыслей. Актуализировались инфантильные черты с зависимостью от родных при потере симпатии к близким, формировании к ним «рационального», «потребительского» отношения. Во взаимоотношениях с окружающими нарастали иждивенческие тенденции. При этом варианте, наряду с чертами психического инфантилизма, отмечалось снижение психической активности, сужение круга интересов, происходило обеднение «эмоционального резонанса», стремление к внутреннему обособлению, погруженность во внутренние переживания и фантазии. Отмечалась низкая степень когнитивной структурированности (выборочность восприятия мира, разрушение целостности основных психических процессов). Формировалось ущербное субъективное представление об окружающем мире и себе: больные выбирали способы взаимодействия с миром, приводившие к ошибкам, конфликтам с окружающими. Данные расстройства проявлялись по мере редукции продуктивных психотических расстройств. В первую очередь происходила редукция обманов восприятия, дезактуализировались ведущие бредовые идеи. При этом сохранялись ярко выраженные аффективные колебания, на высоте которых вышеописанная симптоматика на непродолжительное время проявлялась вновь. На первый план выходили не конгруэнтные аффекту заторможенность, нарастающая аутизация, потеря интереса к какой-либо деятельности, аффективная уплощенность, эмоциональная нивелировка с равнодушным отношением к окружающим, выраженные когнитивные нарушения с неспособностью усваивать новую информацию. Таким образом, после перенесенного приступа терялись прежние интересы, деятельность больных сводилась к монотонной активности, удовлетворению примитивных потребностей на фоне тусклого аффекта. Больные не смогли полноценно продолжить трудовую или учебную деятельность, были вынуждены оставить учёбу, работу.

Картина ремиссий с преобладанием негативной симптоматики характеризовалась сочетанием стойких эмоционально-волевых и когнитивных

нарушений, не конгруэнтных аффективному состоянию больных. Не тяготившие больных эмоциональная уплощенность и тусклость, потеря интересов к окружающему, нарушения ассоциативных процессов и процессов обобщения, нарастание пассивности, безынициативности формировали отстраненное, аутистичное поведение с преобладанием стремления к удовлетворению простых физиологических потребностей, таких как сон, еда, и пр. Интеллектуальная же деятельность становилась примитивной, интересы больных ограничивались просмотром фильмов простого, преимущественно приключенческого или комедийного содержания, бессодержательными беседами с близкими, монотонным чтением новостей в сети Интернет. Резидуальная психотическая симптоматика отличалась простотой содержания и носила альтернирующий характер и зачастую являлась причиной изменения поведения больных, часто – в сторону кратковременной вербальной агрессии к близким. Подобное состояние не позволяло больным продолжить учёбу или вернуться к полноценному труду. Из пяти больных данной группы, двое были признаны нетрудоспособными и получили инвалидность II группы вскоре после перенесенного психотического состояния, трое, не обращаясь в ПНД, жили на иждивении у родителей. Длительность данного этапа составляла $11 \pm 1,7$ месяцев.

Вариант с преобладанием невротоподобной симптоматики (НПС) (5,36% - 3 больных) обуславливался формированием у больных различного рода навязчивых движений и мыслей, изолированных фобий: страха темноты, одиночества, реальных и фантастических объектов, периодическими паническими атаками. Обсессии носили преимущественно идеаторный, абстрактный характер, отличались стойкостью к проводимой терапии и нелепостью своего содержания. Нарастала интенсивность навязчивых мыслей по типу «моральной ипохондрии», сочетавшихся с дереализацией и деперсонализацией на фоне уплощенного, тусклого аффекта. Данные нарушения определялись чувством нарушения целостности и отчужденности собственного «Я», мучительным поиском особенностей мышления, появившихся в результате катастрофического нарушения психических функций. Больные были погружены в оценку собственной

мыслительной деятельности, отмечали появление трудновербализуемого ощущения изменности мышления, нарушения ясности восприятия окружающего мира. При этом, в отличие от астено-ипохондрического варианта аффективных постпсихотических нарушений, в данном случае отсутствовал выраженный тимический компонент. Вышеописанные расстройства отличались малой аффективной наполненностью, и представлялись скорее «отстранённым самонаблюдением», нежели острым переживанием собственной несостоятельности. Стоит отметить высокий уровень дезадаптации больных с подобной симптоматикой вследствие выраженной аутизации и нарушений мышления, препятствующих ресоциализации. После того, как адаптационные ресурсы исчерпывали себя, интенсивность соответствующей симптоматики снижалась, тем не менее, расстройства не редуцировались в полной мере, значительно влияя на качество и образ жизни больных. Реинтеграция личности в рамках данного вектора приводила к ремиссии с преобладанием неврозопобных расстройств. У двух больных картина ремиссии определялась массивной вычурной обсессивно-компульсивной симптоматикой абстрактного или контрастного характера, сочетавшейся с аффективной уплощенностью, потерей интереса к окружающему, фиксацией на фобических и обсессивных переживаниях. Больные замыкались на своем состоянии, теряли интерес к общению с окружающими. У данной группы больных отмечался крайне низкий реабилитационный потенциал: один из больных был признан инвалидом II группы по психическому заболеванию, другой жил на попечении родителей, не будучи способным выйти из картины из-за выраженных навязчивостей. Длительность данного этапа составляла $14 \pm 2,7$ месяца.

Тимопатическая и психопатоподобная траектории реинтеграции постпсихотической личности формировались преимущественно на фоне редукции ППД с преобладанием позитивной аффективности. ППД с преобладанием расстройств полюса негативной аффективности по большей части сменялись реинтеграцией психических функций в рамках деструктивной траектории (таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Соотношение типологии постпсихотических депрессий с траекториями реинтеграции психических функций

Тип Постпсихотической Депрессии		С преобладанием позитивной аффективности		С преобладанием негативной аффективности		Всего больных		
		Траектория Реинтеграции	n	%	n	%	n	%
Тимопатическая			15	26,79%	4	7,14%	19	33,93%
Психопатоподобная			15	26,79%	7	12,50%	22	39,29%
Деструктивная	С преобладанием РПС		3	5,36%	4	7,14%	7	12,50%
	С преобладанием ДС		0	0,00%	5	8,93%	5	8,93%
	С преобладанием НПС		0	0,00%	3	5,36%	3	5,36%
	Всего		3	5,36%	12	21,43%	15	26,79%
Всего больных			33	58,93%	23	41,07%	56	100,00%
$\chi^2 = 10; p = 0,04$								

Таким образом, полученные в ходе исследования данные показывают, что становление ремиссии после психотических приступов аффективно-бредовой структуры протекает преимущественно по тимопатической и патохарактерологической траекториям реинтеграции постпсихотической личности и приводит к соответствующим им тимопатическим и психопатоподобным ремиссиям. Галлюцинаторно-бредовые приступы в большинстве случаев разрешаются в рамках патохарактерологической траектории и деструктивной траектории с сохранением резидуальной психотической симптоматики с формированием соответствующих им типов ремиссий. При кататоно-бредовых приступах преобладает патохарактерологическая траектория реинтеграции, вероятность разрешения данных приступов в рамках других траекторий является примерно равновеликой (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Соотношение структуры перенесенного психотического приступа и траектории реинтеграции постпсихотической личности

Структура Первого Приступа Траектория Реинтеграции		Аффективно- бредовой		Галлюцинаторно- бредовой		Кататоно- бредовой		Всего больных	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Тимопатическая		14	25,00	3	5,36	2	3,57	19	33,93
Пато- характерологическая		11	19,64	7	12,50	4	7,14	22	39,29
Деструктивная	С преобладанием РПС	0	0,00	4	7,14	3	5,36	7	12,50
	С преобладанием ДС	0	0,00	2	3,57	3	5,36	5	8,93
	С преобладанием НПС	0	0,00	2	3,57	1	1,79	3	5,36
	Всего	0	0,00	8	14,29	7	12,50	15	26,79
Всего больных		25	44,64	18	32,14	13	23,21	56	100,00
$\chi^2 = 14,9; p = 0,005$									

Для интегративной оценки исходов манифестных психотических состояний с учётом социального и учебно-трудового функционирования был использован разработанный в отделе юношеской психиатрии интегративный метод, основанный на психопатологической квалификации состояния и использовании шкалы PSP (Каледа В.Г., 2010). Были выделены 4 типа исходов манифестных психотических состояний: благоприятный, относительно благоприятный, относительно неблагоприятный, неблагоприятный (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Соотношение типа и качества сформированной ремиссии

Исход \ Тип ремиссии	Благоприятный		Относительно благоприятный		Относительно неблагоприятный		Неблагоприятный		Всего	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Тимопатическая	11	19,64	8	14,29	0	0,00	0	0,00	19	33,93
Психопатопоподобная	5	8,93	9	16,07	8	14,29	0	0,00	22	39,29
С преобладанием РПС	0	0,00	2	3,57	5	8,93	0	0,00	7	12,50
С преобладанием ДС	0	0,00	0	0,00	5	8,93	0	0,00	5	8,93
С преобладанием НПС	0	0,00	0	0,00	2	3,57	1	1,79	3	5,36
Всего	16	28,57	19	33,93	20	35,71	1	1,79	56	100,00
$\chi^2 = 26,7; p = 0,008$										

Благоприятный исход (100-71 баллов по шкале PSP; 28,57%, 16 наблюдений) подразумевал стойкую ремиссию высокого качества по типу «recovery» с незначительными личностными изменениями и невыраженной аффективной лабильностью. Больные показывали высокий уровень социальной и трудовой адаптации, возвращались к работе, учёбе, легко восстанавливали прежний круг общения.

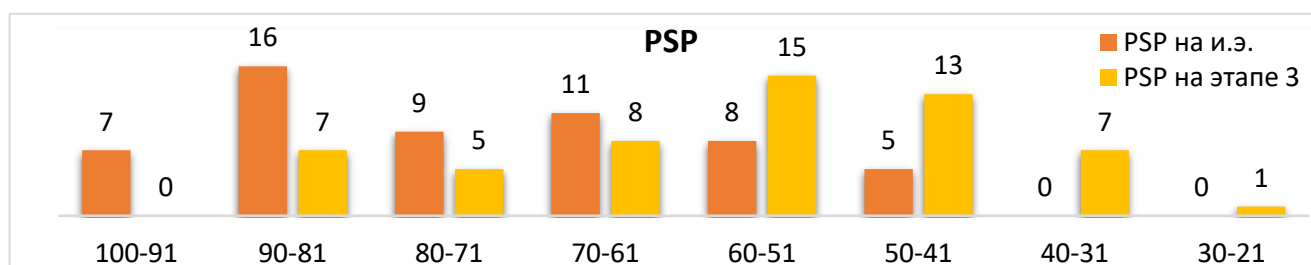
Относительно благоприятный исход (70-51 балл по шкале PSP; 33,93%, 19 наблюдений) обуславливался наличием заметных изменений личностных черт, аффективных колебаний и остаточных продуктивных расстройств. Ключевой особенностью было сочетание вышеуказанных нарушений с достаточно высоким реабилитационным потенциалом. Возвращение к привычному образу жизни требовало от больных данной группы определенных усилий, не вызывавших, тем не менее, ухудшения состояния, и приводивших к успешной ресоциализации.

При относительно неблагоприятном исходе (50-31 балл по шкале PSP; 35,71%, 20 наблюдений) отмечался низкий реабилитационный потенциал. Попытки вернуться к учебе или требующему высокой квалификации труду к успеху не приводили, при этом больным удавалось устраиваться на простую, не требующую приложения значительных усилий, работу. Чаще всего при поддержке родственников больные успешно справлялись с повседневным бытом, при этом не

проявляя выраженного интереса к окружающей жизни, проводя время за малоквалифицированным трудом и не требующими интеллектуальных затрат развлечениями.

При неблагоприятном исходе (1-30 баллов по шкале PSP; 1,79%, 1 наблюдение) больные становились апатичны, замкнуты, не могли самостоятельно справиться с бытом. Отмечались выраженные нарушения мышления, аффективная уплощенность, нивелировка личностных черт, приводящие к стойкой социальной дезадаптации. Такие больные были неспособны жить без внешней поддержки, не справляясь с простейшими бытовыми делами (Рисунок 3.2).

Рисунок 3.2 - Динамика социального функционирования инициальный этап → ремиссия



Для удобства общей оценки исходов манифестных психотических приступов, больные, набравшие 51-100 баллов по шкале PSP, были отнесены к группе благоприятных исходов; больные, набравшие 1-50 баллов – к группе неблагоприятных исходов (таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Соотношение типа и качества сформированной ремиссии (модифицированное).

Исход	Благоприятный		Неблагоприятный		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Тимопатическая	19	33,93	0	0,00	19	33,93
Психопатоподобная	14	25,00	8	14,29	22	39,29
С преобладанием РПС	2	3,57	5	8,93	7	12,50
С преобладанием ДС	0	0,00	5	8,93	5	8,93
С преобладанием НС	0	0,00	3	5,36	3	5,36
Всего	35	62,50	21	37,50	56	100,00

$\chi^2 = 20,6; p = 0,0004$

Подводя итоги, необходимо отметить, что в течение 3 лет после возникновения манифестного психотического состояния 62,50% больных (35 наблюдения) смогли в полной мере вернуться к прежнему образу жизни; 32,14%

больных (18 наблюдений) были вынуждены избегать высоких психоэмоциональных нагрузок, заниматься деятельностью, не требующей высокой концентрации внимания. У 5,36% больных (3 наблюдения) по заключению МСЭ была выявлена стойкая утрата трудоспособности.

Стоит отметить, что наибольшая вероятность благоприятного исхода манифестного психотического состояния была отмечена при аффективно-бредовой структуре приступа, наихудшие исходы были отмечены при кататоно-бредовых приступах (таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Особенности исходов психотического приступа в зависимости от его структуры

Тип первого приступа Вариант исхода	Аффективно-бредовой		Галлюцинаторно-бредовой		Кататоно-бредовой		Всего больных	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Благоприятный исход	23	41,07	7	12,50	5	8,93	35	62,50
Неблагоприятный исход	2	3,57	11	19,64	8	14,29	21	37,50
Всего больных	25	44,64	18	32,14	13	23,21	56	100,00
$\chi^2 = 13,7; p = 0,001$								

При этом, критериев «полноценной ремиссии», включающих не превышающую трёх баллов по шкале PANSS выраженность симптомов, принятых за маркеры становления ремиссии, достигло 62,50% больных (35 наблюдений). 37,5% больных (21 наблюдений) не попали в рамки вышеуказанных критериев из-за наличия остаточных продуктивных расстройств (12,50% больных, 5 наблюдений) или в той или иной степени выраженной негативной симптоматики, как в виде апато-абулических и когнитивных расстройств, так и дефицитарных нарушений, отразившихся в психопатоподобных изменениях личности (23,20% больных, 14 наблюдений) (Таблица 3.7). Тем не менее, хотя данные состояния и выходили за рамки понятия «полного выздоровления» («total recovery»), на момент окончания проспективного наблюдения не обнаруживалось их движения в сторону значительного усугубления симптоматики, что позволяло классифицировать их как ремиссии низкого качества.

Таблица 3.7 – Психометрическая характеристика исходов первого психотического приступа

Характеристика \ Исход		Исход тимопатической траектории	Исход патохарактерологической траектории	Исход деструктивной траектории			
Психометрическая характеристика исходов траекторий становления ремиссии							
		тимопатические ремиссии	психопатоподобные ремиссии	ремиссии с преобладанием РПС, ДС, НС			
Психотическое состояние (искажение реальности)	Бред (P1)	1,63±0,74	1,79±0,80	3,00±0,87			
	Необычное содержание мыслей (G9)	2,38±0,92	2,50±0,94	4,00±0,71			
	Галлюцинации (P3)	1,00±0,00	1,07±0,27	1,89±1,17			
Дезорганизация	Концептуальная дезорганизация (P2)	2,25±0,71	2,5±0,65	3,67±0,71			
	Манерность/ поза (G5)	1,13±0,35	1,14±0,53	2,67±1,41			
Негативные симптомы (психомоторная бедность)	Уплощенный аффект (N1)	2,38±0,74	2,64±0,93	3,44±0,88			
	Социальная отгороженность (N4)	1,88±0,83	2,36±1,08	3,00±1,12			
	Нарушение спонтанности и плавности речи (N6)	2,13±0,83	2,29±0,73	2,78±0,83			
Соответствие исходов первого психотического приступа международным критериям ремиссии							
		n	%	N	%	n	%
Соответствие международным критериям		19	33,93	14	25,00	2	3,57
Несоответствие международным критериям		0	0,00	8	14,29	13	23,21
Всего		19	33,93	22	39,29	15	26,79
$\chi^2 = 23,3; p = 0,000009$							

При оценке динамики психометрических показателей были выделены группы, соответствовавшие траекториям реинтеграции психических функций (рисунок 3.4).

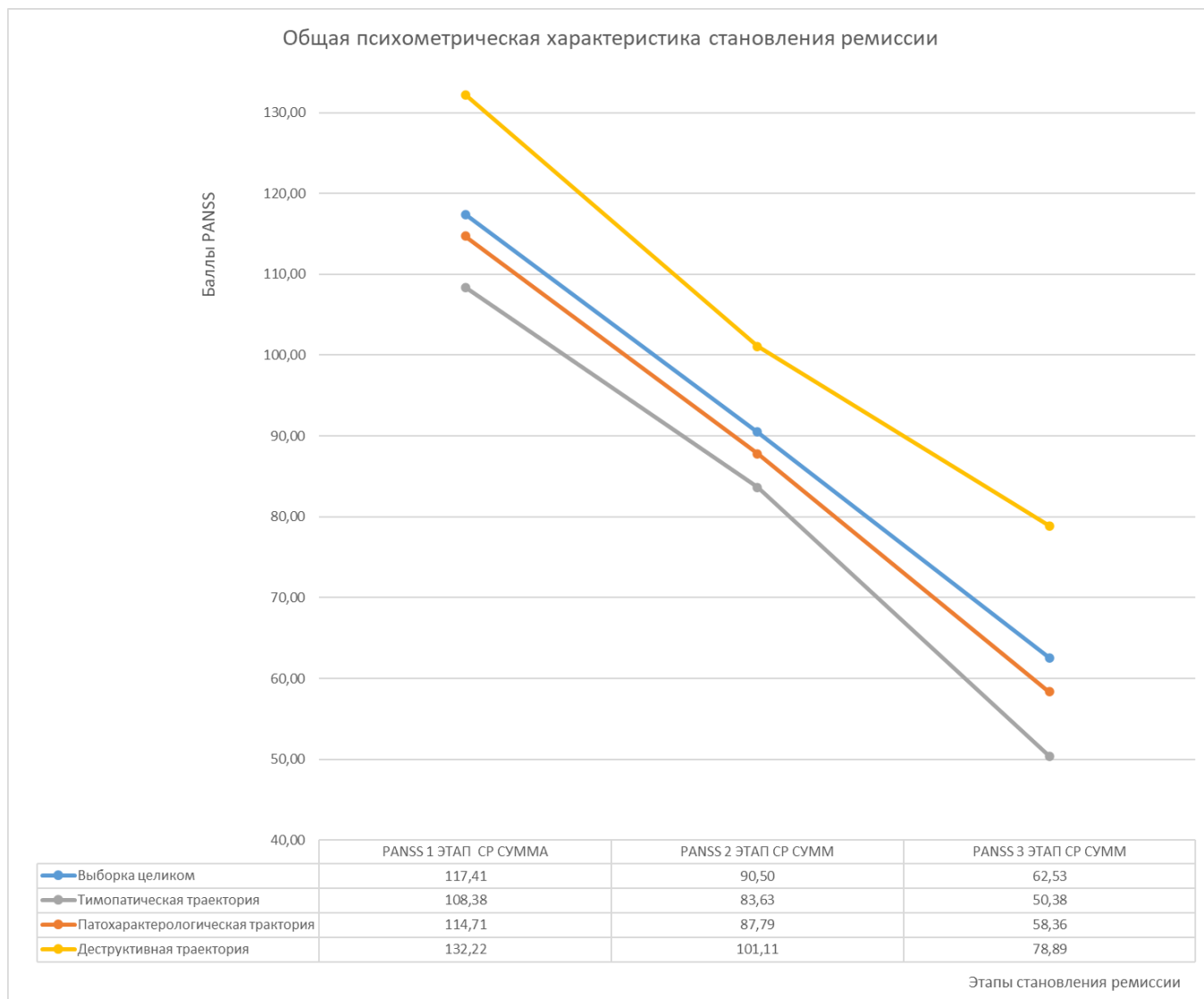


Рисунок 3.4 – Общая психометрическая характеристика становления ремиссии

Исходя из данной оценки, наиболее благоприятна динамика становления ремиссии у группы с тимопатической траекторией реинтеграции постпсихотической личности, наименее благоприятное течение – у группы с деструктивной траекторией реинтеграции.

В целом, средняя редукция баллов PANSS составила $28,42 \pm 13,25$ к концу II этапа, $54,88 \pm 6,17$ баллов на всём протяжении становления ремиссии.

Средняя длительность становления ремиссии с учётом необходимой для констатации ремиссии по международным рекомендациям стойкости психопатологической симптоматики на протяжении не менее 6 месяцев составила $2,2 \pm 0,9$ лет.

Глава 4

Клинико-патогенетических особенности становления ремиссии после первого психотического эпизода, перенесенного в юношеском возрасте

Вопросы клинической оценки возникновения и развития любых, в том числе и психических, заболеваний неразрешимы без рассмотрения условий их формирования, таких как наследственность, особенности внутриутробного развития, родов и последующего формирования организма в младенческом, детском и подростково-юношеском возрасте. Не менее важен и анализ клинико-патогенетических закономерностей развития болезни. Учитывая особенности, привносимые в картину заболеваний психики фактором юношеского возраста (завершение формирования нейроэндокринной системы с сопутствующей ей гормональной нестабильностью и аффективной лабильностью; становление личности с повышением уровня самоанализа и обострением чувствительности к мнению окружающих), необходимым представляется рассмотрение формирования манифестного психоза и последующего становления ремиссии с привлечением современных комплексных методов нейропсихологической, нейроиммунологической, нейровизуализационной диагностики.

4.1. Оценка доманифестного этапа

4.1.1. Особенности наследственной отягощенности

Для определения наследственной отягощенности изучаемых типов были отдельно проанализирована наследственная отягощенность у родственников I степени родства и у родственников II и III степени родства. Стоит отметить высокую степень встречаемости психических патологий: те или иные психические расстройства наблюдались у родственников 85,71% больных. Наибольший удельный вес имеют заболевания шизофренического и аффективного спектра, при этом их количество значительно возрастает у родственников II и III линии (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Характеристики наследственной отягощенности

Параметры	Траектория становления ремиссии							
	Тимопатическая		Патохарактерологическая		Деструктивная		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Родственники I степени родства								
Расстройства шизофренического спектра	2	3,57%	2	3,57%	3	5,36%	7	12,50%
Расстройства аффективного спектра	5	8,93%	3	5,36%	3	5,36%	11	19,64%
Расстройства личности	0	0,00%	3	5,36%	1	1,79%	4	7,14%
Другие психические расстройства	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Алкоголизм/наркомания	2	3,57%	0	0,00%	1	1,79%	3	5,36%
Без отягощенности	10	17,86%	14	25,00%	7	12,50%	31	55,36%
$\chi^2 = 2,83; p = 0,98$								
Родственники II-III степени родства								
Расстройства шизофренического спектра	4	7,14%	5	8,93%	4	7,14%	13	23,21%
Расстройства аффективного спектра	4	7,14%	7	12,50%	5	8,93%	16	28,57%
Расстройства личности	2	3,57%	2	3,57%	2	3,57%	6	10,71%
Другие психические расстройства	0	0,00%	2	3,57%	1	1,79%	3	5,36%
Алкоголизм/наркомания	5	8,93%	3	5,36%	2	3,57%	10	17,86%
Без отягощенности	4	7,14%	3	5,36%	1	1,79%	8	14,29%
Всего больных	19	33,93%	22	39,29%	15	26,79%	56	100,00%
$\chi^2 = 1,6; p = 0,99$								

*Другие психические расстройства – органические заболевания ЦНС, эпилепсия, олигофрения, старческое слабоумие, послеродовые психозы, психозы неуточненные.

4.1.2. Характеристики ранних этапов развития (беременность, роды, младенчество, психомоторное развитие).

Патология беременности развивалась более, чем у трети матерей пациентов (42,86%, 24 наблюдения). Преимущественно отмечались незначительные формы патологии, в основном, токсикозы и гестозы беременных средней степени выраженности (32,14%, 18 наблюдений). Выраженные формы патологии беременности включали в себя тяжелые формы токсикозов и гестозов беременных,

а также соматические патологии и инфекционные заболевания, приводившие к необходимости приема антибиотиков.

Патологическое протекание родов наблюдалось у трети матерей больных (33,93%, 19 наблюдений). Осложнения включали в себя преждевременные, запоздалые, оперативные и стремительные роды, родовые травмы, обвитие пуповиной, отсутствие у новорожденного произвольного дыхания (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Особенности ранних этапов развития (беременность, роды, младенчество, психомоторное развитие)

Параметры	Траектория становления ремиссии							
	Тимопатическая		Патохарактерологическая		Деструктивная		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Наличие патологии протекания беременности								
Выраженная патология	1	1,79%	3	5,36%	2	3,57%	6	10,71%
Незначительная патология	10	17,86%	5	8,93%	3	5,36%	18	32,14%
Отсутствие патологии	8	14,29%	14	25,00%	10	17,86%	32	57,14%
$\chi^2 = 3,4; p = 0,48$								
Наличие патологии протекания родов								
Осложненные	7	12,50%	8	14,29%	4	7,14%	19	33,93%
Физиологические	12	21,43%	14	25,00%	11	19,64%	37	66,07%
Патология младенческого возраста								
Выраженная патология	4	7,14%	5	8,93%	3	5,36%	12	21,43%
Незначительная патология	8	14,29%	4	7,14%	7	12,50%	19	33,93%
Отсутствие патологии	7	12,50%	13	23,21%	5	8,93%	25	44,64%
$\chi^2 = 2,9; p = 0,58$								
Психомоторное развитие								
Задержанный	1	1,79%	3	5,36%	2	3,57%	6	10,71%
Ускоренный	0	0,00%	0	0,00%	3	5,36%	3	5,36%
Искаженный	2	3,57%	8	14,29%	4	7,14%	14	25,00%
Нормальный	16	28,57%	11	19,64%	6	10,71%	33	58,93%
$\chi^2 = 8,64; p = 0,19$								
Всего больных	19	33,93%	22	39,29%	15	26,79%	56	100,00%

Расстройства младенческого возраста включали в себя повышенную возбудимость, мышечный гипертонус, нарушения сна, а также тяжелый характер протекания простудных заболеваний со склонностью к стойкой гипертермии.

У значительной части больных (41,07%, 23 человека) были отмечены нарушения овладения моторными (держание головы, общая подвижность) и

речевыми (лепет, гуление, первые слова, фразовая речь) навыками. При этом развитие считалось задержанным при отставании в сроках освоения навыков более чем на 6 мес., искаженным - когда регистрировалась дисгармония в их формировании на аналогичный срок.

4.1.3 Особенности протекания детских возрастных кризовых периодов.

Процесс детского и детско-подросткового развития зачастую протекает неравномерно и включает в себя кризовые периоды, характеризующиеся выраженными изменениями как соматических, так и психофизиологических параметров. Анализ подобных возрастных кризов приведен ниже. Были выделены 3 периода, характеризующихся наибольшей психоневрологической лабильностью: 3-4 года, 6-8 лет, 12-14 лет; характеристики данных этапов взросления приведены в таблицах 4.3, 4.4, 4.5.

В раннем детском возрасте значительно преобладали варианты развития, протекающие со сглаженными или утрированными кризами (80,36%, 45 наблюдений). Наибольший удельный вес занимали фобические феномены – преимущественно, страх темноты, животных, страх появления злых сказочных персонажей (33,93%, 19 наблюдений). При этом, встречаемость других нарушений, таких как энурез/энкопрез, повышение двигательной активности, повышенная возбудимость, стёртые аффективные нарушения, также была высокой (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Особенности протекания детских возрастных кризов (3-4 года)

Параметры	Траектория становления ремиссии							
	Тимопатическая		Патохарактерологическая		Деструктивная		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Характер детских возрастных кризов (3-4 года)								
Нормальное развитие	4	7,14%	3	5,36%	4	7,14%	11	19,64%
Сглаженный криз	13	23,21%	8	14,29%	5	8,93%	26	46,43%
Утрированный криз	2	3,57%	11	19,64%	6	10,71%	19	33,93%
$\chi^2 = 5,45; p = 0.708$								
Содержание детских возрастных кризов (3-4 года)								
Отсутствие патологии	4	7,14%	3	5,36%	4	7,14%	11	19,64%
Эпизквиваленты	0	0,00%	1	1,79%	0	0,00%	1	1,79%
Бредоподобное фантазирование	0	0,00%	2	3,57%	1	1,79%	3	5,36%
Симптоматическая лабильность	1	1,79%	2	3,57%	1	1,79%	4	7,14%
Аффективные расстройства	3	5,36%	1	1,79%	1	1,79%	5	8,93%
Страх, дисморфобия	8	14,29%	8	14,29%	3	5,36%	19	33,93%
Энурез, энкопрез, тики	2	3,57%	3	5,36%	3	5,36%	8	14,29%
Навязчивые расстройства, СДВГ	1	1,79%	2	3,57%	2	3,57%	5	8,93%
$\chi^2 = 5,45; p = 0.708$								
Всего больных	19	33,93%	22	39,29%	15	26,79%	56	100,00%

В младшем школьном возрасте (таблица 4.4) отмечалась значительная компенсация психоневрологических расстройств, их доля снизилась до 55,36% (31 наблюдение). Сохранился высокий уровень встречаемости фобических расстройств (25%, 14 наблюдений). В этом же возрасте отчётливее стали проявляться аффективные расстройства, по большей части кратковременные, носящие реактивный характер. Стоит отметить, что кризовые расстройства в этом возрасте носили преимущественно сглаженный характер (32, 14%, 18 наблюдений), однако высокой была и встречаемость утрированных форм (23,21%, 13 наблюдений).

Таблица 4.4 – Особенности протекания детских возрастных кризов (6-8 лет)

Параметры	Траектория становления ремиссии							
	Тимопатическая		Патохарактерологическая		Деструктивная		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Характер детских возрастных кризов (6-8 лет)								
Нормальное развитие	11	19,64%	8	14,29%	6	10,71%	25	44,64%
Сглаженный криз	6	10,71%	7	12,50%	5	8,93%	18	32,14%
Утрированный криз	2	3,57%	7	12,50%	4	7,14%	13	23,21%
$\chi^2 = 1,9; p = 0,74$								
Содержание детских возрастных кризов (6-8 лет)								
Отсутствие патологии	11	19,64%	8	14,29%	6	10,71%	25	44,64%
Эпизквиваленты	0	0,00%	1	1,79%	0	0,00%	1	1,79%
Бредоподобное фантазирование	0	0,00%	1	1,79%	0	0,00%	1	1,79%
Симптоматическая лабильность	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Аффективные расстройства	4	7,14%	2	3,57%	2	3,57%	8	14,29%
Страх, дисморфобия	3	5,36%	8	14,29%	3	5,36%	14	25,00%
Энурез, энкопрез, тики	1	1,79%	1	1,79%	2	3,57%	4	7,14%
Навязчивые расстройства, СДВГ	0	0,00%	1	1,79%	2	3,57%	3	5,36%
$\chi^2 = 3,9; p = 0,99$								
Всего больных	19	33,93%	22	39,29%	15	26,79%	56	100,00%

К раннему подростковому периоду (12-14 лет) значительно увеличивалась доля аффективных расстройств (30,36%, 17 наблюдений). Аффективные нарушения этого возраста относились преимущественно к депрессивному спектру, и включали в себя как реактивные состояния на фоне дисморфобических расстройств, повышенной мнительности, проявления протестных черт, так и состояния с отчётливой эндогенной природой. Сохранилась и высокая встречаемость фобической симптоматики (37,50%, 21 наблюдение). При этом страхи наглядно-образного характера сменились тревожно-фобическими состояниями, в большей степени стала проявляться дисморфобическая симптоматика (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Особенности протекания детских возрастных кризов (12-14 лет)

Параметры	Траектория становления ремиссии							
	Тимопатическая		Патохарактерологическая		Деструктивная		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Характер детских возрастных кризов (12-14 лет)								
Нормальное развитие	7	12,50%	4	7,14%	3	5,36%	14	25,00%
Сглаженный криз	8	14,29%	16	28,57%	7	12,50%	31	55,36%
Утрированный криз	4	7,14%	2	3,57%	5	8,93%	11	19,64%
$\chi^2 = 3,8; p = 0,43$								
Содержание детских возрастных кризов (12-14 лет)								
Отсутствие патологии	7	12,50%	4	7,14%	3	5,36%	14	25,00%
Эпизквиваленты	0	0,00%	1	1,79%	0	0,00%	1	1,79%
Бредоподобное фангазирование	0	0,00%	1	1,79%	0	0,00%	1	1,79%
Симптоматическая лабильность	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Аффективные расстройства	7	12,50%	5	8,93%	5	8,93%	17	30,36%
Страх, дисморфобия	5	8,93%	10	17,86%	6	10,71%	21	37,50%
Энурез, энкопрез, тики	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Навязчивые расстройства, СДВГ	0	0,00%	1	1,79%	1	1,79%	2	3,57%
$\chi^2 = 2,5; p = 0,99$								
Всего больных	19	33,93%	22	39,29%	15	26,79%	56	100,00%

4.1.4 Характеристика экзогенных факторов детского возраста.

В большинстве наблюдений (64,29%, 36 наблюдений) первый приступ развился аутохтонно. Следует отметить, что у четверти больных психотическое состояние манифестировало после употребления ПАВ (преимущественно – марихуана и амфетамин).

Таблица 4.6 – Экзогенные факторы развития манифестного приступа

Параметры	Траектория становления ремиссии							
	Тимопатическая		Патохарактерологическая		Деструктивная		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Соотношение экзогенного провоцирования и типа манифестного приступа								
Без экзогенной провокации	11	19,64%	16	28,57%	9	16,07%	36	64,29%
Психогении	2	3,57%	1	1,79%	1	1,79%	4	7,14%
Соматогении	0	0,00%	2	3,57%	1	1,79%	3	5,36%
Употребление ПАВ	6	10,71%	3	5,36%	4	7,14%	13	23,21%
$\chi^2 = 1,6; p = 0,95$								
Всего больных	19	33,93%	22	39,29%	15	26,79%	56	100,00%

4.1.5 Преморбидный склад личности

Стоит отметить, что при оценке конституционально-личностной структуры преобладали шизоидные черты (57,1%, 32 больных), наиболее значительная часть которых (23,21%, 13 больных) была представлена чертами сензитивного полюса (таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Преморбидный склад личности

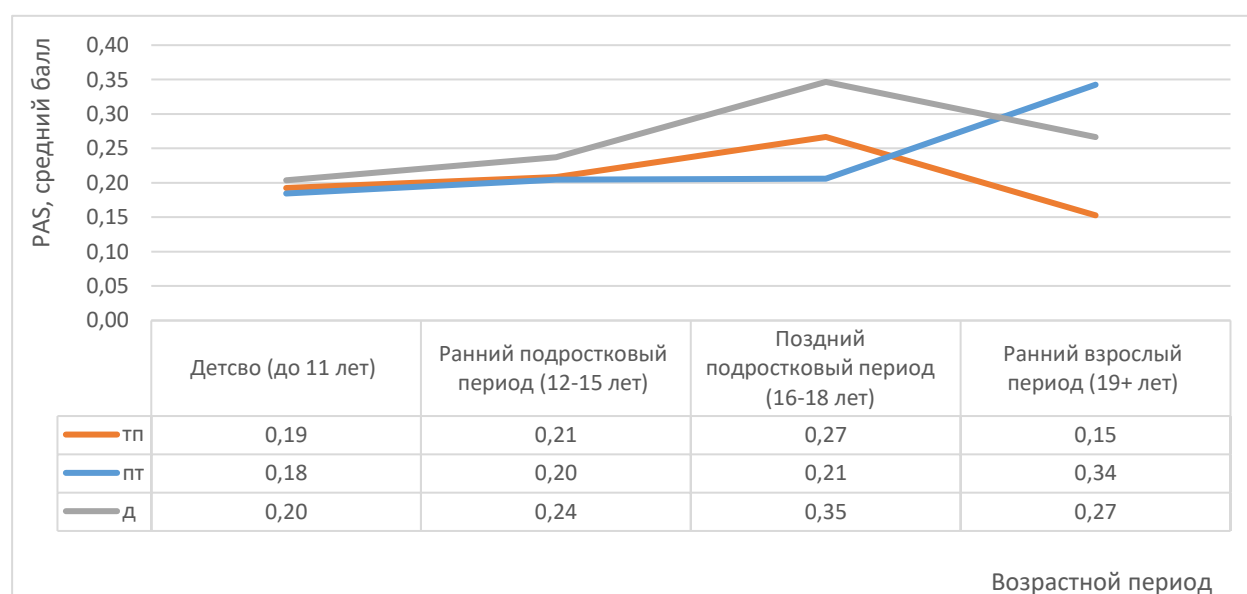
Параметры		Траектория становления ремиссии							
		Тимопатическая		Патохарактерологическая		Деструктивная		Всего	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Характер преморбиды									
Гипертимы		4	7,14%	2	3,57%	3	5,36%	9	16,07%
Шизоиды	Стеничные	2	3,57%	4	7,14%	2	3,57%	8	14,29%
	Сензитивные	7	12,50%	5	8,93%	1	1,79%	13	23,21%
	Истерошизоиды	1	1,79%	3	5,36%	2	3,57%	6	10,71%
	Дефицитарные	1	1,79%	2	3,57%	2	3,57%	5	8,93%
	<i>Всего шизоиды</i>	11	19,64%	14	25,00%	7	12,50%	32	57,14%
Эмоционально-неустойчивые		2	3,57%	3	5,36%	1	1,79%	6	10,71%
Паранойальные		0	0,00%	1	1,79%	3	5,36%	4	7,14%
Психастеники		2	3,57%	2	3,57%	1	1,79%	5	8,93%
$\chi^2 = 5,9; p = 0,99$									
Выраженность аномалии личности									
Норма/акцентуация		10	17,86%	15	26,79%	7	12,50%	32	57,14%
Психопатический склад		5	8,93%	3	5,36%	3	5,36%	11	19,64%
Псевдосихопатический склад		4	7,14%	4	7,14%	5	8,93%	13	23,21%
$\chi^2 = 1,2; p = 0,88$									
Характеристика продромального этапа									
Тимопатический		9	16,07%	8	14,29%	2	3,57%	19	33,93%
Психопатоподобный		3	5,36%	5	8,93%	5	8,93%	13	23,21%
Паранойальный		4	7,14%	7	12,50%	5	8,93%	16	28,57%
Дефицитарный		3	5,36%	2	3,57%	3	5,36%	8	14,29%
$\chi^2 = 2,9; p = 0,8$									
Всего больных		19	33,93%	22	39,29%	15	26,79%	56	100,00%

Продромальный этап у 71% (39 больных) характеризовался тимопатическими расстройствами с преобладанием тревоги, чувства внутренней напряженности, нарастанием удельной доли аттенуированной психотической симптоматики, в последующем развившейся в приступообразующие психические расстройства. Подобные состояния развивались исподволь и длились около 4-6 месяцев. У 29% больных (16 наблюдений) инициальный этап был коротким, около 1,5-2 недель, острые психотические расстройства формировались по типу «внезапного озарения».

