

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Научный центр психического здоровья**

На правах рукописи

Бархатова Александра Николаевна

**ДЕФИЦИТАРНЫЕ РАССТРОЙСТВА
НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ЮНОШЕСКОГО ЭНДОГЕННОГО
ПРИСТУПООБРАЗНОГО ПСИХОЗА
(МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.06 – «Психиатрия»
(медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

МОСКВА – 2016

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

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Тиганов Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Незнанов Николай Григорьевич, доктор медицинских наук, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, директор

Краснов Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального государственного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, директор

Барденштейн Леонид Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «...» 2016 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Научный центр психического здоровья по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д.34 и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru>
Автореферат разослан «__» февраля 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Никифорова И.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность темы исследования Изучение начальных этапов формирования эндогенного заболевания представляется наиболее перспективным для раннего выявления психических расстройств, определяющих основные тенденции реализации эндогенного процесса, детерминирующие последующие процессуальные и функциональные нарушения [Бочаров А.В., 1996; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Коцубинский А.П., 2004, 2015; Тиганов А.С., 2014; Alphs L., 2006; Buchanan R.W., 2010; Foussias G., 2014; Armando M. et al., 2015]. Психопатологическая универсальность проявлений дефицитарного симптомокомплекса и его безусловный вклад в качество течения и исхода эндогенного заболевания предопределена тем, что, формируясь в качестве наиболее стойкого нарушения, проходящего через этапы обострений к этапам относительной стабилизации, он неизбежно выступает как стрессовое нарушение, отражающее различия между формами эндогенного процесса [Сонник Г.Т., 1996; Софронов А.Г., 2012; Kurtz M.M., 2005; Davidson L., 2008; Hartmann M.N. et al., 2015]. Согласно опубликованным результатам исследований, именно на начальных этапах эндогенного процесса качественные характеристики и характер формирующихся дефицитарных изменений становятся отображением основных вариантов течения, определяя степень его прогрессивности [Гурович И.Я. и др., 2012; Ерзин А.И., Антохин Е.Ю., 2015; Leucht S., 2009]. Изучение темпа прогрессивности эндогенного процесса дает основание полагать, что начальный период эндогенного заболевания и, в большей степени, выраженность и темп формирования дефицитарных расстройств становятся наиболее значимыми параметрами, определяющими долгосрочный прогноз заболевания [Смулевич А.Б., 2006; Коцубинский А.П. и др., 2014; Xu K. et al., 2014; Lysaker P.H., 2015; Margariti M., 2015]. Дополнительным фактом в пользу аргументированности такого подхода выступают результаты проводимых в последнее время биологических, в частности, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований, подтверждающие формирования в этот период не только функциональных, но и структурных изменений головного мозга [Изнак А.Ф., 2005; Лебедева И.С. и др., 2010; Kanaan R.A., 2005; Davidson L., 2009; Wood, S.J., 2011; Gong Q. et al., 2015]. Интерес современных исследователей к проблеме эндогенных заболеваний приводит к росту публикационной активности и в отношении места и роли дефицитарных расстройств в клинической картине болезни. Между тем,

разрозненность предлагаемых авторами гипотез создает впечатление отсутствия единых подходов в понимании их психопатологической сути и не способствует созданию общей концепции при их трактовке. Предложенные в современной литературе данные относительно психопатологического и феноменологического анализа дефицитарных расстройств чаще представлены отдельными описательными категориями и не содержат сведений о клинко-патогенетическом вкладе дефицитарной симптоматики в формирование эндогенного заболевания, тем более на его начальном этапе [Сергеева О.Е., 2012; Лутова Н.Б., 2013; Eberhard J., 2009; Abram S.V., 2014]. Существующая на сегодняшний день систематика психических расстройств, очевидно, указывает на недостаточность данных в отношении возможности решения вопросов соотношения синдрома дефицита с психопатологическими симптомокомплексами различных регистров. Соответственно, недостаточно определена роль дефицитарных расстройств в отношении клинической картины и типологической структуры ремиссий, формирующихся после манифестации эндогенного заболевания [Шипилин М. Ю., 2001; Потапов А.В., 2010; Каледа, В.Г., 2010; Краснов В.Н., 2014; Омельченко М.А., 2015; Fischer В.А., 2008; Hassan А.М., 2011; Tharoor Н., Ganesh А., 2015]. Исходя из материалов современных исследований, представленных в доступных публикациях, целый ряд проблем, связанных с выработкой оптимальных стратегий и персонализированных алгоритмов диагностики и терапии данных расстройств, не представляется завершенным.

Контингент пациентов молодого возраста, высокий удельный вес быстро прогрессирующих форм с формированием негативных изменений уже после первых 1-3 приступов, как и ранее, остается чрезвычайно высоким [Цуцуйковская М.Я. и др., 1982, Краснов В.Н., 2009; Голубев С.А., 2010, Каледа В.Г., 2010, Барденштейн Л.М., 2013, 2015; Niendam Т.А., 2003; Leeson V.C., 2010; Rosen С., 2011; Vogel S.J. et al., 2013]. Необходимо учитывать, что ряд признаков и особенностей, свойственных юности, вносит существенные коррективы в процесс оформления клинко-психопатологической структуры всех этапов болезни [Оудсхоорн Д.Н., 1993; Yung А.Р., 2008]. Проведенные за последние годы исследования, ориентированные на изучение дефицитарной симптоматики, были выполнены на контингенте больных зрелого возраста, соответственно, их результаты не могут быть экстраполированы на пациентов

других возрастных групп [Воробьев В.Ю., 1988; Вовин Р.Я., 1991; Коцюбинский А. П. и др., 2004; Смулевич А.Б., 2005, 2007; Мазаева Н.А., 2012; Malla A.K, 2012; Foussiassa G., 2014]. Таким образом, выбор в качестве объекта исследования дефицитарных расстройств, формирующихся на начальном этапе юношеского приступообразного эндогенного психоза, представляется вполне оправданным. Привлечение для решения проблемы мультидисциплинарного подхода преследует цель более ранней и адекватной диагностики и способствует разработке комплексных превентивно-терапевтических мероприятий и персонализированных психосоциальных воздействий, существенно улучшающих социальный прогноз и существенно снижающих экономическое бремя болезни [Краснов В.Н., 2007; Незнанов Н.Г., 2009, 2013; Lasser R.A., 2005; Tarrier N., 2006; Cohen C.I. et al., 2015].