4.1.7 Психометрическая оценка доманифестного этапа

При психометрической оценке доманифестного этапа с использованием шкалы PAS были выявлены следующие тенденции: психозам с типопатической и деструктивной траекториями становления ремиссии было характерно преобладание кризов в позднем подростковом возрасте с последующим их сглаживанием к раннему взрослому периоду; при психозах, разрешающихся в рамках патохарактерологической траектории становления ремиссии, кризовый период приходился на ранний взрослый период (Рисунок 4.1). При этом преморбидная дезадаптация наиболее выражена при психозах с деструктивной и патохарактерологической траекториями становления ремиссии ($p < 0,05$).

Рисунок 4.1 – оценка преморбидных особенностей больных с использованием PAS



Непосредственно продромальные расстройства, проанализированные с помощью шкалы SOPS, были наиболее выражены у больных, перенесших психозы с деструктивной траекторией становления ремиссии; легче всего протекал продромальный этап у больных, перенесших психозы с типопатической траекторией становления ремиссии ($p < 0,05$). (Рисунок 4.2).

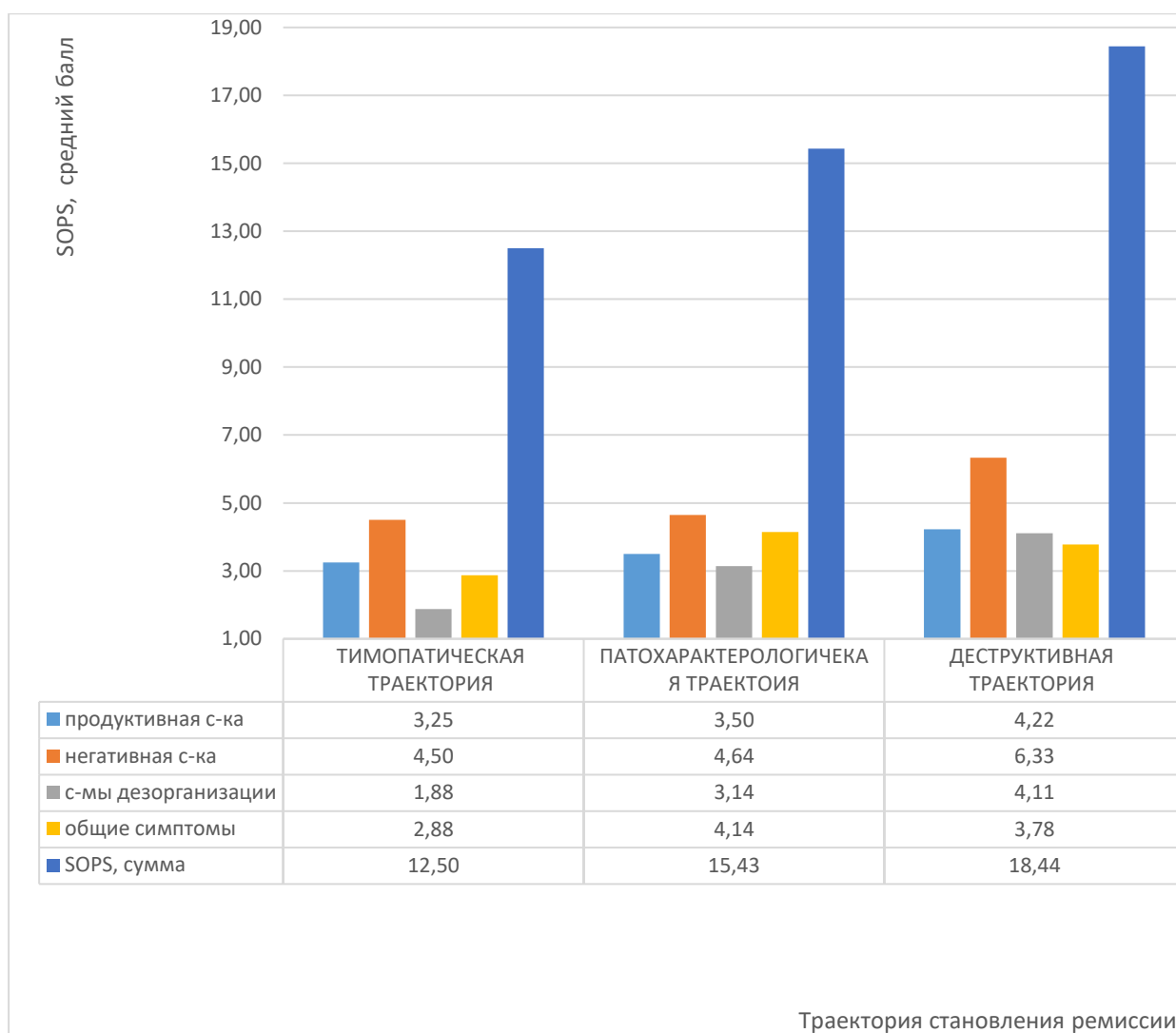


Рисунок 4.2 – оценка продромальной симптоматики с использованием SOPS

5.1.6 Длительность нелеченого психоза

Соотношение длительности нелеченого психотического эпизода (ДНП) и качества исхода подобного состояния отражено в таблице 4.8. Обращает на себя внимание отчётливое преобладание неблагоприятных исходов психоза при длительном (более месяца) отсутствии лечения ($p < 0,05$).

Таблица 4.8 - Соотношение длительности нелеченого психоза с исходом первого психотического приступа

ДНП Исход первого приступа	≤ 30 дней		> 30 дней		Всего больных	
	n	%	n	%	n	%
Благоприятный исход	31	55,36	4	7,14	35	62,50
Неблагоприятный исход	10	17,86	11	19,64	21	37,50
$\chi^2 = 10,39; p = 0,0013$						
Всего больных	41	73,21	15	26,79	56	100,00

4.2 Результаты клинико-биологических методов исследования

4.2.1 Нейропсихологическая характеристика процесса становления ремиссии в после манифестного юношеского эндогенного психоза.

В процессе проведенного совместно с с.н.с. отдела юношеской психиатрии Плужниковым И.В. исследования были изучены нейропсихологические симптомокомплексы, характерные для пациентов, перенесших юношеский эндогенный психоз и находящихся в ремиссии различной психопатологической структуры в целях выявления возможных церебральных механизмов патогенеза данных психопатологических состояний.

Проведено нейропсихологическое обследование 56 пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после перенесенного первого психотического приступа. Контрольная группа состояла из условно здоровых лиц мужского пола ($n = 50$), сопоставимых с клинической группой по возрастным и социально-демографическим характеристикам. Все испытуемые были праворукими.

Нейропсихологическое обследование проводилось с участниками из клинической группы дважды – через два месяца после выписки и через 2 года после первого обследования. Временные отклонения между обследованиями не достигали статистической значимости. Группы сравнивались с использованием U критерия Манна-Уитни.

Обследование проводилось по принципу нейропсихологического синдромного анализа А.Р. Лурия (1973) с использованием качественно-количественной шкалы. Были обследованы такие психические функции, как память (в различных модальностях), внимание, зрительный, оптико-пространственный, тактильный, слуховой гнозис, а также произвольные движения и действия, интеллектуальные процессы. Общее количество использованных нейропсихологических проб составило 43. Для обработки результатов был выделен ряд качественных индексов, рассчитываемых на основании появления типичных ошибок, связанные с нарушением работы одного из нейропсихологических факторов. Так, при выполнении пробы на запоминание 2 групп по 3 слова

оценивалось не только устойчивость следов памяти к воздействию интерферирующих воздействий, но и наличие контаминаций при воспроизведении (нейропсихологический фактор произвольной регуляции). При проведении количественной оценки по каждой из субшкал выставлялись баллы от 0 (отсутствия нарушений) до 3 (наличия выраженных нарушений), которые затем складывались и переводились в Т-баллы. Итоговой оценке подлежало 11 показателей-факторов: энергетический, модально-неспецифический, произвольности, кинетический, кинестетический, пространственный, зрительный, межполушарного взаимодействия, акустический (вербальный и невербальный) и тактильный. Помимо этого, выделялись 3 макроиндекса – свидетельствующих о функционировании 3 блоков мозга [Лурия А.Р., 1973а].

До описания выделенных нейропсихологических синдромов и симптомокомплексов необходимо отметить общую характеристику нейропсихологического функционирования исследованной популяции пациентов.

1. «Мягкость» нейропсихологической симптоматики выступила как характерная черта первой постпсихотической ремиссии. Степень выраженности нейропсихологической симптоматики у обследованных нами амбулаторных больных была невысокой, никогда не доходившей до уровня деменции.

2. Незавершенность нейропсихологической симптоматики отличает картину когнитивных расстройств при эндогенных психических заболеваниях от нейропсихологической картины, характерной для больных с локальными поражениями мозга. Важно отметить, что отсутствие отдельных симптомов (иногда центральных) не препятствовало структурированию нейропсихологического симптомокомплекса [Плужников И.В., 2012] для каждого конкретного пациента, что и позволило выделить описанные ниже варианты. 1.

3. Лакунарность нейропсихологической симптоматики. У части больных (8%) выявлялись достаточно целостные, а иногда и грубые симптомокомплексы, которые не могут быть отнесены ни к осевым, ни к типологическим, о чем речь пойдет ниже. Эти симптомокомплексы, среди которых зрительно-агностический, тактильно-агностический, нейропсихологический синдром кинестетической

апраксии по структуре и степени выраженности не соответствовали когнитивному статусу пациента. Кроме того, данные симптомокомплексы никогда не были связаны с общим когнитивным снижением. По причине малого количества больных с подобной особенностью нейропсихологической симптоматики выводов о ее динамике сделать не представляется возможным.

Нейропсихологическое обследование высших психических функций пациентов после перенесенного юношеского эндогенного приступообразного психоза позволило выделить как специфические, так и неспецифические симптомокомплексы.

Неспецифическая нейропсихологическая симптоматика, в том или ином виде встречавшаяся у всех обследованных больных представлена следующими симптомокомплексами:

1. Неспецифический симптомокомплекс нарушения произвольной регуляции психической деятельности, выражающийся в ошибках планирования, программирования, контроля психической деятельности в целом (в интеллектуальной, речевой, мнестической, гностической и двигательных сферах), а также, в ряде случаев, в нарушении кинетического праксиса (связанный с трудностями переключения с одного двигательного элемента на другой). Наличие данного симптомокомплекса свидетельствует о дисфункции лобных отделов головного мозга. Для всех больных в изученной когорте было характерно наличие дефицитарной патопсихологической симптоматики, в связи с чем, данный симптомокомплекс можно связать с «гипофронтальностью» [Ingvar D.H., Franzen G., 1974; Andreasen N.C. et al., 1992; 1997; Molina et al., 2005], отмечаемый у пациентов, в постпсихотическом периоде (в том числе после первого психотического приступа), в ремиссии связанной с преобладанием дефицитарных расстройств.

2. Неспецифический оптико-пространственный дефицит ассоциированный с дисфункцией теменно-височно-затылочной области правой гемисферы, о чем свидетельствовали оптико-пространственные ошибки (зеркальность, метрические,

структурно-топологические) в рисуночных тестах и пробах на произвольные движения и действия.

3. Модально-неспецифические нарушения памяти и энергетического обеспечения психической деятельности, связанные с дисфункциональным состоянием подкорковых отделов мозга. Модально-неспецифические расстройства памяти (в слуховой, зрительной, тактильной модальностях, при обработки пространственной и двигательной информации) проявлялись у большинства обследуемых с преобладанием слухоречевой модальности. В случае его явной выраженности этот тип нарушений мог быть связан с побочными эффектами приема психофармакологических лекарств.

Описанные выше неспецифические нейропсихологические симптомокомплексы могут быть рассмотрены в рамках единого метасиндрома (по Ю. В. Микадзе), - *синдрома неспецифический нейропсихологический дезадаптации* [Корсакова Н.К., Плужников И.В., 2012]. Данный метасиндром свидетельствует об участии в патологическом процессе мозговых структур «конституционально-уязвимой оси» - фронто-таламо-париетального комплекса, который оказывается скомпрометированным при широком спектре болезненных состояний (в том числе и при эндогенных психических заболеваниях). Вследствие чего, можно предположить, что наличие трех данных симптомокомплексов у пациентов, находящихся в ремиссии после первого приступа, является отражением состояния их дезадаптации, в связи с чем показатели динамики составляющих данного синдрома могут являться маркером изменения статуса адаптации.

Специфические нейропсихологические симптомокомплексы были выделены в результате попарного сравнения результатов выполнения проб нейропсихологического обследования со всеми выделенными в клинко-психопатологическом исследовании вариантами формирования векторов реинтеграции постпсихотической личности (в сопоставлении с группой психически здорового контроля). Было выделено четыре специфических нейропсихологических симптомкомплекса.

Специфические нейропсихологические симптомокомплексы



Рисунок 4.3 – Специфические нейропсихологические симптомокомплексы

1. Нейропсихологический симптомокомплекс нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности обнаруживался у 12,50% изученных больных (7 наблюдений) и соответствовал выделенной в клинко-психопатологическом исследовании деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием резидуальной психотической симптоматики.

В результате статистической обработки данных нейропсихологического обследования, при относительной сохранности других нейропсихологических доменов, на первый план выделялось значимое повышение по макроиндексу «III блок мозга», который включает в себя такие «левополушарные» индексы, как «Произвольная регуляция», «Кинетический фактор».

Основой данного нейропсихологического симптомокомплекса выступили умеренные нарушения, связанные с выполнением операций планирования, программирования и контроля преимущественно в интеллектуальной сферах. Основная закономерность – затруднения при выполнении при построении программы сложной интеллектуальной деятельности, ограниченная способность принимать и использовать подсказки даваемые экспериментатором.

Наиболее ярко нарушения проявлялись при решении арифметических задач. При доступности элементарных задач решение задач требующих выполнения серии пошаговых умственных действий оказывалось затруднено, имели место застревания на неправильно выбранном пути решения, стереотипных перенос мыслительных схем из одной задачи в другую. В данном случае данной группе пациентов не помогало найти правильный ответ и перенос решения во внешний материальный план из умственного. Кроме того, имело место и снижение уровня доступных обобщений, непонимание юмора и переносного смысла. Отмечалось сокращение длины высказывания, иногда редукция глагольных форм в экспрессивной речевой продукции.

Описанные нарушения высших психических функций могут быть отражением дисфункционального состояния префронтальных отделов лобных долей левого полушария.

2. Нейропсихологический симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов выявлялся у 39,28% пациентов (22 наблюдения) и соответствовал выделенным в клинико-психопатологическом исследовании тимопатической траектории и варианту деструктивной траектории с преобладанием неврозоподобной симптоматики.

В результате статистической обработки данных нейропсихологического обследования за исключением неспецифических симптомов выделялись симптомы таких «правополушарных» индексов «Пространственный анализ и синтез», «Невербальный акустический анализ и синтез».

Здесь в нейропсихологической картине на первый план выходила диффузная нейропсихологическая симптоматика, свидетельствующая о дисфункциональном состоянии коры и подкорковых образований правого полушария, преимущественно задних его отделов. Широкий круг выявляемых симптомов может быть охарактеризован в рамках единого механизма – нарушения избирательности психической деятельности. В первую очередь эти явления касались мнестической деятельности.

При воспроизведении серии из двух групп слов, двух групп невербализуемых фигур имели место кофубуляторные включения в стимульный материал. При отсроченном воспроизведении рассказа, при выпадении какого-либо элемента сюжета, происходила замена конфубуляторными (зачастую вычурными) включениями, рассказ приобретал нелепый характер. Имели место оптико-пространственные нарушения с с грубыми фрагментарными, метрическими, топологическими ошибками, нарушения стратегии рисования вследствие чего нередко происходил распад нарисованного больным изображения. Помимо этого, отмечались импульсивные и неадекватные ответы в пробах на опознание наложенных, недорисованных или зашумлённых изображений. Также присутствовали ошибки в пробах на невербальный акустический гнозис в виде недооценки или переоценки простых и сложных ритмических структур, изменение порядка стимулов в мнестических пробах.

На основе перечисленного, можно сделать вывод о дисфункции правой гемисферы как I, так и II структурно-функционального блоков мозга по А.Р. Лурия.

При этом относительно сохранными II блока мозга левого полушария. К примеру, не выявлялось признаков афатических расстройств или первичных нарушений счета, а также энергетическое обеспечение активности психической деятельности пациентов.

3. Сочетание неспецифического нейропсихологического симптомокомплекса с нарушением регуляции образного мышления выделялся у 39,28% пациентов (22 наблюдения) и соответствовал выделенному в клинко-психопатологическом исследовании патохарактерологической траектории реинтеграции психических функций.

Нейропсихологический статистический анализ продемонстрировал у данной популяции пациентов значимо более выраженные нарушения, чем у пациентов других групп и контрольной группы по индексам «Произвольная регуляция деятельности», «Модально-неспецифический фактор» и «Переработка слухоречевой информации» в сочетании с существенными девиациями по индексам «Пространственный анализ и синтез», «Произвольной регуляции».

В первую очередь, отмечались нарушения образного мышления. Так, при интерпретации сюжетных картинок пациенты давали ответ о фабуле импульсивно, руководствуясь отдельными деталями изображенного, стратегия целостного и последовательного изучения стимульного материала утрачивалась, при обращении со стороны экспериментатора внимания пациента на важные детали картины, они самым нелепым образом вписывались в рассказ. Также имели место оптико-пространственные нарушения, сходные с описанными нами выше.

Кроме того, отмечались в основном легкие нарушения модально-неспецифического характера, такие как расстройства памяти по модально-неспецифическому типу – сужение объема запоминания, повышенная тормозимость следов; модально-неспецифических расстройств внимания трудностями сосредоточения больного на предлагаемых заданиях, рассеянности, отвлечениях, доступных самокоррекции и коррекции со стороны экспериментатора. Также имели место нарушения, связанные с трудностями произвольной (речевой) регуляции психической деятельности, сходные с описанными выше, нарушения переработки слухоречевой информации в виде снижения объема слухоречевой памяти, а также повышенное торможение слухоречевых мнестических следов под влиянием гомо- и гетерогенной интерференции.

Таким образом, при данном типе становления ремиссии оказываются скомпрометированны лобные, височные, гипоталамо-гипофизарные отделы левого полушария в сочетании с дисфункциональным состоянием правого полушария мозга.

4. Грубо выраженный неспецифический нейропсихологический симптомокомплекс выделялся у 8,94% пациентов (5 наблюдений) и соответствовал выделенному в клинико-психопатологическом исследовании варианту деструктивной траектории с преобладанием дефицитарной симптоматики.

Нейропсихологический статистический анализ продемонстрировал у данной популяции пациентов значимо более выраженные нарушения, чем у пациентов других групп и контрольной группы по индексам «Произвольная регуляция

деятельности», «Модально-неспецифический фактор», «Переработка слухоречевой информации».

Здесь на первый план выходит ярко выраженная, грубая нейропсихологическая симптоматика, составляющая неспецифический нейропсихологический симптомокомплекс. Он выразился в выраженном истощении психической деятельности, что определяло не только психологическую, но и клиническую картину для данной группы пациентов. Так, во второй половине обследования больные начинали предъявлять жалобы на усталость, появлялись проблемы с концентрацией внимания, затем, ближе к концу обследования эти проблемы накладывали существенный негативный отпечаток на эффективность выполнения всех проб и заданий. Помимо этого, отмечались грубые модально-неспецифические нарушения памяти.

По результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Нейропсихологический подход А.Р. Лурия оказывается эвристичным средством изучения особенностей нейрокогнитивного функционирования больных, находящихся в состоянии ремиссии после манифестного приступа на начальном этапе юношеского эндогенного приступообразного психоза, а также продемонстрировал свою аппликабельность для выявления возможных церебральных механизмов этих психопатологических состояний.
2. В рамках траекторий реинтеграции психических функций, сопряженных с дефицитарными расстройствами после манифестного приступа, нейропсихологическая синдромология характеризуется лакунарностью, «мягкостью» когнитивного дефицита (в ряде случаев и бессимптомностью проявлений), а также незавершенностью нейропсихологической симптоматики.
3. Нейропсихологическое обследование высших психических функций у изученных больных позволяет говорить о наличии двух типов нейропсихологических симптомокомплексов:

3.1) Неспецифических нейропсихологических симптомокомплексов которые включают нарушения произвольной регуляции деятельности, а также переработки

слухоречевой информации, пространственного анализа и синтеза с разной степенью выраженности. Подобные нарушения встречались у всех больных и могут быть связаны с уровнем дезадаптации пациента, либо со степенью выраженности у него дефицитарных проявлений вследствие эндогенного процесса.

3.2) Специфические нейропсихологические симптомокомплексы были представлены следующими типами:

а) Нейропсихологический симптомокомплекс нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности, ассоциированный с дисфункциональным состоянием префронтальных отделов левого полушария, которому соответствовал вариант деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием резидуальной психотической симптоматики.

б) Нейропсихологический симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов, ассоциированный с дисфункциональным состоянием правого полушария и характерный для тимопатической траектории и варианта деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием неврозоподобной симптоматики.

в) Сочетанием неспецифического нейропсихологического симптомокомплекса с нарушением регуляции образного мышления, ассоциированного с совместной дисфункцией правого полушария и лобных, височных, подкорковых отделов левого полушария, характерный для патохарактерологической траектории постпсихотической личностной реинтеграции.

г) Нейропсихологический симптомокомплекс выраженных неспецифических аномалий, ассоциированный с дисфункциональным состоянием лобных, височных, подкорковых отделов левого полушария, характерный для варианта деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием дефицитарной симптоматики.

4.2.2. Динамика иммунологических показателей в процессе становления ремиссии после перенесенного манифестного приступа юношеского эндогенного психоза

Данная часть исследования, проведенная совместно с в.н.с. лаборатории нейроиммунологии Зозулей С.А., заключалась в изучении иммунологических особенностей становления ремиссии после манифестного психотического приступа в юношеском возрасте для определения закономерностей развития этого состояния и возможности использования полученных данных для мониторинга, прогноза течения заболевания и оптимизации терапии.

На первом этапе исследования все пациенты были обследованы на остроте психотической симптоматики в момент манифестации психоза. В крови пациентов выявлено статистически значимое повышение активности маркеров воспаления ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с контролем ($p < 0,001$; $p < 0,001$). По уровню аутоантител к нейроантигенам S100-B и ОБМ достоверных различий с контрольной группой не наблюдалось ($p > 0,05$), однако, дополнительный анализ выявил гетерогенность исследуемой выборки по обоим показателям. У 44% пациентов показатели превышали контрольные значения ($p < 0,05$), а у 56 % оставались в пределах нормы ($p > 0,05$) (таблица 4.9).

Таким образом, активация иммунной системы, наблюдаемая при манифестации психоза в юношеском возрасте, ассоциирована с развитием воспалительных реакций, а в 44% случаев - с наличием аутоиммунного компонента к одному или обоим исследуемым нейроантигенам, что полностью согласуется с полученными ранее данными (Каледа В.Г. с соавт., 2009).

Далее, после перенесенного манифестного психотического приступа все пациенты были обследованы в динамике, на всех трёх этапах становления ремиссии.

На этапе редукции и модификации ведущей психотической симптоматики иммунологическое обследование пациентов не выявило статистически значимого снижения ни по одному из изучаемых показателей. Однако внутри группы наблюдался значительный разброс значений как в сторону их снижения (38% пациентов), так и в

сторону повышения (29% больных). У 33% обследованных какая-либо динамика показателей отсутствовала.

При сопоставлении с контрольной группой было показано, что активность воспалительных маркеров ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ была статистически выше контрольных значений ($p=0,013$ и $p<0,001$), а уровень антител к S100-B и ОБМ оставался в пределах нормы ($p>0,05$) (таблица 4.9).

Таблица 4.9 - Оценка изменений иммунологических показателей у пациентов юношеского возраста в ходе проведенной терапии (Me (Q1-Q3)).

Этапы исследования	Иммунологические показатели			
	Активность ЛЭ, моль/мин · мл	Активность $\alpha 1$ -ПИ, ИЕ/мл	Аутоантитела к S100-B, у.е.о.п.	Аутоантитела к ОБМ, у.е.о.п.
Манифестный приступ	252,7 ** (231,1-274) $p^{\text{контр}} < 0,001$	48,6 ** (40,2-54,5) $p^{\text{контр}} < 0,001$	0,72 (0,64-0,87) $p^{\text{контр}} = 0,229$	0,72 (0,64-0,93) $p^{\text{контр}} = 0,399$
I этап становления ремиссии	238 * (213,6-262,4) $p^{\text{контр}} = 0,013$	39,5 * (36,6-51,7) $p^{\text{контр}} < 0,001$	0,74 (0,65-0,89) $p^{\text{контр}} = 0,123$	0,75 (0,64-0,89) $p^{\text{контр}} = 0,265$
p	0,285	0,103	0,455	0,161
Контроль	201 (191,1-206)	32,6 (29,7-35,6)	0,68 (0,60-0,77)	0,72 (0,65-0,82)

Примечание: Статистическая значимость различий с контрольной группой - * - $p<0,05$, ** - $p<0,001$

При сравнении частот выявления сывороток с аутоиммунным компонентом в период манифестации психоза и на этапе становления ремиссии статистически значимые различия отсутствовали ($p=1,0$) (таблица 4.10).

Таблица 4.10 - Оценка изменений частоты встречаемости сывороток с аутоиммунным компонентом у обследуемых пациентов в ходе терапии

Этапы наблюдения	Частота встречаемости сывороток с аутоиммунным компонентом (n=50)		p
	Абс.	%	
Первый приступ	22	44%	1,0
I этап становления ремиссии	21	42%	

Таким образом, I этап становления ремиссии сопровождается разнонаправленной динамикой изучаемых иммунных маркеров у всех обследованных пациентов. У 62% обследованных наблюдалось дальнейшее повышение иммунологических показателей или отсутствие значимой положительной динамики по сравнению с манифестным приступом, что свидетельствовало о непрекращающемся течении патологического процесса в мозге.

На этапе стабилизации психических функций с преобладанием аффективных расстройств проведенное иммунологическое обследование выявило различную степень активации иммунной системы (таблица 4.11) в выделенных группах пациентов. Наиболее высокий уровень активации иммунной системы отмечался в группе постпсихотических депрессий с позитивной аффективностью: выраженным повышением функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0,001$) умеренное повышение активности ЛЭ ($p < 0,05$) сопровождалось, а также высоким уровнем аутоантител к белку S100-B по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Постпсихотические депрессии с негативной аффективностью сопровождались лишь активацией воспалительных реакций с умеренным повышением активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). Между собой обследованные группы значимо отличались по активности $\alpha 1$ -ПИ ($p = 0,087$ на уровне тенденции) и уровню аутоантител к S100-B ($p < 0,05$).

В выделенных группах выявлены различные клинико-биологические корреляции умеренной силы ($0,3 \leq \rho \leq 0,7$) между изучаемыми иммунологическими показателями и наблюдаемой психопатологической симптоматикой. Так, в группе с

ППД по типу позитивной аффективности выявлена прямая связь между активностью ЛЭ и выраженностью депрессивных расстройств по шкале HDRS ($\rho=0,391$, $p=0,031$). В группе с ППД по типу негативной аффективности наблюдается прямая связь между уровнем антител к S100-B и общим баллом по субшкале негативных расстройств PANSS ($\rho=0,502$, $p=0,048$).

Таким образом, II этап становления ремиссии характеризуется наличием постприступных депрессий с позитивной и негативной аффективностью. Выделенные варианты депрессий характеризуются как качественными, так и количественными различиями в спектрах анализируемых иммунных маркеров. Более высокий уровень активации иммунной системы наблюдается в группе с позитивной аффективностью. Различия в спектрах иммунных маркеров и выявленные клиничко-биологические корреляции, предположительно, могут свидетельствовать о различных особенностях иммунного ответа у пациентов выделенными вариантами постпсихотических депрессий.

На этапе реинтеграции психических функций оценка динамики иммунологических показателей у пациентов с выделенными вариантами постпсихотических депрессий на III, заключительном этапе становления ремиссии, показала, что в группе с ППД по типу позитивной аффективности наблюдалось значимое снижение функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ ($p<0,05$) и уровня аутоантител к S100-B ($p<0,05$) до контрольных значений. Активность ЛЭ также относительно снижалась ($p<0,05$), оставаясь незначительно повышенной по сравнению с контролем ($p<0,05$), что свидетельствовало о снижении активности болезненного процесса и наличии терапевтической ремиссии хорошего качества, и могло рассматриваться в качестве значимого фактора для сохранения, но минимизации получаемой больным психофармакотерапии.

Таблица 4.11 - Иммунологические показатели крови у пациентов с различными вариантами постпсихотических депрессий в динамике становления ремиссии (II-III этап), Me (Q₁-Q₃)

Группы пациентов	Иммунологические показатели				
		ЛЭ нмоль/мин×мл	α1-ПИ, ИЕ/мл	аАТ к S100B, у.е.о.п.	аАТ к ОБМ, у.е.о.п.
ППД с позитивной аффективностью (n=30)	2 этап	231,1* (222,5-260,3) p^{контр}=0,023	45,4** (39,4-55,5) p^{контр}=0,0002	0,88* (0,66-0,95) p^{контр}=0,003	0,73 (0,65-0,87) p^{контр}=0,207
	3 этап	213,8* (189,5-240,8) p^{контр}=0,043	36,0 (30,2-42,4) p^{контр}=0,762	0,70 [0,60-0,91] p^{контр}=0,11	0,81 [0,67-0,85] p^{контр}=0,127
<i>p^{2-3 этап}</i>		0,01	0,016	0,036	0,187
ППД с негативной эффективностью аффективностью (n=20)	2 этап	247,3** (230-273,3) p^{контр}=0,011	42,5* (35-47,8) p^{контр}=0,009	0,72 (0,64-0,92) p^{контр}=0,231	0,79 (0,63-0,93) p^{контр}=0,132
	3 этап	196,5 (190,0-262,2) p^{контр}=0,874	48,0** (44,1-52,7) p^{контр}<0,001	0,83* (0,71-0,98) p^{контр}=0,004	0,90* (0,65-0,95) p^{контр}=0,001
<i>p^{2-3 этап}</i>		0,061	0,041	0,099	0,082
Контроль		201 (191,1- 206)	32,6 (29,7-35,6)	0,68 (0,60-0,77)	0,72 (0,65-0,82)
<i>p^{2 этап}</i> (межгрупповые отличия)		0,314	0,087	0,041	0,647
<i>p^{3 этап}</i> (межгрупповые отличия)		0,937	0,036	0,072	0,093

Примечание: Статистическая значимость различий с контрольной группой - * p<0,05, **- p≤0,001; p<0,0001

У пациентов с более тяжелым вариантом постпсихотических депрессивных расстройств по типу негативной аффективности нарастание функциональной активности α1-ПИ (p<0,05) сочеталось со снижением активности ЛЭ (p=0,061 на уровне тенденции) до контрольных значений (p>0,05). Наблюдаемое увеличение

напряженности иммунитета сопровождалось также нарастанием уровня аутоантител к S100-B и ОБМ ($p=0,099$ для, $p=0,082$ на уровне тенденции).

В этой группе выявлена обратная корреляционная связь высокой тесноты между активностью ЛЭ и уровнем антител к ОБМ ($\rho = -0,762$, $p=0,028$).

Выявленное в данной группе пациентов повышение функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ, не ассоциированное с повышением протеолитической активности ЛЭ, является признаком несбалансированности иммунного ответа. Наблюдаемый дисбаланс, предположительно, может быть связан с истощением функциональной активности нейтрофилов.

Следует иметь в виду, что для развития адекватной воспалительной реакции в ответ на патологический процесс в мозге необходимо взаимодействие различных компонентов иммунной системы, в том числе повышение активности протеолитического фермента ЛЭ и ее ингибитора $\alpha 1$ -ПИ с преобладанием протеолитической направленности. Недостаточная активность ЛЭ при наличии повышения других маркеров воспаления свидетельствует об искажении нормальной реакции иммунной системы в ответ на нарушение гомеостаза и является неблагоприятным фактором в плане дальнейшего развития заболевания. Высокий уровень антител к обоим исследуемым антигенам свидетельствует о более тяжелом патологическом процессе в мозге, ассоциированном с деструктивными изменениями.

Полученные результаты позволяют рассматривать изучаемые иммунные маркеры в качестве одного из предикторов формирования неблагоприятных вариантов выхода из постпсихотических депрессий и высокого риска развития повторного психотического приступа. Выявленные иммунологические особенности косвенно указывают на необходимость сохранения этим пациентам активной комплексной терапии.

Для более детального изучения выявленных закономерностей была проведена иммунологическая дифференциация обследованных пациентов в процессе становления ремиссии в зависимости от уровня активации иммунной системы.

Условно было выделено четыре уровня активации иммунной системы:

1-й уровень – «нормальный» (активность/уровень определяемых иммунных показателей в диапазоне значений контрольной группы);

2-й уровень умеренное повышение активности воспалительных маркеров (значения, соответствующие 75 - 95 перцентилю в контрольной группе);

3-й уровень - выраженное повышение активности воспалительных маркеров (выше 95 перцентиля контрольной группы),

4-й уровень - повышение активности как воспалительных, так и/или аутоиммунных маркеров (выше 75 перцентиля в контроле).

В результате проведенного анализа выделено два варианта динамики иммунных показателей. 1^й вариант – с *положительной динамикой* - характеризовался активацией иммунной системы на начальном этапе становления ремиссии и относительной нормализацией показателей к этапу реинтеграции психических функций (4 - 2 усл.ед.) ($p=0,016$). Напротив, 2^й вариант – с *отсутствием положительной динамики* - отличался стойкой активацией иммунной системы на всех изученных этапах становления ремиссии (3 - 3,5 усл.ед.) ($p=0,303$) (рис. 4.4)

Выделенные варианты были сопряжены с различными клиническими исходами первого психотического приступа. В большинстве случаев (64%) наличие у пациентов положительной динамики иммунных показателей ассоциировалось с благоприятным клиническим исходом; напротив, отсутствие значимых иммунологических изменений было характерно для большинства обследованных пациентов (71%) с неблагоприятным клиническим исходом ($\chi=4,53$; $p=0,04$).

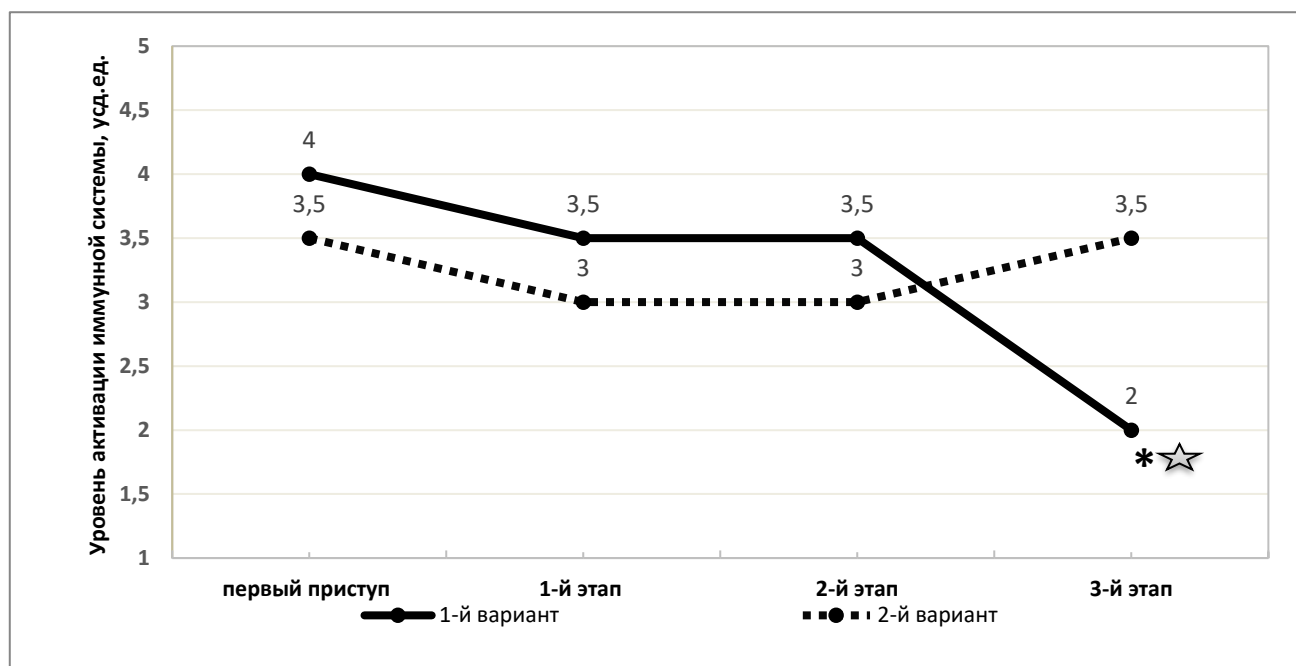


Рисунок 4.4 - Динамика уровня активации иммунной системы у обследованных пациентов в процессе становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа

Примечание: * $p=0,016$ - статистическая значимость изменений в ходе становления ремиссии у пациентов с положительной динамикой иммунных показателей; ☆ - $p=0,031$ – статистическая значимость между группами с различной динамикой на III этапе становления ремиссии

Таким образом, выявленные особенности спектра иммунных маркеров у пациентов юношеского возраста в ходе становления ремиссии после перенесенного манифестного приступа отражают различные закономерности постприступного развития ремиссии. Динамика уровня активации иммунной системы в ходе становления ремиссии сопряжена с вероятностью благоприятного/неблагоприятного клинического исхода. Полученные результаты и выявленные закономерности позволяют рассматривать состояние иммунной системы в качестве интегрального показателя для мониторинга, прогноза, а также оптимизации терапевтических мероприятий на всех этапах становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа.

4.2.3. Нейрофизиологическая характеристика процесса становления ремиссии в рамках манифестного юношеского эндогенного психоза.

Нейрофизиологическое ЭЭГ-исследование было проведено совместно с руководителем лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа д.б.н. Лебедевой И.С. в группе из 18 больных с первым психотическим приступом (средний возраст 21.9 ± 3.3 , суммарная оценка по шкале PANSS – 70.8 ± 26.6 балла, средняя дневная доза нейролептиков в хлорпромазиновом эквиваленте 701.0 ± 370.0), затем повторно на этапе становления ремиссии через, в среднем, 8.0 ± 4.6 месяца (величина данного временного интервала учитывалась в статистическом анализе). На момент повторного обследования суммарная оценка по шкале PANSS составляла 55.8 ± 11.5 балла, средняя дневная доза нейролептиков в хлорпромазиновом эквиваленте – 560.3 ± 287.1 .

Межгрупповые различия

Были выявлены статистически значимые отличия группы пациентов (во время первого обследования) от группы контроля в виде больших величин СМ тета-диапазона и больших величин СМ дельта-ритма (уровень значимости ($p < 0.05$)) был достигнут только в левой центральной области (рисунок 4.5), а также статистически значимо большей когерентности в тета-, альфа и бета диапазонах (акцент по затылочным областям) и меньшей когерентности в дельта- и альфа-диапазоне (правая височная область) (рисунок 4.6).

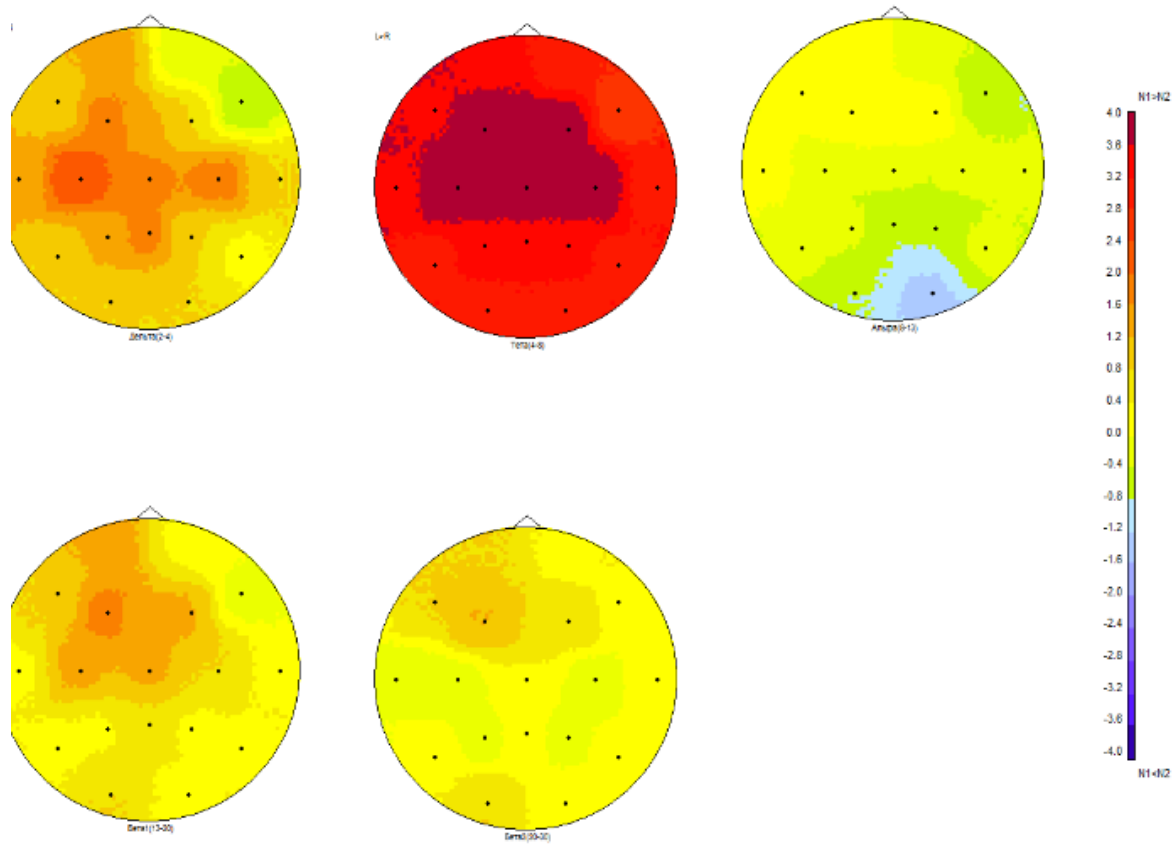


Рисунок 4.5 - Результаты межгруппового сравнения по спектральной мощности: больные во время первого обследования\контроль (картирование величин t-критерия Стьюдента)

Сравнение 2 независимых групп ЭЭГ-файлов (Критерий Стьюдента без проверки на равенство дисперсий)
 t Стьюдента со знаком (N1-N2)
 Коэффициент когерентности (Coh)

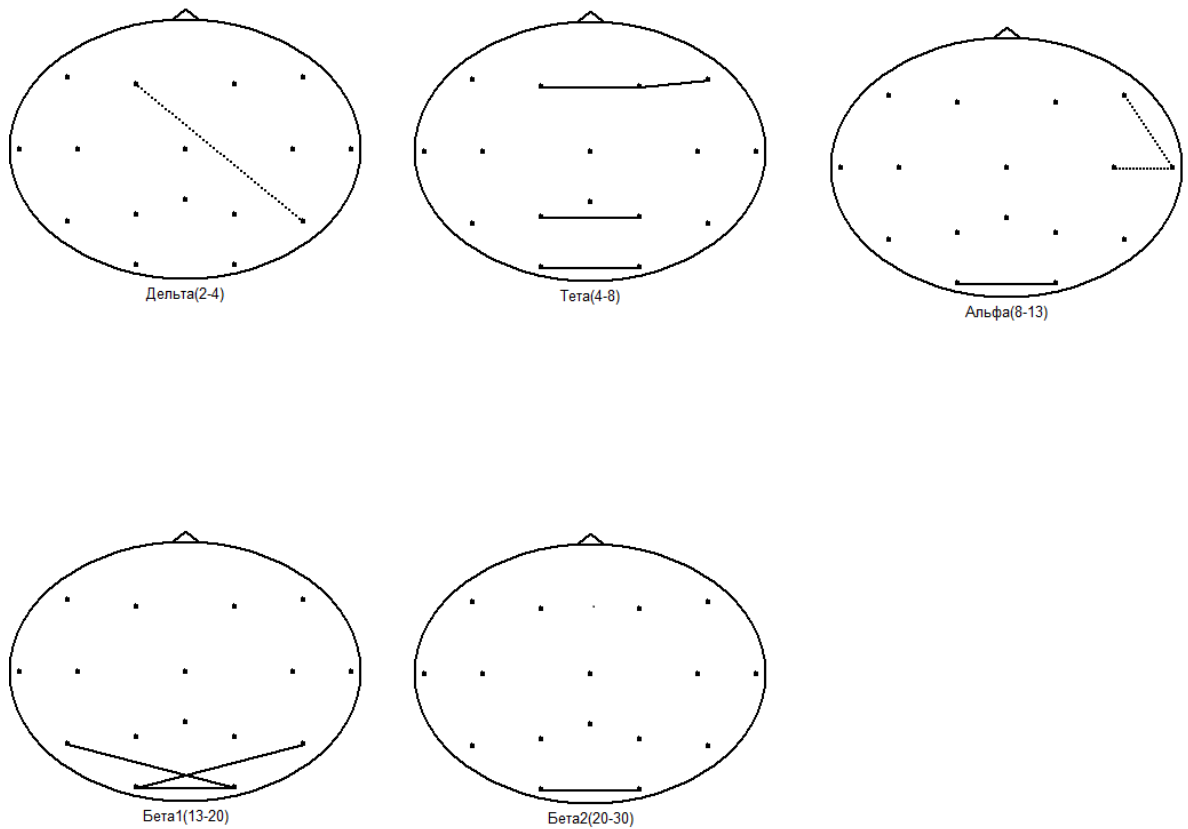


Рисунок 4.6 - Результаты межгруппового сравнения по когерентности: больные во время первичного обследования\контроль (показаны только статистически значимые ($p < 0.01$) изменения, пунктиром выделены отрицательные величины).

При сравнении группы пациентов во время второго обследования с теми же данными у психически здоровых испытуемых группы контроля (рисунок 4.7) были получены данные о большей СМ тета-ритма, хотя анализ по коэффициенту когерентности указывал на значительно меньшее число межгрупповых различий (рис. 4.8).

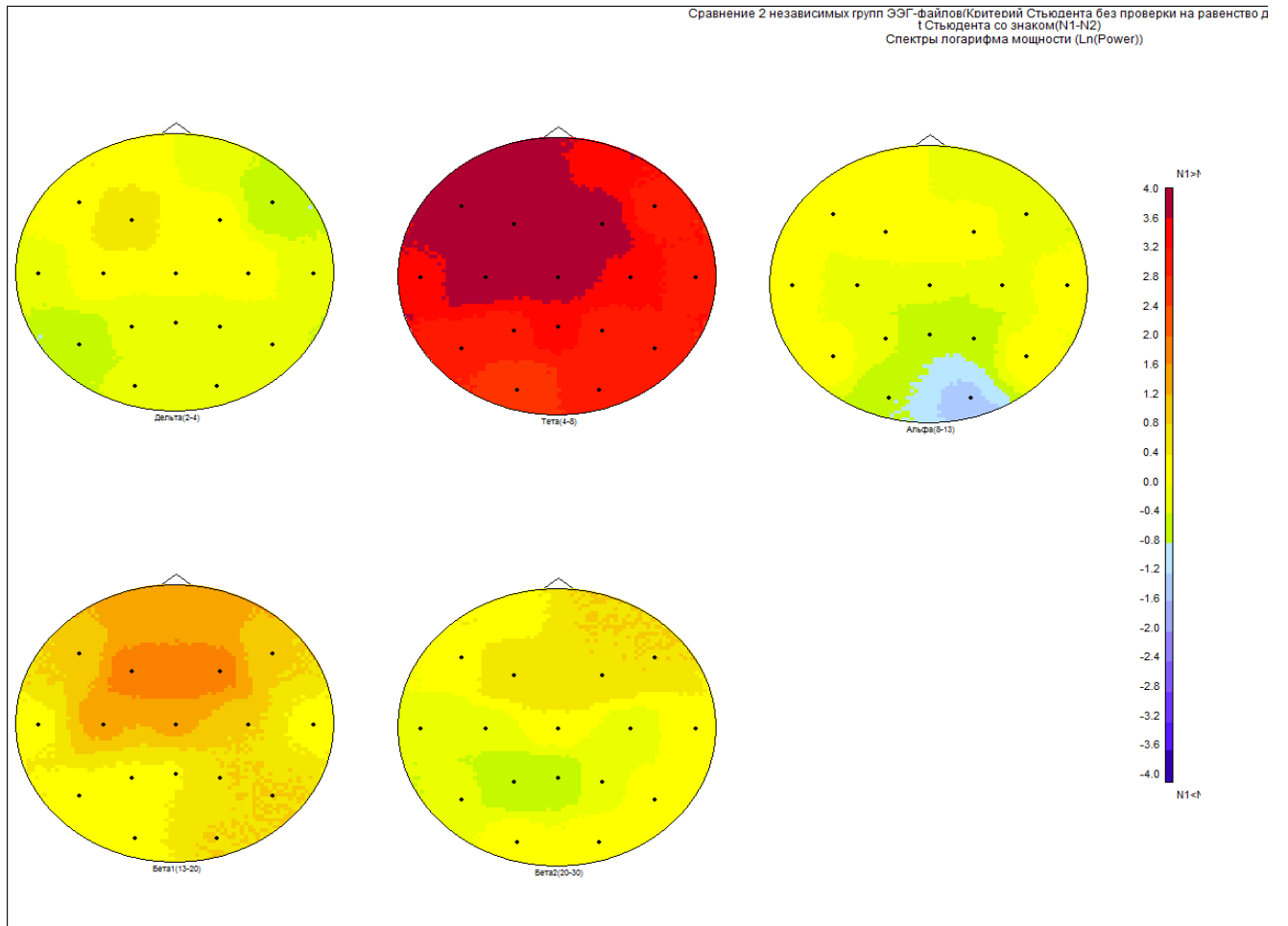


Рисунок 4.7 - Результаты межгруппового сравнения по величинам спектральной мощности: больные во время повторного обследования\контроль (картирование величин t-критерия Стьюдента)

Сравнение 2 независимых групп (ЭЭГ-файлов) (Критерии Стьюдента без проверки на равенство дисперсии)
 t Стьюдента со знаком (N1-N2)
 Коэффициент когерентности (Coh)

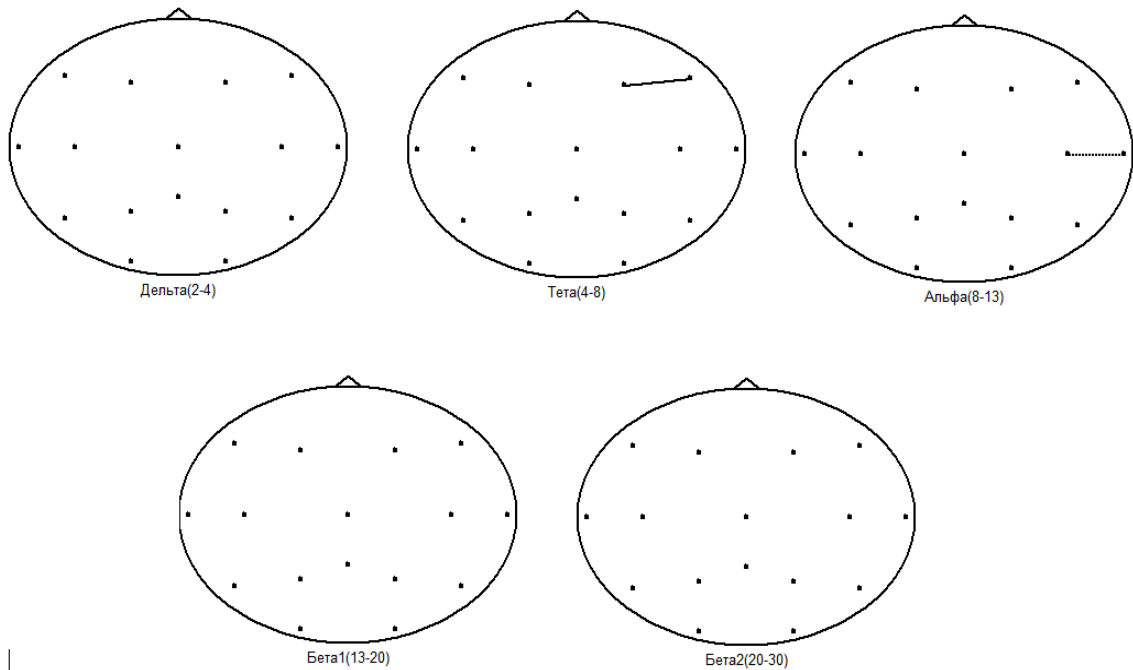


Рисунок 4.8 - Результаты межгруппового сравнения по когерентности: больные во время повторного обследования\контроль (показаны только статистически значимые ($p < 0.01$) изменения).

На этапе становления ремиссии, при сравнении данных во время второго обследования относительно первого было выявлено статистически значимое снижение спектральной мощности дельта-диапазона (рисунок 4.9).

Результаты внутригр. сравнения по когерентности: больные во время повторного обследования\первичного выявили статистически значимые ($p < 0.01$) изменения только в виде снижения этого показателя в бета2 диапазоне в средне-задне- височных отведениях левого полушария.

Ни в одном из проведенных анализов не было выявлено различий по показателю асимметрии спектральной мощности в тестируемых диапазонах.

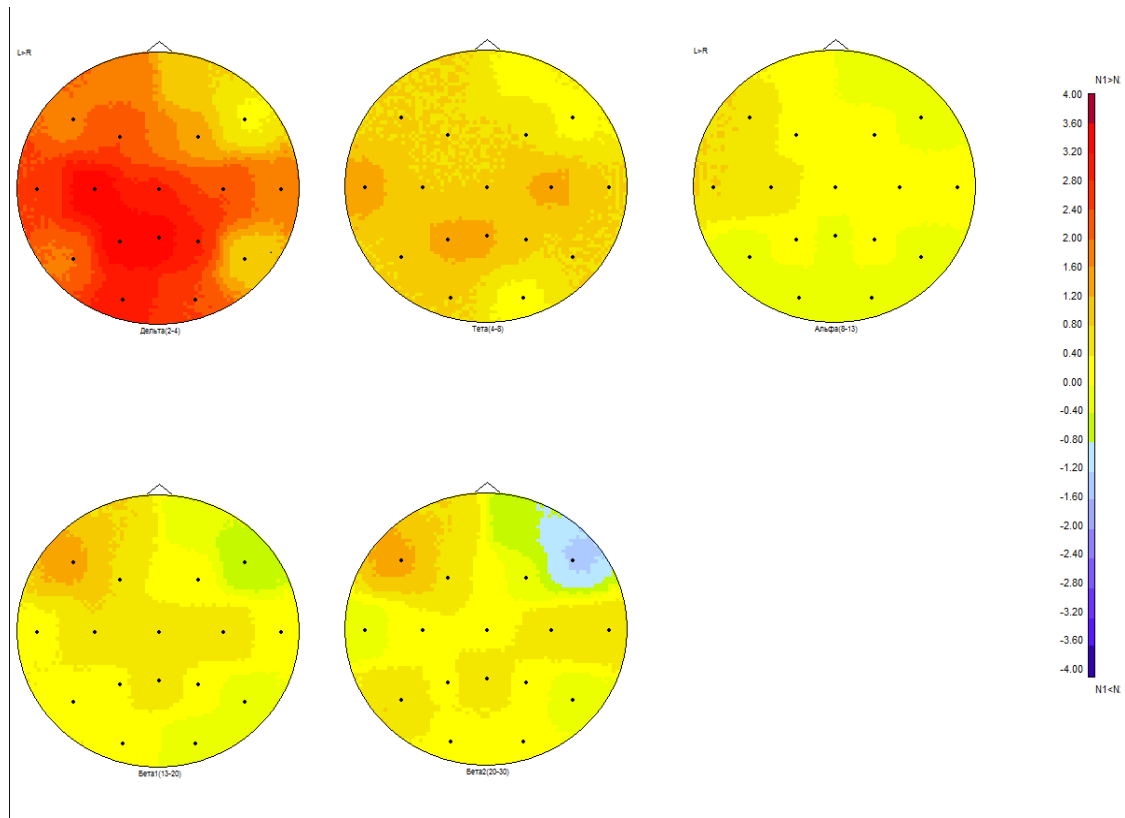


Рисунок 4.9 - Результаты внутригруппового сравнения 1(N1) и 2 (N2) «точки». Картирование величины t-критерия Стьюдента для попарно связанных выборок.

Статистически значимых корреляций спектральной мощности дельта-ритма с клиническими показателями не выявлено. Обнаружены прямые корреляции между спектральной мощностью тета в F7 и T3 и суммарной оценкой по шкале PANSS ($r=0.51$, $p=0.03$; $r=0.48$, $p=0.044$ соответственно).

СМ дельта и тета не коррелировали с величиной хлорпромазинового эквивалента. Статистически значимых корреляций когерентности дельта-ритма с суммарной оценкой PANSS не выявлено.

Повторное обследование

Обнаружены корреляции между уровнем позитивных расстройств и СМ дельта-ритма в правой лобной области ($r=0.6$, $p=0.006$), правой центральной области (0.5 , 0.03) и правой височной области (0.49 , 0.04), а также между суммарной оценкой по шкале PANSS и СМ дельта-ритма в правой лобной области ($r=0.54$, $p=0.02$).

Статистически значимых корреляций СМ тета и клиническими характеристиками не выявлено. Статистически значимых корреляций СМ дельта и тета с величиной хлорпромазинового эквивалента не выявлено.

Динамика (анализ только для показателей со значимыми изменениями)

Анализ корреляций в динамике выявил статистически значимые отрицательные корреляции между изменением СМ дельта-ритма в правой лобной области и уровня позитивной симптоматики ($t=0.5$, $p=0.043$) и суммарной оценки по шкале ($t=0.49$, $p=0.047$). Статистически значимых корреляций между динамикой СМ тета-ритма и клиническими характеристиками не выявлено.

Таким образом, рассматривая нейрофизиологические изменения при первом психотическом приступе, выявленные в настоящем исследовании, следует в первую очередь остановиться на большей спектральной мощности тета-и дельта-активности.

Подобный феномен ранее регистрировался подавляющим числом авторов [Morstyn et al., 1983; Morihisa et al., 1985; Karson et al., 1987; Galderisi et al., 1991], и как, правило, связывался со снижением функционального состояния головного мозга [Wichniak et al., 2015]. Изменения тета-ритма также могут отражать аномалии в процессах взаимодействия между гиппокампом и префронтальной корой [Colgin, 2011; Benchenane et al., 2011]. Возможно, последнее и лежит в основе отмеченной в настоящей работе устойчивости аномалий тета-ритма (выявлялись и в более остром состоянии, и в ремиссии). Данный факт привлекает внимание к изменению в тета-диапазоне как возможному эндофенотипу заболевания (что требует дальнейшего анализа).

Изменения в динамике и корреляции с клиническими данными (в том числе и в динамике) были обнаружены только для дельта-ритма. При этом если в более остром состоянии подобные корреляции не выявлялись (даже на уровне тенденции), то в состоянии выраженной ремиссии отмечались положительные взаимосвязи между СМ дельта в правой лобной области и уровнем позитивных расстройств. Возможно, подобная неоднозначность и привела к неожиданной обратной корреляции между динамикой величины СМ дельта и изменением

упомянутого выше клинического показателя (в пользу данного предположения говорит крайне низкий - практически пограничный уровень значимости).

С другой стороны, проведенное ранее нами динамическое (пациент после поступления – перед выпиской) исследование указывало на связь между нарастанием спектральной плотности в дельта-диапазоне у больных с лучшими показателями клинической динамики. Одним из объяснений на тот момент была функциональная гетерогенность активности в границах дельта-ритма [Лебедева И.С. с соавт., 2003]. Данный феномен может иметь место и в настоящей работе и лежать в основе разнонаправленности корреляций и их содержания - корреляции с позитивной симптоматикой (в литературе имеются данные о корреляциях между дельта-волнами и негативными расстройствами [Gschwandtner K. et al., 2009], преимущественно в лобных отделах [Chen Y.H. et al., 2016]). Следует добавить то, что в нашей работе использовали только высокочастотный субкомпонент дельта-ритма (2-4 Гц) и не было выявлено его корреляций с проводимым лечением нейрорептиками. В этой связи необходимо упомянуть данные других авторов о том, что мощность именно в этом диапазоне (2-4 Гц) ассоциируется с обработкой информации о новых стимулах, как внутренних, так и внешних [Prada L. et al., 2014].

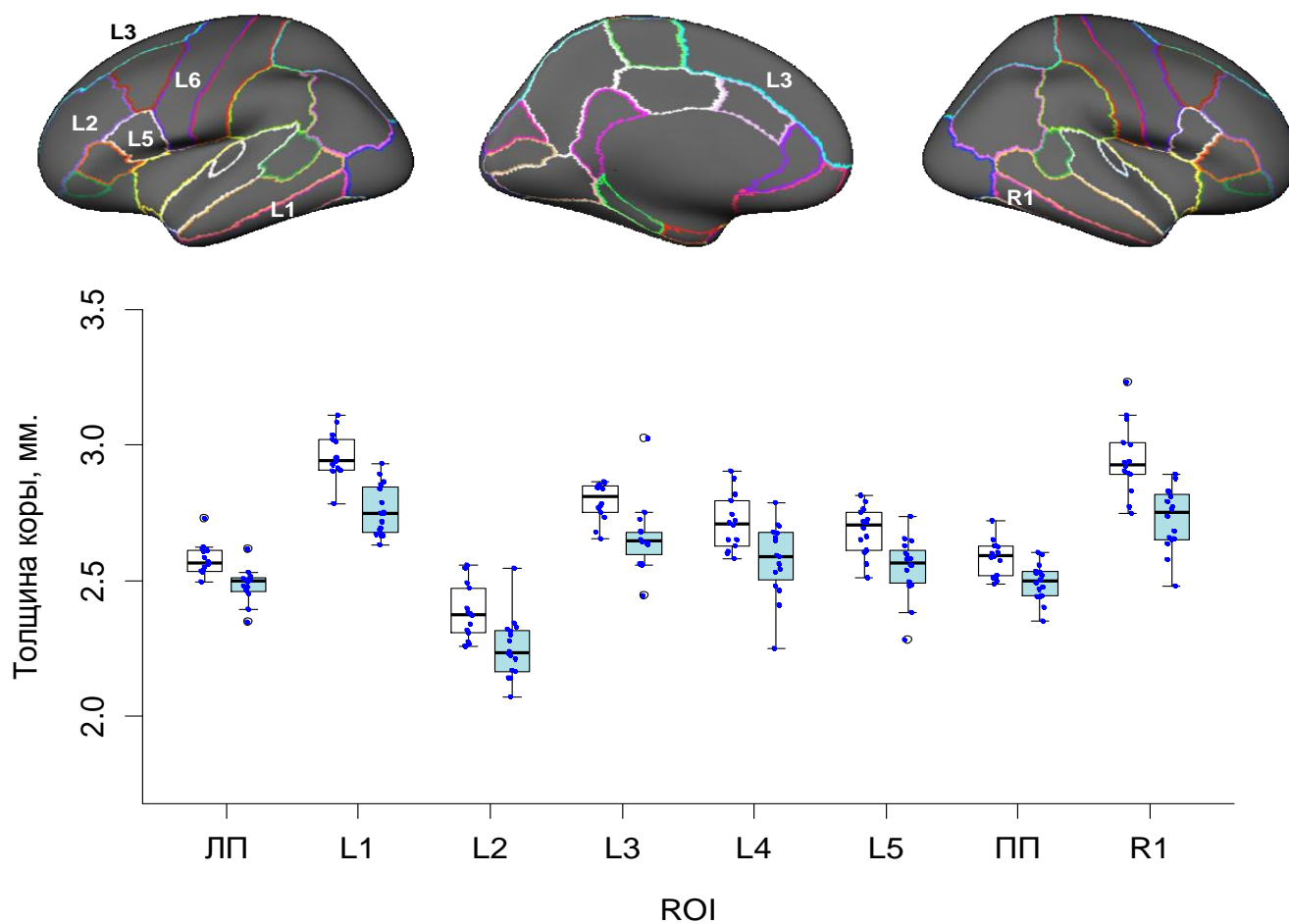
Изменения когерентности регистрировались, в первую очередь, во время начального обследования. Их направленность (повышение) хорошо согласуется с данными литературы [Мельников Т.С. с соавт., 2009] при этом аномалии редуцировались ко второму обследованию.

4.2.4. Нейровизуализационная характеристика процесса становления ремиссии в рамках манифестного юношеского эндогенного психоза.

Общая выборка испытуемых, прошедших МРТ исследование, проведенное совместно с н.с. лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа Томышевым А.С. и руководителем лаборатории д.б.н. Лебедевой И.С., составила 30 человек, включая 16 больных с первым психотическим приступом (средний возраст 20.6 ± 3.3 лет) и 14 психически здоровых мужчин (средний возраст 23.3 ± 1.9 лет). Когорта больных прошла катамнестическое нейровизуализационное

обследование через интервал в $16,2 \pm 2,4$ месяца. Данный интервал использовался как ковариата в корреляционном анализе для того, чтобы исключить его влияние на потенциальные результаты. Клиническое обследование включало оценку по шкале позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale, далее PANSS). Выраженность позитивных (PANSSPOS) и негативных (PANSSNEG) синдромов у больных составила $22,8 \pm 5,8$ и $22,2 \pm 5,1$ баллов соответственно; суммарная оценка (PANSSTOT) по шкале PANSS $93,3 \pm 15,9$ баллов.

В группе пациентов по сравнению с группой здоровых испытуемых было выявлено снижение толщины серого вещества коры в ряде областей префронтальной и височной коры (рисунок 4.10, таблица 4.12). Номинальные межгрупповые различия по показателям объемов подкорковых образований были зафиксированы для скорлупы и бледного шара в обоих полушариях, однако данные различия не прошли коррекцию на множественность сравнений (таблица 4.12). Все



указанные в таблице 4.12 показатели использовались далее в корреляционном анализе.

Рисунок 4.10. Верхняя часть. Области снижения толщины серого вещества коры (см. табл. 1). Области нанесены на инфлированный стандартный кортикальный шаблон FreeSurfer согласно атласу [Desikan R.S. et al., 2006], показаны латеральная и медиальная сторона левого и латеральная сторона правого полушария. Нижняя часть. На оси X показаны области снижения толщины коры, на оси Y – толщина серого вещества коры в мм. Белые боксплоты соответствуют группе контроля, голубые – группе больных. Горизонтальными линиями на боксплотах отмечены медианы по группам. Верхняя и нижняя границы боксплота обозначают меньший и больший квартиль, соответственно. «Усами» обозначены минимальное и максимальное значения (не являющиеся выбросами) по группе.

Таблица 4.12 - Значения морфометрических показателей (средние значения ± стандартные отклонения)

	Группа пациентов (M ± std)	Контроль (M ± std)	Статистика	
			F	p
Толщина коры (мм.)				
ЛП: левое полушарие в среднем	2.48 ± 0.06	2.58 ± 0.06	36.5	<0.001
L1: нижняя височная извилина	2.76 ± 0.09	2.96 ± 0.08	30.0	<0.001
L2: передняя часть средней лобной извилины	2.25 ± 0.11	2.38 ± 0.10	24.2	<0.001
L3: верхняя лобная извилина	2.66 ± 0.12	2.79 ± 0.07	23.1	<0.001
L4: оперкулярная часть нижней лобной извилины	2.58 ± 0.13	2.71 ± 0.10	21.4	<0.001
L5: прецентральная извилина	2.55 ± 0.11	2.68 ± 0.09	18.9	<0.001
ПП: правое полушарие в среднем	2.49 ± 0.07	2.59 ± 0.07	25.5	<0.001
R1: нижняя височная извилина	2.73 ± 0.11	2.95 ± 0.13	21.5	<0.001
Объемы подкорковых образований (мм. куб.)				
Левая скорлупа	5570 ± 626	5107 ± 391	4.3	0.047*
Левый бледный шар	2255 ± 206	2061 ± 166	6.8	0.015*
Правая скорлупа	5661 ± 570	5114 ± 416	6.3	0.019*
Правый бледный шар	2288 ± 207	2014 ± 221	10.0	0.004*

В таблице представлены значения толщины серого вещества коры в областях, прошедших коррекцию на множественные сравнения; *кроме того, представлены значения объемов подкорковых образований, межгрупповые различия по которым достигали статистической значимости на уровне 0,05, но не прошедшие коррекцию на множественность сравнений.

В группе пациентов, прошедших катamnестическое исследование, было обнаружено статистически значимое увеличение толщины серого вещества в передней части средней лобной извилины ($t=-4,9$, $p=0,003$) (рисунок 4.11). При этом данное увеличение не коррелировало с возрастом, катamnестическим интервалом и величиной хлорпромазинового эквивалента.

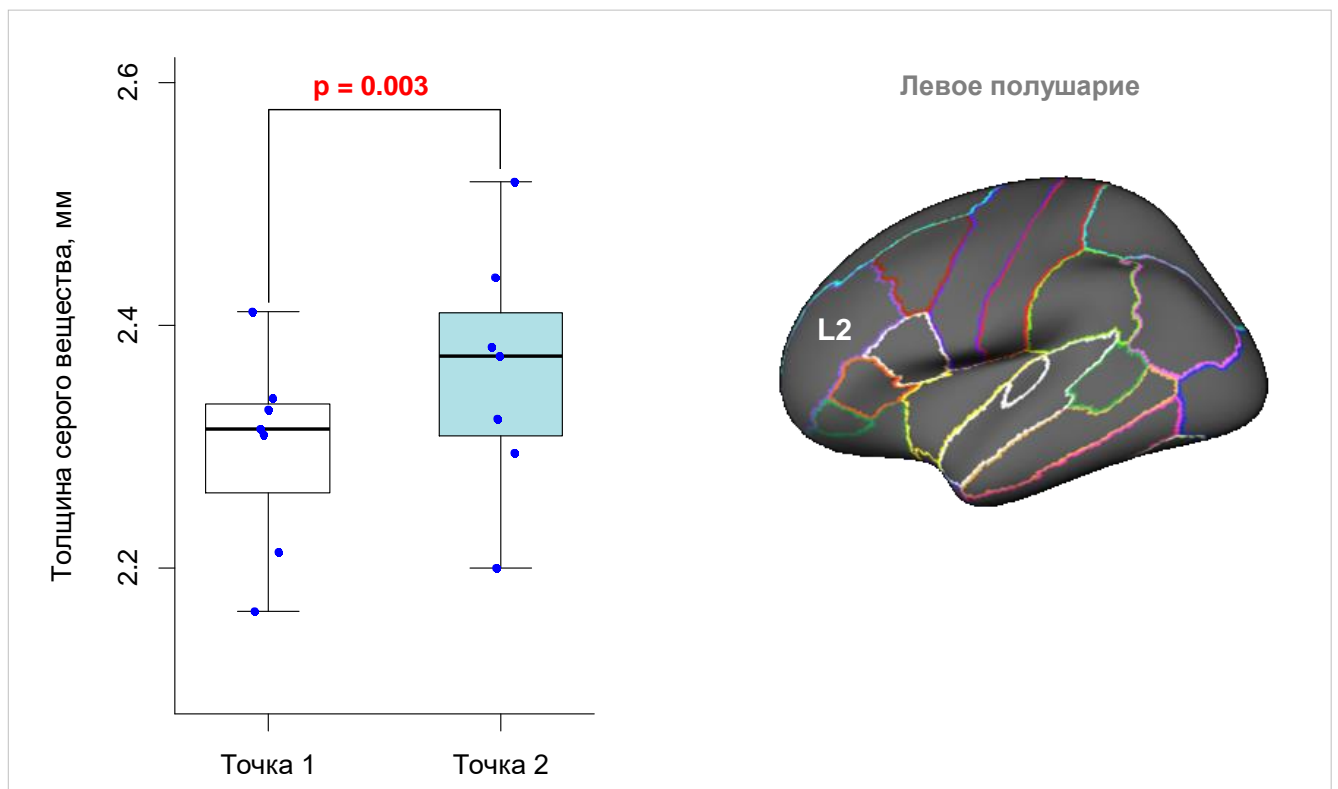


Рисунок 4.11. Справа: L2 – кластер лонгитюдного увеличения толщины серого вещества коры в передней части средней лобной извилины в группе пациентов, прошедших катamnестическое исследование. Кластер нанесен на инфлированный стандартный кортикальный шаблон FreeSurfer согласно атласу [Desikan R.S. et al., 2006]. Слева: белый боксплот соответствует распределению толщин коры в кластере в первой точке исследования, голубой – распределению в момент катamnестического исследования

В группе пациентов была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция ($r=-0,71$, $p=0,003$, рисунок 4.12) между толщиной коры в оперкулярной части нижней лобной извилины (области, в которой было обнаружено снижение толщины серого вещества по сравнению с группой контроля, рис. 1, кластер L5) и показателем PANSSPOS в первой точке исследования.

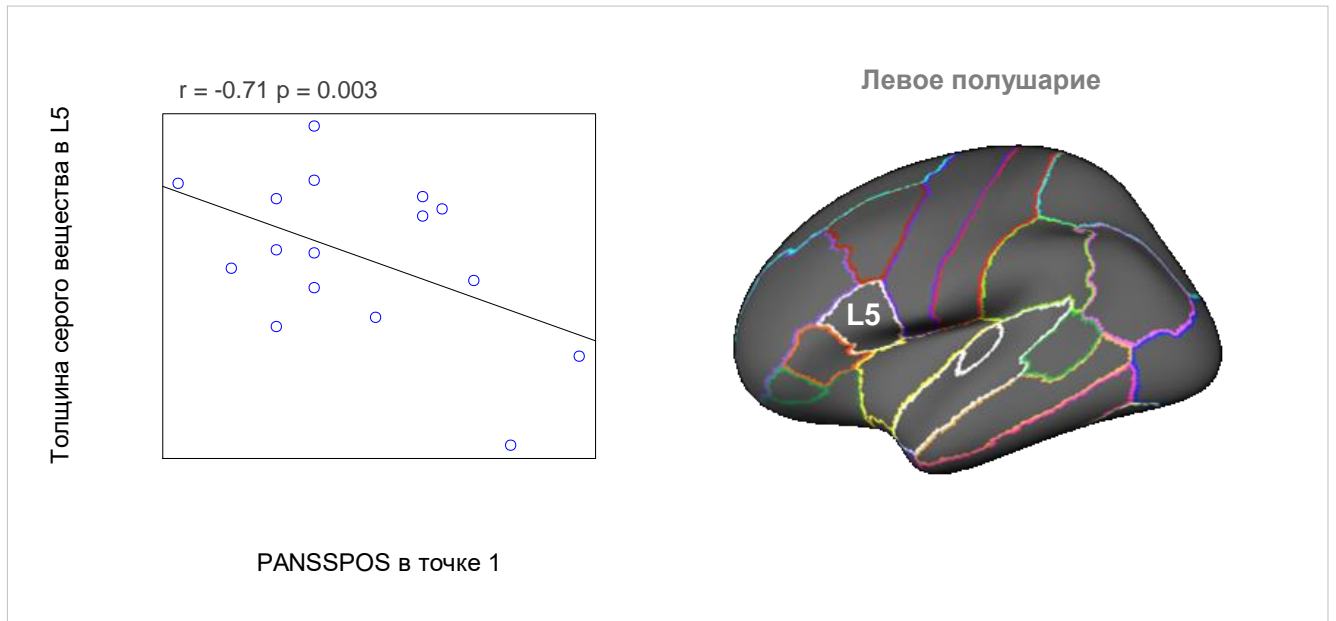


Рисунок 4.12. Слева: диаграмма рассеяния между трансформированными показателями толщины серого вещества в кластере L5 и баллами по PANSSPOS в первой точке исследования. Справа: L5 – оперкулярная часть нижней лобной извилины, нанесена на инфлированный стандартный кортикальный шаблон FreeSurfer согласно атласу [Desikan R.S. et al., 2006].

Статистически значимых корреляций между морфометрическими показателями в первой точке исследования и динамикой PANSSTOT, PANSSPOS и PANSSNEG, прошедших коррекцию на множественные сравнения, обнаружено не было.

Кроме того, была обнаружена положительная корреляция между темпом изменения объема левой скорлупы и темпом изменения показателя PANSSTOT ($r=0,94$, $p=0,002$, рисунок 4.13).

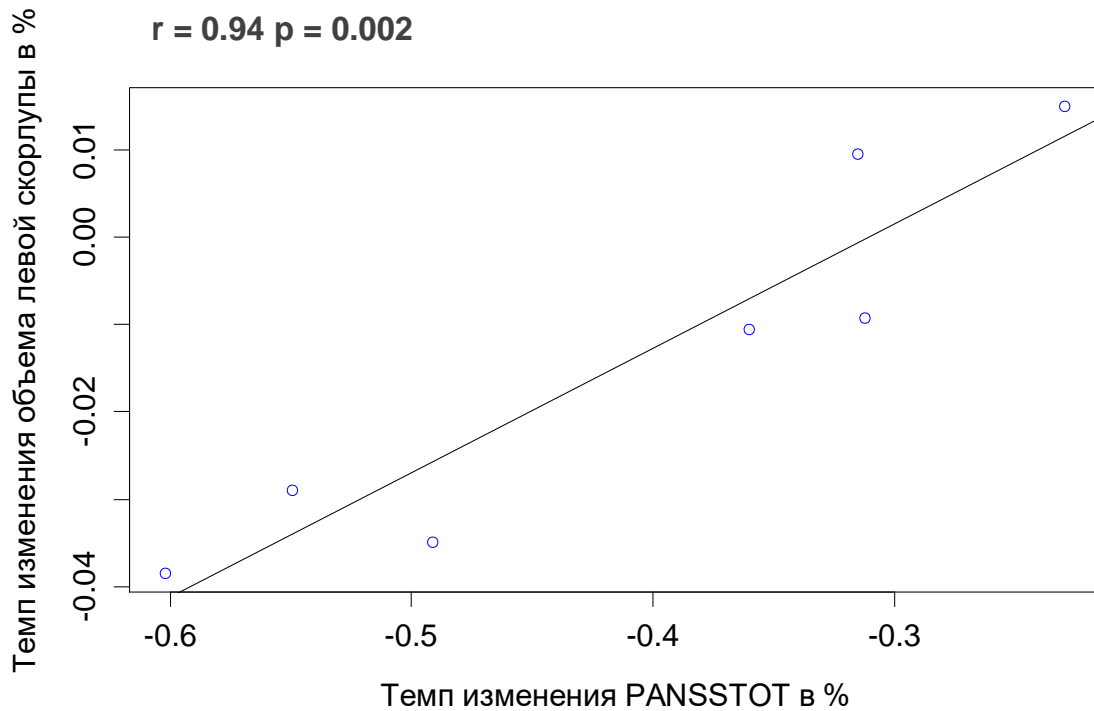


Рисунок 4.13 - Диаграмма рассеяния между темпами изменения объема левой скорлупы и темпами изменения показателей по шкале PANSSPOS между первой и второй точками исследования

Обнаруженное нами снижение толщины серого вещества коры у пациентов с психотическими расстройствами согласуется с результатами ряда исследований, включая исследования авторов ФГБНУ НЦПЗ. При этом, в настоящей работе у больных отмечена редукция серого вещества именно в префронтальных и височных областях, что также в большой степени согласуется с опубликованными данными [Алфимова М.В. и др., 2016; Лебедева И.С. и соавт., 2017; Ehrlich S. et al., 2012; Ehrlich S. et al., 2014; Glahn D.C. et al., 2008; Kaleda V.G. et al., 2019; van Erp T.G. et al., 2018], в том числе у пациентов с первым эпизодом болезни [Lui S. et al., 2009]. Большая часть изменений толщины серого вещества в настоящей работе была показана для префронтальных областей, играющих ключевую роль в обеспечении высших психических функций и вовлеченных в патогенез расстройств шизофренического спектра (Kaleda et al., 2019). Известно, что когнитивные нарушения являются одной из основных черт данных заболеваний, что позволяет рассматривать префронтальную кору как основной структурный

субстрат соответствующих патологических процессов [Goghari V.M. et al., 2014; Sakurai T. et al., 2015; Weinberger D.R., 2002], формирующих известный феномен «гипофронтальности». Следует отметить, что многочисленные морфометрические МР-исследования указывают на снижение толщины коры или объема серого вещества в префронтальных областях и у здоровых родственников больных шизофренией, а также у испытуемых с высоким клиническим риском развития психоза [Brent et al., 2013; Thermenos et al., 2013; Tomyshev A.S. et al., 2019; Witthaus H. et al., 2008].