Степень разработанности темы исследования

Данные о разработке заявленной проблемы достаточно обширны, между тем, как многообразие методологических подходов, так и разрозненность полученных результатов, позволяют сделать заключение, что проведенные ранее исследования не содержат исчерпывающего и полного анализа проблемы. Данные психопатологического и феноменологического анализа дефицитарных расстройств, отраженные в ряде публикаций последних лет [Иванов М.В., 2009, 2014; Медведев В.Э., 2010; Незнанов Н.Г. 2011; Коцюбинский А.П., 2015; Nicolson R., 2000; Bressan R.A., 2002; Buchanan R.W., 2008, 2010; Wood S.J., 2011; Khandaker G. M., 2014] не содержат сведений о клинко-патогенетическом вкладе дефицитарной симптоматики в формирование эндогенного заболевания на его начальном этапе. Остаются не в полной мере освещенными вопросы психопатологической дифференциации синдрома дефицита и его соотношения с симптомокомплексами различных психопатологических регистров, в частности, когда речь идет о начальных этапах развития эндогенного приступообразного психоза, а также их связи с когнитивными нарушениями и их потенциальным трансиндромальным аффинитетом [Барденштейн Л.М. и др. 2011, 2014; Медведев В.Э., 2012; Cannon T.D., 2006; Abram S.V., 2014; Upthegrove R., 2014; Tharoor H., Ganesh A., 2015]. Недостаточно определена позиция дефицитарных расстройств в отношении типологической структуры ремиссий, формирующихся после манифестации процесса [Гурович И.Я. и др., 2005; Зайцева Ю.С., 2010; Смулевич А.Б. и др.,

2012; Коцубинский А.П. и др., 2013; Peralta V. et al., 2014; Jaracz K. et al., 2015]. До настоящего времени не разработана унифицированная система дифференциально-диагностической тактики с учетом выявляемого спектра дефицитарных расстройств, не существует четкого определения вклада дефицитарного симптомокомплекса начальных этапов эндогенного психоза в прогноз долгосрочного течения и исходов болезни. На текущем этапе не нашли полного отражения данные о вкладе клинико-биологических, в частности нейрофизиологических и нейропсихологических исследований, в диагностику дефицитарных расстройств. Не сформулирован комплексный подход к диагностике, что существенно затрудняет продолжение дальнейших исследований в данном направлении. Наряду с этим, необходимо уточнение арсенала и валидности применяемых формализованных методик как отражения современных диагностических принципов, выступающих в качестве неотъемлемых инструментов унификации результатов в ряде проводимых исследований. Исходя из значительной противоречивости имеющихся сведений о квалификации дефицитарных расстройств, построение терапевтических стратегий, разработка выверенных лечебных и профилактических рекомендаций для данного контингента больных также нуждается в существенных коррективах и дополнениях, являясь одними из первостепенных задач для практической психиатрии. В проводимых исследованиях, посвященных изучению терапии состояний, формирующихся в присутствии дефицитарных расстройств, терапевтические акценты смещены на коррекцию сопутствующих синдрому дефицита проявлений [Иванов М.В., 2009; Медведев В.Э., 2012; Bressan R.A., 2002; Buchanan R.W., 2010; Khandaker G. M., 2014; Andrade C. et al., 2015]. Принимая во внимание молодой возраст пациентов, применение адекватных алгоритмов и принципов комбинированного лечения (персонализированная психофармакотерапия, социальная реабилитация) напрямую определяют дальнейшие социальные перспективы этой группы больных, чем и обусловлена необходимость разработки этого направления.

Цель исследования: создание унифицированной концепции дефицитарных расстройств, формирующихся в пространстве многокомпонентной психопатологической модели начальных этапов юношеского эндогенного приступообразного психоза (ЮЭПП), позволяющей усовершенствовать верификацию психопатологических, клинических и

прогностических характеристик заболевания и оптимизировать основные стратегии терапии и реабилитации данного контингента больных.

В соответствии с указанной целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучение основных психопатологических компонентов дефицитарного симптомокомплекса, формирующих профиль синдрома дефицита на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза.

2. Разработка типологической дифференциации дефицитарных расстройств на начальных этапах ЮЭПП с определением механизмов, условий и дополнительных параметров при формировании психопатологических конструкций.

3. Установление многокомпонентной психопатологической модели начальных этапов ЮЭПП, учитывающей интеракции дефицитарных расстройств и иных психопатологических проявлений с позиции аффинитета в отношении степени прогрессивности и формы течения эндогенного заболевания.

4. Верификация выявленных типов и закономерностей формирования дефицитарных расстройств с экстраполяцией результатов на всю изученную когорту (клиническую и катамнестическую части) для установления их прогностического значения.

5. Изучение ряда патогенетических закономерностей (нейрофизиологических и нейропсихологических) на начальных этапах ЮЭПП и установление их корреляций с формированием и профилем дефицитарных расстройств.

6. Разработка основных стратегий и принципов терапевтического вмешательства на ранних этапах ЮЭПП в соответствии с предложенной типологической дифференциацией с обоснованием методов комбинированной терапии и оптимизации социо-реабилитационных вмешательств, релевантных долгосрочной перспективе.

Научная новизна работы

В отличие от существующих ранее подходов к квалификации дефицитарных расстройств, когда в качестве основных признаков выводились стойкость, необратимость и психопатологическая «монотонность» наблюдаемых проявлений [Аведисова А.С., Вериги Н.Н., 2001; Краснов В.Н., 2009; Потапов А.В., 2010; Медведев В.Э., 2012; Kelley M.E., 1999; Lieberman

J.A., 1999; Modestin J., 2003; Johnston P.J., Enticott P.G., Mayes A.K. et al., 2010], в работе решена проблема диагностики дефицитарного симптомокомплекса с позиции группы расстройств, относительно независимых и разнообразных по своему психопатологическому проявлению, формирование которых происходило по закономерностям, отражающим устойчивый аффинитет в отношении степени прогрессивности и формы течения эндогенного заболевания, сформулировано предположение о патокинезе дефицитарного симптомокомплекса с установлением темпа и вариантов динамики. Впервые, в отличие от используемых ранее принципов систематики [Коцубинский А.П. и др., 2004, 2015; Магомедова М.В., 2003, Шмуклер А.Б., 2011, 2013; Möller H.J., 2008; Ward R.D. et al., 2012; Juuhl-Langseth M., 2014], психопатологический анализ компонентов синдрома дефицита позволил выявить и описать ряд психопатологически самостоятельных паттернов расстройств, обнаруживающих различия в характере и способе взаимовлияния компонентов синдрома. Впервые предложено разграничение дефицитарных психопатологических симптомокомплексов на три обособленных профиля: с изменениями в рамках инверсии личностных осей с реформированием личностного склада; с деформацией преморбидной личностной структуры с транспозицией основных патохарактерологических свойств и с упрощением структуры личности без признаков смещения патохарактерологической оси. В рамках представленных вариантов были описаны не выделявшиеся ранее варианты формирования синдрома дефицита по типу «морального помешательства» и дефицита по типу «зависимых», выявляемые только на начальном этапе юношеского эндогенного приступообразного психоза.

В отличие от исследований, представленных по данной проблеме ранее [Бочаров А.В., 1996; Зайцева Ю.С., 2010; Смулевич А.Б., Ильина Н.А., 2013; Yung A.R., 2008; Usock A., 2011; Kane J.M., 2013], проведенное диссертационное исследование позволило обобщить результаты длительного катамнестического исследования на основе единого диагностического алгоритма с привлечением в качестве основного психопатологического метода, использованием клинко-биологических подходов и стандартизированных оценочных критериев. Впервые единым инструментом обследованы разные категории больных в клинической и катамнестической когортах, в проекции от начальных этапов ЮЭПП (инициальный этап, манифестный приступ, ремиссия) до относительно

отдаленных стадий заболевания, что позволило выявить распространенность и закономерности распределения различных типов дефицитарных расстройств в зависимости от варианта течения и проследить корреляции с качеством социального функционирования на более поздних этапах течения заболевания. В отличие от проводимых ранее параклинических исследований [Алфимова Л.В., 2001; Addington J., 2000; Kanaan R.A., 2005; Whitford T.J., 2011; Hinkelmann K. et al., 2013], впервые было проведено сопоставление нейрофизиологических и нейропсихологических параметров с клиническими характеристиками и установлен ряд особенностей, выявляемых лишь на начальных этапах ЮЭПП. В отличие от предложенных ранее принципов терапии [Stroup S. et al., 2009; Möller H.J., Czobor P., 2015], в диссертационном исследовании впервые предложены и верифицированы алгоритмы терапии, разработанные с учетом интеракции синдрома дефицита и психопатологических проявлений других регистров, сформулированных с учетом нейроэндокринных и биологических особенностей юношеского контингента, терапия которых сопряжена с частым возникновением нежелательных и побочных явлений.

Теоретическая и практическая значимость исследования определяется **решением проблемы** диагностики, клинико-психопатологической систематики и терапии дефицитарных расстройств на начальных этапах ЮЭПП. Определение вклада конституциональных и возрастных нейробиологических параметров в структуру дефицитарных расстройств формирующихся у больных на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза **решает значимую проблему** дифференциальной диагностики дефицитарных расстройств, позволяет установить место конституционально-личностной предрасположенности и открывает новые возможности для диагностики и терапии контингента больных с ЮЭПП, способствует модернизации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий в практической работе врачей-психиатров, консультантов, научных сотрудников, практикующих в области психического здоровья. Проведенное исследование имеет несомненную практическую значимость, содействуя решению проблемы раннего выявления и правильной диагностики дефицитарных расстройств, что является чрезвычайно важным, как с учетом перспективы клинико-функционального прогноза пациентов юношеского возраста, так и параметром, напрямую коррелирующим с величиной социально-экономического бремени болезни.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в период с 2005 по 2015 гг. в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний (руководитель – акад. РАН, проф. А.С. Тиганов) ФГБНУ НЦПЗ (директор – проф. Т.П. Ключник). Общая когорта составила 232 пациента (все лица мужского пола), госпитализированные в связи с манифестным приступом юношеского эндогенного приступообразного психоза в ФГБНУ НЦПЗ за период с 2005 по 2014 гг., обследованных после манифестного психотического эпизода на этапе первой ремиссии и наблюдавшихся в последующем не менее 2-х лет. Катамнестическая группа (n=151) была сформирована из числа пациентов клинической группы, в последующем обращавшихся за амбулаторной (в рамках катамнестического наблюдения) или стационарной помощью в клинику ФГБНУ НЦПЗ за период с 2007 по 2015 гг. Срок катамнеза составил от 5 и более лет ($8,4 \pm 1,2$). Средний возраст больных для всей когорты на момент госпитализации составил $19,6 \pm 2,1$ года; средний возраст появления инициальных симптомов, позволяющих с уверенностью говорить о начале эндогенного заболевания — $16,4 \pm 1,8$ года; средняя длительность заболевания к моменту первого обследования составила — $2,4 \pm 0,6$ года. Клинический метод предполагал личное обследование каждого пациента врачом-психиатром для получения квалифицированной психопатологической оценки состояния. Для диагностической оценки применялись международные критерии психических расстройств и расстройств поведения (МКБ-10). Оценка дефицитарного симптомокомплекса осуществлялась с позиции многокомпонентной психопатологической модели, что подразумевало изучение роли комплементарных психопатологических симптомокомплексов, выявляемых на начальных этапах ЮЭПП, включавших непсихотические этапы - доманифестный этап и этап первой ремиссии (не превышающие 5 лет от начала заболевания).

Для реализации поставленной цели и задач при проведении настоящего исследования в качестве **основных методов** были выбраны: клинико-психопатологический; клинико-катамнестический; социально-демографический; нейрофизиологический; нейровизуализационный; нейропсихологический; психометрический и статистический.

Апеллирование к данным, полученным при долгосрочном катамнестическом исследовании, представлялось целесообразным с учетом необходимости решения задач, связанных с анализом динамики изучаемых состояний и выявлением ряда доказательных признаков в отношении длительного прогноза и перспектив заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Начальные этапы юношеского эндогенного приступообразного психоза представлены клиническим пространством, включающим инициальный период заболевания, манифестный приступ и этап первой ремиссии, на протяжении которых происходит формирование ряда устойчивых закономерностей, отражающих соотношение дефицитарных расстройств и психопатологической симптоматики других регистров, профиль которых выступает в качестве прототипа течения и возможного исхода эндогенного процесса.