Также нами было обнаружено статистически значимое лонгитюдное увеличение толщины серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре в группе пациентов, прошедших катamnестическое обследование, что предварительно можно рассматривать как маркер улучшения состояния и прогресса лечения. Однако нами не было обнаружено значимых корреляций между динамикой увеличения толщины серого вещества в указанной области и снижением тяжести симптоматики, оцененной по шкале PANSS. Одним из возможных объяснений является то, что динамика психопатологических проявлений, оцениваемых с помощью PANSS, может быть ассоциирована с целым комплексом связанных структурных и функциональных изменений, нежели со структурными изменениями серого вещества в изолированных областях коры больших полушарий.

В тоже время, в группе пациентов была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция между толщиной серого вещества в другой части префронтальной коры – оперкулярной части нижней лобной извилины и показателем PANSSPOS в первой точке исследования. В данной области нами также было обнаружено достоверное снижение толщины серого вещества у пациентов по сравнению с группой контроля. Полученный результат согласуется с рядом других исследований [Xiao Y. et al., 2015] и предварительно может быть интерпретирован в русле того, что вариабельность толщины серого вещества в данной области, критически важной для торможения ответа [Swick D. et al., 2008],

может быть связана с проявлениями позитивной симптоматики на пиковых этапах психотических состояний.

Что касается подкорковых структур, то нами было обнаружено номинально значимое увеличение объемов скорлупы и бледного шара в обоих полушариях, которое, однако, не прошло коррекцию на множественность сравнений (табл. 1). Отметим, в нашем предыдущем исследовании, изменений, даже номинальных, в подкорковых структурах выявлено не было [Kaleda V.G. et al., 2019]). При этом, согласно недавнему исследованию ENIGMA (проведен мета-анализ более 2000 больных и 2500 здоровых испытуемых [van Erp T.G. et al., 2016], в группе шизофрении были обнаружены изменения объемов подкорковых образований, в том числе увеличение скорлупы и бледного шара. Однако, величина эффекта таких увеличений была очень мала (Cohen's d : 0,08-0,21) [van Erp T.G. et al., 2016]. Это позволяет предположить, что полученные номинальные результаты могут оказаться достоверными при планируемом увеличении статистической мощности в результате продолжения настоящего исследования.

Нами также была обнаружена значимая положительная корреляция между темпом снижения объема левой скорлупы и темпом снижения показателя PANSSTOT в группе пациентов, прошедших катamnестическое исследование. Скорлупа является частью дорсального стриатума, обладает высокой концентрацией дофаминэргических нейронов и вовлечена в обеспечение широкого спектра когнитивных и моторных функций [Luo X. et al., 2019]. Согласно одной из точек зрения, аномальное увеличение активации дофаминэргических нейронов нигростриального пути, сопровождающееся увеличением объема скорлупы, может также сопровождаться возникновением расстройств шизофренического спектра [Luo X. et al., 2019]. Таким образом, обнаруженная корреляция может предварительно свидетельствовать о том, что динамическое снижение объемов скорлупы может сопровождаться или являться биологическим маркером снижения психотической симптоматики, ассоциированной с аномалиями дофаминэргической системы. Однако данный вывод должен быть подтвержден в дальнейших исследованиях.

Глава 5

Особенности комплексной терапии при становлении ремиссии после манифестного эндогенного психоза, перенесенного в юношеском возрасте

В настоящее время большинство ремиссий формируются под влиянием психофармакотерапии, и являются, по сути своей, лекарственными [Оруджев Н.Я. и соавт., 2017]. С одной стороны, появление антипсихотиков значительно облегчило процесс лечения психозов и сместило заболеваемость от непрерывных форм в сторону приступных [Мосолов С.Н., 2002]. С другой - в картину болезненных состояний были привнесены фармакогенные расстройства в виде побочных эффектов психофармакотерапии. Существенное влияние на оказываемое терапевтическое воздействие оказывает и возрастной фактор, в настоящем исследовании представленный юношеским возрастом [Каледа В.Г. и соавт., 2014; Lee S.E. et al., 2020]. Незавершенность формирования физиологических систем, таких как сердечно-сосудистая, эндокринная, нервная, обуславливает повышенный риск проявления побочных эффектов: нарушений сердечного ритма, колебаний артериального давления, и как, следствие коллаптоидных состояний и вторичной артериальной гипертензии, труднопереносимой сухости слизистых оболочек, нарушений зрения, набора веса [Kumar A. et al., 2013]. По этой же причине, в этом возрасте гораздо выше риск возникновения дискинезий и акатизии при нейролептической терапии [Pagsberg K.A., 2017]. Учитывая зависимость от мнения окружающих, утрированное представление об успешности, молодые люди особенно тяжело переносят нейроэндокринные метаболические побочные эффекты, такие как прибавка в весе, появление акне, сексуальная дисфункция. Психическая незрелость, внушаемость, протестность обуславливают нестабильность взаимодействия больного с врачом, отказ от систематического приёма препаратов, нежелание жить по строгому распорядку. Зачастую одной из ведущих проблем при приёме психофармакотерапии является необходимость обоснования сверстникам отказа от приёма алкоголя и прочих ПАВ. При этом, несмотря на подобные трудности, отказ от психофармакотерапии и использование

исключительно нелекарственных методов лечения (ЭСТ, ТМС, психотерапия) не представляется возможным.

Пациенты, участвовавшие в данном исследовании, получали широкий спектр лечебной помощи. К лекарственной терапии относилось применение антипсихотиков, антидепрессантов, нормотимиков. В качестве нелекарственных методов лечения использовались процедуры электоросудорожной терапии, транскраниальной магнитной стимуляции. Также, больным оказывалась психотерапевтическая поддержка в рамках как групповых, так и индивидуальных занятий. Психотерапия на разных этапах становления ремиссии основывалась на интегративном (мультимодальном) подходе, включающем в себя применение поддерживающих и интервенционных методов, разработанных и апробированных в рамках экзистенциально-гуманистической, когнитивно-поведенческой, психодинамической традиций. В используемом психотерапевтическом подходе этапность психотерапевтической помощи и выделяемые мишени психокоррекционной работы выделялись на основе клинической динамики состояния пациентов.

В начале лечения все больные, поступавшие в стационар, проходили общесоматическое обследование, включавшее клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, ЭКГ, осмотр терапевтом и неврологом. Как только позволял психический статус, больным проводились ЭЭГ, офтальмологический осмотр, патопсихологическое обследование. Больные, начинавшие лечение в амбулаторных условиях, в обязательном порядке сдавали клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи. В последующем проводился регулярный динамический мониторинг клинических и биохимических показателей крови, соматоневрологического состояния пациентов для минимизации возможных побочных эффектов терапии. В случае назначения карбоната лития проводился регулярный мониторинг уровня лития в крови.

Одной из основных проблем, связанных с лечением первого психотического эпизода в юношеском возрасте, является проблема приверженности больных приёму лекарственной терапии и поиск минимально эффективных дозировок

лекарств. Согласно оценке комплаентности по шкале Мориски-Грин [Morisky D.E. et al., 1986]. Настоящее исследование показывает как невысокий уровень комплаентности на высоте психотического состояния, так и дальнейшее снижение приверженности терапии (рисунок 5.1).

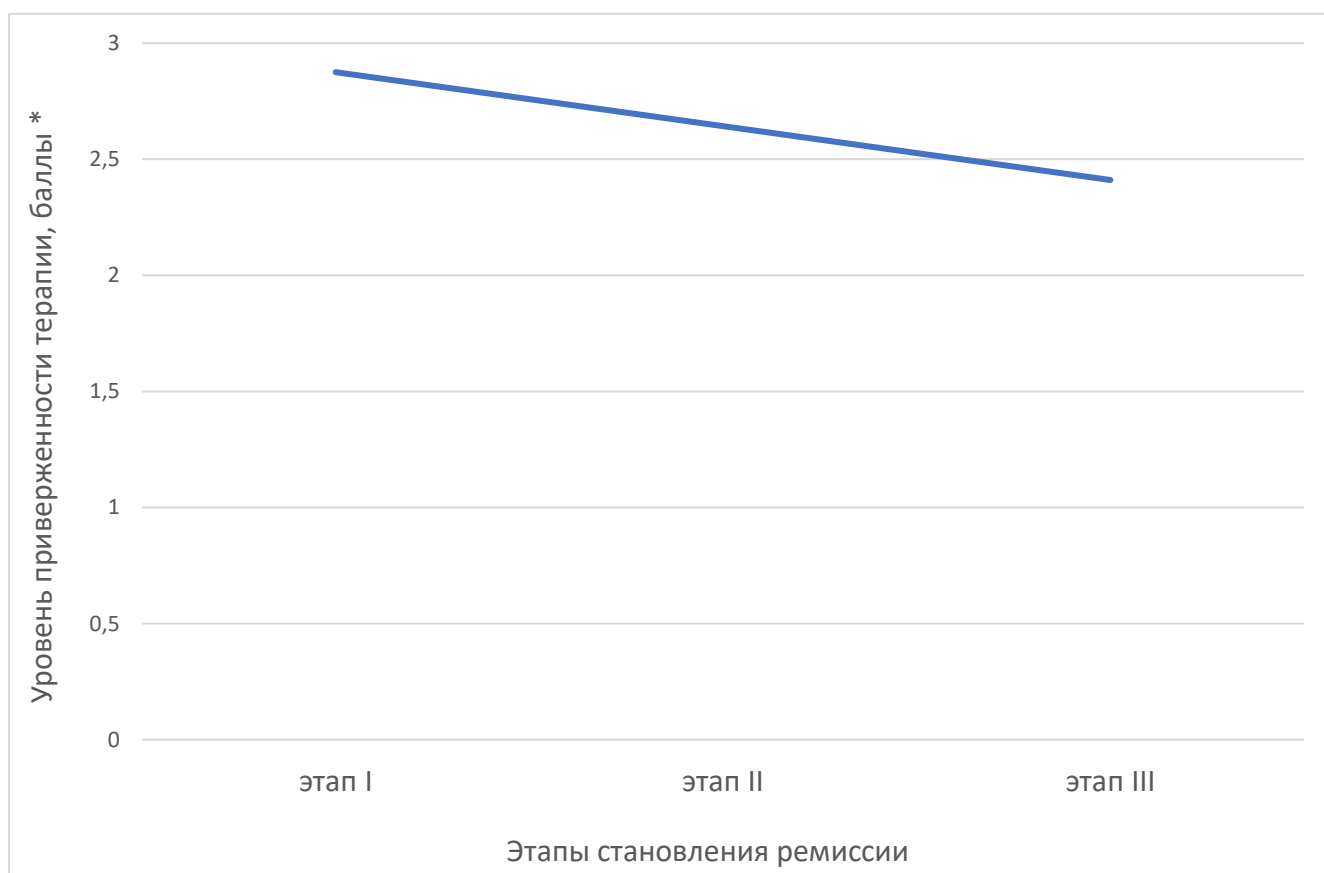


Рисунок 5.1 - Динамика приверженности терапии по шкале Мориски-Грин

* Больные, набравшие 4 балла по данной шкале, считаются приверженными терапии, набравшие 2 балла и менее – неприверженными.

Эффективным методом контроля концентрации антипсихотических препаратов в крови показал себя метод терапевтического лекарственного мониторинга концентрации активных метаболитов антипсихотиков (рисунок 5.2).

Необходимая больному терапия (как медикаментозное лечение, так и психотерапевтическая поддержка) напрямую зависела от выявляемой симптоматики, существенно различаясь на различных этапах становления ремиссии. В настоящей главе описан опыт комплексного поэтапного ведения больных, перенесших манифестный психотический приступ в юношеском возрасте.

На I этапе становления ремиссии, этапе редукации и модификации психотической симптоматики, от лекарственной терапии требовался в первую очередь общий антипсихотический, инцизивный эффект. Лекарственные средства подбирались в зависимости от сочетания психотической симптоматики и степени её выраженности (рисунок 5.3, Таблица 5.1). При эпизодах психомоторного возбуждения использовались препараты фенотиазинового ряда. В случае резистентности к проводимой терапии больным назначался курс ЭСТ. При наличии выраженных аутоагрессивных тенденций, отчётливой резистентности к проводимой терапии назначался клозапин.

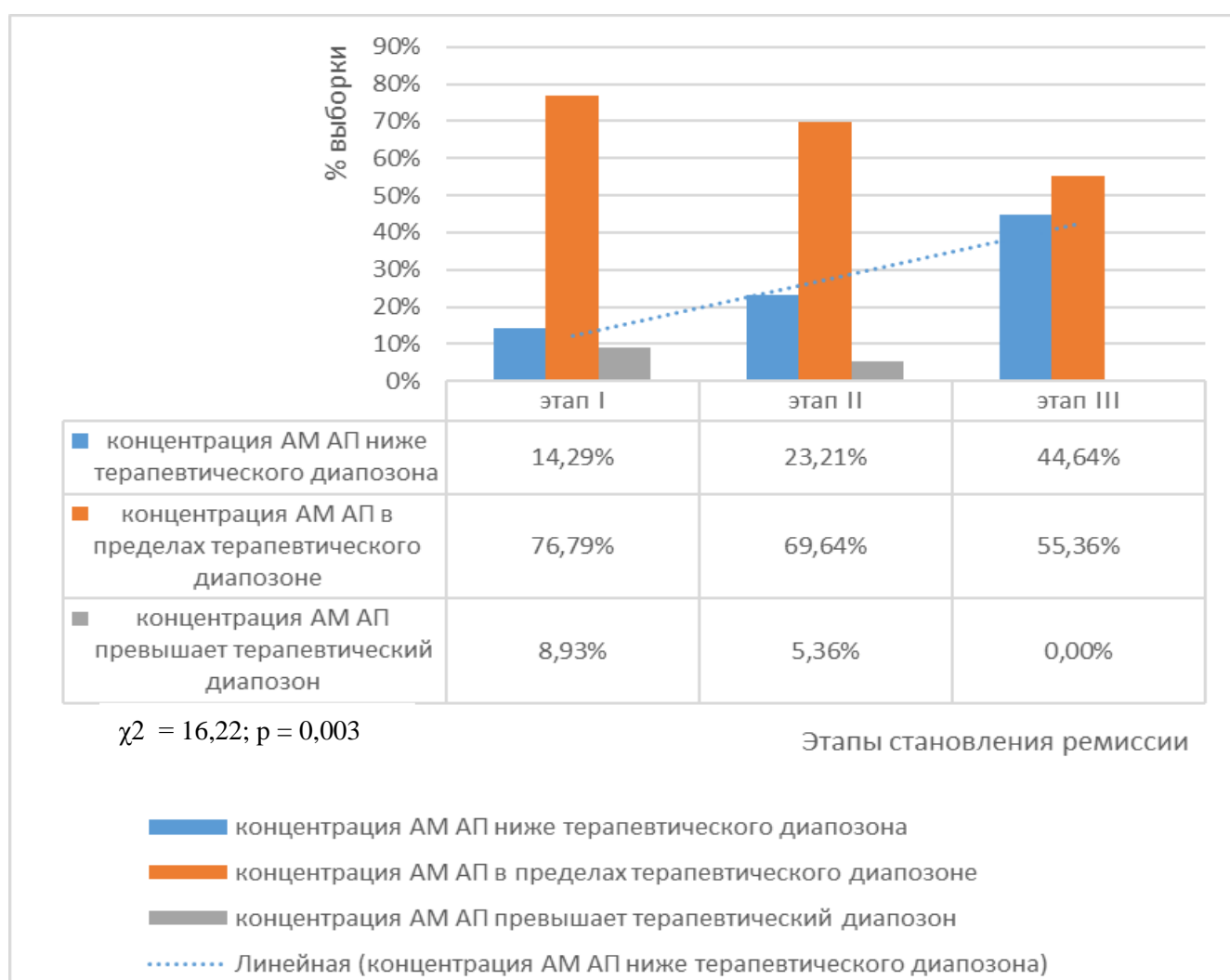


Рисунок 5.2 - Динамика показателей уровня концентрации активных метаболитов (АМ) антипсихотиков (АП)

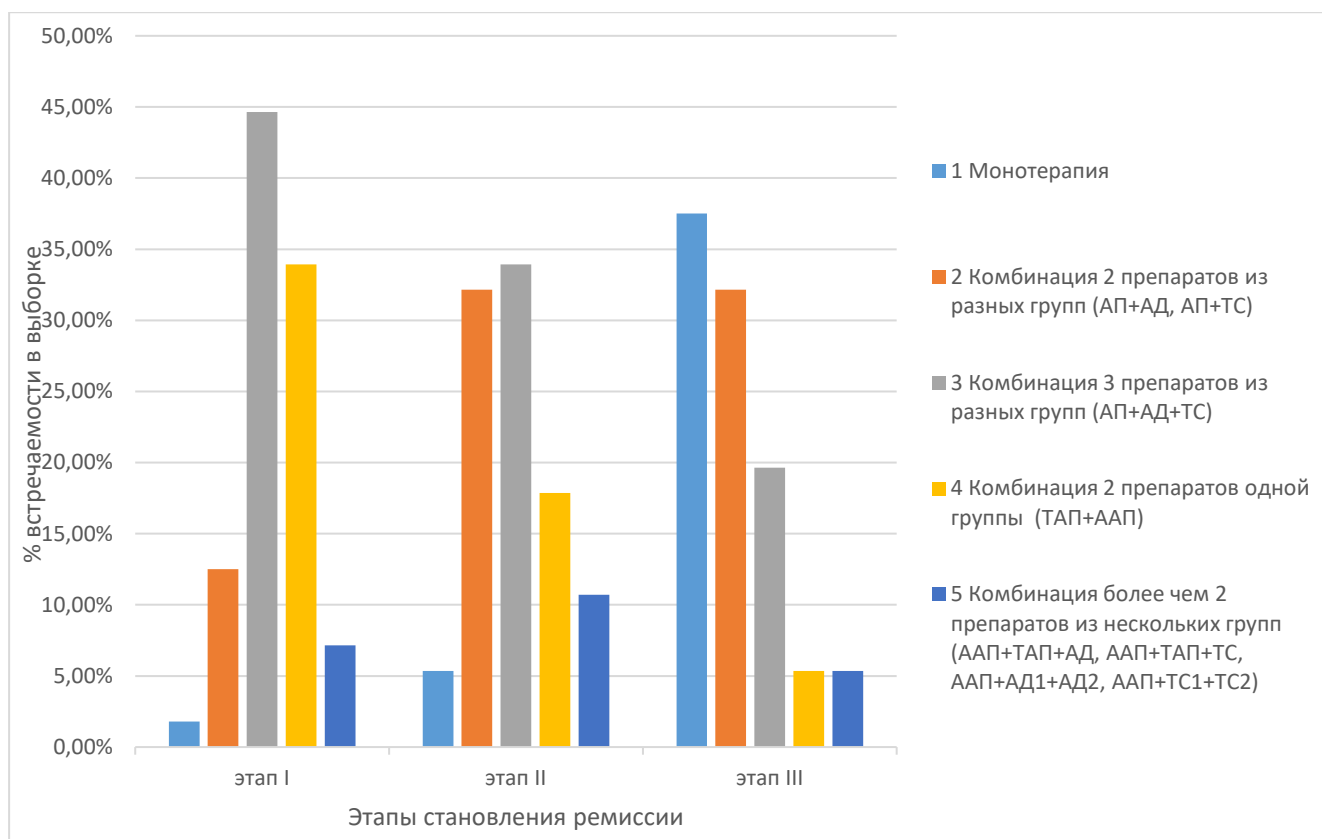


Рисунок 5.3 – Комбинации лекарственных средств на различных этапах становления ремиссии

Таблица 5.1 - Комбинации лекарственных средств на различных этапах становления ремиссии

	Этапы становления ремиссии							
	этап 1		этап 2		этап 3		Ср. значение	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Монотерапия	1	1,79%	3	5,36%	21	37,50%	8,33	14,88%
Комбинация 2 препаратов из разных групп (АП+АД, АП+ТС)	7	12,50%	18	32,14%	18	32,14%	14,33	25,60%
Комбинация 3 препаратов из разных групп (АП+АД+ТС)	25	44,64%	19	33,93%	11	19,64%	18,33	32,74%
Комбинация 2 препаратов одной группы (ТАП+ААП)	19	33,93%	10	17,86%	3	5,36%	10,67	19,05%
Комбинация более чем 2 препаратов из нескольких групп (ААП+ТАП+АД, ААП+ТАП+ТС, ААП+АД1+АД2, ААП+ТС1+ТС2)	4	7,14%	6	10,71%	3	5,36%	4,33	7,74%
$\chi^2 = 46,5; p = 0,00000002$								
АП - антипсихотик, ТАП - типичный антипсихотик, ААП - атипичный антипсихотик АД - антидепрессант, ТС - тимостабилизатор								

Для быстрого купирования ведущей психотической симптоматики при недостаточной эффективности монотерапии допускалось сочетание двух препаратов дозировках, достигающих максимальных. В результате возникал высокий риск возникновения выраженных побочных эффектов терапии. При этом, с помощью ТЛМ удалось выявить, что у 14,29% больных (8 случаев) обнаруживалась недостаточная концентрация действующих метаболитов, что при средних терапевтических дозах давало основания увеличить дозировку данного препарата, сменить его, либо аугментрировать инцизивный эффект кратковременным добавлением второго антипсихотика. К коррекции терапии привело и выявленное у 8,93% больных (5 наблюдений) превышение концентрации активных метаболитов, что при средних терапевтических дозах клинически выражалось в появлении отчётливого тремора конечностей, острой дистонии, оральных гиперкинезах и прочих проявлениях нейролептического синдрома. У большей же части больных (76,79%, 43 наблюдения) концентрация активных метаболитов антипсихотиков находилась в пределах терапевтического диапазона, что согласовывалось с картиной улучшения состояния. Вероятность самостоятельного обрыва приёма лекарств на данном этапе была минимальной, т.к. больные в этот момент чаще всего находились в стационаре, и приём терапии контролировался медицинским персоналом. Таким образом, приверженность лечению на I этапе являлась максимальной (рисунок 5.1, рисунок 5.2).

Психотерапевтическая работа на данном этапе ограничивалось установлением доверительных отношений между врачом и пациентом, основанных на эмпатии, убеждением больного в необходимости проведения лечебно-диагностических мероприятий и оказанием поддержки в момент начала формирования критики к болезни. В этот момент отношение к своему состоянию у больных носило преимущественно амбивалентный характер, и крайне важным являлось смягчение осознания того, что идеи и ощущения, охватывавшие человека в момент приступа, являлись следствием заболевания. Использовались методы инсайт-ориентированной психодинамической или когнитивной психотерапии.

На II этапе становления ремиссии, этапе стабилизации психических функций, основной задачей была оптимизация схемы психофармакотерапии, принимаемой больным, с купированием остаточных психотических расстройств и проявляющихся в момент редукции приступообразующей психотической симптоматики психопатологических феноменов. На первый план выходили постприступные аффективные нарушения, по большей части представленные расстройствами депрессивного спектра. Учитывая сложную психопатологическую структуру постпсихотических депрессий, включающую, помимо непосредственно депрессивных расстройств, остаточную продуктивную и формирующуюся негативную симптоматику, терапевтические воздействия должны были соответствовать ряду требований. Они должны были быть, во-первых, комплексными, обеспечивающими обратное развитие всех компонентов таких состояний, и, во-вторых, дифференцированными в зависимости от типа постпсихотической депрессии и закономерностей динамики заболеваний, в рамках которого они развиваются. Основными целями являлись редукция как собственно депрессивной симптоматики, так и остаточных психотических явлений, коррекция негативных расстройств и возможных проявлений побочных эффектов, а также устранение последствий патологических личностных реакций на перенесенную болезнь. Для достижения этих целей применялась комплексная терапия препаратами нейролептического ряда, антидепрессантами и нормотимиками. Также, на этом этапе была необходима развернутая психотерапевтическая поддержка: именно на этот период приходилось критическое осмысление перенесенного приступа, особо остро воспринимались когнитивные и апато-динамические нарушения, возникающие непосредственно после манифестного психоза.

В случаях, когда в картине депрессий значительный удельный вес занимали симптомы, феноменологически сходные как с первичными негативными расстройствами, так и с последствиями побочных эффектов предшествовавшей нейролептической терапии (в первую очередь - с симптомами адинамии), первым шагом в терапии были мероприятия, направленные на снятие возможных

фармакогенных явлений — снижение дозы нейролептика или его замена, увеличение дозы антипаркинсонических препаратов, проведение дезинтоксикационной терапии.

Следующий шаг в терапии ППД — коррекция терапевтической схемы в соответствии с клиническими особенностями ППД. При депрессиях из группы ППД с преобладанием позитивной аффективности подбирался антидепрессант, купирующий ведущую депрессивную симптоматику. Предпочтение отдавалось лекарственным средствам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, также применялись дулоксетин, агомелатин. Подбор антидепрессанта зависел в первую очередь от индивидуальной реакции на лекарственное средство и переносимость его приёма. Стоит отметить высокую частоту возникновения в рамках подобных депрессий эпизодов тревоги, достигающей до уровня психотической. Подобные эпизоды характеризовались как безотчетной, беспредметной тревогой, достигающей до уровня ажитации, так и актуализацией психотических переживаний на фоне повышенной тревожности. Подобные состояния проходили в течение 10-15 дней после назначения антидепрессивной терапии и купировались симптоматически назначением транквилизаторов. В том случае, если тревожные пароксизмы сохранялись, рассматривался вопрос о смене антидепрессанта либо о коррекции дозировок нейролептической терапии.

В случаях с преобладанием в картине депрессий негативной аффективности подбор терапии представлялся гораздо более сложным. При подобных депрессиях требовалось разграничение проявлений истинной негативной симптоматики от вторичных негативных расстройств, что представляло известные трудности. С одной стороны, эффективной была замена антипсихотиков на нейролептические препараты с активизирующим, прокогнитивным эффектом, такие как арипипразол, амисульпид. При этом, требовалась тщательная оценка возможности внесения изменений в нейролептическую терапию, а при её осуществлении — контроль состояния больного для выявления возможной актуализации психотической симптоматики. Также, активизирующего эффекта возможно было добиться с помощью антидепрессантов со стимулирующим действием. При их назначении

опасность представляли как эскалация приступообразующих расстройств, так и появление фармакогенной тревоги, сопровождающейся антивитальными размышлениями. При отсутствии ожидаемого эффекта использовалось сочетание антидепрессивной терапии с ТЛМ.

На II этапе больные преимущественно наблюдались амбулаторно, ухудшался уровень контроля за приёмом терапии, что значительно снижало уровень приверженности к лечению. Полученные в этот период становления ремиссии данные ТЛМ показали снижение концентрации активных метаболитов антипсихотиков ниже терапевтического диапазона у 19,64% больных (11 наблюдений). Стоит отметить, что к этому моменту антипсихотическая терапия была подобрана, и полученные данные говорят не о недостаточной эффективности назначаемой терапии, а о самостоятельных манипуляциях больных с дозировками лекарственных средств, вплоть до её полной отмены. В таких случаях, с помощью активной психотерапевтической поддержки, больные переводились на дюранные формы нейролептической терапии. Тем не менее, отмечалась тенденция к снижению приверженности лечению ($p < 0,05$) (рисунок 5.2).

Основным видом психотерапии на данном этапе являлись метакогнитивные тренинги, а также поведенческая терапия (поведенческая активация, обучение совладению со стрессом, тайм-менеджмент), проводимые с участием клинического психолога. Стоит отметить, что полная редукция апато-адинамической симптоматики и когнитивных нарушений в ряде случаев была невозможна, и несмотря на активную лекарственную терапию и психотерапевтическую поддержку, данные расстройства амальгамировались с личностью больного.

На первых двух этапах становления ремиссии в ряде случаев приходилось использовать препараты с различающимися механизмами действия из одной лекарственной группы. При этом, терапевтические схемы больных своевременно оптимизировались согласно состоянию больных, и на момент формирования ремиссии у большей части больных (69,64%, 39 наблюдений) удалось достичь лекарственной схемы, состоящей из одного или двух препаратов различных лекарственных групп в минимальных эффективных дозировках.

Увеличение степени рациональности терапии отражено на графике динамики показателей индекса рациональности применения лекарственных средств (рисунок 5.4). Данный индекс (MAI – Medication Appropriateness Index, индекс рациональности применения лекарственных средств) используется для оценки обоснованности комбинирования лекарственных средств и избегания полипрагмазии [Сычев Д.А. и соавт., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2019].

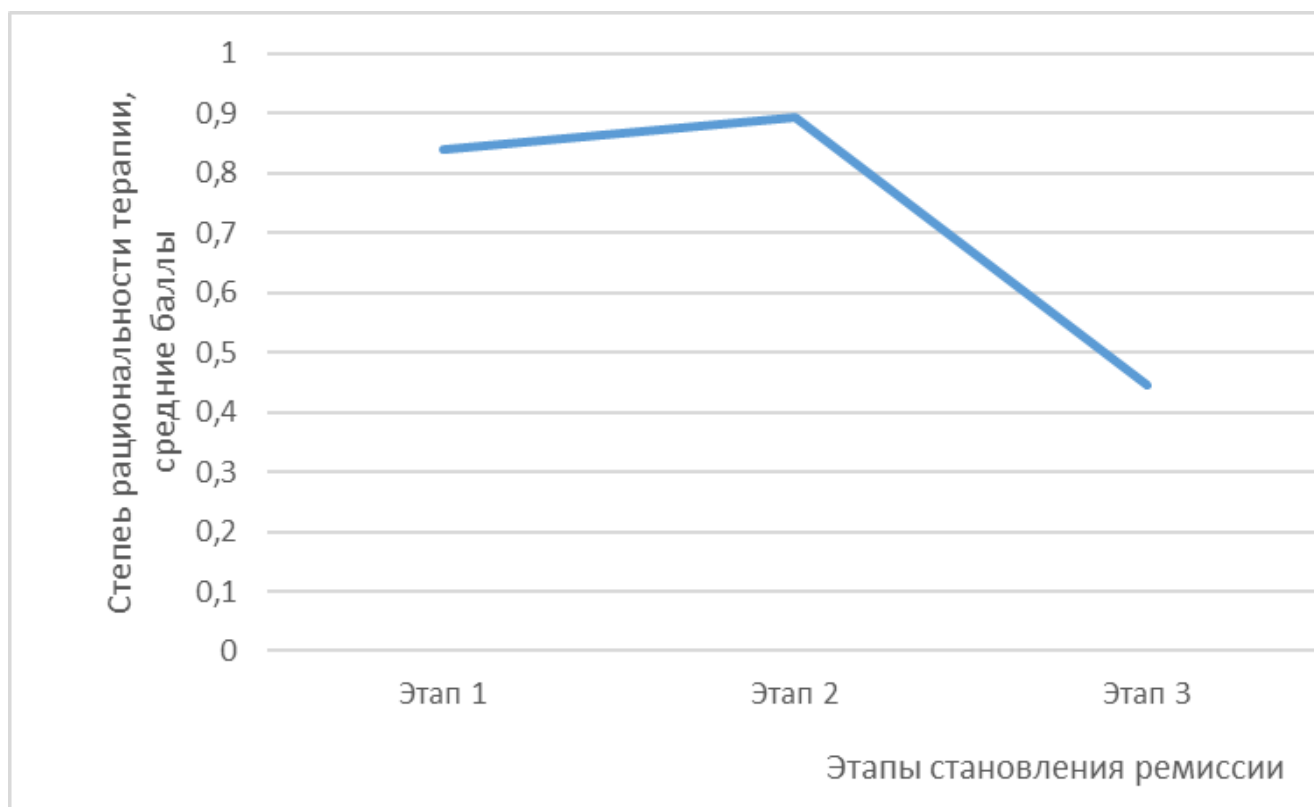


Рисунок 5.4 - Динамика показателей индекса рациональности применения ЛС.

Примечание: величина степени рациональности терапии, выраженная в баллах, обратно пропорциональна фактической степени рациональности назначенной терапии.

На III этапе становления ремиссии, этапе реинтеграции психических функций, основными целями являлись оптимизация схемы лекарственной терапии и максимальное вовлечение пациентов в реабилитационные и психообразовательные мероприятия. Большинству больных требовалось активное психотерапевтическое сопровождение, включающее применение как когнитивных и поведенческих, так и психодинамических и социореабилитационных технологий. Зачастую, процессы ресоциализации, реадаптации в среде, привычной для больных до психотического эпизода, вызывали выраженные трудности. Такие проблемы,

как самостигматизация, опасение неудач при возвращении к учёбе или работе, необходимость общения с людьми, которые видели больных в психотическом состоянии требовали активной психотерапевтической поддержки: системной работа с дисфункциональными убеждениями в отношении собственных возможностей, коррекции самооотношения, тренинга социальных навыков и эмоционального интеллекта, работы с родственниками.

Наибольшей оптимизации лекарственной терапии удавалось достичь при патохарактерологическом типе реинтеграции, при личностных изменениях по типу нарастающей шизоидизации и по типу «фершробен». Подобные больные успешно реадаптировались в социуме, вернулись к прежней деятельности (работе или учёбе). Более половины из них самостоятельно оставили приём поддерживающей терапии без какого-либо ущерба. Оставшаяся часть больных из данной группы зачастую нуждалась как в приёме нейролептиков, так и в приёме нормотимиков, с целью купирования раздражительности, чувства внутренней напряженности.

Несколько различался подход к терапии в рамках тимопатического типа реинтеграции. В случае возникновения отдалённых, «отложенных» депрессивных расстройств оптимальной являлась комбинация нейролептической терапии как с одним или двумя препаратами нормотимического ряда (при аффективной неустойчивости с колебаниями в рамках как депрессивного, так и маниакального полюсов), так и с антидепрессантом из группы СИОЗС (при депрессивных расстройствах). При сформировавшейся после первого приступа нажитой дистимии с преобладанием стойкого снижения тимического компонента и общей витальности, предпочтение отдавалось атипичным нейролептики с прокогнитивным эффектом, таким как арипипразол, амисульпид, в сочетании с АД умеренного действия. При психотерапевтической работе наилучшим образом зарекомендовала себя рационально-поведенческая терапия, направленная на обучение совладанию с аффективными колебаниями, необходимости постоянного приёма медикаментозных средств и недопустимости самостоятельной коррекции лекарственной схемы.

Терапия остаточной продуктивной симптоматики представляла из себя сочетание своевременной корректировки нейролептической терапии, и психотерапевтической поддержки, направленной на постоянство приёма ПФТ. При наличии аффективных колебаний, раздражительности, чувства взбудораженности использовались нормотимики. Психотерапия остаточной продуктивной симптоматики также была возможна в ряде случаев, но только у тех пациентов, которые на прошедших этапах терапии сформировали с врачом (психотерапевтом) устойчивый терапевтический альянс, основанный на эмоциональном раппорте. В этих случаях, применяя инсайт-ориентированные психодинамические технологии, были достигнуты высокие результаты по редукции указанных симптомов. При сочетании когнитивных и грубых эмоционально-волевых расстройств, наблюдаемых после приступа, основной целью была максимально быстрая оптимизация схемы инцизивной терапии и введение в схему терапии атипичных антипсихотиков с прогкогнитивным эффектом. Для достижения значимого эффекта у большей части пациентов требовалось назначение высоких дозировок лекарственных средств. При этом, важным было найти то сочетание препаратов и их дозировок, при котором интенсивное лечение в какой-либо мере купирует, а не усиливает и не вызывает вторичное развитие когнитивных и эмоционально-волевых нарушений. Видимый положительный эффект оказывала антидепрессивная терапия. Тем не менее, приходилось тщательно подбирать дозировку препаратов с их заменой при первых признаках избыточной стимуляции. Психотерапевтическое воздействие при подобном выходе из психотического приступа выглядело нецелесообразно: в большинстве случаев наблюдалось сочетание нежелания больных работать с психотерапевтом с отсутствием мишеней для психотерапевтической работы. Неврозоподобные расстройства, проявляющиеся обсессивно-фобической симптоматикой, носили устойчивый характер, проявляли резистентность к психофармакотерапии и требовали назначения высоких дозировок лекарств. Зачастую, эффективность проводимой терапии была сопряжена с выраженностью побочных эффектов. Таким образом, создавалась ситуация, в которой врач и больной были вынуждены искать

компромисс между психотической симптоматикой и побочными эффектами от купирующих её дозировок лекарств. В большинстве случаев, при возникновении в постприступном периоде обсессивно-компульсивных расстройств, удавалось добиться смягчения их интенсивности. Купировать же их в полной мере не представлялось возможным. Психотерапевтическая поддержка ограничивалась помощью в адаптации к стойким расстройствам и убеждением в необходимости постоянного приёма лекарств; в некоторых случаях пациенты были готовы работать над отдельными психопатологическими проявлениями (навязчивости), и тогда, свою эффективность показывали методы поведенческой терапии (рисунок 5.2, Таблица 5.1).

По результатам ТЛМ на III этапе становления ремиссии самостоятельно снизили дозировки или отменили приём терапии 26,79% больных (15 наблюдений). У оставшихся 73,21% пациентов (41 наблюдение) концентрация активных метаболитов находилась в пределах терапевтического диапазона (рисунок 5.2).

Примечательно, что многие больные стремились как можно раньше прервать приём психофармакотерапии – 27 больных (48,60% наблюдений) хотя бы раз самостоятельно прекращали приём медикаментов. 16 из них (28,57% наблюдений) вскоре были вынуждены вернуться к психофармакологической поддержке; у 11 человек (19,64% наблюдений) из группы прекративших приём лекарственной терапии и согласившихся продолжать лечебную работу в формате психотерапевтических встреч была отмечена стойкая ремиссия высокого качества.

Таким образом, было установлено, что приверженность приёму терапии на уровне практического выздоровления отчётливо снижалась по мере становления ремиссии и улучшения психического состояния. Данную динамику можно проследить как по увеличению числа больных с концентрацией активных метаболитов антипсихотической терапии, не достигающей терапевтического диапазона (рисунок 5.2), так и по шкале Мориски-Грин, отражающей снижение уровня приверженности терапии (рисунок 5.1).

Стоит отметить, что лечения в рамках «золотого стандарта», монотерапии атипичным антипсихотиком, удалось достичь в 14,88% наблюдений. Ещё в 58,34%

наблюдений удалось достичь использования одного антипсихотика в сочетании с препаратами из других лекарственных групп. Таким образом, добиться минимально возможной терапии удалось в 72,92% случаев.

Заключение

Несмотря на более, чем вековую историю изучения шизофрении, остаётся множество нерешённых вопросов в области патогенеза заболевания, в особенностях его течения. Внимание исследователей привлекают как особенности непосредственно психотических приступов, так состояние ремиссии [Каледа В.Г., 2010, 2015; Бархатова А.Н., 2005, 2015; Омельченко М.А., 2014; Попович У.О., 2015; Голубев С.А., 2020; Carlson G., 2013; Sikich L. et al., 2013].