2. Дефицитарные расстройства на начальных этапах ЮЭПП представлены в виде психопатологически гетерогенного симптомокомплекса, основными элементами которого обозначены психопатоподобные изменения и редукция энергетического потенциала.

3. Формировании типа дефицитарного симптомокомплекса происходит при соучастии основных механизмов (замещение основных и формирование качественно новых, относительно преморбидной структуры, характеристик личности, деформации преморбидной структуры личности с усилением или транспозицией основных патохарактерологических свойств, упрощение структуры личности без признаков смещения патохарактерологической оси) преобладание или комбинация которых определяют профиль формирующегося симптомокомплекса, а также динамику заболевания в целом.

4. Многокомпонентная психопатологическая модель начальных этапов ЮЭПП позволяет установить место дефицитарного симптомокомплекса с позиции преобладания и соучастия продуктивной симптоматики, как на ее начальных этапах, так и в последующем, а также прогностическую информативность выделенных типов.

5. Установленные нейропсихологические и нейрофизиологические характеристики и их закономерности демонстрируют тесную связь установленным

клинико-психопатологическим вариантам и подтверждают обоснованность предложенной типологической дифференциации.

6. Модифицированные в рамках многокомпонентной психопатологической модели начальных этапов ЮЭПП комплексные терапевтические подходы, ориентированные на установленные типологические варианты дефицитарного симптомокомплекса, позволяют обеспечить пациентов юношеского возраста своевременной качественной, специализированной помощью ориентированной на наиболее полное восстановление уровня социального и профессионального функционирования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности научных положений и выводов исследования обеспечивалась тщательным изучением лично автором репрезентативного материала, представленного 232 наблюдениями (составившими клиническую и катамнестическую части когорты). Экстраполяция данных психопатологических моделей, сформулированных при анализе клинической части на контингент катамнестической части когорты, позволила верифицировать полученные результаты. Выполнение работы в соответствии с принципом мультидисциплинарного исследования с привлечением нейрофизиологического и нейропсихологического методов обеспечило возможность адекватного решения поставленных в исследовании задач. Соответствующая цели и задачам исследования методология определила обоснованность результатов и следующих из них выводов.

Основные положения диссертации были представлены на 14-ом зимнем семинаре по шизофрении и биполярным расстройствам, февраль 2008 г., (Швейцария, г. Давос); на Общероссийской конференции «Реализация подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)» совместно с Пленумом Правления Российского общества психиатров, 28-30 октября 2008 г. (г. Москва); XV съезде психиатров, 9-12 ноября 2010 г. (г. Москва); на XXI съезде физиологического общества им. И.П. Павлова, 20-25 сентября 2010 г. (г. Калуга); в рамках программы постоянно действующего семинара «Современные аспекты клинической, экспертной и социальной проблем подростково-юношеской психиатрии» для психиатров, участвующих во военно-врачебной экспертизе, подростков психиатров, психологов, 15

декабря 2011 г. (г. Москва); на внутриотделенческой конференции ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, 20 марта 2012 г. (г. Москва); на конференции «Проблема когнитивных расстройств в современной психиатрии», 14 марта 2013 г. ФГБУ «НЦПЗ» РАМН (г. Москва); на Школе профессоров Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Российского Общества Психиатров под эгидой Всемирной Психиатрической Ассоциации «Актуальные проблемы шизофрении и аффективных расстройств», 21 марта 2015 г. (Московская обл. г. Купавна); на XVI съезде психиатров России, 24 сентября 2015 г. (г. Казань); на Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Проблемы подростково-юношеской психиатрии», 22 октября 2015 г. (г. Москва). Аprobация диссертации состоялась на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ 9 июня 2015 г. (г. Москва).

Внедрение результатов исследования

Разработанные в исследовании методические подходы внедрены в практику работы филиалов ГБУЗ «ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева» города Москвы «Психоневрологический диспансер № 1», «Психоневрологический диспансер № 24», в практику работы ГБУЗ «ПКБ №15» города Москвы, в практическую работу ГБУЗ «ГПБ № 1 имени П. П. Кащенко» города Санкт-Петербурга и ОГБУЗ «Костромская областная психиатрическая больница», в учебный процесс на кафедре психиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, в учебный процесс кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Публикация результатов исследования Основные результаты исследования достаточно полно представлены в 33 публикациях (из них 25 – статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ). Список работ приводится в конце автореферата.

Объем и структура работы Диссертация изложена на 387 страницах машинописного текста (основной текст – 327 страниц, указатель литературы – 42 страницы, приложение – 18 страниц) и состоит из введения, 8 глав (обзор литературы; характеристика материала и методов исследования; 6 глав с результатами исследования), заключения и выводов, списка условных обозначений и иллюстративного материала, приложений. Библиографический указатель содержит 411 наименований (из них 194 отечественных, 217

иностранных). Приведены 18 таблиц, 19 рисунков 2 гистограммы, 2 диаграммы и данные 6 клинических наблюдений.

Результаты исследования

На основании комплексного анализа были получены данные о клинико-психопатологических особенностях дефицитарных расстройств, становление которых происходит на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза (ЮЭПП). Дефицитарные расстройства ранжировались с учетом двух основных параметров, выявляемых на начальных этапах ЮЭПП: установление базовых расстройств на доманифестном этапе с учетом анализа конституционально-личностной предрасположенности и снижением имеющейся социальной компетенции. В качестве одного из основных параметров выступало снижение уровня функционирования пациента на предпсихотическом этапе в сравнении с преморбидным уровнем. Формирование дефицитарного симптомокомплекса происходило в рамках сопряженности относительно независимых по своему психопатологическому выражению компонентов, формирующих профиль синдрома. Тем не менее, на начальных этапах ЮЭПП дефицитарные расстройства выступали в качестве относительно «неспецифического» компонента, которые в последующем обнаруживали тропность в отношении спектра различных психопатологических расстройств, составляющих клиническую картину стабильного состояния в ремиссии (невротического, аффективного, бредового регистров). В этой связи, с учетом сформулированной рабочей гипотезы, проявления дефицитарного симптомокомплекса рассматривались как относительно независимые по своему психопатологическому проявлению и формирующиеся по определенным закономерностям психопатологические нарушения, демонстрирующие устойчивый аффинитет в отношении варианта течения и степени прогрессивности эндогенного заболевания. Анализ начального этапа ЮЭПП проводился также с учетом удельного веса и роли транзиторных психопатологических образований, выявляемых на доманифестном и инициальном этапах и сохраняющих актуальные образования, как в структуре первой ремиссии, так и в дальнейшем, в качестве стойких психопатологических расстройств – резидуальных проявлений, несущих черты позитивных расстройств манифестного приступа.

Таким образом, изучение начального этапа эндогенного процесса проводилось в соответствии с разработанной позицией исследования многокомпонентной психопатологической модели, ориентированной на структуру, характеристику дефицитарного симптомокомплекса и соучастие сопряженных с ним продуктивных расстройств.

Психопатологическая картина синдрома дефицита исходно рассматривалась в качестве психопатологически полиморфного симптомокомплекса, в числе основных компонентов которого анализировались: синдром редукции энергетического потенциала и спектр психопатоподобных расстройств. Проявления синдрома редукции энергетического потенциала, выступая в качестве патогенетически однородного, но различного по степени выраженности проявлений контента, отражали этапы последовательного снижения психической активности аффективной и волевой сфер, синонимичных следующим проявлениям: аутохтонной астении, дисбулических (или собственно аффективно-волевых) расстройств и интеллектуально-мнестических нарушений, составляющих основу т.н. псевдоорганического синдрома. Психопатоподобные расстройства представлены вариантами личностных девиаций: шизоидного, параноидного, возбудимого, истерического (диссоциативного) и тревожно-мнительного круга (в виде ананкастного и зависимого вариантов его проявления). Таким образом, психопатоподобные расстройства и проявления редукции энергетического потенциала выступали в качестве синдроμοобразующих эквивалентов дискретного ряда дефицитарных расстройств. Анализ формирования сходных синдромологических картин доманифестного, инициального этапов и этапа первой ремиссии, проведенный с учетом выделенных типов синдрома дефицита, позволил установить клинически значимые закономерности, послужившие основанием для разработки многокомпонентной психопатологической модели начальных этапов ЮЭПП. В качестве основных триггерных механизмов психопатологической конструкции были выделены следующие типы:

- замещение основных и формирование новых, относительно преморбидной структуры личности, патохарактерологических особенностей (по механизму амальгамирования);

- деформация преморбидной структуры личности с усилением (по механизму амплификации) или транспозицией основных патохарактерологических свойств (по механизму антиномного сдвига);

- упрощение структуры личности без признаков смещения патохарактерологической оси.

Присутствие обозначенных типов динамики в роли основополагающих при формировании структуры дефицитарного симптомокомплекса позволило систематизировать ряд выявленных ранее закономерностей, наблюдаемых при эндогенном процессе на его начальных этапах.

При формировании **синдрома дефицита 1-го типа** в рамках механизма замещения основных и формированием новых, относительно преморбидных, характерологических особенностей (для 84 набл. - 36,2% в клинической когорте и 47 набл. - 33,3% в катamnестической) интенсивность и глубина возникающих изменений происходит при минимальном соучастии расстройств, отражающих снижение психической активности. Изменения личностного склада происходит в рамках инверсии личностных осей по типу «новой жизни» [Саблер В. Ф., 1858; Vie J., 1935] или с реформированием личностного склада и формированием изменений личности по типу «Vershcrobene». Указанные изменения существенно трансформируют психический облик пациента, приводя к появлению кардинально новых, отличных от доманифестных, адаптивных форм поведения. Наряду с этим, наблюдались отчетливо выраженные признаки эмоциональной несостоятельности, в виде парадоксальности, амбивалентности и паратимии, причем демонстрируемые аффекты оказывались замещающими по отношению к обычным формам эмоционального реагирования.

Для группы, представленной клиническими наблюдениями с развитием синдрома дефицита 1-го типа, реализующегося в рамках «новой жизни» (36 набл. - 14,6% и 19 набл. - 13,5%, для клинической и катamnестических групп, соответственно), определяющим признаком было замещение основных, базовых и формирование новых, относительно преморбидной структуры личности, патохарактерологических особенностей (по механизму амальгамирования). Анализ наблюдений дал возможность выделить ряд признаков, позволяющих отнести выявленные личностные отклонения к спектру дефицитарных изменений, проявляющихся утрированным развитием и односторонней

узконаправленной гиперболизацией аномальных личностных черт, определяющих весь психический облик больного. Клиническая картина данного варианта дефицитарных расстройств определялась широким диапазоном личностных изменений, которые, по мере редукции психопатологических расстройств острого периода, становились все более очевидными и могли быть квалифицированы как психопатоподобные или постпроцессуальное развитие [Снежневский, А.В., 1969]. Во всех случаях, в условиях данного типа синдрома дефицита, личностные изменения формировались при минимальном соучастии расстройств, определяющих снижение психической активности.

При развитии на начальном этапе эндогенного психоза дефицитарных расстройств типа «Vershrobene» (48 наб. - 20,7% и 28 набл. - 19,9% для клинической и катамнестической когорт) клиническая картина стабильного состояния определялась выраженными аутистическими тенденциями. Ведущим признаком становится изменение поведения, сходное с аутистическим типом реагирования у психопатических личностей, а также формирование устойчивой избирательности в общении, мотивируемой субъективными трудностями в установлении контактов и высоким уровнем истощаемости в процессе коммуникации с утратой потребности в социально-ориентированной активности. Наряду с этим, отмечается снижение глубины и модулированности эмоций, а также отсутствие в контактах традиционно ожидаемого эмоционального резонанса. Патологические формы мыслительной деятельности практически полностью замещали таковые, наблюдаемые в структуре преморбидной личности. При формальном сохранении исходного уровня интеллекта, изменение интересов происходило в пользу узконаправленного, иногда весьма «неординарного» занятия или увлечения. Большинство больных этой группы сохраняли трудоспособность, хотя и стремились к изменению условий труда (дистанционное обучение или трудовая деятельность, частичная/эпизодическая занятость).