Однако, несмотря на внимание к данной проблеме, ранние периоды эндогенных приступов изучены неравномерно. В проведенных исследованиях акцент преимущественно делается на психопатологические особенности манифестного острого психотического состояния. При этом, исследований непосредственно обратного развития манифестного приступа и становления первой ремиссии в юношеском возрасте в современной литературе не обнаруживается, хотя нарушения, вызванные болезнью в этом возрасте, оказывают существенное влияние на становление личности, дальнейшее течение заболевания, могут привести к ранней инвалидизации больного и характеризуются высоким суицидальным риском [Куликов А.В., 2007; Щёлокова О.А., 2014; Бебуришвили А.А. и соавт., 2018]. Картина психопатологических феноменов, наблюдаемых в этот период, неоднородна, и представлена как продуктивными компонентами, формирующими приступ, так и явлениями, проявляющимися при редукции ведущей симптоматики - аффективными колебаниями, когнитивными расстройствами, комплексом процессуально обусловленных личностных и когнитивных изменений, высоким суицидальным риском [Свердлов Л.С., 1981; Кузьмичёва О.Н., 1990; Смулевич А.Б. и соавт., 2007; Каледа В.Г., 2010]. Не установлены чёткие критерии завершённости активного процесса, из-за чего значительно расходятся прогнозы исхода приступа [Прытова Е.Б., 1990; Волкова И.П., 2011; Huber G., 1979; Fusar-Poli, P. et al., 2017; Lally J. et al., 2017; Burton C.Z. et al., 2019]. Не сформированы окончательно рекомендации по изменению схемы терапии в зависимости от степени «дозревания» ремиссии. Одни авторы

настаивают на неизменности терапии до момента полной стабилизации состояния больного, другие же рекомендуют постепенное снижение дозировок при первых признаках улучшения; различаются взгляды на адекватность применения депонированных форм нейролептиков и на частоту их использования [Смулевич А.Б, Дубницкая Э.Б, 2005; Любов Е.Б., 2017; Rubio J.M., Correll C.U., 2018; Limandri V., 2019; Emsley R., 2019].

Одним из актуальных аспектов современных исследований является изучение особенностей психического состояния больных с использованием арсенала клинико-биологических методов. Значимыми для определения остроты состояния и прогноза его динамики в современной литературе рассматривают исследования в области нейроиммунологии, в частности – исследования наличия связи между иммунологическими показателями и психическим статусом пациента [Клюшник Т.П. с соавт., 2018; Зозуля С.А. с соавт., 2017; Müller N., 2018; Buckley P.F., 2019; Fourrier C. et al., 2019]. При этом данные о динамике нейроиммунологического статуса больных на этапе становления ремиссии отсутствуют.

Важным критерием оценки деструктивности эндогенного процесса являются изменения в когнитивной сфере. Для определения динамики нарушений в данной области проводились различные исследования: как клинические, на основе формализованных психометрических и нейровизуализационных методик [Лебедева И.С. с соавт., 2008; Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А., 2013; Каледа В.Г. с соавт., 2019], так и пато- и нейропсихологические [Плужников И.В., 2012; Мелешко Т.К., Критская В.П. и соавт., 2013].

При этом, вышеуказанные вопросы в разрезе юношеского возраста в современной литературе изучены не полностью, что делает проведенное исследование актуальным.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении клинико-психопатологических особенностей процесса становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа с установлением характерных клинико-патогенетических закономерностей,

критериев прогноза дальнейшего течения заболевания и обоснования системы комплексных терапевтических мероприятий. Исследование проводилось на базе отдела юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н., проф. Каледа В.Г.) ФГБНУ НЦПЗ (директор – проф. Т.П.Клюшник) в 2015-2019 гг. В ходе исследования были изучены 56 пациентов мужского пола юношеского возраста (16-25 лет), перенёвших первый эндогенный психотический приступ (F20, F25). Средний возраст манифестации психоза составил $19,8 \pm 2,5$ г. В большинстве наблюдений (64,29%, 36 наблюдений) первый приступ развился аутохтонно. Следует отметить, что у четверти больных психотическое состояние манифестировало после начала употребления ПАВ. Лечение 73,21% больных (41 наблюдение) началось в течение месяца с начала развития психотического эпизода. 26,79% больных (15 наблюдений) начали получать лечение спустя более 30 дней после манифестации психоза.

Становление ремиссии после перенесенного первого психотического приступа в юношеском возрасте имеет затяжное течение, характеризуется полиморфизмом и фрагментарностью психопатологических расстройств представленных широким спектром резидуальной продуктивной симптоматики, в сочетании с первичными и вторичными негативными, а также выраженными когнитивными и соматовегетативными расстройствами, с высокой представленностью депрессивного аффекта, с антивитальными размышлениями с суицидальными и несуйцидальными аутоагрессивными поступками, с высокой частотой формирования избегающего поведения и реакций отказа. Изученные в ходе настоящего исследования особенности процесса становления ремиссии позволили выделить 3 этапа становления ремиссии: этап редукции и модификации психотических расстройств (I этап), этап стабилизации психических функций (II этап), этап реинтеграции психических функций (III этап).

I этап становления ремиссии определялся снижением уровня дезорганизации личностной структуры больных и угасанием приступообразующих психотических феноменов. Динамически данный этап протекал по двум механизмам: критическому и литическому. Критическая редукция, отмеченная

всего у 10,71% (6 наблюдений), определялась резким, в течение 3-6 дней, обрывом основного массива психотической симптоматики с сохранением отдельных рудиментарных переживаний. Преобладал литический вариант редукции психотической симптоматики (89,29%, 50 наблюдений), при котором целостное психотическое расстройство распадалось на отдельные проявления болезни, приобретая всё более фрагментарный характер. При этом, лишь у 37,80% больных (21 наблюдение) редукция психотической симптоматики происходила равномерно, у оставшихся 62,20% (35 наблюдений) - носила альтернирующий характер, когда вскоре после кажущейся редукции острой психотической симптоматики состояние вновь ухудшалось. Утяжеляли картину болезни и проявления вторичных негативных расстройств в виде когнитивных и эмоционально-волевых нарушений, возникавших вследствие применения высоких дозировок антипсихотиков. Длительность данного этапа составила $32 \pm 6,4$ дня.

II этап становления ремиссии определялся появлением вскоре после редукции приступообразующей симптоматики не конгруэнтных ей аффективных расстройств депрессивного полюса. Было выявлено два типа постприступных депрессий: с позитивной и с негативной аффективностью. ППД с преобладанием позитивной аффективности формировались преимущественно после приступов аффективно-бредовой структуры, ППД с преобладанием негативной аффективности – преимущественно после кататано-бредовых приступов. В рамках приступов галлюцинатоно-бредовой структуры вероятность формирования каждого из двух типов ППД была примерно равной.

Учитывая сложную психопатологическую структуру постпсихотических депрессий, основными целями терапевтического воздействия являлись редукция как собственно депрессивной симптоматики, так и остаточных психотических явлений, коррекция негативных расстройств и возможных проявлений побочных эффектов, а также устранение последствий патологических личностных реакций на болезнь. Также, на этом этапе была необходима развернутая психотерапевтическая поддержка: именно на этот период приходилось критическое осмысление перенесенного приступа, особо остро воспринимались когнитивные и апато-

динамические нарушения, возникающие непосредственно после манифестного психоза.

При возникновении депрессивных расстройств с *позитивной аффективностью* (58,93%, 33 наблюдения) на первый план выходили стойкое снижение настроения с чувством тоски, утратой прежней продуктивности, неспособностью испытывать яркие эмоции, гипертрофированные тревожные реакции с формированием реактивных идей малоценности, бесперспективности, доходившие до уровня тревожной ажитации с появлением суицидальных мыслей. Особую опасность представляли возникающие на высоте депрессивного аффекта антивитаальные размышления, выявленные у 75,76% пациентов (25 наблюдений) данной подгруппы (44,65% от всей выборки). Они имели драматическую окраску и были связаны со страхом полной потери социальных контактов, интеллектуального и эмоционального снижения, возможной инвалидизации. Несмотря на множество общих черт, депрессии, наблюдаемые в данной подгруппе, различались между собой. Было выделено три варианта подобных депрессий: тревожные (25,00%, 14 наблюдений), астено-ипохондрические (21,43%, 12 наблюдений), тоскливые (12,50%, 7 наблюдений). Длительность данного этапа составляла 47 ± 11 дней.

Постпсихотические депрессии с *негативной аффективностью* были отмечены у 41,07% больных (23 случая). Спектр нарушений в этой подгруппе распространялся от астено-дисфорических (16,74%, 9 больных) до апатических состояний (25,00%, 14 больных).

Расстройства из круга негативной аффективности в последующем редуцировались лишь отчасти, в значительной мере амальгамируясь с личностью больных. Подобные депрессивные эпизоды имели склонность к затяжному (до 12 месяцев) течению, значительно превышающему длительность непосредственно психотического состояния. Постепенно формировалось пессимистическое мировоззрение с нарастающим эгоцентризмом, сочетавшиеся со стремлением оберегать себя от любых возможных стрессов и тяжелых нагрузок. 47,00% больных данной группы так и не приступили к обучению/труду, предпочитая проводить

время за необременительными занятиями. Подобные расстройства отчётливо снижали качество реабилитационных мероприятий, препятствовали реинтеграции пациентов в социум, приводили к необходимости перехода на домашнее обучение, оформления академических отпусков, увольнению с работы. Длительность данного этапа составляла $10 \pm 2,3$ месяцев.

Отдельной проблемой являлось отношение больных к появлению у них психического заболевания с психотической симптоматикой. В момент формирования критики происходила переоценка поведения в период психоза, осознание неадекватности совершенных в результате нарушения восприятия поступков. С одной стороны, больные стремились избегать прежнего круга общения, стеснялись выхода на работу, возвращения в учебные заведения. С другой, у многих пациентов появлялся стойкий страх рецидива, опасения неблагоприятного исхода состояния с инвалидизацией и полным выпадением из социума. Сочетание сниженного настроения, когнитивных нарушений, опасений неизбежной инвалидизации приводило к высокому риску возникновения суицидальных мыслей. У 73,00% больных (41 наблюдение) на этом этапе отмечались кратковременные депрессивные состояния по типу «реакции острого осознания болезни». Они характеризовались формированием противоречивого комплекса, включавшего понимание своей болезненности, наличия тяжелого недуга, влияющего на ход последующей жизни и неприятия необходимости лечения. Данные состояния носили кратковременный (до 14 дней) характер и определялись гипернозогнозическим отношением к болезни. Большинство исследованных больных (69,64%, 39 наблюдений) на постприступных этапах хотя бы раз задумывались о самостоятельном уходе из жизни как о варианте избегания неблагоприятного исхода заболевания. При этом, после редукции основного массива психотической симптоматики, 48,21% больных (27 наблюдений) начинали сомневаться в необходимости лекарственной терапии или самостоятельно оставляли её приём. Основным мотивом было ложное представление о том, что при обрыве терапии не произойдёт ухудшения состояния, что позволит исключить

наличие у них психической патологии. Подобные состояния успешно купировались с помощью психотерапевтического воздействия.

III этап становления ремиссии – этап реинтеграции психических функций. Ключевым для этого этапа являлось формирование определяющего постприступный уровень социальной и трудовой реадaptации сочетания негативных расстройств с сохранившимися личностными ресурсами. Данный этап можно охарактеризовать как «дозревание» ремиссии: после того, как достигался максимум использования адаптационных ресурсов личности, отмечалось изменение психической сферы, дающее возможность охарактеризовать картину ремиссии.

Возникающие на этом этапе психопатологические явления, такие как аффективные колебания, транзиторная субпсихотическая симптоматика, неврозоподобные и психопатоподобные расстройства, когнитивные и эмоционально-волевые нарушения определяли траекторию реинтеграции психических функций. Было выделено 3 траектории реинтеграции психических функций постпсихотической личности: тимопатическая, патохарактерологическая, деструктивная.

Тимопатическая и психопатоподобная траектории реинтеграции постпсихотической личности формировались преимущественно на фоне редукции постпсихотических депрессий с преобладанием позитивной аффективности. Постпсихотические депрессии с преобладанием расстройств полюса негативной аффективности по большей части сменялись реинтеграцией психических функций в рамках деструктивной траектории

Патохарактерологическая траектория (39,28%, 22 больных) определялась формированием нажитых расстройств личности. В процессе стабилизации и реинтеграции психических функций обнаруживались черты, ранее не свойственные больным, либо заострение уже имевшихся черт до уровня утрированных, гротескных. У 14,29% (8 больных) отмечался сдвиг личностной структуры в рамках психэстетической пропорции, не нарушавший структуру личности, в сторону нарастания черт стенического полюса, с нарастанием

эмоциональной холодности, рационализма, упертости, эксплозивности, невозможности поиска компромиссов (динамика по типу нарастающей шизоидизации). У 10,71% больных (6 наблюдений) на этом этапе на первый план вышли утрированная грубость, склонность к примитивному манипулятивному поведению, желание быть в центре внимания, привлечение внимания окружающих путём неуместной откровенности, непонимание личностных границ, сочетавшиеся с утратой чувства привязанности, аффективной уплощенностью (псевдогистрионная личностная динамика). 8,93% больных данной группы (5 наблюдений) при этом также приобретали черты чуждоковатости, сопровождавшиеся аутистической активностью, эксцентричностью (развитие по типу «фершробен»). У 5,36% пациентов (3 наблюдения) на данном этапе обнаружилось формирование несвойственных им ранее робости, мнительности, тревожности, невозможности самостоятельно сделать выбор, стремление к максимально обстоятельному анализу даже самой незначительной проблемы (развитие по типу псевдопсихастении). Изменения, отмеченные при реинтеграции личности в рамках патохарактерологического вектора, носили необратимый характер, и приводили к психопатоподобной ремиссии. Длительность данного этапа составила $9 \pm 1,2$ мес.

Тимопатическая траектория (33,93%, 19 больных) характеризовалась как формированием аффективной лабильности с частыми аутохтонными колебаниями настроения, так и устойчивой дистимией с элементами ангедонии, формированием пессимистического взгляда на жизнь, ухудшением концентрации внимания, нежеланием проявлять излишнюю активность. У 63,61% больных этой группы (12 наблюдений) на первый план выходила сформировавшаяся после психотического эпизода стойкая гипотимия, не превышающая уровня субдепрессии, с преобладанием пессимистического взгляда на жизнь, непереносимостью высоких психоэмоциональных нагрузок. Особо значимым для больных становилось личное пространство, появлялось стремление к уединению, тишине. У 36,84% больных (7 наблюдений) сформировалась склонность к возникновению депрессивных реакций тревожно-астенического характера, преимущественно – на фоне экзогенных

провокаций. Подобные аффективные реакции легко перерастали в краткосрочные депрессивные эпизоды легкой и средней степени тяжести.

Тимопатическая траектория приводила к формированию тимопатической ремиссии. Длительность подобной разновидности постпсихотической реинтеграции составляла $6 \pm 0,8$ мес.

Деструктивная траектория (26,79%, 15 больных) определялась либо стойкими продуктивными расстройствами, либо выраженной дефицитарной симптоматикой и была представлена вариантами с преобладанием резидуальной психотической, неврозоподобной или дефицитарной симптоматики.

Вариант с преобладанием резидуальной психотической симптоматики (12,50%, 7 больных), обуславливался преобладанием субпсихотических явлений, входивших в структуру приступа. Потеряв актуальность, психотические расстройства продолжали влиять на особенности поведения и образ жизни больных. При подобном выходе из острого психотического состояния, на фоне довольно быстрого снижения интенсивности бредовых и галлюцинаторных расстройств, была значительно замедлена и неравномерна их полная редукция. Моменты формирования частичной критики чередовались с кратковременными эпизодами полной её утраты на высоте актуализации психотических переживаний. Несмотря на наличие формальной критики, пациенты оставались напряжены, подозрительны. На первый план, помимо субпсихотической симптоматики, у больных выходили снижение психоэмоциональной устойчивости, повышенная утомляемость, заострение личностных черт. Длительность данного варианта составляла $5 \pm 1,4$ месяцев.

Вариант с преобладанием дефицитарной симптоматики определялся выраженными когнитивными и эмоционально-волевыми расстройствами (8,94%, 5 больных). На первый план выходили нарушения подвижности психических процессов, снижение интеллектуальной работоспособности, нарушение избирательности и устойчивости внимания, трудности сосредоточения, усвоения и переработки информации, формулировании собственных мыслей. Актуализировались инфантильные черты с зависимостью от родных при потере

симпатии к близким, формировании к ним «рационального», «потребительского» отношения. Наряду с этим отмечалось снижение психической активности, сужение круга интересов, происходило обеднение «эмоционального резонанса», стремление к внутреннему обособлению, погруженность во внутренние переживания и фантазии. Данные расстройства проявлялись по мере редукции продуктивных психотических расстройств. Деятельность больных сводилась к монотонной активности, удовлетворению примитивных потребностей, больные не могли полноценно продолжить трудовую или учебную деятельность. Данный вариант деструктивной траектории реинтеграции личности приводил к картине ремиссий с преобладанием дефицитарной симптоматики, определявшихся сочетанием стойких эмоционально-волевых и когнитивных нарушений, не конгруэнтных аффективному состоянию больных. Резидуальная психотическая симптоматика отличалась простотой содержания и носила альтернирующий характер и зачастую являлась причиной изменения поведения больных, часто – в сторону кратковременной вербальной агрессии к близким. Длительность данного этапа составляла $8 \pm 1,7$ месяцев.

Вариант с преобладанием неврозоподобной симптоматики (5,36% - 3 больных) (5,36%, 3 больных) обуславливался формированием у больных различного рода навязчивых движений и мыслей, изолированных фобий. Обсессии носили преимущественно идеаторный, абстрактный характер, отличались стойкостью к проводимой терапии и нелепостью своего содержания. Нарастала интенсивность навязчивых мыслей по типу «моральной ипохондрии», сочетавшихся с дереализацией и деперсонализацией на фоне уплощенного, тусклого аффекта. Стоит отметить высокий уровень дезадаптации больных с подобной симптоматикой вследствие выраженной аутизации и нарушений мышления, препятствующих ресоциализации. После того, как адаптационные ресурсы исчерпывали себя, интенсивность соответствующей симптоматики снижалась, тем не менее, расстройства не редуцировались в полной мере, значительно влияя на качество и образ жизни больных. Реинтеграция личности в

рамках данного вектора приводила к неврозоподобной ремиссии. Длительность данного этапа составляла $14 \pm 2,7$ месяца.

Значительное влияние на течение болезни оказывали особенности, привносимые в картину болезни возрастным фактором. Юношеским возрастом и связанной с ним незавершенностью формирования психики определялись полиморфизм и незавершенность психотической симптоматики, высокая выраженность когнитивных расстройств. Юноши были склонны с большей критичностью относиться к эмоционально-волевым и когнитивно-мнестическим нарушениям, чем к проявлениям продуктивных психотических расстройств. Черты инфантилизма, подростковой протестности, сочетающейся с зависимостью от общественного мнения, определяли высокую подверженность процессам стигматизации, высокую частоту возникновения антивитаальных размышлений и суицидальных мыслей. Больные значительно переоценивали свои личностные ресурсы, стремились как можно раньше прервать приём психофармакотерапии – 27 больных (48,60% наблюдений) хотя бы раз самостоятельно прекращали приём медикаментов. 16 из них (28,57% наблюдений) вскоре были вынуждены вернуться к фармацевтической поддержке; у 11 человек (19,64% наблюдений) из группы прекративших приём лекарственной терапии и согласившихся продолжать лечебную работу в формате психотерапевтических встреч была отмечена истинная стойкая ремиссия.

Для оценки исходов психотических состояний на момент формирования ремиссии с точки зрения социального и учебно-трудового функционирования был использован упрощенный вариант разработанного в отделе юношеской психиатрии (Каледа В.Г., 2010) интегративного метода, основанного на использовании шкалы PSP. В связи с ограниченностью выборки, больные, набравшие 51-100 баллов по шкале PSP (благоприятный и относительный исходы), относились к группе благополучных исходов; больные, набравшие 1-50 баллов (относительно неблагоприятный и неблагоприятный исходы) – к группе исходов неблагоприятных. Согласно данному методу оценки, в течение 1,5-3 лет после возникновения манифестного психотического состояния 62,50% больных (35

наблюдений) смогли в той или иной мере вернуться к прежнему образу жизни. У 37,50% больных (21 наблюдение) был отмечен неблагоприятный исход: 32,14% больных (18 наблюдений) были вынуждены избегать высоких психоэмоциональных нагрузок, заниматься деятельностью, не требующей высокой концентрации внимания, у 5,36% больных (3 наблюдения) по заключению МСЭ была выявлена стойкая утрата трудоспособности. Принятых за маркеры становления ремиссии критериев «полноценной ремиссии», включающих не превышающую трёх баллов по шкале PANSS выраженность симптомов, достигло 62,50% больных (35 наблюдений). 37,50% больных (21 наблюдение) не попали в рамки вышеуказанных критериев из-за наличия остаточных продуктивных расстройств (8,94% больных, 5 наблюдений) или в той или иной степени выраженной негативной симптоматики, как в виде апато-абулических и когнитивных расстройств, так и дефицитарных нарушений, отразившихся в психопатоподобных изменениях личности (28,56% больных, 16 наблюдений). Тем не менее, хотя данные состояния и выходили за рамки понятия «полного выздоровления» («total recovery»), на момент окончания проспективного наблюдения не обнаруживалось их дальнейшего движения в сторону значительного усугубления симптоматики, что позволяло классифицировать их как ремиссии низкого качества.

При психометрической оценке доманифестного этапа с использованием шкалы PAS были выявлены следующие тенденции: психозам с тимопатической и деструктивной траекториями становления ремиссии было характерно преобладание кризов в позднем подростковом возрасте с последующим их сглаживанием к раннему взрослому периоду; при психозах, разрешающихся в рамках патохарактерологической траектории становления ремиссии, кризовый период приходился на ранний взрослый период. При этом, преморбидная дезадаптация наиболее выражена у больных деструктивной траекторией становления ремиссии.

Нейропсихологическое обследование высших психических функций у изученных больных позволяет говорить о наличии двух типов

нейропсихологических симптомокомплексов. Неспецифические нейропсихологические симптомокомплексы включают нарушения произвольной регуляции деятельности, а также переработки слухоречевой информации, пространственного анализа и синтеза с разной степенью выраженности. Подобные нарушения встречались у всех больных и могут быть связаны с уровнем дезадаптации пациента, либо со степенью выраженности у него дефицитарных проявлений вследствие эндогенного процесса. Специфические нейропсихологические симптомокомплексы были представлены несколькими типами: *нейропсихологический симптомокомплекс нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности*, ассоциированный с дисфункциональным состоянием префронтальных отделов левого полушария, которому соответствовал вариант деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием резидуальной психотической симптоматики; *нейропсихологический симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов*, ассоциированный с дисфункциональным состоянием правого полушария и характерный для тимопатической траектории и варианта деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием невротоподобной симптоматики; *сочетание неспецифического нейропсихологического симптомокомплекса с нарушением регуляции образного мышления*, ассоциированного с совместной дисфункцией правого полушария и лобных, височных, подкорковых отделов левого полушария, характерный для патохарактерологического вектора постпсихотической личностной реинтеграции; *нейропсихологический симптомокомплекс выраженных неспецифических аномалий*, ассоциированный с дисфункциональным состоянием лобных, височных, подкорковых отделов левого полушария, характерный для варианта деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием дефицитарной симптоматики.

Впервые была проведена оценка динамики нейроиммунологических показателей при становлении ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте. Выявленные особенности спектра

иммунных маркеров у пациентов данной отражают различные закономерности постприступного развития ремиссии. Динамика уровня активации иммунной системы в ходе становления ремиссии сопряжена с вероятностью благоприятного/неблагоприятного клинического исхода.

В результате проведенного анализа выделено два варианта динамики иммунных показателей. 1^й вариант – с *положительной динамикой* – преимущественно отмечался при ППД с позитивной аффективностью и при тимопатической траектории реинтеграции психических функций. Он характеризовался активацией иммунной системы на начальном этапе становления ремиссии и относительной нормализацией показателей к этапу реинтеграции психических функций. Напротив, 2^й вариант – с *отсутствием положительной динамики* - отличался стойкой активацией иммунной системы на всех изученных этапах становления ремиссии и преимущественно встречался при ППД с негативной аффективностью и в рамках деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности. Полученные результаты и выявленные закономерности позволяют рассматривать состояние иммунной системы в качестве интегрального показателя для мониторинга, прогноза, а также оптимизации терапевтических мероприятий на всех этапах становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа.

Выявлены нейрофизиологические особенности, характерные для первого психотического эпизода и последующего становления ремиссии. По данным ЭЭГ-обследования, изменения в динамике и корреляции с клиническими данными были обнаружены преимущественно для дельта-ритма. Изменения когерентности регистрировались, в первую очередь, во время начального обследования. При этом, на протяжении становления ремиссии данные аномалии постепенно редуцировались, и практически не регистрировались при повторном обследовании через $1,2 \pm 0,3$ года.

В ходе МРТ-обследования было выявлено снижение толщины серого вещества коры у пациентов с психотическими расстройствами. При этом, в настоящем исследовании у больных отмечена редукция серого вещества именно в

префронтальных и височных областях. Большая часть изменений толщины серого вещества была выявлена в префронтальных областях, играющих ключевую роль в обеспечении высших психических функций и вовлеченных в патогенез расстройств шизофренического спектра. Известно, что когнитивные нарушения являются одной из основных черт данных заболеваний, что позволяет рассматривать префронтальную кору как основной структурный субстрат соответствующих патологических процессов, формирующих известный феномен «гипофронтальности». Следует отметить, что многочисленные морфометрические МР-исследования указывают на снижение толщины коры или объема серого вещества в префронтальных областях и у здоровых родственников больных шизофренией, а также у испытуемых с высоким клиническим риском развития психоза. Также было обнаружено статистически значимое лонгитюдное увеличение толщины серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре в группе пациентов, прошедших катamnестическое обследование, что предварительно можно рассматривать как маркер улучшения состояния и прогресса лечения. Также была обнаружена значимая положительная корреляция между темпом снижения объема левой скорлупы и темпом снижения показателя PANSS-TOT в группе пациентов, прошедших повторное обследование через $1,2 \pm 0,3$ года. Скорлупа является частью дорсального стриатума, обладает высокой концентрацией дофаминэргических нейронов и вовлечена в обеспечение широкого спектра когнитивных и моторных функций. Согласно одной из точек зрения, аномальное увеличение активации дофаминэргических нейронов нигростриального пути, сопровождающееся увеличением объема скорлупы, может также сопровождаться возникновением расстройств шизофренического спектра. Таким образом, обнаруженная корреляция может предварительно свидетельствовать о том, что динамическое снижение объемов скорлупы может сопровождаться или являться биологическим маркером снижения выраженности психотической симптоматики, ассоциированной с аномалиями дофаминэргической системы. Однако данный вывод должен быть подтвержден в дальнейших исследованиях на больших выборках больных.

Одной из основных проблем, связанных с лечением первого психотического эпизода в юношеском возрасте, является проблема приверженности больных приёму лекарственной терапии и поиск минимально эффективных дозировок лекарств. Настоящее исследование показало как невысокий уровень комплаентности на высоте психотического состояния, так и дальнейшее снижение приверженности: если на I этапе становления ремиссии группа больных с низкой концентрацией активных метаболитов лекарственных средств составила 14,29% выборки, то ко II этапу данная группа увеличилась до 23,21%; на III этапе недостаточная концентрация антипсихотиков выявлена уже у 44,64% больных. Эффективным методом контроля концентрации антипсихотических препаратов в крови показал себя метод терапевтического лекарственного мониторинга концентрации активных метаболитов антипсихотиков. Стоит отметить, что лечения в рамках «золотого стандарта», монотерапии атипичным антипсихотиком, удалось достичь в 14,88% наблюдений. Ещё в 58,34% наблюдений удалось достичь использования одного антипсихотика в сочетании с препаратами из других лекарственных групп. Таким образом, добиться минимально возможной терапии удалось в 72,92% случаев.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные показывают, что становление ремиссии после психотических приступов аффективно-бредовой структуры протекает преимущественно по тимопатической и патохарактерологической траекториям реинтеграции постпсихотической личности и приводит к соответствующим им тимопатическим и психопатоподобным ремиссиям. Галлюцинаторно-бредовые приступы в большинстве случаев разрешаются в рамках патохарактерологической траектории и деструктивной траектории с сохранением резидуальной психотической симптоматики с формированием соответствующих им типов ремиссий. При кататоно-бредовых приступах преобладает патохарактерологическая траектория реинтеграции, вероятность разрешения данных приступов в рамках других траекторий является примерно равновеликой. Наибольшая вероятность благоприятного исхода манифестного психотического состояния была отмечена при аффективно-бредовой

структуре приступа, наихудшие исходы были отмечены при кататоно-бредовых приступах.

Вне зависимости от структуры психотического приступа, процесс становления ремиссии занимал $2,2 \pm 0,9$ года. Средняя редукция баллов PANSS составила $28,42 \pm 13,25$ к концу II этапа, $54,88 \pm 6,17$ баллов на всём протяжении становления ремиссии. Выявлено отчётливое преобладание неблагоприятных исходов при длительности нелеченого психоза более 30 дней

В целом, стоит отметить благоприятный прогноз в отношении формирования первой ремиссии при манифестном психотическом приступе. У большинства наблюдаемых в исследовании больных сформировались ремиссии высокого качества: 62,50% больных (35 наблюдений) соответствовали международным критериям ремиссии, при этом данные ремиссии носили как лекарственный, так и истинный характер. На первый план выходили мягкие личностные изменения и невыраженная тимопатическая симптоматика. Отмечался высокий уровень социальной и учебно-трудовой реадaptации. Большинство больных пережило первый психотический эпизод с возвращением на уровень функционирования, близкий к доприступному, в течение 8-14 месяцев. При этом отмечались и явно неблагоприятные исходы, с разрушением личностного склада, выраженными когнитивными и апато-динамическими расстройствами (5,36% больных (3 наблюдения) были признаны нетрудоспособными).

ВЫВОДЫ

1. Становление ремиссии после перенесенного первого психотического приступа в юношеском возрасте имеет затяжное течение, характеризуется полиморфизмом и фрагментарностью психопатологических расстройств представленных широким спектром резидуальной продуктивной симптоматики, в сочетании с первичными и вторичными негативными, а также выраженными когнитивными и соматовегетативными расстройствами, с высокой представленностью депрессивного аффекта, с антивитальными размышлениями, суицидальными и несуйцидальными аутоагрессивными поступками, частотым формированием избегающего поведения и реакций отказа.

2. Период становления ремиссии после первого приступа в своей динамике проходит через три этапа, характеризующихся различной выраженностью и различной представленностью психопатологической симптоматики: этап редукции и модификации психотических расстройств (I этап), этап стабилизации психических функций (II этап), этап реинтеграции психических функций (III этап).

2.1. I этап становления ремиссии определялся угасанием приступообразующих психотических феноменов, уменьшением и последующей утратой чувства их актуальности и эмоциональной значимости; формированием рационального отношения к болезни, началом формирования критики.

2.2. II этап становления ремиссии характеризовался деструкцией приступообразующих феноменов и доминированием аффективных расстройств депрессивного полюса: с преобладанием позитивной и негативной аффективности.

2.2.1. У пациентов с депрессивными расстройствами с преобладанием позитивной аффективности (58,93% больных) на первый план выступало стойкое снижение настроения с чувством тоски, безысходности, утратой прежней продуктивности, неспособностью испытывать яркие эмоции. Отмечались антивитальные размышления с появлением суицидальных мыслей, деперсонализационно-дереализационная симптоматика с ощущением отгороженности от окружающего мира, нереальностью происходящего.

2.2.2. Постпсихотические депрессии с негативной аффективностью (41,07% больных) были представлены спектром расстройств, распространяющимся от астено-дисфорических до апатических состояний. Преобладали явления психоэмоциональной хрупкости, быстрой истощаемости с явлениями «моральной ипохондрии», ангедонии. Тимический компонент проявлялся стойкой дистимией с идеомоторной заторможенностью. В поведении больных преобладали реакции отказа, раздражительная слабость.

2.3. III этап становления ремиссии определялся формированием сочетания негативных расстройств с сохранившимися личностными ресурсами, определяющего постприступный уровень социальной и трудовой реадaptации больного. На данном этапе было выделено 3 траектории реинтеграции психических функций: тимопатическая (33,93% больных), патохарактерологическая (39,28% больных), деструктивная (26,79% больных).

2.3.1. Тимопатическая траектория характеризовалась как формированием аффективной лабильности с частыми аутохтонными колебаниями настроения, так и устойчивой дистимией с элементами ангедонии и формированием пессимистического взгляда на жизнь. Патохарактерологическая траектория определялась формированием нажитых расстройств личности. При этом обнаруживались черты, ранее не свойственные больным, либо заострение уже имевшихся черт до уровня утрированных, гротескных. Деструктивная траектория определялась либо стойкими резидуальными продуктивными расстройствами, либо выраженной дефицитарной симптоматикой.

3. В большинстве случаев (62,50%) этап реинтеграции психических функций завершался формированием ремиссий высокого качества, соответствующих международным критериям ($p < 0,05$). У 37,50% больных сохранились резидуальные продуктивные расстройства (12,50% больных) или негативная симптоматика, отражавшаяся в волевой недостаточности, когнитивных расстройствах и психопатоподобных изменениях личности (25,00% больных).

3.1. При становлении ремиссии после психотических приступов аффективно-бредовой структуры формируются преимущественно тимопатическая и

патохарактерологическая траектории реинтеграции постпсихотической личности и соответствующие им тимопатическая и психопатоподобная ремиссии. Галлюцинаторно-бредовые приступы в большинстве случаев разрешаются в рамках патохарактерологической и деструктивной траектории с формированием соответствующих им типов ремиссий. При кататоно-бредовых приступах преобладает патохарактерологическая траектории реинтеграции постпсихотической личности, вероятность формирования иных траекторий реинтеграции является равновеликой ($p < 0,05$).

3.2. Наилучшие исходы были отмечены в рамках тимопатической траектории реинтеграции постпсихотической личности, наихудшие – в рамках деструктивной траектории ($p < 0,05$).

3.3. Выявлено отчётливое преобладание неблагоприятных исходов при длительности нелеченого психоза более 30 дней ($p < 0,05$).

4. В процессе исследования выделены нейропсихологические, нейроиммунологические, нейрофизиологические особенности становления ремиссии, имеющие отчётливую прогностическую значимость.

4.1. Структура нейропсихологической синдромологии нарушений высших психических функций была представлена двумя типами симптомокомплексов: неспецифическими и специфическими. Неспецифические симптомокомплексы, состоящие из нарушений произвольной регуляции деятельности, переработки слухоречевой информации, пространственного анализа и синтеза с разной степенью выраженности встречались у всех больных. Специфические симптомокомплексы были неоднородны и различались в зависимости от вектора реинтеграции постпсихотической личности. Для патохарактерологической траектории было характерно сочетание неспецифического симптомокомплекса с нарушением регуляции образного мышления, для тимопатической – симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов, для деструктивной – сочетание симптомокомплекса нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности с симптомокомплексом выраженных неспецифических аномалий ($p < 0,05$).

4.2. Были выявлены особенности динамики спектра иммунных показателей (ЛЭ, a1-ПИ, АТ к НА S100-B и ОБМ) у изученных пациентов. В большинстве случаев (64%) положительная динамика иммунных показателей ассоциировалась с ППД с позитивной аффективностью, тимопатической траекторией реинтеграции психических функций и благоприятным клиническим исходом. Отсутствие значимых иммунологических изменений в большей части случаев (71%) ассоциировалось с ППД с негативной аффективностью, деструктивной траекторией реинтеграции психических функций и неблагоприятным клиническим исходом ($p < 0,05$). Выявленные закономерности позволяют рассматривать состояние иммунной системы в качестве интегрального показателя для мониторинга и прогноза клинического состояния на всех этапах становления ремиссии после перенесенного первого психотического приступа.

4.3. Выявлены характерные нейрофизиологические особенности: по данным ЭЭГ-обследования, в динамике преимущественно для дельта-ритма, изменения когерентности регистрировались в первую очередь во время начального обследования. При этом, на протяжении становления ремиссии данные аномалии постепенно редуцировались, и практически не регистрировались при повторном обследовании (через $1,2 \pm 0,3$ года) ($p < 0,05$).

4.4. При МРТ-обследовании в динамике была отмечена редукция серого вещества в префронтальных и височных областях. Выявлено статистически значимое лонгитюдное увеличение толщины серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре в группе пациентов, прошедших повторное обследование (через $1,2 \pm 0,3$ года), что предварительно можно рассматривать как маркер улучшения состояния и прогресса лечения. Была обнаружена значимая положительная корреляция между темпом снижения объема левой скорлупы и темпом снижения показателя PANSSTOT ($p < 0,05$).

5. Терапия больных на всех этапах становления ремиссии требует комплексного, персонифицированного подхода с учетом психобиологических особенностей возрастного фактора. При этом приверженность приёму терапии отчётливо снижается по мере становления ремиссии и улучшения психического

состояния: так, если на I этапе становления ремиссии группа больных с низкой концентрацией активных метаболитов лекарственных средств составила 14,29% выборки, то ко II этапу данная группа увеличилась до 23,21%; на III этапе недостаточная концентрация антипсихотиков выявлена у 44,64% больных ($p < 0,05$). Подобные данные говорят о необходимости длительного, неформального контроля состояния больного с формированием терапевтического альянса между пациентом, врачом-психиатром и психотерапевтом.

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

- 1). При лечении манифестных психотических расстройств юношеского возраста следует учитывать этапность процесса становления ремиссии и необходимость тщательной оценки не только психотического состояния, но и постприступных расстройств.
- 2). При индивидуальном прогнозе исхода манифестного психотического состояния следует оценивать как непосредственно клиническую картину, так и динамику патогенетических (нейроиммунологических, нейрофизиологических, нейропсихологических) характеристик. Полученные в настоящем исследовании патогенетические закономерности следует подтвердить на большей выборке.
- 3). Алгоритмы персонифицированной психофармакотерапии, психотерапии и социореабилитационной помощи, разработанные в данном исследовании для изученных больных, оптимизируют оказываемую им специализированную медицинскую помощь.
- 4). Результаты проведенного исследования могут использоваться при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, медицинских психологов.
- 5). Методологические принципы, на базе которых построено исследование, могут применяться для дальнейших научно-практических разработок в данной области.

Список используемых сокращений

- HAMD-21** – Hamilton depression rating scale 21 item
- PANSS** – positive and negative symptom scale
- PAS** - Premorbid Adjustment Scale
- PSP** – personal and social functioning scale
- S100b** – астроцитарный белок
- SOPS** - The Scale of Prodromal Symptoms
- α 1-ПИ** - α 1- протеиназный ингибитор
- ААП** – атипичный антипсихотик
- АД** – артериальное давление
- ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер
- ДС** – дефицитарная симптоматика
- ЛЭ** – лейкоцитарная эластаза
- МРТ** – магниторезонансная томография
- НС** – неврозоподобная симптоматика
- ОБМ** – общий белок миелина
- ПДД** – постприступная депрессия
- ПФТ** – психофармакотерапия
- РПС** – резидуальная продуктивная симптоматика
- СИОЗ** – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СМ** – спектральная мощность
- ТАП** – типичный антипсихотик
- ТЛМ** – терапевтический лекарственный мониторинг
- ТМС** - транскраниальная магнитная стимуляция
- ТЦА** – трициклические антидепрессанты
- ЭСТ** – электросудорожная терапия
- ЭЭГ** – электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Addington J., Saeedi H., Addington D. Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis / J. Addington // *British Journal of Psychiatry*. – 2006. – V.189. - №4. – P.373–378.
2. Alexander K.S., Pocivavsek A., Qu H.Q., Pershing M.L., Schwarcz R., Bruno J.P. Early developmental elevations in brain kynurenic acid impair cognitive flexibility in adults: reversal with galantamine/ K.S. Alexander // *Neuroscience*. – 2013. – V.23. – P.19–28. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.063
3. Amminger G.P., Henry L., Harrigan S., Harris MG., Alvarez-Jimenez M., Herrman H., Jackson H.J., McGorry P.D. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: Findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study / G.P. Amminger // *Schizophrenia research*. – 2011. – V.131. – №1-3. – P.112-9.
4. Andreasen N.C., Carpenter W.T.Jr., Kane J.M. et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus / N.C. Andreasen // *Am. J.Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441-449.
5. Andreasen N.C., Grove W.M. Evaluation of positive and negative symptoms in schizophrenia / N.C. Andreasen // *Psychiatrie et Psychobiologie*. – 1986. – Vol. 1. – P. 108-121.
6. Andreasen N.C., Olsen S.A. Negative v. Positive schizophrenia. Definition and validation. / N.C. Andreasen // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1982. – Vol. 39. – P. 789-793.
7. Armando M., Klauser P., Anagnostopoulos D., Hebebrand J., Moreno C., Revet A., Raynaud J-P. Clinical high risk for psychosis model in children and adolescents: a joint position statement of ESCAP Clinical Division and Research Academy. / M. Armando, P. Klauser // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. – 2010. – № 20. – P. 413–416.