Для формирования **2-го типа синдрома дефицита**, для которого в качестве основного механизма выступала деформация преморбидной личностной структуры, были определены варианты, определяемые усилением личностных черт по типу «зависимых» или транспозицией основных патохарактерологических свойств по типу «морального помешательства» -

«moral incanity» [Prichard, J.C., 1835]. В целом, число пациентов, отнесенных к данному типу синдрома дефицита в клинической и катамнестической когортах выборки составила 98 набл. - 42,2% и 35 набл. - 24,8%, соответственно. Как и при предыдущем типе, здесь были отмечены значительные личностные отклонения, однако, наряду с этим, выраженность и удельный вес снижения психической активности существенно возрастали. Именно эти явления становились препятствием для более кардинального изменения преморбидных свойств.

Вариант дефицитарного симптомокомплекса, протекавший с гипертрофией аномальных личностных черт по типу «зависимых» был отмечен в клинической когорте (51 набл. - 21,9%), что при сопоставлении с данными катамнеза не продемонстрировало статистически значимых различий (29 набл. - 20,6%). Для этих наблюдений личностные изменения выступали как результат патопластического модифицирующего влияния процесса, отражая присутствие в картине начального этапа ряда гиперболизированных черт, созвучных доманифестным характерологическим аномалиям. Происходящее реформирование реализовывалось за счет значительной нивелировки или же, напротив, усиления акцентуированных черт, и, в первую очередь, речь шла о переориентации базисных свойств личности (в первую очередь, структуры эмоциональности и уровня активности) с широким спектром переходов от полюса синтонности к полюсу эмоциональной тупости и от более высокого энергетического потенциала к более низкому. Присутствие признаков снижения психической активности проявлялось преимущественно нарушениями мышления в виде затруднения, бедности ассоциативных процессов, приводящих к необходимости дополнительного напряжения для поддержания прежнего уровня продуктивности.

Для 2-го типа дефицитарного симптомокомплекса с формированием изменений личности *по типу морального помешательства («moral incanity»*), отмеченный в 47 набл. – 20,3% и 6 набл. – 4,3% в катамнестической группе, изъян психической функции проявлялся нарушением возможности привычной формы реализации ее потенциала. Прежде всего, формирующиеся видоизменения сопровождалась заметным снижением энергетического потенциала, уменьшением продуктивности волевой активности. При этом подтипе было отмечено ранее, уже на доманифестном

этапе, появление тенденций к возникновению личностных девиаций, что выражалось в накоплении расстройств, характеризующих спектр нарушения самоидентификации и деперсонализационных расстройств в условиях искажения структуры эмоциональности, утраты способности к внутренней переработке и возможности эмпатии, слабости эмоциональной модуляции, приводящих к становлению узко ориентированных компенсаторно-приспособительных форм социальной адаптации.

Для формирования **3-го типа синдрома дефицита** было характерно присутствие механизма, приводящего к упрощению структуры личности без признаков смещения патохарактерологической оси. Данный тип был отмечен в 50 набл. - 21,5% в клинической выборке и в 59 набл. – 41,8% в катамнестической и представлен двумя вариантами: *с астеническим дефицитом и с признаками апатобулического дефицита.*

В случаях с преимущественным развитием признаков астенического дефицита (42 набл. - 18,1% и 37 набл. – 26,3%) на ранних этапах заболевания за нарушенной динамической функцией можно было установить относительно сохранную личность, сохраняющую основные преморбидные черты и свойства. Однако выраженные нарушения мотивационно-волевого компонента психической деятельности существенно препятствовали способности к самовыражению и коммуникации и приводили к резкому снижению объема и качества выполняемых функций. Психопатологические проявления астенического дефицита определялись степенью истощения ресурса психической функции, что выражалось фатальными астеническими проявлениями в виде некорректируемой физической слабости, утомляемости, плохой переносимости малых нагрузок с отказом от ранее привычных форм деятельности. Характерным было ограничение круга эмоциональных контактов наряду с эмоциональной монотонностью, стереотипностью реакций, формированием устойчивых форм, сходных в своих проявлениях с аутистическим поведением. Нарушения мышления проявлялись затруднениями ассоциативного процесса (интеллектуальная астения), конкретностью, замедлением темпа и уменьшением объема усвоения информации, инкогерентностью и ригидностью мышления.

В случаях формирования расстройств более глубокого уровня с преобладанием апатобулических проявлений дефицита (8 набл. - 3,4% и 22

набл. - 15,6%) на первый план выходили нарушения интеллектуальной и волевой сфер. Состояния характеризовались снижением глубины и модулированности эмоций, нивелированием аффективных реакций, отсутствием приемлемых форм эмоционального отклика. Нарастание нарушения интеллектуальной функции, формирование «псевдоорганического» фона достаточно быстро определяли клиническую картину начального этапа эндогенного заболевания. Основные нарушения реализовывались в сфере ассоциативных расстройств, которые проявлялись резким падением интеллектуальной продуктивности, снижения устойчивости и избирательности внимания, с ориентацией только на собственные нужды и потребности без учета интересов и возможностей окружающих, сужением объема продуктивной интеллектуальной деятельности, аспонтанностью без признаков психической истощаемости. Волевые нарушения проявлялись в виде резкого снижения волевой активности, резкого обеднения эмоциональных реакций, скудости и монотонности мимики и жестикуляции, утрате способности к внутренней переработке и возможности эмпатии. В условиях продолжающегося расширения круга расстройств, отражающих снижение психической активности с быстрым переходом от синтонности к эмоциональной нивелировке и от более высокого энергетического потенциала к более низкому, описанное формирование изменений достаточно быстро становилось определяющим в клинико - психопатологической картине начальных этапов заболевания. Для этой группы больных было характерно резкое ограничение круга социальных контактов, с быстро нарастающими признаками профессиональной или учебной дезадаптации.

Анализ наблюдений и сопоставление полученных данных показал, что на начальном этапе ЮЭПП в клинической выборке число случаев, которые можно было отнести к формированию **1-го типа синдрома дефицита**, составили 36,2% набл. что при сравнении с данными катamnестической когорты позволило говорить о сохранении процентной доли лиц с данным типом (33,3%). Отсутствие достоверных статистических различий для обеих когорт позволяет сделать заключение об относительной устойчивости сформировавшихся изменений.