8. Benchenane K., Tiesinga P.H., Battaglia F.P. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. / K.Benchenane // *Curr Opin Neurobiol.* - 2011. – V.21. - №3. – P.475-85. doi: 10.1016/j.conb.2011.01.00
9. Benjamin K. Brent, Heidi W. Thermenos, Matcheri S. Keshavan, Larry J. Seidman. Gray Matter Alterations in Schizophrenia High-Risk Youth and Early-Onset Schizophrenia: A Review of Structural MRI Findings / K. Benjamin, W. Heidi // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* – 2013. – V.22. – №4. – P.689-714.
10. Birchwood M., Mason R., MacMillan F., Healy J. Depression, demoralization and control over psychotic illness: a comparison of depressed and non-depressed patients with chronic psychosis / M. Birchwood, R. Mason, F. MacMillan // *Psychological Medicine.* – 1993. – № 23. – P.387-395
11. Bittner R.A., Linden D.E., Roebroek A., Härtling F., Rotarska-Jagiela A., Maurer K., Goebel R., Singer W., Haenschel C. The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia—A Functional Magnetic Resonance Imaging Study / R.A.Bittner, D.E. Linden // *Cerebral Cortex.* – 2015. – V.25. – №9. – P. 2494–2506.
12. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien* / E. Bleuler // - Deutike, Leipzig. – 1911. – 420 p.
13. Bleuler M. A 23-year longitudinal study of 208 schizophrenics and impressions in regard to the nature of schizophrenia / M. A Bleuler // *The Transmission of Schizophrenia.* // Rosenthal D., Kety S.S. (eds.). – Pergamon Press. – New York.– 1968. – P. 241-244.
14. Boyajyan A., Khoyetsyan A., Chavushyan A. Alternative complement pathway in schizophrenia / A. Boyajyan, A. Khoyetsyan, A. Chavushyan // *Neurochem. Res.* - 2010. – V.35. -P. 894–898. doi: 10.1007/s11064-010-0126-2
15. Brent, B.K., Thermenos, H.W., Keshavan, M.S., Seidman, L.J., 2013. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 22, 689-714.
16. Bucci P., Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms / P. Bucci, S. Galderisi // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2017. – V.30 – №3. – P. 201-208.

17. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview / R.W. Buchanan // *Schizophr Bull.* – 2007. – V.33. - №4. – P.1013-1022.
18. Burton C.Z, Tso I.F, Carrión R.E, Niendam T, Adelsheim S, Auther AM, Cornblatt BA, Carter CS, Melton R, Sale TG, Taylor SF, McFarlane WR. Baseline psychopathology and relationship to longitudinal functional outcome in attenuated and early first episode psychosis / C.Z. Burton, I.F. Tso // *Schizophr Res.* – 2019. – Oct212. – P.157-162.
19. Calvo D.T., Gimenez-Donoso S., Setien-Suero E., Privat A.T., Crespo-Facorro B., Arriola R.A. Targeting recovery in first episode psychosis: The importance of neurocognition and premorbid adjustment in a 3-year longitudinal study / D.T.Calvo, S. Gimenez-Donoso, E. Setien-Suero // *Schizophrenia research.* – 2018. – V.195. – P.320-326
20. Canal-Rivero M., López-Moríñigo J.D., Setién-Suero E., Predicting suicidal behaviour after first episode of non-affective psychosis: The role of neurocognitive functioning / M. Canal-Rivero, J.D. López-Moríñigo, E. Setién-Suero, M. Ruiz-Veguilla, J.L. Ayuso-Mateos, R. Ayesa-Arriola, B. Crespo-Facorro // *European Psychiatry.* – Volume 53. – 2018. – P. 52-57.
21. Candido C.L., Romney D.M. Depression in paranoid and nonparanoid schizophrenic patients compared with major depressive disorder / C.L. Candido, D.M. Romney // *J. Affect. Disord.* – 2002. – V.70. – №3. – P.261-271.
22. Carlson G.A. Affective disorders and psychosis in youth / G.A. Carlson // *Child Adolesc Psychiatr. Clin. N. Am.* – 2013. – V.22. – №4. – P.569-580.
23. Carpenter W. T. Treatment of negative symptoms / W. T. Carpenter, D.W. Hemrichs, L. D. Alphs // *Schizophr. Bull.* – 1985. – Vol. II. – P. 453-456.
24. Carpenter W.T. Serotonin- dopamine antagonists and treatment of negative symptoms / W.T. Carpenter // *J. Clin. Psychopharmacology.* – 1995. – V.15. – № 7.– P. 30-35
25. Carpenter W.T., Arango C., Buchanan R.W., Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research// W.T. Carpenter // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – P. 545-548

26. Carpenter W.T., Heinrichs D.W., Wagman A.M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept / W.T. Carpenter // *Am. J. Psychiat.* – 1988. – Vol. 145. – P. 578 -583.
27. Castro-Fornieles J., Bargalló N., Calvo, A., Arango C., Baeza I., Gonzalez-Pinto A., Parellada M., Graell M., Moreno C., Otero S., Janssen J., Rapado-Castro M., de la Serna E.. Gray matter changes and cognitive predictors of 2-year follow-up abnormalities in early-onset first-episode psychosis. / J. Castro-Fornieles, N. Bargalló, A. Calvo, // *Eur Child Adolesc Psychiatry*– 2008. – № 27. – P. 113–118
28. Chen YH, Stone-Howell B, Edgar JC, Huang M, Wootton C, Hunter MA, Lu BY, Sadek JR, Miller GA, Cañive JM. Frontal slow-wave activity as a predictor of negative symptoms, cognition and functional capacity in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2016 Feb;208(2):160-7. doi: 10.1192/bjp.bp.114.156075
29. Clarke D.M., Kissane D.W. Demoralization: its phenomenology and importance / D.M. Clarke, D.W. Kissane // *Australian and New Zeland J. Of Psychiatry.* – 2002. – №36 – P.733-742
30. Clissold M. et al. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 2019. 41:1, 26-42, DOI: [10.1080/13803395.2018.1488952](https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1488952)
31. Cohen C.I., Iqbal M. Longitudinal study of remission among older adults with schizophrenia spectrum disorder / C.I. Cohen, M. Iqbal // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2014. – V.22 -№5. – P.450-458.
32. Cohen D. Context, cortex and dopamine, a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia / D. Cohen // *Psych. Review.* – 2002. – V.99. - P.45-77.
33. Cohen D., Flament M., Dubos P.F. et al Case series catatonic syndrome in young people. / D. Cohen // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1999. -V.38 - p. 1040-1046
34. Colgin L.L. Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony// *Curr Opin Neurobiol.* 2011 Jun;21(3):467-74. doi: 10.1016/j.conb.2011.04.006.

35. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie / K. Conrad // Stuttgart: Georg Thieme. – 1958. – 315 p.
36. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. / K. Conrad // Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. -Thieme. - Stuttgart. - 1958.
37. Crow T. A current view of the type 11 Syndrome / T. A. Crow // Br. J. of Psychiatry. – 1989. – Vol. 155. – Suppl. 7. – P. 53-54.
38. Crow T. J. Nature of the genetic contribution to psychotic illness: a continuum viewpoint / T. J. Crow // Acta Psychiatr. Scand. – 1990. – Vol. 81. – P. 401-408.
39. Crow T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine: Discussion 2. / T.J. Crow // Br. J. Psychiatry. – 1980. – Vol. 137. – P. 383-386.
40. Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. Neuroimage 9, 179-194.
41. Dale, A.M., Sereno, M.I., 1993. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. J. Cogn. Neurosci. 5, 162-176.
42. Del Rey-Mejías Á., Fraguas D., Díaz-Caneja C.M., Pino-Camacho L., Castro-Fornieles J., Baeza I., Merchan-Naranjo J., Espliego A., Gonzalez-Pinto A., de la Serna E., Paya B., Graell M., Arango C., Parellada M. Functional deterioration from the premorbid period to 2 years after the first episode of psychosis in early-onset psychosis / Á. Del Rey-Mejías, D.Fraguas, C.M. Díaz-Caneja // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. – 2015. – №24. – P. 1447-1459.
43. Delaney S., Fallon B., Alaedini A., Yolken R., Indart A., Feng T., Wang Y., Javitt D. Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. Schizophr Res 2019; 206:440-443 doi: 10.1016/j.schres.2018.10.017
44. Derome M., Zöllner D., Modinos G., Schaer M., Eliez S., Debbané M., Developmental trajectories of subcortical structures in relation to dimensional schizotypy expression along adolescence. / M.Derome, D. Zöllner, G. Modinos, M. Schaer, S. Eliez, M. Debbané // – Schizophrenia Research. – 2020. – 282 p.

45. Desikan, R.S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968-980.
46. Docherty N. M. Affective reactivity of symptoms as a process discriminator in schizophrenia / N. M. Docherty // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1996. – Vol. 184. – № 9. – P. 53-54.
47. Dollfus S., Lyne J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia / S. Dollfus, J. Lyne // *Schizophr Res.* – 2017. – V.186. – P.3-7.
48. Eggers C. Verlaufsweisen kindlicher und prapubiraler Schizophrenien. / C. Eggers // Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag. – 1973. – 250 p.
49. Ehrlich, S., Brauns, S., Yendiki, A., Ho, B.C., Calhoun, V., Schulz, S.C., Gollub, R.L., Sponheim, S.R., 2012. Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophr. Bull.* 38, 1050-1062.
50. Ehrlich, S., Geisler, D., Yendiki, A., Panneck, P., Roessner, V., Calhoun, V.D., Magnotta, V.A., Gollub, R.L., White, T., 2014. Associations of white matter integrity and cortical thickness in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophr. Bull.* 40, 665-674.
51. Eiber R., Even C. Actual approaches to post-psychotic depression / R. Eiber, C. Even // *Encephale.* – 2001. – V.27. – №4. – P.301-307.
52. Eliasson E. Therapeutic drug monitoring for tomorrow / Eliasson, E., Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69. - Suppl 1. – P.25-32
53. Emerich D.F., Sanberg P.R. Neuroleptic dysphoria / D.F. Emerich, P.R. Sanberg // *Biolog. Psychiat.* – 1991. – V.29. – P.201–3.
54. Emsley R. Discontinuing antipsychotic treatment after a first-episode of psychosis: Who, when and how? / R. Emsley // *Schizophr Res.* – 2018. – V.197. – P.59-60.
55. Erkan A., Geoff D., Greenwood K., Simon L., Evans H., Brain Structural Correlates of Metacognition in First-Episode Psychosis / A. Erkan, D. Geoff, K.

- Greenwood, L. Simon // *Schizophrenia Bulletin*. – 2020. – Vol. 46. – № 3. P.552–561.
56. Esquirol. *Des maladies mentales*. – Paris. – 1858. – 458 p.
57. Ey. H. *Etudes psychiatriques / H. Ey. // Aspects semeologiques*. – Paris. – 1950. – P. 69- 162.
58. Fadda S, Muller C. *La depression postschizophrenique*. / S. Fadda, C. Muller // *Annales Médico-psychologiques*. – 1975. – V.133. - №1. – S.65–71.
59. Figueiredo J.M. *Depressio and Demaralization: Phenomenologic Differences and Research Perspectives*. / J.M. Figueiredo // *Compr.Psychiatry*. – 1993. – Vol.34. – № 5. – P.308-311
60. Fischl, B., 2012. *FreeSurfer*. *Neuroimage* 62, 774-781.
61. Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M., 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341-355.
62. Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J., Makris, N., Segonne, F., Quinn, B.T., Dale, A.M., 2004a. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S69-84.
63. Fischl, B., Sereno, M.I., Dale, A.M., 1999. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9, 195-207.
64. Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M., 2004b. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 14, 11-22.
65. Fusar-Poli, P., McGorry, P. D., & Kane, J. M. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. / P. Fusar-Poli, P. D. McGorry, J. M. Kane // *World Psychiatry* – № 16. – 2017. P.251–265.
66. Galderisi S., Bucci P., Mucci A., Kirkpatrick B., Pini S., Rossi A., Vita A., Maj V. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia:

- Focus on long-term stability and functional outcome. / S. Galderisi, P. Bucci, A. Mucci // *Schizophrenia Research*. – 2013. – V.147. – №1. – P. 157-162
67. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions / S. Galderisi, A. Mucci // *The lancet. Psychiatry*. – 2018. – V.5. - №8. – P.664-677.
68. Galderisi S., Mucci A., Mignone M.L., Maj M., Kemali D. CEEG mapping in drug free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr.Res.*, 1991;6(1):15-23. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90016-k](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90016-k)
69. Gallagher B. J., & Jones, B. J. Early-onset schizophrenia: Symptoms and social class of origin. / B. J. Gallagher// *International Journal of Social Psychiatry* – № 63(6). – 2017. – P. 492-497.
70. García-Cabeza I., Gómez J., Sacristán J.A., Edgell E., de Chavez M.G. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study) / I. García-Cabeza, J. Gómez, J.A. Sacristán // *BMC Psychiatry*. – 2001. – №1. – P. 45-65
71. Gettins P.G. Serpin structure, mechanism, and function. / P.G. Gettins // *Chem. Rev.* – 2002. – № 102(12). – P. 4751–4804
72. Gettins P.G. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem. Rev* 2002; 102(12): 4751–4804. doi: 10.1021/cr010170+
73. Glahn, D.C., Laird, A.R., Ellison-Wright, I., Thelen, S.M., Robinson, J.L., Lancaster, J.L., Bullmore, E., Fox, P.T., 2008. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biological psychiatry* 64, 774-781.
74. Goff D.C., Romero K., Paul J., Perez-Rodriguez M., Crandall D., Potkin S.G. Biomarkers for drug development in early psychosis: Current issues and promising directions. *European Neuropsychopharmacology* 2016; 26(6): 923-937. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.009

75. Goghari, V.M., Macdonald, A.W., 3rd, Sponheim, S.R., 2014. Relationship between prefrontal gray matter volumes and working memory performance in schizophrenia: a family study. *Schizophrenia research* 153, 113-121.
76. Goldberg S.C. Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics / S.C. Goldberg // *Schizophr Bull.* – 1985. – V.11. – P. 453–456.
77. Goldberg T.E. Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy / T. E. Goldberg // *Schizophr. Bull.*- 1993. – V.19. – P. 497 – 504
78. Goldsmith D.R. Haroon E., Miller A.H., Addington J., Bearden C., Cadenhead K., Cannon T., Cornblatt B., Daniel Mathalon D., McGlashan T., Seidman L., Tsuang M., Woods S.W., Walker E.F., Perkins D.O. Association of baseline inflammatory markers and the development of negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Brain Behav Immun* 2019; 76:268-274. doi: 10.1016/j.bbi.2018.11.315.
79. Gruenberg E.M. The Social Breakdown Syndrome Some Origins / E.M. Gruenberg // *Amer. J. Psychiatry.* – 1967. – № 123. – P.1481 -1489.
80. Gschwandtner U, Zimmermann R, Pflueger MO, Riecher-Rössler A, Fuhr P. Negative symptoms in neuroleptic-naïve patients with first-episode psychosis correlate with QEEG parameters. *Schizophr Res.* 2009 Dec;115(2-3):231-6. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.013
81. Hafizi S., Tseng H.H., Rao N., Selvanathan T., Kenk M., Bazinet R.P., Suridjan I., Wilson A.A., Meyer J.H., Remington G., Houle S., Pablo M Rusjan P.M., Mizrahi R. Imaging microglial activation in untreated first-episode psychosis: a PET study with [¹⁸F]FEPPA. *Am J Psychiatry* 2017;174(2):118-124. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171.
82. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960. – V.23. – P.56-62.
83. Heering H.D., Janssens M., Boyette L.L., van Haren N.E.; G.R.O.U.P investigators. Remission criteria and functional outcome in patients with schizophrenia, a longitudinal study / H.D. Heering, M. Janssens // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2015. – V.49 - №3. – P.266-74.

84. Heinrich K. Das postremissive Erschdpfungs-Syndromalsmultikonditionale depressive Reaktionsform Schizophrener. In: H.Hippius, H.Selbach, eds. Das depressive Syndrom / K. Heinrich // Munchen, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg. – 1969. – S. 453–456.
85. Holm, S., 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6, 65-70.
86. Huber G. Das Konzept substratnaher Basis Symptome und seine Bedeutung fur Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen // *Nervenarzt*. – 1982. – Bd. 54. – № 1. – S. 11-24.
87. Hui C.L.M., Lam B.S.T., Lee E.H.M., Chan K.W.S., Chang W.C., Suen Y.N., Chen Y.H.E. Perspective on medication decisions following remission from first-episode psychosis. – № 27. – 2020. – P. 45-55.
88. Hunt R.C., Feldman H., Hero R.P. Spontaneous remissions in dementia praecox. / R.C. Hunt, H. Feldman // *Psychiat. Quart.* – 1938. – Vol. 12. – P. 414-425.
89. Inoue K., Otsuka K., Onishi H., Cho Y., Shiraishi M., Narita K., Kawanishi C. Multi-institutional survey of suicide death among inpatients with schizophrenia in comparison with depression / K. Inoue, K. Otsuka // *Asian J. Psychiatr.* – 2019. – V.48. – P.10-19.
90. Janssen J., Diaz-Caneja A., Reig S., Bombín I., Mayoral M., Parellada M. Brain morphology and neurological soft signs in adolescents with first-episode psychosis / J. Janssen, A. Diaz-Caneja, S. Reig // *British Journal of Psychiatry* – №3. – 2018. – P. 227-233.
91. Jaworska N, MacQueen G. Adolescence as a unique developmental period / N Jaworska, G. MacQueen // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2015. – № 40(6) – P. 386–386.
92. Johnsen E., Fathian F., Kroken R.A., Steen V.M., Jørgensen H.A., Gjestad R., Løberg E. The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry* 2016;14:16:60. doi: 10.1186/s12888-016-0769-x

93. Johnson D. Studies of Depressive Symptoms in Schizophrenia / D. Johnson // *British Journal of Psychiatry*. – 1981. -V.139. – №2. – P.89-101.
94. Jordan G., Lutgens D., Joober R., Lepage M., Iyer S.N., Malla A. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis / G. Jordan, D. Lutgens, R. Joober, // *J. Clin. Psychiatry*. – 2014. – V.75. - № 6. - P. 566-572.
95. Kadriu B., Gu W., Korenis P., Levine, J. (2019). Do cognitive and neuropsychological functioning deficits coincide with hippocampal alteration during first-psychotic episode? / B. Kadriu, W. Gu // *CNS Spectrums*, 24(5), 472-478.
96. Kaleda, V.G., Bozjko, O.V., Akhadov, T.A., Tomyshev, A.S., Tikhonov, D.V., Lebedeva, I.S., Savvateeva, N.Y., 2019. [Neuroanatomical brain profile of juvenile shiftlike schizophrenia: morphometry of grey matter in the prefrontal cortex and subcortical structures]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 119, 7-11.
97. Kampman O., Laippala P., Väänänen J., Koivisto E., Kiviniemi P., Kilkku N., Lehtinen K. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. / O. Kampman, P. Laippala, J. Väänänen // *Psychiatry Research*. – Vol. 110. – Issue 1. – 2002. – P. 39-48.
98. Kane J.M., Crandall D.T., Marcus R.N., Eudicone J., Pikalov A. 3rd, Carson W.H., Swyzen W. Symptomatic remission in schizophrenia patients treated with aripiprazole or haloperidol for up to 52 weeks / J.M. Kane, D.T. Crandall // *Schizophr. Res.* – 2007. – Vol. 95. – P. 143-150.
99. Karson C., Coppola R., Morhisa J. Computed EEG activity mapping in schizophrenia. The resting state reconsidered. *Arch.Gen.Psychiatry*,1987;44(6):514-517.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800180027004>
100. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein // *Schizophr. Bull.* – 1987. – V.13 – №2. – P.261-276.

101. Kayton L. Good outcome in young adult schizophrenia / L. Kayton // Arch.Gen.Psychiat. – 1973. – Vol.29. - N 1. – P. 103-110
102. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet psychiatry* 2015;2:258–270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
103. Khoury R., Nasrallah H.A. inflammatory biomarkers in individuals at clinical high risk for psychosis (CHR-P): state or trait? *Schizophr Res* 2018;199:31-38. doi: 10.1016/j.schres.2018.04.017.
104. Kirkpatrick B. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia / B. Kirkpatrick // *Psychiatry Res.* – 1989.- V.30.- P. 119–123.
105. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T., Marder S.R. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. / B. Kirkpatrick // *Schizophr Bull* . – 2006. – V.32. – P.214.
106. Kirschner M., Aleman A., Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment / M.Kirschner, A. Aleman // *Schizophr. Res.* – 2017. – V.186. – P. 29-38.
107. Kogan S., Ospina L.H., Kimhy D. Inflammation in individuals with schizophrenia - implications for neurocognition and daily function. *Brain Behav Immun* 2018;74:296-299. doi: 10.1016/j.bbi.2018.09.016.
108. Kohler C.G., Lallart E.A. Postpsychotic depression in schizophrenia patients / C.G. Kohler // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2002 – V.4 – №4 – P.273-278.
109. Kopczynska M., Zelek W., Touchard S., Gaughran F., Di Forti M., Mondelli M., Murray R., O'Donovan M.C., PaulMorgan B. Complement system biomarkers in first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 2019; 204: 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.012>
110. Korkmaz B., Horwitz M.S., Jenne D.E., Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev* 2010;62(4):726-59. doi: 10.1124/pr.110.002733

111. Kraepelin E. Psychiatric 8th ed. / E. Kraepelin // Leipzig: Verlag Von Johann Ambrosius – 1915. – 409 p.
112. Krapelin E. Psychiatrie. Aufl. 8. - Bd. III. / E. Kraepelin // - Leipzig. - 1913.
113. Kumar A., Datta S.S., Wright S.D., Furtado V.A., Russell P.S.. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. / E. Krapelin // Cochrane Database Syst Rev. – № 10. – 2013. – P. 85-90.
114. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies / J. Lally, O. Ajnakina, B. Stubbs // British Journal of Psychiatry. – 2017. – v.211. – № 6. – P.350–358.
115. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. / K. Leonhard // – Berlin: Akademie-Verlag. – 1957. – 253 p.
116. Limandri B. Long-Acting Injectable Antipsychotic Medications: Why Aren't They Used as Often as Oral Formulations? / B. Limandri // J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. – V.57. - №3. – P. 7-10.
117. Lui, S., Deng, W., Huang, X., Jiang, L., Ma, X., Chen, H., Zhang, T., Li, X., Li, D., Zou, L., Tang, H., Zhou, X.J., Mechelli, A., Collier, D.A., Sweeney, J.A., Li, T., Gong, Q., 2009. Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. The American journal of psychiatry 166, 196-205.
118. Luo, X., Mao, Q., Wang, X., Chiang-Shan, R.L., 2019. Putamen Gray Matter Volumes in Neuropsychiatric and Neurodegenerative Disorders. World J Psychiatry Ment Health Res 3.
119. Marchesi C., Affaticati A., Monici A., De Panfilis C., Ossola P., Tonna M. Predictors of symptomatic remission in patients with first-episode schizophrenia: a 16years follow-up study / C. Marchesi, A. Affaticati // Compr. Psychiatry. – 2014. – V.55. - №4. – P.778-784.

120. Mastrigt S., Addington J. Assessment of premorbid function in the first episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale / S. Mastrigt, J. Addington // *J Psychiatry Neurosci.* – 2002. – Vol. 27 (2). – P. 92-10.
121. Mastrigt S., Addington J. Assessment of premorbid function in the first episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale / S. Mastrigt, J. Addington // *J Psychiatry Neurosci.* – 2002. – Vol. 27 (2). – P. 92-10.
122. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: Comparison of first- and second-generation antipsychotic drugs. / MC. Mauri, D. Moliterno, M. Rossattini, A. Colasanti // *Schizophrenia Research.* – 2008. -V. 99. -№1-3. – P. 7–12.
123. McGinty J., Sayeed Haque M., Upthegrove R., Depression during first episode psychosis and subsequent suicide risk: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. / J. McGinty, M. Sayeed Haque, R. Upthegrove// *Schizophrenia Research,* – 2018. – Vol.195. – P.58-66.
124. McGlashan T.H., Waltrip R.W. 2nd. Postpsychotic depression / T.H. McGlashan, R.W. Waltrip // *Am. J. Psychiatry.* – 1991. – V.148. – № 4. – P.545-547.
125. McGlashan T.H. Carpenter W.T. An investigation of the postpsychotic depressive syndrome / T.H. McGlashan, R.W. Waltrip // *Amer. J. Psychiat.* – 1976. – Vol. 133. N. 1. – P. 14 - 19.
126. Meyer U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:20–34. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011
127. Mikadze Y.V., Ardila A., Akhutina T.V. A.R. Luria's Approach to Neuropsychological Assessment and Rehabilitation/ Y.V. Mikadze, A. Ardila, T.V. Akhutina // *Arch Clin Neuropsychol.* – 2019. – № 28. – P. 795-802.
128. Miller B., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011 Oct 1; 70(7): 663–671. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013

129. Miller B.J., Goldsmith D.R. Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(1):299-317. doi: 10.1038/npp.2016.211.
130. Miller T.J., McGlashan T.H., Rosen J.L., Cadenhead D.O., Ventura J., McFarlane C.A. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability/ T.J. Miller, T.H. McGlashan, J.L. Rosen // *Schizophr. Bull.* – 2003. – № 29. – P. 703–715.
131. Misiak B., Frydecka D., Stanczykiewicz B., Samochowiec J. Editorial: Peripheral markers of immune response in major psychiatric disorders: where are we now and where do we want to be? *Front Psychiatry* 2019;10:5. doi: 10.3389/fpsy.2019.00005
132. Moller H.J. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients: efficacy problems and methodological difficulties / H.J. Moller // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1993. – vol. 3. – P. 1-11.
133. Morales-Muñoz I., Jurado-Barba R., Fernández-Guinea S., José Álvarez-Alonso M. Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments. / I. Morales-Muñoz, R. Jurado-Barba, S. Fernández-Guinea // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2017. – Vol.36. – P. 80-87.
134. Morel B. *Traite des maladies mentales* / B. Morel // – Paris, – 1860
135. Morihisa J. Computerized topographic mapping of electrophysiologic data in psychiatry. *Psychiat. Ann.*, 1985;15(4):240-253 <https://doi.org/10.3928/0048-5713-19850401-10>
136. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007
137. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social

- functioning / P.L. Morosini, L. Magliano, L. Brambilla, S. Ugolini, R. Pioli // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – V.101. – P. 323–329.
138. Morstyn R., Duffy F., McCarley R. Altered topography of EEG spectral content in schizophrenia. *EEG Clin. Neuroph.*, 1983;56(4):263-271. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90251-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90251-1)
139. Muller N., Weidinger E., Leitner B., Schwarz M.J. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* 2015;9:372. doi: 10.3389/fnins.2015.00372
140. Myers N., Bhatti S., Broussard B., Compton M.T. Clinical Correlates of Initial Treatment Disengagement in First-Episode Psychosis / N. Myers, S. Bhatti, B. Broussard // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* – 2017. – V.11. - №2. – P.95-102.
141. Na K.S., Jung H.Y., Kim Y.K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:277–286. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022
142. Noto M.N., Maes M., Odebrecht Vargas Nunes S., Ota V.K., Rossaneis A.C., Verri Jr W.A., Cordeiro Q., Iole Belangero S., Gadelha A., Affonseca Bressan R., Noto C. Activation of the immune-inflammatory response system and the compensatory immune-regulatory system in antipsychotic naive first episode psychosis *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29(3):416-431. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.12.008
143. Olagunju, A. T., Clark, S. R., & Baune, B. T. (2019). Long-acting atypical antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analyses of effects on functional outcome. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(6), 509–527. <https://doi.org/10.1177/0004867419837358>
144. Pagsberg A.K., Tarp S., Glintborg D., Stenstrøm A.D., Fink-Jensen A., Correll C.U., Christensen R. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* / A.K. Pagsberg, S. Tarp, D. Glintborg, A.D. Stenstrøm // – Volume 56, Issue 3, – 2017.– P. 191-202.

145. Pedraz-Petrozzi B., Elyamany O., Christoph Rummel C., Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *J Neuroinflammation* 2020;15;17(1):56. doi: 10.1186/s12974-020-1721-z.
146. Petrilowitsch N. Die schizophrenien in strukturpsychiatrischer Sicht. I.Mitteilung / N. Petrilowitsch // *Psychiatr. Clin.* -1969. -v.2. - h.289-306
147. Petrilowitsch N. Die Typology der Schizophrenien unter prognostisch-therapeutischen Aspecten. *Nosologic der Psychosen* / N. Petrilowitsch // – Leipzig. – 1972, – P.70
148. Petruzzelli M.G., Margari L., Bosco A., Craig F., Palumbi R., Margari F. Early onset first episode psychosis: dimensional structure of symptoms, clinical subtypes and related neurodevelopmental markers / M.G. Petruzzelli, L. Margari, A. Bosco, // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2018. – V.27 - №2. – P.171-179.
149. Plasky P. Antidepressant usage in Schizophrenia / P. Plasky // *Schizophr. Bull.* 1991. - V.17. - № 4. – P.649–57.
150. Pollak T.A., Rogers J.P., Nagele R.G., Peakman M., Stone J.M. Anthony S. David A.S., McGuire P. Antibodies in the diagnosis, prognosis, and prediction of psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 2019; 45(1)233–246. doi:10.1093/schbul/sby021
151. Potuzak M., Ravichandran C., Lewandowski K.E., Ongür D., Cohen B.M. Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders / M. Potuzak, C. Ravichandran, K.E. Lewandowski, D. Ongür // *Compr. Psychiatry.* – 2012. -V.53. - №8. – P.1118-1129.
152. Power P. Outcome and recovery in first-episode psychosis. / P. Power // *British Journal of Psychiatry.* – 2010. – № 211(06). – P. 331–333.
153. Prada L, Barceló F, Herrmann CS, Escera CEEG delta oscillations index inhibitory control of contextual novelty to both irrelevant distracters and relevant task-switch cues. *Psychophysiology.* 2014 Jul;51(7):658-72. doi: 10.1111/psyp.12210.
154. Rammou A., Fisher H.L., Johnson, S., Major B., Rahaman N., Chamberlain-Kent N., Stone J.M. Negative symptoms in first-episode psychosis: Clinical correlates

- and 1-year follow-up outcomes in London Early Intervention Services / A. Rammou, H.L. Fisher, S. Johnson, B. Major, N. Rahaman // *Early Intervention in Psychiatry*. – 2019. - V.13. – P. 443–452.
155. Rao K.N., George J., Sudarshan C.Y., Begum S. Treatment compliance and noncompliance in psychoses. / K.N. Rao, J. George, C.Y. Sudarshan, S. Begum // *Indian J Psychiatry*. – 2017. – № 59(1). – P. 69-76.
156. Reuter, M., Fischl, B., 2011. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *Neuroimage* 57, 19-21.
157. Reuter, M., Rosas, H.D., Fischl, B., 2010. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage* 53, 1181-1196.
158. Reuter, M., Schmansky, N.J., Rosas, H.D., Fischl, B., 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 61, 1402-1418.
159. Riedel M., Mayr A., Seemüller F., Maier W., Klingberg S., Heuser I., Klosterkötter J., Gastpar M., Schmitt A., Sauer H., Schneider F., Gaebel W., Jäger M., Möller H.J., Schennach-Wolff R. Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients: comparing treatment with risperidone and haloperidol / M. Riedel, A. Mayr, F. Seemüller, W. Maier, S. Klingberg, I. Heuser // *World. J. Biol. Psychiatry*. - 2012. - №13. – P.30–8.
160. Roosens, L. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics for the estimation of early drug effect in first-episode psychosis / L. Roosens, H.M. Neels, B.G. Sabbe // *Ther Drug Monit*. – 2019. – Vol.41. - № 2. – P. 252-253
161. Roth S. The seemingly ubiquitous depression following acute schizophrenic episodes: a neglected area of clinical discussion / S. Roth // *Am. J. Psychiatry*, – 1970 – № 12. – 51-58
162. Rubio J.M., Correll C.U. Clozapine and long-acting injectable antipsychotics reduce hospitalisation and treatment failure risk in patients with schizophrenia / J.M. Rubio, C.U. Correll // *Evidence-Based Mental Health*. – 2018. - №21. – P. 11-14

163. Rybakowski J.K., Vansteelandt K., Szafranski T., Thys E., Jarema M., Wolfgang Fleischhacker W., Kahn R.S., Peuskens J.; EUFEST Study Group. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: results from EUFEST / J.K. Rybakowski, K. Vansteelandt, T. Szafranski // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2012. -V.22. - №12. – P.875-82.
164. Sakel M. Proceeding of the section of neurology and psychiatry. New York Academy of Medicine and the New York Neuroloical Society / M. Sakel // *J. Nervous a. Ment. Dis.* - 1937. - Vol. 85. - P. 561
165. Sakurai, T., Gamo, N.J., Hikida, T., Kim, S.-H., Murai, T., Tomoda, T., Sawa, A., 2015. Converging models of schizophrenia – Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Progress in Neurobiology* 134, 178-201.
166. Sanders A.R., Drigalenko E.I., Duan J., Moy W., Freda J., Goring H., Gejman P.V. Transcriptome sequencing study implicates immune-related genes differentially expressed in schizophrenia: new data and a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2017;7(4):e1093. doi: 10.1038/tp.2017.47.
167. Segonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K., Fischl, B., 2004. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 22, 1060-1075.
168. Sharif Z.A. Treatment refractory schizophrenia: How should we proceed? / Z.A. Sharif // *Psychiatric quarterly.* – 1998. – T. 69. – № 4. – C. 263-281.
169. Shuwall M., Siris S.G. Suicidal ideation in postpsychotic depression / M. Shuwall, S.G. Siris // *Compr. Psychiatry.* – 1994. – V.35 – №2. – P.132-134.
170. Sikich L. Diagnosis and evaluation of hallucinations and other psychotic symptoms in children and adolescents / L. Sikich // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* – 2013. - V.22. - №4. – P.655-73. DOI: 10.1016/j.chc.2013.06.005.
171. Siris S.G., Adan F., Cohen M., Mandeli J., Aronson A., Casey E. Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap / S.G. Siris, F. Adan, M. Cohen, J. Mandeli, A. Aronson // *Am. J. Psychiatry.* – 1988. – V.145. - №12. – P.1532-1537.

172. Stockey R.A Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 2):S49-52. doi: 10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13.
173. Stowe A.M., Adair-Kirk T.L., Gonzales E.R., Perez R.S., Shah A.R., Park T.S., Gidday J.M. Neutrophil elastase and neurovascular injury following focal stroke and reperfusion. *Neurobiol Dis* 2009;35(1):82-90. doi: 10.1016/j.nbd.2009.04.006.
174. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 455-476.
175. Suvisaari L., Mantere O. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review. *Infect Disord Drug Targets* 2013;13(1):59-70. doi: 10.2174/18715265112129990032
176. Swick, D., Ashley, V., Turken, A.U., 2008. Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC neuroscience* 9, 102.
177. Thermenos, H.W., Keshavan, M.S., Juelich, R.J., Molokotos, E., Whitfield-Gabrieli, S., Brent, B.K., Makris, N., Seidman, L.J., 2013. A review of neuroimaging studies of young relatives of individuals with schizophrenia: a developmental perspective from schizotaxia to schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 162B, 604-635.
178. Tomyshev, A.S., Lebedeva, I.S., Akhadov, T.A., Omelchenko, M.A., Rummyantsev, A.O., Kaleda, V.G., 2019. Alterations in white matter microstructure and cortical thickness in individuals at ultra-high risk of psychosis: A multimodal tractography and surface-based morphometry study. *Psychiatry research. Neuroimaging* 289, 26-36.
- 179.** Trovão N., Prata J., VonDoellinger O., Santos S., Barbosa M., Coelho R. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis—opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2019;16(3): 177–184. doi: 10.30773/pi.2018.12.19.1

180. Upthegrove R., Manzanares-Teson N., Barnes N.M. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;155:101–108. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.005>
181. van Erp, T.G., Hibar, D.P., Rasmussen, J.M., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Andreassen, O.A., Agartz, I., Westlye, L.T., Haukvik, U.K., Dale, A.M., Melle, I., Hartberg, C.B., Gruber, O., Kraemer, B., Zilles, D., Donohoe, G., Kelly, S., McDonald, C., Morris, D.W., Cannon, D.M., Corvin, A., Machielsen, M.W., Koenders, L., de Haan, L., Veltman, D.J., Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Gur, R.C., Gur, R.E., Potkin, S.G., Mathalon, D.H., Mueller, B.A., Preda, A., Macciardi, F., Ehrlich, S., Walton, E., Hass, J., Calhoun, V.D., Bockholt, H.J., Sponheim, S.R., Shoemaker, J.M., van Haren, N.E., Hulshoff Pol, H.E., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Roiz-Santianez, R., Crespo-Facorro, B., Wang, L., Alpert, K.I., Jonsson, E.G., Dimitrova, R., Bois, C., Whalley, H.C., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M., Hashimoto, R., Thompson, P.M., Turner, J.A., 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular psychiatry* 21, 547-553.
182. van Erp, T.G.M., Walton, E., Hibar, D.P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Yao, N., Fukunaga, M., Hashimoto, R., Okada, N., Yamamori, H., Bustillo, J.R., Clark, V.P., Agartz, I., Mueller, B.A., Cahn, W., de Zwarte, S.M.C., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., van Haren, N.E.M., Andreassen, O.A., Dale, A.M., Doan, N.T., Gurholt, T.P., Hartberg, C.B., Haukvik, U.K., Jorgensen, K.N., Lagerberg, T.V., Melle, I., Westlye, L.T., Gruber, O., Kraemer, B., Richter, A., Zilles, D., Calhoun, V.D., Crespo-Facorro, B., Roiz-Santianez, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Loughland, C., Carr, V.J., Catts, S., Croypley, V.L., Fullerton, J.M., Green, M.J., Henskens, F.A., Jablensky, A., Lenroot, R.K., Mowry, B.J., Michie, P.T., Pantelis, C., Quide, Y., Schall, U., Scott, R.J., Cairns, M.J., Seal, M., Tooney, P.A., Rasser, P.E., Cooper, G., Shannon Weickert, C., Weickert, T.W., Morris, D.W., Hong, E., Kochunov, P., Beard, L.M., Gur, R.E., Gur, R.C., Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Belger, A., Brown, G.G., Ford, J.M., Macciardi, F., Mathalon, D.H., O'Leary, D.S., Potkin, S.G., Preda, A., Voyvodic, J., Lim, K.O.,

- McEwen, S., Yang, F., Tan, Y., Tan, S., Wang, Z., Fan, F., Chen, J., Xiang, H., Tang, S., Guo, H., Wan, P., Wei, D., Bockholt, H.J., Ehrlich, S., Wolthuisen, R.P.F., King, M.D., Shoemaker, J.M., Sponheim, S.R., De Haan, L., Koenders, L., Machielsen, M.W., van Amelsvoort, T., Veltman, D.J., Assogna, F., Banaj, N., de Rossi, P., Iorio, M., Piras, F., Spalletta, G., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Corvin, A., Donohoe, G., Kelly, S., Whelan, C.D., Dickie, E.W., Rotenberg, D., Voineskos, A.N., Ciufolini, S., Radua, J., Dazzan, P., Murray, R., Reis Marques, T., Simmons, A., Borgwardt, S., Egloff, L., Harrisberger, F., Riecher-Rossler, A., Smieskova, R., Alpert, K.I., Wang, L., Jonsson, E.G., Koops, S., Sommer, I.E.C., Bertolino, A., Bonvino, A., Di Giorgio, A., Neilson, E., Mayer, A.R., Stephen, J.M., Kwon, J.S., Yun, J.Y., Cannon, D.M., McDonald, C., Lebedeva, I., Tomyshev, A.S., Akhadov, T., Kaleda, V., Fatouros-Bergman, H., Flyckt, L., Karolinska Schizophrenia, P., Busatto, G.F., Rosa, P.G.P., Serpa, M.H., Zanetti, M.V., Hoschl, C., Skoch, A., Spaniel, F., Tomecek, D., Hagenaaars, S.P., McIntosh, A.M., Whalley, H.C., Lawrie, S.M., Knochel, C., Oertel-Knochel, V., Stablein, M., Howells, F.M., Stein, D.J., Temmingh, H.S., Uhlmann, A., Lopez-Jaramillo, C., Dima, D., McMahon, A., Faskowitz, J.I., Gutman, B.A., Jahanshad, N., Thompson, P.M., Turner, J.A., 2018. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological psychiatry* 84, 644-654.
183. Van Os J., Burns T., Cavalaro R., Leucht S., Peuskens J., Helldin L., Bernardo M., Arango C., Fleischhacker W., Lachaux B., Kane J.M. Standardized remission criteria in schizophrenia / J. Van Os, T. Burns, R. Cavalaro, S. Leucht, J. Peuskens // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006. – Vol. 113. – № 2. – P. 91–95. \
184. Veru F., Jordan G., Joober R., Malla A., Iyer S. Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms / F. Veru, G. Jordan, R. Joober, A. Malla, S. Iyer // *Schizophr Res.* – 2016. – V.174 - №1-3. – P.183-188.