В целом, для группы наблюдений с 1-ым типом дефицитарного симптомокомплекса *(по типу «новой жизни» и формированием*

изменений личности по типу «Vershcrobene»), течение заболевания приобрело сходство с признаками возрастной динамики. Была характерна малая прогрессивность и относительная стабильность картины дефицитарных изменений, сформированных уже на начальных этапах, а также высокая сопряженность с аффективными расстройствами, зачастую перекрывающими явления формирующегося синдрома дефицита.

Несколько иная картина была отмечена при анализе тенденций течения заболевания, начальные этапы которого протекали со **2-ым типом синдрома дефицита** (*по типу «зависимых» и по типу «морального помешательства»*). Сопоставление когорт выявило статистически достоверные различия по ряду аспектов, в частности, был установлен высокий процент наблюдений с данным типом синдрома дефицита в клинической когорте 42,2%, однако в катамнестической когорте отмечено значительное снижение числа лиц с признаками дефицита 2-го типа (24,8%). Причем немаловажным представляется и тот факт, что изменение количества наблюдений происходило неравномерно, при резком снижении числа лиц с дефицитом по типу «зависимых». Число случаев с гипертрофией аномальных личностных черт по типу «морального помешательства» изменялось незначительно, т.е. последняя группа демонстрировала признаки устойчивости дефицитарных изменений начального этапа. Отмеченная закономерность также может свидетельствовать в пользу предположения о гетерогенности этой группы, проявляющейся в том, что одна часть наблюдений, с дефицитом по типу «морального помешательства», оказывается ближе к полюсу изменений, характерных для 1-го типа дефицита, однако в силу большей выраженности редукции энергетического потенциала не может быть отнесена к ней. Другая же часть наблюдений, с дефицитом по типу «зависимых», претерпевает выраженную динамику и демонстрирует признаки нарастающей деструкции. Такая прогностическая гетерогенность группы позволяет предположить, что она занимает промежуточное положение в континууме дефицитарных расстройств, отражая степень вовлеченности в ее формирование изменений личности и проявлений редукции энергетического потенциала.

Наблюдения с **3-им типом дефицита** (*по типу астенического дефицита и с признаками апатобулического дефицита*) в клинической когорте ожидаемо составляли малую часть выборки (21,5%), тогда как в

катамнестической когорте он возростал в два раза и составлял уже 41,8%. Ведущее место в психопатологической картине данного типа занимали явления редукции энергетического потенциала и снижения психической активности, проявлявшиеся ослаблением побуждений и интеллектуальным обеднением. Именно эти расстройства практически полностью перекрывали индивидуальные черты и личностные характеристики. Диагностика данного типа дефицитарного симптомокомплекса на начальных этапах ЮЭПП выступала признаком развития эндогенного процесса с высокой степенью деструкции психической функции, что приближало описанную группу с дефектом при «*dementia praecox*» с позиции Э. Крепелина.

Таким образом, проведенное разграничение начальных этапов ЮЭПП, апеллирующее к структуре дефицитарных расстройств, приводит к переориентации понимания их прогностической роли, а также понимания вклада дефицитарной и продуктивной психопатологической симптоматики в картину клиники и течения эндогенного приступообразного психоза.

Рассмотрение спектра возможных проявлений синдрома дефицита в качестве параметра предикции ЮЭПП оказалось возможным лишь при сопоставлении начального и отдаленного этапов заболевания. Выявленные типы дефицитарных расстройств на начальных этапах ЮЭПП представляют собой явления с многосторонними зависимостями, характеризующиеся разной степенью динамичности и диапазоном психопатологической модификации.

Оценка синдрома дефицита в ракурсе предложенной многокомпонентной психопатологической модели начальных этапов эндогенного заболевания позволила избежать узкоориентированного рассмотрения проблемы. Установление качества и динамики комплементарных психопатологических симптомокомплексов (базисных расстройств и продуктивной симптоматики), выявляемых на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза, позволили обосновать предположение в отношении природы дефицитарных и продуктивных расстройств, а также подтвердить установленную ранее закономерность, отражающую корреляции между выраженностью и профилем продуктивных расстройств, снижением психической активности и явлениями редукции энергетического потенциала. Варианты созависимости и сосуществования структурных компонентов дефицитарного симптомокомплекса и продуктивной симптоматики

сделали необходимым рассмотрение потенциальной возможности их общности с другими психопатологическими образованиями, в частности, с базисными расстройствами, выступающими в качестве прототипов как дефицитарного, так и продуктивного симптомокомплексов.

Положение о единстве психотических и непсихотических этапов предполагало установление не только сходных психопатологических феноменов, но и попытки выявить существование предпочтительных тенденций динамики на разных этапах развития эндогенного процесса. Отмечено, что при формировании дефицитарных расстройств с превалированием искажения преморбидного склада и личностных девиаций, заболевание демонстрирует черты мало и умеренно прогрессивного течения с длительным сохранением структурированных продуктивных психопатологических образований (чаще невротического, аффективного или паранойяльного регистров), и, напротив, при преобладании в стабильной картине признаков снижения психической активности, продуктивные психопатологические расстройства несут черты «застывшего редуцированного синдрома» («осколки психоза») с утратой соучастия нарушений более легких психопатологических регистров.

На этапе становления первой ремиссии дальнейшая дифференциация структуры начального этапа ЮЭПП заключалась в формировании устойчивых взаимосвязей с симптоматикой различных психопатологических регистров и переходе к появлению клинически устойчивых типов ремиссии, что не исключает присутствия в картине стабильной ремиссии ряда изменений. Однако их спектр во многом остается зависим от формирующегося типа дефицитарных расстройств. Таким образом, градация синдрома дефицита, ориентированная на принцип вклада и соучастия изменений личности и проявлений редукции энергетического потенциала, приводит к переориентации понимания роли дефицитарных расстройств в картине начальных этапов ЮЭПП. Понимание ресурса потенциальных возможностей восстановления социальной и трудовой адаптации для этого контингента больных оказалось возможным при привлечении к исследованию данных, полученных при анализе катамнестической части материала. Следует отметить, что во всех наблюдениях клиническая картина стабильного состояния, протекающего с синдромом дефицита, демонстрировала существенные нарушения в области социальной

активности, личностных взаимоотношений, учебной и профессиональной адаптации.