185. Weinberger, D.R., 2002. Schizophrenia, the prefrontal cortex, and a mechanism of genetic susceptibility. *European Psychiatry* 17, 355s-362s.
186. Wetzel A. Die sociale Bedeutung der Schizophrenie / A. Wetzel // *Handbuch der Geisteskrankheiten* (Hrsg. von O.Bumke) // Berlin: Springer, – 1932. – Bd. 9. – P. 612–667.
187. Whelan R., Clair D.S., Mustard C.J., Hallford P., Wei J. Schizophrenia Bulletin Study of Novel Autoantibodies in Schizophrenia / R. Whelan, D.S. Clair, C.J. Mustard, P. Hallford, J. Wei // – 2018. – №44(6). – P. 1341–1349.
188. Wichniak A., Okruszek Ł., Linke M., Jarkiewicz M., Jędrasik-Styła M., Ciołkiewicz A., Wierzbicka A., Jernajczyk W., Jarema M. Electroencephalographic theta activity and cognition in schizophrenia: Preliminary results. *WorldJBiolPsychiatry*. 2015;16(3):206-210. doi: 10.3109/15622975.2014.966145.
189. Witthaus, H., Brune, M., Kaufmann, C., Bohner, G., Ozgurdal, S., Gudlowski, Y., Heinz, A., Klingebiel, R., Juckel, G., 2008. White matter abnormalities in subjects at ultra high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 102, 141-149.
190. Xiao, Y., Lui, S., Deng, W., Yao, L., Zhang, W., Li, S., Wu, M., Xie, T., He, Y., Huang, X., Hu, J., Bi, F., Li, T., Gong, Q., 2015. Altered cortical thickness related to clinical severity but not the untreated disease duration in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 41, 201-210.
191. Авруцкий Г.Я. Изменение клиники и течения психозов в итоге массовой психофармакотерапии и их значение для совершенствования лечебной помощи / Г.Я. Авруцкий // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* – М. – 1989. – №8. – С. 1387-1394.
192. Авруцкий Г.Я. О клинике ремиссий и особенностях течения шизофрении с преобладанием бредовых явлений / Г.Я. Авруцкий // *Дисс. ... канд. мед. наук.* – М. – 1957. – 379 с.
193. Алфимова, М.В., Томышев, А.С., Лебедева, И.С., Ахадов, Т.А., Семенова, Н.А., Ублинский, М.В., Каледа, В.Г., 2016. Связь управляющих функций и

- скорости обработки информации со структурными особенностями коры головного мозга в норме и на начальных этапах шизофрении. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 66, 448-457.
194. Андросова Л.В. Секирина Т.П., Кушнер С.Г., Абрамова Л.И., Каледа В.Г., Коляскина Г.И. Система интерлейкинов у больных шизофренией. Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;2:43-47.
195. Андросова Л.В., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Цуцуйковская М.Я., Коляскина Г.И. Влияние лечения первого приступа эндогенного психоза у больных юношеского возраста на продукцию интерлейкина-1 β . Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 9: 50-54.
196. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Палаева Р.И. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: диссоциированная постприступная депрессия с позитивной аффективностью. / Е.Ю.Антохин, В.Г. Будза, Е.М. Крюкова, Р.И. Палаева // Часть II. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2017. – № 06. – С.10-17.
197. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Паляева Р.И. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: диссоциированная постприступная депрессия с негативной аффективностью. / Е.Ю.Антохин, В.Г. Будза, Е.М. Крюкова, Р.И. Палаева // Часть III. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2018. – № 1. – С.7-15
198. Антохин Е.Ю., Будза В.Г., Крюкова Е.М., Паляева Р.И. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: организация помощи пациентам в отделении первого психотического эпизода, понятие диссоциированной постприступной депрессии. / Е.Ю.Антохин, В.Г. Будза, Е.М. Крюкова, Р.И. Палаева // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2017. – №04. – С.4-11.

199. Асатиани Н.М. Динамика галлюцинаторных синдромов у больных шизофренией под влиянием инсулинотерапии / Н.М. Асатиани // Автореф. дисс. канд. мед.наук. – М. – 1950. – С.23
200. Бархатова А.Н. Клинико-психопатологические аспекты дефицитарных расстройств в структуре начальных этапов юношеского эндогенного психоза / А.Н. Бархатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №9. – С.8-16.
201. Бархатова А.Н. Особенности эндогенного юношеского приступообразного психоза с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа. / А.Н. Бархатова // Психиатрия. – 2005. – №3. – С.38-44
202. Бурминский Д.С. Резидуальные психотические расстройства в ремиссии шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением: клиническая типология и терапевтические подходы / Д.С. Бурминский // Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – М. – 2018. – 22 с.
203. Бурминский Д.С., Морозова М.А., Рупчев Г.Е. Варианты динамики многолетней лекарственной ремиссии у больных с приступообразно-прогредиентной шизофренией (катамнестическое исследование)/ Д.С. Бурминский, М.А. Морозова, Г.Е. Рупчев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 7. – С. 22-29.
204. Бутома Б.Г., Петров А.М., Скорик А.И., Столяров И.Д. Взаимосвязь конституционально-биологических переменных и показателей состояния иммунной системы при эндогенных психических расстройствах. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2007;11(4):1-4.
205. Васильева Е.Ф., Брусов О.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Петракова Л.Н., Шилов Ю.Е., Коляскина Г.И. Цитотоксическая активность лимфоцитов натуральных киллеров у больных с первым приступом эндогенного психоза (сравнение двух способов тестирования). / Е.Ф. Васильева, О.С. Брусов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т.113. – № 6. – С.45-49.

206. Вдовенко А.М. Манифестные депрессивно-бредовые приступы юношеского эндогенного психоза / А.М. Вдовенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №12. – С. 9-15.
207. Видманова Л.Н. К вопросу о психопатологических особенностях тревожных депрессий при шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением / Л.Н. Видманова // Актуальные вопросы психиатрии. – Таллин. – 1984. – С. 36-38
208. Вовин Р.Я. Динамика ремиссий при шизофрении и их рациональная психофармакотерапия / Р.Я. Вовин // Профилактическая и противорецидивная терапия психических заболеваний – Л. – 1986. – С. 5–16.
209. Волкова И.П. 2011 Первый психотический эпизод: клинико-катамнестическое исследование / И.П. Волкова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21. – № 4. – С. 90-92.
210. Воробьев В.Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств). / В.Ю. Воробьев // Дисс. ... докт. мед. наук: Воробьев В.Ю. – М., 1988. – 128 с.
211. Говорин Н. В., Озорнина Н. В., Озорнин А. С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии. Социальная и клиническая психиатрия 2011;21(1):20-24.
212. Голубев С.А. Психопатологические особенности первого приступа юношеского эндогенного психоза, протекающего с доминированием галлюцинаторных расстройств / С.А. Голубев // Психиатрия. – 2010. – №2. – С. 16-24.
213. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Купирующая терапия атипичными антипсихотиками больных с впервые возникшими психотическими состояниями // И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. -2011. – Т.21. - №1. – С.43-48
214. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А. Ремиссии и личностно-социальное восстановление (recovery) при шизофрении: предложения к 11

- пересмотру МКБ / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Я.А. Сторожакова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т.18. – № 4. – С. 34–39.
215. Данилов Д. С, Тюльпин Ю. Г. Лечение шизофрении / Д.С, Данилов Ю.Г. Тюльпин // – М.: Мед. информ. агентство. – 2010. – 276 с.
216. Данилов Д.С. Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса) / Д.С Данилов // – М.: Миклош, – 2010. – 252 с.
217. Данилов Д.С., Магомедова Д.О. «Эффективность терапии сертралином больных шизофренией с депрессивной симптоматикой в период лекарственной ремиссии» / Д.С Данилов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – №6. – С.36-43.
218. Денисенко М.М. В поиске оптимальных персональных исходов при первом психотическом эпизоде: от нейробиологических симптомов до принятия клинических решений / М.М. Денисенко // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2014. – № 3. – С.36-40.
219. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопр Мед Хим* 1994; 40:3:20-25.
220. Жариков В.М. К вопросу о клинических особенностях и терапии отдельных форм ремиссий при шизофрении / В.М. Жариков // Вопросы судебной психиатрии. – М. – 1960. – С. 214-223.
221. Жариков В.М. Клиника ремиссий при шизофрении в отдаленном периоде заболевания / В.М. Жариков // Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – М. – 1961. – 20 с.
222. Зайцева Ю.С. Первый психотический эпизод: пятилетнее катамнестическое клинко-нейропсихологическое исследование / Ю.С. Зайцева // автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – М. – 2010. – 25с.
223. Зеневич Г.В. Ремиссии при шизофрении / Г.В. Зеневич // – Л.: Медицина, – 1964. – 216 с.

224. Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н., Сарманова З.В., Столяров С.А., Бизяева А.С., Юнилайнен О.А., Ключник Т.П. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. Журнал Психическое Здоровье. 2017; 1:11-18.
225. Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Клинико-психопатологические и иммунологические особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафреничных) состояний, протекающих с бредом величия. Социальная и клиническая психиатрия. 2019; 29(4): 5-13.
226. Каледа В.Г. Клинико-психопатологические особенности шизоаффективного психоза манифестирующего в юношеском возрасте. Клинико-катамнестическое исследование / В.Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – № 9. – С. 12-16.
227. Каледа В.Г., Божко О.В., Ахадов Т.А., Томышев А.С., Тихонов Д.В., Лебедева И.С., Савватеева Н.Ю. Нейроанатомические особенности головного мозга при юношеской приступообразной шизофрении: морфометрия серого вещества префронтальной коры и подкорковых структур / В.Г. Каледа, О.В. Божко // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. - Т.119. – №8. – С. 16-23.
228. Каледа В.Г., Голубев С.А., and Омельченко М.А.. "Современные подходы и принципы в терапии приступообразной шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте" Кубанский научный медицинский вестник, no. 6, 2014, pp. 35-41.
229. Каледа В.Г., Ключник Т.П., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М. Корреляция клинических и иммунологических показателей при первом приступе юношеского эндогенного психоза. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009;109(1): 16-20.
230. Каледа В.Г., Лебедева И.С., Бархатова А.Н., Сидорова М.А. Особенности структуры и топографии аномалий когнитивных процессов у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза / В.Г. Каледа, И.С. Лебедева //Обозрение психиатр. и мед. психол. – 2008. – Т. 4. – С. 30-33.

231. Каледа В.Г., Маричева М.А., Бархатова А.Н., Попович У.О. Первый психотический приступ у юношей: субъективное отношение к болезни и психотерапевтические стратегии / В.Г. Каледа, М.А. Маричева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т.113. – № 10. – С. 23-28.
232. Каледа, В.Г. Первый психотический приступ у юношей: субъективное отношение к болезни и психотерапевтические стратегии / В.Г. Каледа, М.А. Маричева, А.Н. Бархатова, У.О. Попович // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – №10. – С. 23-28.
233. Каледа, В.Г. Приступообразные эндогенные психозы манифестирующие в юношеском возрасте - закономерности течения и исхода (клинико-катамнестическое исследование) / В.Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №9. – С. 11-23.
234. Каледа, В.Г. Юношеский эндогенный приступообразный психоз (психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты первого приступа). / В.Г. Каледа // дис. ...док. мед. наук: Каледа Василий Глебович. – М., – 2010. – 335 с.
235. Ключник Т.П. Динамика клинических и иммунологических показателей в структуре первого приступа юношеского эндогенного психоза. / В.Г. Каледа, Т.П. Ключник, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, А.М. Дупин // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т.109. – №1. – С.16-23.
236. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Абрамова Л.И., Столяров С.А., Шипилова Е.С., Борисова О.А. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов / / В.Г. Каледа // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 2. – С. 31-35
237. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Копейко Г.И., Борисова О.А., Абрамова Л.И., Бологов П.В., Столяров С.А. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): *Медицинская*

- технология*. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016: 16.
238. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Абрамова Л.И., Столяров С.А., Шипилова Е.С., Борисова О.А. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014;114(2): 37-41.
239. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В Кн. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение под редакцией академика РАН Н.А.Бохана, профессора С.А. Ивановой. Новосибирск. Издательство СО РАН. 2017: 34-46.
240. Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Брусов О.С., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Соколов Р.Е. Динамика содержания антител к нейроантигенам в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008; 108: 8:61-64.
241. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Е.Ф. Васильева Е.Ф., С.Г. Кушнер С.Г., Л.Н. Петракова Л.Н. , Бархатова А.Н., Омельченко М.А. Особенности иммунной системы и риск развития эндогенного психоза в юношеском возрасте. Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;3: 46-49.
242. Конева О.В. Постшизофреническая депрессия: клинические, адаптационные и реабилитационные аспекты / О.В. Конева // Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – Томск; – 2009. – 27с.
243. Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М., Аржаник М. Б., Самойленко Ж.А., Бойко А.С., Семке А.В. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия / А.Н. Корнетов, Е.Г. Корнетова // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №2. – С. 58-62
244. Корсакова Н.К. Нейропсихология внимания и «Задача Струпа» / Н.К. Корсакова // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2014. – №3. – С. 39-42

245. Коцюбинский А.П. Ремиссии при шизофрении: категориальный и деминсиональный подходы / А.П. Коцюбинский // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2015. - №3. – С.3-8.
246. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О., Шейнина Н.С., Зайцев В.В. Шизофрения: уязвимость - стресс - диатез - заболевание / А.П. Коцюбинский, А.И. Скорик // – СПб.: Гиппократ. – 2004. – С. 88-109.
247. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов // – М: Практическая медицина. – 2011. – 432 с.
248. Кузьмичева О.Н. Клинико-психопатологические особенности периода становления ремиссии и ранней постгоспитальной реадaptации у больных приступообразной шизофренией / О.Н. Кузьмичева // Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – М. – 1990. – 26 с.
249. Кузякова А.А. Клиника и психопатология манифестных эндогенных психозов юношеского возраста / А.А. Кузякова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. – М., – 2007, – 24 с.
250. Куликов А.В. Суицидальное поведение у детей и подростков с эндогенными заболеваниями / А.В. Куликов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2007. – Т.107. – № 8. – С.15-23.
251. Лебедева И.С., Каледа В.Г. Цуцуйковская М.Я. О сопряженности изменений клинического состояния больных шизофренией с параметрами слуховых вызванных потенциалов и фоновой электроэнцефалограммы //Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2003, V.103, N.7, С.16-20
252. Лебедева И.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Ахадов Т.А., Семенова Н.А. Маркеры структурного и функционального состояния головного мозга при становлении ремиссии у больных юношеской шизофренией / И.С. Лебедева, В.Г. Каледа // Психиатрия. – 2013. – №2. – С.26-31.
253. Лебедева, И.С., Томышев, А.С., Ахадов, Т.А., Омельченко, М.А., Семенова, Н.А., Меньщиков, П.Е., Богданова, Е.Д., Каледа, В.Г., 2017. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении. Физиология человека 43, 35-41.

254. Личко А.Е. Шизофрения у подростков / А.Е. Личко // – М. – 1989. – 216 с.
255. Лутова Н.Б. Комплайенс в психиатрии и подходы к его улучшению / Н.Б. Лутова // Российский психиатрический журнал. – 2012. – № 2. – С. 20–25.
256. Любов Е.Б. «Сверхдлительный» палиперидон пальмитат (тревикта®) при шизофрении: надежда и опыт. Социальная и клиническая психиатрия, (2017). 27 (1), 48-54.
257. Магомедова Д.О. Клиника и лечение депрессий в ремиссии приступообразной шизофрении. / Д.О. Магомедова // Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – М. – 2019. – 24 с.
258. Малиновский П.П. Помешательство, как оно представляется врачу в практике / П.П. Малиновский // – СПб . – 1855. – 320 с.
259. Малкин П.Ф. Бесспорное и спорное в учении о шизофрении / П.Ф. Малкин // Шизофрения (Вопросы нозологии, патогенеза, клиники и анатомии). – М. – 1962. – С. 148-155.
260. Манюхина, В.О., Томышев, А.С., Каледа, В.Г., Лебедева, И.С., 2020. Структурные особенности таламо-кортикальной системы и спектральные характеристики альфа-ритма у психически здоровых людей и больных шизофренией. Физиология человека В печати.
261. Маричева М.А. Особенности копинг-стратегий у юношей, перенесших первый психотический приступ / М.А. Маричева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Том 14. – № 6. – С.55-61.
262. Маричева М.А. Психосоциальная терапия в комплексном лечении больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза / М.А. Маричева // Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. – М. – 2014. – 24 с.
263. Мелехов Д.Е. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза). / Д.Е. Мелехов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1981. – № 1. – С. 128-138.
264. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении / Д.Е. Мелехов // – М.: Медгиз, – 1963. – 198 с.

265. Мелешко Т.К., Критская В.П., Сергеева О.Е., Каледа В.Г. Первый психотический приступ в юношеском возрасте: особенности личности и когнитивной деятельности больных / Т.К. Мелешко, В.П. Критская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 11. – С. 10-16.
266. Мельникова Т.С., И. А. Лапин, В. В. Саркисян Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии//Социальная и клиническая психиатрия, 2009
267. Морозов В.М. Ремиссии при шизофрении и вопросы трудовой экспертизы и трудоустройства / В.М. Морозов // Журн.невропатол. и психиатр. – 1953. – № 10. – с.770-774
268. Морозов В.М., Тарасов Ю. К. Некоторые типы спонтанной ремиссии при шизофрении. / В.М. Морозов, Ю.К. Тарасов // Журн. невропатол. и психиатр, им. С.С. Корсакова. – 1951. – №4. – С. 44-47.
269. Мосолов С. Н., Кузавкова М. В., Калинин В. В., Еремин А. В., Сулимов Г. Ю. Анализ влияния атипичных антипсихотиков на пятифакторную модель шизофрении / С.Н. Мосолов // Соц. и клин. психиатрия. – 2003. – Т. 13. – № 3. – С . 45—51.
270. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи / С.Н. Мосолов // Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под. ред. Мосолова С.Н. / – М.: Бином. – 2002. – С. 65-66.
271. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / С.Н. Мосолов // Рус. Мед. Журн. – 2004. – Т.12 – № 10. – С. 646-652.
272. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Ушаков Ю.В., Бурьгина Л.А., Забелина И.Н. Разработка и валидизация стандартизированных критериев терапевтической ремиссии при шизофрении / С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 3. – С. 2-6.

273. Наджаров Р.А. Клиника неблагоприятно текущей юношеской («ядерной») шизофрении. / Р.А. Наджаров // Автореферат дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук: / Р.А. Наджаров, – М.: – 1965. – 24 с.
274. Наджаров Р.А. Формы течения. / Р.А. Наджаров // В кн.: Шизофрения: мультидисциплинарное исследование; под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина. – 1972. – С. 16-76.
275. Наджаров Р.А. Шизофрения. Справочник по психиатрии / под ред. А.В.Снежневского // – М.: Медицина. – 1985. – С. 83-100
276. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). / В.Ф. Нартикова // Вопр. Мед. Хим. – 1979. Т.25. - №4. – С.494-499.
277. Невзорова Т.А. Клинические закономерности шизофрении в процессе лечения психотропными препаратами / Т.А. Невзорова //– М. – 1963. – С. 138
278. Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплайенса в клинической психиатрии / Н.Г. Незнанов, В.Д. Вид // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 213–214.
279. Омельченко М.А. Первые приступы маниакально-бредовой структуры юношеского эндогенного психоза / М.А. Омельченко // Психиатрия. – 2010. – № 5. – С. 5-16.
280. Омельченко М.А., Голубев С.А., Никифорова И.Ю., Каледа В.Г. Риск манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста / М.А. Омельченко, С.А. Голубев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014. – Т.114. – №6. – С.14–20.
281. Оруджев Н.Я., Иоанниди Д.А. Арипипразол (арипризол): современный атипичный нейролептик при лечении шизофрении / Н.Я. Оруджев, Д.А. Иоанниди // – Лекарственный вестник – № 1 (65). – 2017. – Том 11. – С 48-54.
282. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные психозы (психопатология, систематика) / Т.Ф. Пападопулос // – М.: Медицина. – 1975. – 192 с.

283. Петрова Н.Н., Цыренова К.А. Современная терапия психических расстройств / Н.Н. Петрова, К.А. Цыренова // – 2019. – № 3. – С. 12-17
284. Пискунов А.К. Биомаркеры нейровоспаления. Нейрохимия 2010;27(1):67-73.
285. Плужников И.В. Синдромный подход в изучении нейрокогнитивного дефицита при психической патологии / И.В. Плужников // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2012. – №2. – С. 87-89
286. Попович У.О. Особенности доманифестного этапа при эндогенных приступах с ипохондрическими бредовыми идеями в юношеском возрасте / У.О. Попович // Психиатрия. – 2014. – Т.63. – № 3. – С.54-54.
287. Потапов А.В. Стандартизированные клиничко-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: популяционное, фармакоэпидемиологическое и фармакотерапевтическое исследование / У.О. Попович // автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – М, – 2010. – 24с.
288. Прытова Е.Б. Благоприятные исходы приступообразной шизофрении. / Е.Б. Прытова // Автореф. дисс. канд. мед.наук. – М. – 1990. – 26с.
289. Психопатология депрессий на постприступном этапе течения первого эпизода шизофрении: синдромы, формирующиеся за счет психопатологических проявлений неаффективного регистра. / Часть IV. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2018. – №03-04. – С.19-25.
290. Романенко Н.В., Попович У.О. Юношеский эндогенный приступообразный психоз с бредовыми идеями религиозного содержания: особенности психопатологии и клиники. / Н.В. Романенко, У.О. Попович // Психиатрия. – 2019. – №17(4). – С. 49-56.
291. Рощина И.Ф, Зверева Н.В. Научное наследие А. Р. Лурии и современная отечественная клиническая психология развития / И.Ф. Рощина, Н.В. Зверева // Медицинская психология в России. – 2015. – №1. – С.45-47

292. Румянцев А.О. Аттенуированная психотическая симптоматика в структуре юношеской депрессии (клинико-психопатологические аспекты) / А.О. Румянцев, М.А. Омельченко, В.Г. Каледа // Российский психиатрический журнал. – 2018. – №1. – С.61-70.
293. Сальникова Л.И. Больные параноидной шизофренией со стойкой адаптацией во внебольничных условиях. / Л.И.Сальникова // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., – 1995. – 23 с.
294. Самойлова Д.Д., Барыльник Ю.Б. Психосоциальная реабилитация как современный подход в лечении пациентов с первым психотическим эпизодом на примере саратовской области /Д.Д. Самойлова, Ю.Б. Барыльник // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2016. - №7. – С. 14-20
295. Свердлов Л.С. О динамике обратного развития острых шизофренических приступов при психофармакологическом лечении / Л.С. Свердлов // Журн. невропат. и психиатр. – 1981 – Т.81 – № 5. – С. 737-743
296. Свердлов Л.С. Ремиссии и рецидивы при приступообразной шизофрении. / Л.С. Свердлов // Автореф. дисс. доктора мед.наук. – Ленинград. – 1986. – 48с.
297. Сергеева О.Е., Каледа В.Г., Голимбет В.Е. К вопросу о выявлении в подростково-юношеском возрасте группы высокого риска манифестации эндогенных психозов (психопатологические и молекулярно-генетические аспекты) / О.Е. Сергеева, В.Г. Каледа // Психиатрия. – 2014. – Т.3. – №63. – С. 59-59.
298. Серейский М.Я. Итоги и перспективы активной терапии психозов / М.Я. Серейский // Труды II Всесоз. Съезда невропатологов и психиатров. – 1937. – С. 347-356.
299. Серейский М.Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний / М.Я. Серейский // Труды Ин-та им. П.Б. Ганнушкина, в.4. – М. – 1939. – С. 9-25.
300. Смулевич А. Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами / А.Б. Смулевич //Журн. невропатологии и психиатрии. - 1961. - Т. 61, вып. 2. - С. 236—245.

301. Смулевич А.Б., Андриющенко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование / А.Б. Смулевич, А.В. Андриющенко // Ж. невропатологии и психиатрии. – 2007. – Вып. 5. – С. 4-15.
302. Смулевич А.Б., Брико Н.И., Андриющенко А.В., Романов Д.В., Шуляк Ю.А., Бражников А.Ю., Герасимов А.Н., Меликпашаян А.Э., Миронова Е.В., Пушкарев Д.Ф. Коморбидность депрессии и расстройств неаффективного шизофренического спектра: клинико-эпидемиологическое исследование ЭДИП. / А.Б.Смулевич, Н.И. Брико // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115. – №1-2. – С. 16-19.
303. Смулевич А.Б., Козырев В.Н., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю. Критерии эффективности терапии шизофрении / А.Б. Смулевич, В.Н. Козырев // Метод. Рекомендации. – М. – 2006. – 26 с.
304. Смулевич А.Б., Ястребов В.С., Измайлова Л.Г. Типология дефектных состояний с синдромом монотонной активности у больных шизофренией (к проблеме поздних ремиссий) / А.Б. Смулевич // Ж. невропатологии и психиатрии. – 1976. – Вып. 9. – С. 1371-1379.
305. Смулевич, А.Б. Психопатология шизофренического дефекта / А.Б. Смулевич, В.Ю. Воробьев // Журнал невропатологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 1982. - №9. – С. 73-79.
306. Смулевич, А.Б. Психопатология шизофренического дефекта: к построению интегративной модели негативных изменений / А.Б. Смулевич, В.Ю. Воробьев // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1988. – №9. – С. 100-105.
307. Снежневский А.В. Место клиники в исследовании природы шизофрении / А.В. Снежневский // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1975. – Т. 75. – №9. – С. 5-18.
308. Снежневский А.В. Шизофрения и проблемы общей патологии / А.В. Снежневский // Вест. АМН СССР. – 1969. – №4. – С. 5-18.

309. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг / А. В. Соколов // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С.78-88
310. Тарасов Г.К. Спонтанные ремиссии при шизофрении / Г.К. Тарасов // Труды Ин-та им. Ганнушкина. – в. 1. – М. – 1936. – С. 127-151.
311. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения Брусов О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Карпова Н.С., Сизов С.В., Юнилайнен О.А. Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;10:53-57. doi.org/10.17116/jnevro201811810153
312. Тювина Н.А., Магомедова Д.О., Морозова В.Д. Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении / Н.А.Тювина, Д.О. Магомедова// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9 - № 3. – С.24-30.
313. Фастовцов Г.А., Осколкова С.Н. Формирование критериев ремиссии при шизофрении // Г.А.Фастовцов, С.Н. Осколкова /Российский психиатрический журнал. - 2016. № 5. - С. 26-32.
314. Цуцуйковская М.Я. К вопросу о патоморфозе течения и исхода эндогенных приступообразных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте / М. Я. Цуцуйковская, В. Г. Каледа, В. А. Михайлова // Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011)». – Москва. – 2008. – С. 131-132.
315. Цуцуйковская М.Я., Каледа В.Г. Клинические особенности течения и исхода шизоаффективного психоза, манифестирующего в юношеском возрасте. //Материалы научно- практической конференции «Аффективные и шизоаффективные психозы», М 1998, с. 156-168
316. Цуцуйковская, М.Я. К вопросу о патоморфозе течения и исхода эндогенных приступообразных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте / М.Я. Цуцуйковская, В.Г. Каледа, В.А. Михайлова // Материалы

- общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011)». – М. – 2008. – С. 131-132.
317. Цуцукловская, М.Я. Клиника и дифференциальная оценка некоторых психопатологических синдромов пубертатного возраста / М.Я. Цуцукловская, Г.П. Пантелеева // Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. – М., – 1986. – С. 13-28.
318. Чайка Ю.Ю. К проблеме постшизофренических депрессий. Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 1999. – № 1. – С. 117-210
319. Шевелев Е.А. О затухании бреда / Е.А. Шевелев // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1938. – Т.7. – № 6. – С. 3-17.
320. Шмуклер А.Б., Семенова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23. – № 4. – С. 19-23.
321. Шмуклер А.Б., Сюняков Т.С. Когнитивные нарушения у больных шизофренией / А.Б. Шмуклер, Т.С. Сюняков // Современная терапия психических расстройств. – 2018. - №4. – С.8-17.
322. Шумская К.Н. Постшизофренические депрессии (психопатологические особенности и вопросы типологии, клинические подходы, терапевтические особенности) / К.Н. Шумская // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва: – 1999. – 26с.
323. Эдельштейн А.О. Исходные состояния шизофрении / А.О. Эдельштейн // – М.: Издание 1-го ММИ. – 1938. – 114с.
324. Эй А. Шизофрения. Очерки клиники и психопатологии / А. Эй – Киев: Издательство Сфера. – 1998. – С. 261-262.
325. Яровая Г.А., Доценко В.Л., Нешкова Е.А. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее

определения в плазме крови человека / Г.А. Яровая, В.Л. Доценко, Е.А. Нешкова. – М.: 1995. – С. 16-18.

326. Ястребов В.С. Клинико-эпидемиологические характеристики негоспитализированных больных шизофренией / В.С. Ястребов // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1987. – № 8. – С. 1207–1215.

Приложение – клинические случаи

Клинический случай №1

Р.Н.О., и/б № 859/14, возраст манифестации – 22 года.

Аффективно-бредовой приступ с последующей постпсихотической депрессией с преобладанием позитивной аффективности и тимопатической траекторией реинтеграции постпсихотической личности.

Анамнез (со слов больного, родителей, данных меддокументации):

Наследственность отягощена непсихотическими аффективными расстройствами по обеим линиям.

Линия отца

Бабка – 62 года, библиотекарь. Тревожная, мягкая, всю жизнь стремилась избегать ответственности в решении даже бытовых проблем.

Дед – 76 лет, в прошлом - шахтёр. Стремился к профессиональному росту, управлял деятельностью нескольких бригад. Строгий, уверенный в себе, чрезмерно аккуратный, обязательный. Без труда брал на себя ответственность, стремился руководить окружающими, любил быть в центре внимания.

Отец – 45 лет, военный, сотрудник одной из тыловых служб. Скромный, обстоятельный, трудолюбивый. Педантичен, не терпит беспорядка. С подросткового возраста страдает от перепадов настроения с преобладанием тревожно-депрессивных состояний. Тем не менее, к врачам не обращается, предпочитает пользоваться средствами народной медицины.

Линия матери.

Бабка – 69 лет, домохозяйка. Властная, бескомпромиссная, требовательная. Не терпит мнения, отличного от собственного. При малейшем конфликте стремится доказать свою правоту, идёт до конца. В семье на ведущих ролях.

Дед – 71 год, по профессии – военный инженер. Жесткий, требовательный и пунктуальный на работе, вне службы – мягкий, добросердечный, не выносящий бытовых неурядиц и конфликтов. Вскоре после женитьбы охотно уступил жене роль лидера, безропотно выполнял все её требования и пожелания.

Мать – 45 лет, образование высшее экономическое, руководитель отдела кадров в крупной фирме. Добродушная, открытая, заботливая, при этом - стенична, требовательна, не терпит возражений. В подростковом возрасте отмечала у себя выраженные перепады настроения, редуцировавшиеся к 20 годам. Первый раз вышла замуж в 18 лет, развелась через полгода из-за постоянных конфликтов с супругом на бытовой почве. Повторно вышла замуж в 21 год за бывшего одноклассника, трудолюбивого и вedomого. От брака имеет сына, семейная жизнь складывается благополучно.

Пробанд родился от беременности, протекавшей с угрозой выкидыша и токсикозом на протяжении всего срока. Раннее психическое развитие без патологии. В 3,5 месяца был оперирован под общим наркозом в связи с водянкой яичка, в 3 года, под общим наркозом - в связи с косоглазием (сохраняется до настоящего времени). Рос замкнутым, малообщительным, тревожным ребенком. С трёх до пяти лет на фоне психоэмоциональных нагрузок отмечался ночной энурез. С трех лет посещал ДДУ, держался уединенно, общению с ровесниками предпочитал игры с конструктором, сбор паззлов. С детских лет избегал внимания окружающих, публичных выступлений. Оказываясь в центре внимания, терялся, появлялись тремор рук, потливость, ощущения «кома» в горле. Время проводил в уединении за монотонными играми, просмотром мультфильмов.

С 7 лет пошёл в школу. Охотно посещал занятия, с усердием занимался. Стремился всегда быть отлично подготовленным к урокам: зная материал, не боялся ответов у доски. С классом сложились дружеские отношения, время от времени гулял с одноклассниками. При этом старался быть малозаметным, в основном, наблюдая за поведением товарищей. Время проводил за компьютерными играми и книгами. Предпочитал историческую и приключенческую литературу, с интересом читал биографии выдающихся полководцев и военачальников. С 12 лет начал проявлять интерес к девушкам. При этом знакомиться с ними не пробовал, опасаясь возможно отказа, шуток над собой. В подростковом возрасте по характеру не менялся, оставаясь замкнутым,

малообщительным и малоинициативным. Учился формально, без интереса, тем не менее, стремился успевать на «хорошо» и «отлично».

Не имея структурированных планов на будущее, по настоянию матери после окончания школы без труда поступил в институт приборостроения на факультет управления персоналом. К учёбе приступил неохотно, не желал овладевать профессией, связанной с постоянными стрессовыми ситуациями и постоянным общением с людьми. Вёл замкнутый образ жизни, успешно осваивал программу ВУЗа, в свободное время читал детективные романы, смотрел развлекательные передачи по ТВ, играл на компьютере. Изредка общался с несколькими друзьями. Впервые психическое неблагополучие проявилось в возрасте 19 лет (2 курс), когда в период подготовки презентации для её публичной защиты стал тревожен, беспокоен, нарушился сон. Успешно защитил презентацию, однако вскоре почувствовал головокружение, слабость, перебои в работе сердца. Вызывал бригаду СМП, был стационарирован в ОРИТ №2 ГКБ №13. Явной патологии выявлено не было, в первые часы после стационарирования все жалобы обошлись. Был выписан через неделю с диагнозом «Астено-вегетативная дисфункция. Впервые зафиксированный пароксизм фибрилляции предсердий». С этого времени стал фиксирован на работе сердечно-сосудистой системы, регулярно обследовался у кардиологов. Тем не менее, настроение оставалось ровным, с учебой справлялся. Вновь состояние ухудшилось в возрасте 21 года (4 курс). На фоне трудностей со сдачей сессии стал мрачен, апатичен, окружающий мир воспринимал «искусственным, серым, картонным». Состояние держалось около 2 недель, обошлось самостоятельно.

Успешно окончил ВУЗ, устроился на работу в отдел делопроизводства в судебный департамент. К новым условиям адаптировался тяжело, с трудом справлялся с большим объёмом непривычной работы, тяготился постоянными претензиям к качеству её выполнения со стороны начальства. На этом фоне отметил нарастание беспредметной тревоги, снижение настроения, нарушение сна. Не мог понять причины ухудшения самочувствия, возникли опасения развития опухоли мозга, многократно обследовался по этому поводу у специалистов

различного профиля. Психическое состояние резко изменилось в возрасте 22 лет, когда был вынужден провести обучающую интернет-конференцию для широкой аудитории. Прервал выступление на середине, ощутив нехватку воздуха, онемение рук и ног. Испугался, что нарушение дыхания связано с дисфункцией кадыка, подвигав его, ощутил, что сломал его. Метался по комнате, не мог найти себе места, считал, что сломал трахею, порвал сонные артерии. Красочно представлял себе, как кровь изливается в грудную полость, ухудшается кровоснабжение головного мозга, ощущал, как мозг разлагается и перестает работать. Такое состояние длилось несколько часов, затем частично обошлось. Тем не менее, оставался тревожен, напряжен, выглядел подавленным, испуганным, утверждал матери, что его органы сгнили, что он умирает. В последующие 10 дней становился все более и более апатичен, утверждал, что у него ни на что нет сил, что он – «живой труп». Просил родителей не беспокоить его, дать ему «спокойно умереть». Был фиксирован на работе организма, ожидал появления болевого синдрома, убеждал мать, что страдает «полиорганным онкологическим процессом». Изучал медицинскую литературу, составлял сложные схемы сочетания синдромов и симптомов, которые якобы находил у себя. Был полностью охвачен подобными мыслями, требовал от родителей по несколько часов выслушивать его. Говорил с напором, монологом, не давал себя перебивать. Озвучивал родителям суицидальные намерения (сброситься с балкона), мотивировал своё желание страхом «сгнить заживо». При этом планировал сброситься с балкона своей квартиры (4 этаж), вариант бабушкиной квартиры (тот же подъезд, 11 этаж), не рассматривал – боялся долгого падения и «некрасивого вида своего тела после падения с большой высоты». В таком состоянии по настоянию матери обращался к психиатру, около двух недель принимал рисперидон, флувоксамин. Несмотря на это, состояние продолжало ухудшаться, начал винить себя во всех бедах семьи, называл себя «ничтожеством», «мерзкой безвольной тряпкой». В таком состоянии был доставлен в амбулаторный отдел НЦПЗ, осмотрен, проконсультирован, стационарирован в 4 отделение клиники.

Психическое состояние при поступлении: ориентирован всесторонне правильно. Одет непритязательно. Волосы всклокочены. В кабинет входит

медленной походкой, в течение беседы неподвижно сидит на краю кресла, смотрит в одну точку. Выглядит заторможенным, напряженным. Мимика скудная, выражает беспокойность. Голос тихий, монотонный. На вопросы отвечает после длительной паузы, коротко, по существу. Жалуется на «гибель своего организма»: ощущает, что «его тело мертво», «мозг перестал снабжаться кровью», «в кишечнике идут некротические процессы», «из всех органов работает лишь сердце», опасается, что «тотальный некроз» вызвал заражением крови. Утверждает, что «пища не переваривается», что «на протяжении нескольких недель не ходил в туалет». Кроме того, предъявляет жалобы на ощущение пустоты в голове, трудности в концентрации внимания, физическую слабость. Фон настроения отчетливо снижен. Обманов восприятия в ходе беседы не выявляется. Наличия суицидальных намерений не отрицает. Ищет помощи, согласен на лечение.

В отделении первое время динамики в состоянии не наблюдалось, держался обособленно, утверждал, что «мозг скоро разложится», «почки некротизируются». Был фиксирован на работе сердечно-сосудистой системы, многократно просил измерять ему пульс, артериальное давление. Настаивал на проведении КТ и МРТ «всего тела», чтобы убедить врачей, что его внутренние органы атрофировались. Первое время состояние оставалось неизменным. На фоне добавления к терапии кломипрамина в течение 5ти дней стал спокойнее, выровнялось настроение, дезактуализировались суицидальные мысли, перестал утверждать, что разлагается мозг, отмирают почки и кишечник, сформировалась частичная критика к перенесенному состоянию - жалобы на разложение организма называл «болезненной глупостью». Начал выборочно общаться с другими больными, читать, смотреть ТВ. Ходил на самостоятельные прогулки, в домашние отпуска, в которых чувствовал себя комфортно, уверенно. Тем не менее, в течение трех недель сохранялась фиксация на физиологических ощущениях, стремление пройти комплексное медицинское обследование. На фоне проводимого лечения ипохондрическая симптоматика редуцировалась. Был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Вскоре после выписки отметил появление беспредметной тревоги, чувства тоски. Вновь ухудшилось настроение, залёживался дома, отказывался общаться с друзьями и родственниками. Прочитав в Интернете описание симптомов, с которыми был стационарирован в НЦПЗ, начал подозревать у себя наличие шизофрении. Замкнулся в себе, представлял, как становится инвалидом. Начал искать у себя признаки негативных расстройств. Чтобы избежать интеллектуальных нагрузок, искал новую работу, связанную исключительно с физическим трудом. Подобное состояние сохранялось в течение 20 дней и обошлось при добавлении к схеме терапии 600мг вальпроатов.

После коррекции схемы терапии вскоре стал спокойнее, отметил значительное улучшение настроения. Начал активнее общаться с окружающими, в качестве хобби увлекся интернет-игрой «World of tanks». Помимо игры, много времени проводил на тематических форумах, посвящённых истории танкостроения и огнестрельному оружию, изучал большое количество литературы на эту тему. Устроился на работу, связанную с делопроизводством, в организацию к отцу. С обязанностями справлялся, тем не менее, отмечал эпизодическое возникновение невыраженной тревоги, кратковременные эпизоды тоски, беспричинной грусти. Подобные эпизоды возникали при малейшей психоэмоциональной нагрузке и обходились самостоятельно либо при кратковременном увеличении дозировки вальпроатов до 900 мг. Постепенно, в течение года, их частота сократилась до одного-двух эпизодов в месяц, при этом больной мог справляться с ними без увеличения дозировок психофармакотерапии.

Анализ клинического случая №1

Наследственность отягощена наличием непсихотических аффективных расстройств у родственников по обеим линиям. Преморбидно больной относится к личности из круга сензитивных шизоидов. Начало заболевания относится юношескому возрасту (19 лет). На инициальном этапе болезнь характеризовалась заострением личностных черт с появлением тревожно-ипохондрических реакций. Психотическому состоянию предшествовала психотравмирующая ситуация. Психотическое состояние развилось остро в течение нескольких часов с

формированием депрессивно-бредового приступа с доминированием ипохондрического варианта бреда Котара и с ярко выраженным аффектом тревоги, достигающим до уровня тревожного раптуса. В последующем отмечалось снижение удельного веса тревожного компонента с нарастанием доли апато-динамических и бредовых расстройств. Аффективные расстройства депрессивного полюса акцентировались на тимическом и идеаторном компонентах триады. Неаффективные расстройства представляли из себя конгруэнтный депрессивному аффекту бред воображения, отличавшийся красочностью и пластичностью, с выраженной истероформной окраской. Таким образом, психотическое состояние можно расценить как манифестный депрессивно-бредовой приступ в рамках шизоаффективного психоза.

На фоне проводимой терапии было отмечен критический выход из психотического состояния. На I этапе становления ремиссии, длившемся около 5 дней, редуцировались бредовые идеи ипохондрического характера, стабилизировался аффективный фон, сформировалась полноценная критика к состоянию.

На этапе стабилизации психических функций было отмечено развитие вскоре после редукции приступообразующих психотических расстройств краткосрочного депрессивного состояния с преобладанием явлений позитивной аффективности: тревоги, идей самообвинения, самоосуждения, а также проявлениями моральной ипохондрии. Стоит отметить краткосрочность данной депрессивной фазы и быстрый ответ больного на нормотимическую терапию.

На этапе реинтеграции постпсихотической личности обращает на себя внимание отчётливая аффективная лабильность с преобладанием реактивных краткосрочных тревожно-субдепрессивных состояний, частота которых снижалась по мере становления ремиссии. В течение года частота возникновения и интенсивность аффективных колебаний значительно снизились, что позволило констатировать установление стойкой ремиссии тимопатической структуры.

Таким образом, в данном случае можно говорить о становлении ремиссии в рамках тимопатической траектории реинтеграции постпсихотических функций с

благоприятным исходом первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте.

Длительность этапа редукации и модификация психотических расстройств: 30 дней.

Длительность этапа стабилизации психических функций: 21 день.

Длительность этапа реинтеграции психических функций: 11 месяцев + 6 месяцев устойчивого состояния, необходимые для констатации ремиссии.

Общая длительность становления ремиссии: около 19 месяцев.

Динамика баллов по PANSS (этап 1 – этап 2 – этап 3): 97 – 68 – 53.

Динамика баллов PSP (этап 1 – этап 3): 91 – 84.

Соответствие международным критериям ремиссии: да.

Исход манифестного психотического приступа: **благоприятный.**

Клинический случай № 2**С.Н.А., и/б № 538/17, возраст манифестации - 19 лет.**

Галлюцинаторно-бредовой приступ с последующей постпсихотической депрессией с преобладанием позитивной аффективности и патохарактерологическим вектором реинтеграции постпсихотической личности.

Анамнез (со слов больного, родителей, по данным меддокументации):

Наследственность отягощена по линии матери.

Линия матери.

Наследственность психопатологически отягощена по линии матери.

Бабушка – умерла в 78 лет от сердечно-сосудистого заболевания. Окончила 10 классов образовательной школы, в дальнейшем работала продавцом. В юности была весёлой, общительной любила шумные компании. Была мягким, подчиняемым человеком, легко шла на уступки, стремилась избегать конфликтов, во всём подчинялась мужу. После вторых родов перенесла депрессивно-бредовой психоз: резко снизилось настроение, стала малоподвижна, заторможена, считала, что наступил конец света, видела вокруг разрушенные здания, ощущала гибель всего мира. Провела на лечении в ПБ около полугода, прошла несколько курсов ЭСТ. После выписки стала более замкнута, тревожна. Подобное состояние более не повторялось, однако в последующем неоднократно обращалась за помощью к психиатрам в связи с депрессивными состояниями, сопровождавшимися апатией, идеями вины и собственной малоценности.

Дед – Умер в 84 года от сердечно-сосудистой патологии. Имел высшее техническое образование, работал чиновником в сфере распределения стройматериалов. Благодаря своей должности имел множество связей, умело ими пользовался. Властный, расчётливый, эмоционально холодный, при этом общительный, конформный. Без раздумий на время госпитализации жены отдал только что родившегося ребёнка в детский дом, объясняя свой поступок тем, что «он строитель, а не воспитатель».

Мать – 54 года, имеет высшее техническое образование, работает в сфере строительства. Вышла замуж в возрасте 21 года, от брака имеет 1 ребёнка. Тревожная, замнутая, при этом – активная и целеустремленная. Для достижения своих целей легко идет на конфликты. Считает, что в большинстве вопросов её позиция является правильной, редко прислушивается к чужим доводам. Знает 4 языка, увлекается чтением исторической и религиозно-мистической литературы.

Линия отца

Бабка — 77 лет. По образованию инженер, по специальности не работала, была домохозяйкой. Рано вышла замуж, имела 1 ребенка. Жёсткая, целеустремлённая, склонная к гиперопёке.

Дед — 79 лет, физик-ядерщик. Общительный, весёлый, рассеянный. Часто алкоголизировался, запойных состояний при этом не отмечалось. Был на хорошем счету у начальства, при этом считался чудаковатым, эксцентричным.

Отец – 56 лет, инженер. Нерешителен, подчиняем, избегает любых конфликтных ситуаций. В семье на вторых ролях. Вскоре после свадьбы по требованию жены оставил важную для него работу в НИИ ради ведения домашнего хозяйства. Занимается ведением быта, воспитанием ребёнка.

Пробанд родился в срок от нормально протекавших беременности и родов. Раннее детское развитие по возрасту. Энуреза, детских страхов не отмечалось. Формировался любознательным, настойчивым, целеустремленным ребёнком. Общения с окружающими не искал. Не тяготясь одиночеством, большую часть времени проводил, играя в конструктор, рассматривая книги. Значительно опережал сверстников в психомоторном развитии, был сообразителен, усидчив. Любил фантазировать, представлял свои путешествия по мирам книг, которые ему читала мать.

В школу пошёл с 7 лет, с воодушевлением приступил к занятиям. Охотно учился, с интересом изучал все предметы, успевал на «отлично». В свободное время читал в большом количестве историческую литературу, фантастику. Оставался замкнутым, трудолюбивым. Имел 1-2 двух друзей, с остальными сверстниками общался формально, без интереса. В подростковом возрасте по

характеру не менялся. Интересы к романтическим отношениям не испытывал, считал взаимодействие с девушками необходимым лишь для создания семьи. Успешно окончил 11 классов школы, на высокие баллы сдал ЕГЭ. Участвовал в передаче «Умники и Умницы», дошёл до финала. Поступил на факультет глобальных процессов МГУ, став призёром нескольких олимпиад. Окончил на «отлично» первый курс, без труда нашёл общий язык с руководителем научного направления, которым интересовался (арабская культура и арабский язык), следовал его рекомендациям, читал большое количество дополнительной литературы. В начале обучения на втором курсе по независящим от больного обстоятельствам, вынужден был перейти под кураторство нового преподавателя, не разделявшего научного подхода первого куратора больного. Не смог найти с ним взаимопонимания, настаивал на своей правоте, вскоре вступив с ним в конфликт. Жаловался матери, что преподаватель придирается к нему, «снижает оценки за неверные формулировки», «за неумение принять сторону оппонента». Тяжело переживал сложившуюся ситуацию, выглядел растерянным, тревожным. Ежедневно советовался с родственниками о том, как лучше выйти из сложившейся ситуации, при этом на предложение о выполнении требований нового научного руководителя с раздражением отвечал отказом. Состояние резко ухудшилось в апреле 2017 года (19 лет), когда, отстаивая свою позицию по проблематике одного из гуманитарных предметов, получил за курсовую работу 3 балла. Стал взбудоражен, раздражителен, утверждал, что преподаватель намеренно поставил ему 3, чтобы не допустить получения студентом красного диплома. Постепенно состояние ухудшалось: нарушился ночной сон, снизилось настроение, выглядел тревожным, подавленным. 11.05.17 во время пересдачи курсовой вновь получил 3. После беседы с преподавателем позвонил матери, сообщил, что его «сводят с ума», что «повсюду странные люди». Утверждал, что преподаватель мешал ему отвечать, что слышит его голос внутри головы. Вернувшись домой, жаловался матери, что с помощью «техники прямого воздействия» на его мозг преподаватель транслирует ему мысли, чуждые больному, сбивающие его с толка. Предполагал, что проходит тест спецслужб на профессиональную пригодность и проваливает его, так как не

способен выстроить «ментальный щит». В течение несколько часов выглядел то заторможенным, то взбудораженным, метался по квартире, плакал, после чего заснул. Утром после пробуждения не мог вспомнить события предыдущего дня, при этом продолжал утверждать, что является жертвой травли со стороны преподавателя, выглядел настороженным, напряженным. По настоянию матери обратился в амбулаторный отдел НЦПЗ, был проконсультирован, по рекомендации психиатра в течение двух недель принимал Risperidoni без выраженного эффекта, после чего был стационарирован в 4 отделение клиники НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении: Ориентирован всесторонне правильно. Одет аккуратно в строгий костюм. Выглядит напряжённым. Мимика обеднена, голос безэмоционален, интонационно не окрашен. Не жестикулирует, во время беседы старается смотреть в глаза врачу. Жалуется на сниженное настроение, связанное с проблемами с учёбой. Сообщает, что один из преподавателей намеренно занижает ему оценки, провоцирует споры, чтобы «вывести из равновесия и свести с ума». Утверждает, что преподаватель мог подговорить других студентов следить за ним, рассказывать о всех его действиях. Не исключает, что преподаватель поступает так, чтобы не дать ему поступить «на службу в разведку». Рассказывает, что эпизодически слышит внутри головы голос этого преподавателя, комментирующий его поступки, советующий совершать нелепые поступки. Жалуется, что с трудом удерживается от выполнения советов «голоса». Опасается, что находится под пристальным вниманием спецслужб. Не исключает, что попал в стационар не случайно; что находится в клинике, где проводят реабилитацию проваливших «ментальное тестирование» кандидатов в спецподразделения. Своих слов не поясняет, сообщает, что «врач сам всё знает». Критика к состоянию отсутствует. Просит о помощи, надеясь, что, имея справку от врача-психиатра, сможет получить дополнительную попытку прохождения «ментального тестирования». Суицидальные мысли в ходе беседы не выявляются, их наличие настойчиво отрицает. Сон нарушен по типу тотальной инсомнии – с трудом засыпает, просыпается через 3-4 часа сна.

Психическое состояние в динамике: на фоне проводимой терапии рисперидоном, ацетатом зуклопентиксола и солями вальпроевой кислоты в течение первых 10 дней упорядочился в поведении. Стал менее напряжен, снизилась интенсивность охваченности бредовыми переживаниями, отметил исчезновение «голоса» внутри головы. В последующем постепенно становился всё спокойнее, реже думал о проблемах в институте, в течение трёх недель постепенно дезактуализировались и редуцировались бредовые идеи преследования, инсценировки. Выровнялся фон настроения, сформировалась критика к перенесенному состоянию. Стал общительнее, активнее. При этом начал жаловаться на излишнюю седацию, трудности в концентрации внимания, выраженное чувство «неусидчивости» в связи с чем схема терапии была скорректирована. На фоне снижения дозировок нейролептической терапии стал тревожен, опасался, что его заболевание скажется на его умственных способностях. Узнав, что рецидива состояния можно избежать, принимая поддерживающую терапию, настроился на многолетний приём лекарств. Тем не менее, сохранялись жалобы на высокую утомляемость, трудности в концентрации внимания, стойко снизилось настроение. Отмечал нарастание беспричинной грусти, подолгу размышлял о своём поведении в психотическом состоянии. Чтобы избежать встречи с преподавателями и сокурсниками, видевшими больного на высоте психотического эпизода, рассматривал возможность перевода в другой ВУЗ. При подробном расспросе высказывал антивитальные суждения, предполагая возможность суицидальной попытки при значительном ухудшении своих когнитивных способностей. Подобное состояние обошлось в течение трёх недель при повышении дозировки флувоксамина. На фоне стабилизации состояния был выписан.

Несмотря на улучшение настроения отказался возвращаться к обучению, оформил академический отпуск. Разработал схему занятий по восстановлению концентрации внимания, улучшению памяти, строго следовал ей. Начал соблюдать режим дня. Отметил, что стал ещё меньше, чем до психотического приступа, испытывать потребность в общении. Со слов матери стал более формален и категоричен. Жаловался на то, что начал испытывать затруднения в оценке эмоций

окружающих. В течение полугода занимался с психотерапевтом, «обучаясь поиску компромиссов». Свободное время проводил за изучением учебного материала и спортивными упражнениями. После окончания академического отпуска вернулся к обучению. Приступив к учёбе, отметил полное восстановление своих когнитивных функций. На момент последнего визита (декабрь 2019) оставался отличником, рассчитывал на получение красного диплома. Сконцентрировался на изучении арабского языка, планировал последующее трудоустройство в крупных международных компаниях соответствующего региона

Анализ клинического случая №2

Наследственность отягощена психическими расстройствами психотического и непсихотического спектра по линии матери. Преморбидно больной относится к личности из круга стеничных шизоидов. Психотическому состоянию предшествовал продромальный этап длительностью около месяца с развитием конфликтности, нарастанием бредового настроения, включавшего сенситивный бред отношения и значения; нарастанием тревоги, напряженности, нарушениями ночного сна. Психотическое состояние развилось остро в течение суток с кристаллизацией по типу «озарения» бредовых идей преследования, отношения, значения, ущерба, угрозы жизни и появлением вербального псевдогаллюциноза комментирующего характера. Бредовые расстройства развивались по механизму смешанного бредообразования и характеризовались доминированием острого чувственного бреда с картиной бреда преследования, отношения, значения, ущерба, идеаторным вариантом синдрома Кандинского-Клерамбо, Аффективный компонент был представлен смешанным состоянием с идеомоторным оживлением на фоне отчётливо сниженного настроения. Данное состояние можно охарактеризовать как манифестный галлюцинаторно-бредовой приступ в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении.

Этап стабилизации психических функций характеризовался развитием постприступной депрессии с преобладанием позитивной аффективности, представленной витальной тоской, идеями бесперспективности собственной

жизни, антивитальными размышлениями, а также когнитивными расстройствами в виде ухудшения памяти и концентрации внимания. Данный эпизод обошёлся вскоре после коррекции антидепрессивного компонента психофармакотерапии.

Этап реинтеграции постпсихотической личности развивался в рамках патохарактерологической траектории с проявившимся заострением таких личностных черт, как стеничность, эмоциональная холодность. Вместе с тем проявились нарушения нюансировки, замкнутость. В остальном, в течение четырёх месяцев после редукции психотической симптоматики, больной вернулся на доприступный уровень функционирования. Таким образом, в данном клиническом случае речь идёт о личностных расстройствах по типу нарастающей шизоидизации в рамках благоприятного исхода манифестного психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте

Длительность этапа редукции и модификация психотических расстройств: 40 дней

Длительность этапа стабилизации психических функций: 17 дней

Длительность этапа реинтеграции психических функций: 8 месяцев + 6 месяцев устойчивого состояния, необходимые для констатации ремиссии.

Общая длительность становления ремиссии: около 15 месяцев.

Динамика баллов по PANSS (этап 1 – этап 2 – этап 3): 108 – 73 – 59.

Динамика баллов PSP (этап 1 – этап 3): 96 – 88.

Соответствие международным критериям ремиссии: да.

Исход манифестного психотического приступа: **благоприятный.**

Клинический пример № 3

У.П.С., и/б № 496/14, возраст манифестации - 16 лет.

Кататоно-бредовой приступ с последующей постпсихотической депрессией с преобладанием негативной аффективности и деструктивной траекторией реинтеграции постпсихотической личности.

Анамнез (со слов больного, родителей, по данным меддокументации):

Наследственность психопатологически отягощена по линии матери.

Линия матери:

Дед – умер в возрасте 60 лет. Был общительным, активным. Закончил строительный техникум. Женился в 18 лет, вскоре переболел менингитом, после чего изменился по характеру: стал грубым, вспыльчивым, замкнутым. Поступил в технический ВУЗ, на 2 курсе, в возрасте 20 лет, был госпитализирован в ПБ в связи с психотическим состоянием: замкнутостью, взбудораженностью, подозрительностью. После выписки оставил обучение, по инициативе жены был оформлен развод. До конца жизни трудился разнорабочим. Последние годы провел в интернате: был дезориентирован в месте и времени, перестал узнавать близких, совершал нелепые поступки.

Бабка по л/м – 72 года, имеет среднее техническое образование. По характеру тихая, робкая, не умеющая постоять за себя, в то же время – расчетливая, прагматичная. После развода с первым мужем повторно вышла замуж, выполняла все требования мужа, смирилась с презрительным отношением супруга к ребенку от первого брака.

Мать – 43 года, по образованию – учитель младших классов, в настоящее время работает детским писателем. Вышла замуж в 24 года, от брака имеет сына. Эмоционально лабильная, впечатлительная, импульсивная, в то же время – замкнутая. В беседе непоследовательна, на вопросы отвечает не в плане заданного, описывая болезнь сына, не к месту шутит и смеется.

Линия отца

Дед – 68 лет. инженер, преподаватель в техническом ВУЗе. Обстоятельный, тревожный, расчётливый. Ведёт замкнутый образ жизни, с родственниками общения не поддерживает.

Бабка – 67 лет, имеет высшее филологическое образование. По профессии не работала, занималась преподаванием оперного вокала. Эмоционально лабильная, эксцентричная, импульсивная, склонная к необдуманным поступкам.

Отец – 46 лет. Инженер-проектировщик, научный редактор журнала при инженерном НИИ. Активный, общительный, стеничный.

Пробанд родился в срок путем кесарева сечения от нормально протекавшей беременности. Вес при рождении - 3600, рост – 51 см. Первые несколько месяцев наблюдался детским неврологом с подозрением на гидроцефалию. В психомоторном развитии не отставал. Встал на ноги в 7 месяцев, пошёл в год. Тогда же произнес первые слова, фразовая речь - с полутора лет. С трех лет посещал детский сад. В коллективе адаптировался легко, без труда находил общий язык как со сверстниками, так и с воспитателями. Боялся темноты, не мог спать при выключенном свете – становился тревожен, плаксив, боялся, что его украдут отрицательные персонажи мультфильмов. Родителей при этом не слушался, спорил с ними по мельчайшим поводам, требовал к себе повышенного внимания, стремился оставить последнее слово за собой. С 6 лет пошел в школу со спортивным уклоном. Быстро адаптировался в новой обстановке, легко влился в компанию сверстников, при этом в общении был формален, самостоятельно к общению не стремился. Быстро усваивал материал, дополнительно занимался плаванием, много времени уделял рисованию. Учился преимущественно на «хорошо» и «отлично», был на хорошем счету у учителей. В свободное время делал уроки, играл на компьютере. Зачастую пассивно сидел и рисовал стереотипные рисунки. Матери рассказывал, что в такие моменты представлял себе некую планету, себя – её королем, полностью погружаясь в свои фантазии, видел вокруг себя дворцы, поля, железную дорогу. Воображал друзей-обитателей планеты: котят, щенков, необычных животных. Разговаривал с ними, делился своими

переживаниями. В возрасте 10 лет, на фоне рождения сестры, стал холоден и груб с родителями, мог поднять на них голос. Требовал выслушивать рассказы о его «планете», в случае отказа становился взбудоражен, плакал, нецензурно бранился. Был показан психологу, прошёл курс психотерапии с незначительным эффектом. Болезненно отреагировал на рождение сестры, стремился отвлечь внимание родителей на себя. Часто обижал её: щекотал, пугал, доводил до слёз. При этом продолжал успешно учиться, ездил в детские спортивные лагеря, где проявлял себя тихим, послушным, ответственным, не имел нареканий от воспитателей. Примерно в 13-14 лет вновь стал спокойным, заботливым, во всем слушался родителей, в стрессовых ситуациях начали проявляться несвойственные ранее тревожность, неуверенность. Решив воплотить в жизнь фантазии об идеальном мире, выбрал для достижения цели профессию архитектора. Усердно готовился к поступлению в колледж при МАРХИ. В возрасте 14 лет появились нехарактерные для больного интересы: увлекся политикой, подолгу рассуждал о социальной несправедливости, примкнул к протестным движениям, читал различную агитационную литературу, ходил на митинги. Будучи до этого атеистом, переосмыслил свое отношение к религии, начал интересоваться вопросами сотворения мира, описаниями рая и правил праведной жизни в различных конфессиях. Читал религиозную литературу на эту тему, подолгу размышлял, к какой из конфессий он мог бы примкнуть. В возрасте 15 лет успешно сдал экзамены в колледж, охотно учился, на «отлично» сдал зимнюю сессию. В начале февраля 2014 года (16 лет), после перенесенной матерью малоинвазивной процедуры (лапароскопическое удаление миоматозного узла), стойко снизилось настроение, стал фиксирован на состоянии собственного здоровья. Опасался, что может заболеть каким-либо неизлечимым заболеванием. Изменил образ жизни, стал строго придерживаться белковой диеты, до изнеможения выполнял тяжелые физические упражнения. Снизилась потребность во сне, спал по 4-5 часов в сутки. Неоднократно обследовался у врачей различного профиля с жалобами на ощущения холода и тяжести в области груди. Патологии выявлено не было, однако настойчиво требовал дополнительных обследований, обращался к другим

специалистам подобного профиля. При этом продолжал посещать колледж, занимался оппозиционной деятельностью. В феврале 2014 года понял, что живет неправильно, стал замечать на себе взгляды одноклассников и учителей. Считал, что они осуждают его за рукоблудие и социальную пассивность. Начал вести «правильный образ жизни», стал придерживаться ещё более строгой диеты: исключил из своего рациона жиры и углеводы, изнурял себя физическими упражнениями. В начале марта почувствовал, что за ним следят и читают его мысли с помощью беспроводных интернет-сетей. Слежку приписывал спецслужбам, боялся, что они мстят ему за протестную деятельность и прошлые прегрешения. С середины марта ощутил появление скованности, заторможенности, трудности в концентрации внимания. Слышал внутри головы мужской голос, заставлявший больного передавать свои мысли в Интернет, ощущал, что все вокруг знает, о чем он думает. Был растерян, дезориентирован, не мог понять, что с ним происходит. Резкое ухудшение наступило 22 марта 2014, за неделю до госпитализации. В течение нескольких дней нарушился сон, почти перестал спать, выглядел встревоженным, ходил по квартире с отрешенным видом, не отвечал на задаваемые вопросы. 25 марта позвонил матери на работу, сообщил, что «только что был жестоко избит сотрудниками ФСБ, вломившимися в квартиру»; «в данный момент лежит со сломанными руками и ногами в луже крови», просил мать срочно приехать. По прибытии мать обнаружила больного невредимым, стоящим у окна. В разговоре больной сообщил, что умирает, просил позвонить отцу. Во время разговора с отцом стал взбудоражен, утверждал, что с ним беседует изображающий голос отца сотрудник спецслужб. Выглядел испуганным, встревоженным, плакал, утверждал, что тяжело болен. В последующие два дня, 26 и 27 марта, сохранялось подобное поведение, ночами не спал, сидел у кровати родителей и спрашивал, все ли в семье здоровы. Не объясняя своих мотивов, отказывался от еды. Временами застывал на короткое время (5-10 мин), не реагировал на обращенные к нему вопросы, после рассказывал, что был «поглощен потоком грустных мыслей», сути сказанного не раскрывал. 28 марта был обнаружен отцом у открытого окна. Плакал, утверждал, «что только радикальным поступком сможет избавиться от

слежки». При расспросе рассказал, что своей оппозиционной деятельностью якобы привлек к своей семье внимание спецслужб, находится под их круглосуточным наблюдением, что по всей квартире расставлены видеокамеры и прослушивающие устройства. Сообщил, что от него хотят избавиться, влияя на его мозг через беспроводные сети, делая его мысли общедоступными, публикуя их в интернете. Говорил, что слышал внутри головы неизвестный мужской голос, бранивший его, настаивавший на «радикальном душевном очищении». В таком состоянии был доставлен в амбулаторный отдел НЦПЗ, обследован, проконсультирован, стационарирован в 4-е отделение клиники.

Психический статус при поступлении: выглядит растерянным, испуганным. Заторможен, сидит неподвижно. Выявляется ригидность шейных мышц, резкое повышение тонуса конечностей по пластическому типу. В своих переживаниях малодоступен. Избирательно, после длительной паузы отвечает лишь на заданные шёпотом вопросы. Верно называя свое местонахождение, дезориентирован в дате, времени года. Так, на вопросы о наличии «голосов» и преследования отвечает утвердительно, говорит «я боюсь», «помогите», шепотом описывает мучающее его чувство воздействия на мысли со стороны неких «злых людей». Утверждает, «что родители ответят за его деяния». Вскоре после начала беседы закрывает глаза, перестает отвечать на вопросы, реагировать на прикосновения. Пассивно сопротивляется укладыванию в кровать, лежит неподвижно в заданной позе. Длительно держит голову высоко над подушкой, открыв глаза, не мигая смотрит в потолок.

Психический статус в динамике: на фоне лечения хлорпромазином, р-ром рисперидона, в течение 4-5 дней незначительно редуцировалась заторможенность, стал подвижнее, начал отвечать на вопросы. Жаловался на страх за своё здоровье, считал себя виновным во всех происходящих в мире несчастьях, утверждал, что за него ведется борьба между силами тьмы и его родителями. Опасался за их жизнь, был тревожен, плаксив, навязчив к медперсоналу с расспросами об их здоровье. Ощущал себя объектом всеобщего обсуждения, в разговорах больных, медперсонала слышал намеки на скорую расправу над собой. Считал, что чем

суровее будет расправа, тем справедливее будет наказание за совершенные им грехи. Просил принести ему Библию, пригласить священника, чтобы перед смертью принять христианство. Был уверен, что в отделение проникли его недоброжелатели и родители с друзьями, стремящиеся его защитить: так, в одной из медсестер видел свою бабуку. В других же узнавал преподавателя колледжа, ежедневно меняющего свой грим. При этом вышеописанные переживания были нестойки, их интенсивность колебалась в течение дня. Жаловался на нарушение ночного сна, частые пробуждения из-за обилия кошмарных сновидений. Отказывался от приема пищи. Состояние постепенно стабилизировалось, становился спокойнее, снижалась охваченность бредовыми идеями. Однако, по биохимическому анализу крови были выявлены признаки лекарственного гепатита, в связи с чем дозы рисперидона были снижены. Состояние больного вновь ухудшилось – стал застывать, временами переставал разговаривать. Был назначен оланзапин в инъекционной форме. На фоне смены терапии состояние было неустойчивым, то усиливалась, то снижалась интенсивность охваченности бредовыми переживаниями, их аффективное наполнение. Вскоре состояние улучшилось: стал спокойнее, уравновешаннее, постепенно редуцировались бредовые высказывания. Стал активно читать, рисовать, появилась формальная критика - утверждал, что перенес болезненное состояние. Заявлял, что хочет материально помочь родителям – писать портреты, просил врача огласить в отделении цену за его работу, активно предлагал свои услуги больным. Переживания ограничивались чувством вины перед родителями, опасениями за разглашение его диагноза преподавателям техникума. Такое состояние продолжалось около недели, и сменилось резким ухудшением: вновь стал тревожен, заторможен, застывал на месте. Высказывал разнообразные, меняющиеся в течение дня бредовые идеи. Так, утверждал, что виновен в кризисе на Украине. Жаловался на ощущение распада внутренних органов, указывая на пупок, говорил, что «кожа начала распадаться, и из отверстия в животе скоро вывалятся внутренние органы». Отказывался ложиться на кровать, утверждал, что на её месте видит котел с серой, плакал, спрашивал врача, зачем его поместили в

преддверие ада. Утверждал, что вместо стен видит языки пламени, сотрудников отделения видит демоническими существами, искаженно воспринимает их голос. Считал, что его испытывают для последующих свершений некие «светлые силы», что на него возложена особая, неизвестная ему миссия, был уверен, что находится в больнице для оценки его способности перенести смертельные муки, чтобы взять на себя грехи человечества. Был уверен, что не выдерживает испытания, и за это его семья подвергается пыткам. Увидев себя в списках на измерение артериального давления, решил, что медсестры составляют список грешников, отправляемых в ад. Многократно переспрашивал, не находится ли он на первом кругу ада, чувствовал присутствие в палате «темных духов». При постановке капельницы боялся, что лекарство подменили ядом. Неоднократно в течение дня не мог усидеть на месте, метался по палате, плакал, обвинял себя в беспомощности, был охвачен страхом сойти с ума. Такие состояния длились по несколько минут, обходились после беседы с медперсоналом. Опасался, что окружающие подозревают его в нетрадиционной ориентации, в разговорах медперсонала слышал осуждение, угрозу расправы, считал, что позорит свою фамилию и недостоин жизни. Утверждал, что все вокруг знают о его рукоблудии, из-за чего презрительно к нему относятся. На вопросы о наличии «голосов» давал противоречивые ответы: то утверждал, что непрерывно слышит внутри головы бранящий его женский голос, то описывал изредка доносящийся из-за двери веселый мужской голос, подбадривающий его, то вообще отрицал наличие голосов, утверждал, что ранее ошибался и фантазировал. Вспомнив, как когда-то попытался вынести из магазина игрушку и попался на этом, был уверен в скором аресте родителей за его проступок, утверждал, что «в прокуратуре уже давно заведено на него дело». На фоне инъекций галоперидола (20 мг/сут в/м № 21) упорядочилось поведение, стал спокойнее. Вздурораженность сменилась заторможенностью, растерянностью. Жаловался на тревогу за родителей, опасался, что в отделении могут находиться его друзья, которых загримировали под других больных и теперь насильно лечат, утверждает, что за этим стоит находящийся здесь же известный политик или чиновник. Продолжал высказывать разнообразные, изменчивые идеи

самообвинения, отношения, преследования. Заполнял альбом для рисования математическими формулами, суть которых объяснить не мог. Нарастали явления «восковидной гибкости», появился симптом «подушки». В связи с малой эффективностью психофармакотерапии было проведён курс ЭСТ (№ 7) с выраженным положительным эффектом. После окончания курса ЭСТ к галоперидол был заменен на клозапин, в течение последующих 3 недель психотическая симптоматика стойко редуцировалась, больной был выписан домой. Общее время стационарирования составило 104 дня.

После редукции психотического состояния в течение последующего года на первый план вышел стёртый депрессивный аффект: раздражительность. Жаловался на слабость и апатию, был пассивен, малоинициативен. Спал по 12-14 часов в сутки, отмечал значительное ухудшение концентрации внимания. Изредка выходил на прогулки, в бытовых делах родителям не помогал. К учебной литературе не притрагивался, сетовал, что с трудом может прочитать одну-две страницы технической литературы. Время проводил за просмотром фильмов, сериалов, несложными компьютерными играми. Сводил к минимуму общение с окружающими, легко раздражался, когда родители пытались завести беседу о его состоянии. Негативно относился к принимаемой терапии, неоднократно заговаривал о единовременном прекращении лечения. Соглашался с необходимостью приёма ПФТ лишь после снижения дозировок. Отсутствовала критика к перенесенному психотическому состоянию, называл его «легким переутомлением». Уходил от вопросов об особенностях восприятия окружающего в момент психоза, ссылаясь на потерю памяти. Состояние частично выровнялось при добавлении к схеме терапии вальпроатов (до 600 мг/сут). Улучшилось настроение, стал активнее, подвижнее, в небольших объёмах читать учебную литературу, восстанавливать забытые технические навыки. Тем не менее, сохранялись трудности в концентрации внимания, сонливость, некоторая заторможенность, неспособность выполнять неинтересные больному дела. Жаловался на потерю интереса к окружающему, притупление чувств и эмоций. Несмотря на значительное увеличение массы тела (ИМТ=28,4), не мог ограничивать

себя в еде. В тайне от родителей начал курить, выпивать. Свои поступки объяснял попытками «получить хоть какие-то эмоции и силы». Состояние несколько изменилось при добавлении к схеме терапии флувоксамина (до 100мг) и арипипразола (7,5мг). Стал более собранным, организованным. Отметил улучшение настроения, снижение интенсивности «чувства бесчувствия». Тем не менее, сохранялись выраженные когнитивные нарушения, не мог решать сложных задач, запоминать материал. Был переведен в техникум с гораздо более простой программой. В течение последующих 7 месяцев стал отчетливо более эгоистичен, эмоционально холоден. Мог грубо шутить в присутствии родителей, не понимал причины негативной реакции на свои слова. Сохранялись примитивные интересы, не стремился к снижению веса. Планов на будущее не строил, своим состоянием не тяготился.

Анализ клинического случая №3

Наследственность отягощена наличием у родственника эндогенного заболевания шизофренического спектра. Преморбидно больной относится к личности из круга шизоидов. Начало заболевания относится к детскому возрасту. На начальном этапе характеризовалось бредоподобным аутистическим фантазированием, преобладанием психопатоподобных расстройств, с подросткового возраста - сверхценными расстройствами по типу «метафизической интоксикации». Психотическому состоянию предшествовал продромальный этап длительностью около месяца с сенситивным бредом отношения и значения; явлениями вначале сверхценной, а затем - бредовой ипохондрии на фоне смешанного аффективного состояния, представленного гипотимией, тревогой, повышением активности, снижением потребности в ночном сне. Психотическое состояние развилось остро в течение недели с проявлений идеаторного варианта синдрома Кандинского-Клерамбо в виде бреда воздействия, вербального псевдогаллюциноза комментирующего характера, ощущения открытости мыслей, кататонического ступора с явлениями идеомоторной заторможенности, мутизма, каталепсии, парциального негативизма. Кататонические расстройства были представлены расстройствами гипокинетического полюса: ступорозным

состоянием с восковидной гибкостью, идеомоторной заторможенностью, мутизмом, парциальным негативизмом с отказом от приема пищи. Бредовые расстройства характеризовались доминированием депрессивного бреда греховности, самообвинения, нигилистического ипохондрического бреда. Также выявлялись бредовые идеи преследования, отношения, значения, отрывочных идей экспансивного круга. Отмечался острый чувственный бред с ложными узнаваниями по типу симптомов Фреголи, Капгра. Галлюцинаторные расстройства были представлены вербальным псевдогаллюцинозом комментирующего и оскорбляющего характера. Обращали на себя внимание отрывочные явления онейризма на высоте состояния, аффективная насыщенность переживаний, достигающая уровня тревожного раптуса, их нестойкость, полиморфизм. Таким образом, можно говорить о манифестном полиморфном депрессивно-кататонно-галлюцинаторно-бредовом приступе с явлениями онейризма в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении.

I этап становления ремиссии отличался длительным течением, неоднократными эскалациями психотического состояния, полиморфизмом актуализирующейся психотической симптоматики.

Этап стабилизации психических функций представлен развившимся вскоре после редукции приступообразующих психотических расстройств затяжным депрессивным состоянием с преобладанием явлений негативной аффективности: апатии, ангедонии, психической анестезии, выраженными абулическими и когнитивно-мнестическими расстройствами.

На фоне постепенной редукции депрессивной симптоматики стали проявляться особенности реинтеграции постпсихотической личности: отчетливой стала деструктивная траектория её направленности. При стойко снизившихся когнитивных способностях на первый план вышли эмоциональная нивелировка, эгоцентризм, снижение волевых качеств, безынициативность, пассивность, нарастающая аутизация огрубление личностных черт. Таким образом, можно констатировать выраженный личностный регресс в рамках неблагоприятного

исхода манифестного психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте.

Длительность этапа редукции и модификация психотических расстройств:

104 дня

Длительность этапа стабилизации психических функций: 4 месяца

Длительность этапа реинтеграции психических функций: 17 месяцев

Общая длительность становления ремиссии: 26 месяцев.

Динамика баллов по PANSS (этап 1 – этап 2 – этап 3): 124 – 91 – 74.

Динамика баллов PSP (этап 1 – этап 3): 89 – 48.

Соответствие международным критериям ремиссии: нет.

Исход манифестного психотического приступа: **неблагоприятный.**