Данные анализа социально-трудовых показателей в катamnестической группе показали, что около 2/3 больных смогли получить или продолжали получать среднее специальное или высшее образование, половина смогли работать по специальности, а треть пациентов не утратили профессиональных навыков и смогли сохранить трудовой статус. Приложение установленных характеристик к выделенным типам синдрома дефицита позволило выявить четкие различия, как в уровне образовательного статуса, так и востребованности в профессиональной сфере и объеме занятости. В группе больных с 1-м и 2-м типами дефицитарного симптомокомплекса установлен достаточно высокий процент пациентов, имеющих неполное высшее или высшее образование (или получающим его на момент катamnестического обследования). В этих же группах доля больных, занятых квалифицированным трудом в соответствии с полученным образованием и без снижения профессиональной квалификации была также достоверно больше ($\chi^2=4,6$; $p=0,03$), что позволило сделать заключение о большем прогностическом благополучии этих типов. Доля больных, утративших коммуникативные и профессиональные навыки, была невелика, накопление случаев с относительно неблагоприятным прогнозом отмечалось у больных с 3-им типом дефицитарного симптомокомплекса. В целом, для всех типов оказались широко представленными варианты ремиссии, отражающие комбинаторность и сопричастность расстройств различных психопатологических регистров. В этой связи, формирование клинического варианта ремиссии обнаруживало устойчивую связь с развивающимся типом синдрома дефицита, однако не определялось им.

Для ремиссий, протекающих с **синдромом дефицита 1-го типа** (по типу «новой жизни» и формированием изменений личности по типу «*Vershcrobene*»), прослеживалась тенденция к медленному, но стойкому накоплению изменений личности с сопричастностью симптоматики невротического и аффективного регистров и относительно удовлетворительными вариантами социального и функционального исхода в состоянии стабилизации. В то время как в случаях развития **2-го типа синдрома дефицита** (по типу «зависимых» и по типу «морального помешательства») речь шла о достаточно полиморфной группе, занимающей промежуточное положение в континууме разработанных

дефицитарных нарушений, почти половина которых (48,6%) на момент катamnестического обследования претерпела существенную трансформацию, обнаруживая разнонаправленные тенденции течения. При **3-ем типе синдрома дефицита** (по типу астенического дефицита и с признаками апатоабулического дефицита) отмечались глубокие дефицитарные расстройства, обозначенные как псевдоорганические нарушения. Течение заболевания имело неблагоприятный прогноз, и, в ряде случаев, стремилось к переходу в непрерывно текущую форму. Таким образом, полученные данные и представленный анализ продемонстрировали валидность разработанной типологической дифференциации в отношении прогностических параметров при определении дальнейшего течения заболевания.

Отражением меняющихся воззрений на природу психических нарушений стало растущее внимание к нейробиологическим основам эндогенного заболевания, в частности, к нейрофизиологическим, нейровизуализационным характеристикам и нейрокогнитивному профилю функционирования этой группы больных.

В целом, анализ корреляций¹ между нейрофизиологическими показателями для больных выделенных трех типов дефицитарных синдромокомплексов позволил подтвердить данные о том, что снижение амплитуды N100 ВП (вызванные потенциалы) на нецелевые стимулы отражает нарушение синхронизации активности или снижение активности структур мозга, вовлеченных в процессы обработки физических параметров звуков, формирования следа памяти, циклом восстановления нервного субстрата, что совпадает с представлением о дефицитарных расстройствах как признаках выпадения звеньев психической деятельности, в том числе, снижения психической активности. Таким образом, амплитуда N100 ВП на нецелевые стимулы представляется наиболее перспективным показателем в плане его прогностической мощности относительно процессов становления ремиссии с дефицитарными расстройствами у больных юношеским эндогенным приступообразным психозом (ЮЭПП). При анализе данных, для отдельных исследуемых групп следует указать на близость отклонений, что подтверждает сходство базовых механизмов патологических изменений головного мозга. Для выделенных

¹ Исследование проводилось совместно с зав. лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа д.б.н. И.С. Лебедевой, было обследовано 120 больных на начальных этапах ЮЭПП

типов синдрома дефицита была проведена методика картирования, полученные данные относительно общих нейрофизиологических аномалий, включающие увеличение латентного периода волны P300, снижение амплитуды N100, редукция спектральной мощности тета-диапазона ЭЭГ, совпадают с и данными литературы и результатами проведенных ранее исследований (Mathalon, D.H. et al., 2000; Westerhausen, R., 2004; Meier, M.H., 2014) и указывают на нарушения, ассоциируемые со снижением функционального состояния коры, замедлением когнитивных процессов, аномалиями неспецифических процессов активации внимания, анализа физических параметров поступающих в мозг стимулов. Вместе с тем, у больных с I и II типом дефицита уровень отличий по амплитуде волны P300 – показателю, ассоциируемому с процессами поддержания рабочей памяти, не достигал уровня статистической значимости, что позволяет предположить определенную компенсацию патологических процессов. Было отмечено, что при сравнении с данными контрольной группы уровень отклонений был минимален при III типе дефицита (в первую очередь, по данным латентного периода P300). Подобные результаты могут быть связаны с тем, что при III-м типе синдрома дефицита доминировали больные с преимущественной вовлеченностью нарушений энергетического потенциала и волевых функций, что предполагает, возможно, большую сохранность когнитивных процессов, а именно последние «тестируются» указанными выше нейрофизиологическими показателями.

Следует указать, что и по данным литературы, и нашим собственным работам, параметры волны P300 коррелируют преимущественно с уровнем позитивной симптоматики, в то же время, редукция амплитуды N100 коррелирует именно с уровнем негативных и дефицитарных расстройств, а изменения данной волны слуховых ВП были сходными во всех группах, что служит дополнительным опосредованным подтверждением единства их природы.

При осуществлении нейровизуализационных исследований².
Проведенный анализ данных диффузионно-тензорной томографии с

² Исследование проводилось совместно с зав. лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа д.б.н. И.С. Лебедевой. Было обследовано 28 чел. на аппарате томографе Phillips Achieva (Голландия) с индуктивностью магнитного поля 3 Тесла, оснащенного градиентной системой Dual Quasar и 8- канальной приемной радиочастотной катушкой для головы, снабженном встроенным программным пакетом ViewForum.

трактографией в колоне и валике мозолистого тела, крючковидном пучке левого и правого полушария установил, что у больных эндогенным заболеванием были статистически значимо меньшие величины фракционной анизотропии в колоне, валике мозолистого тела, крючковидном пучке левого полушария, в последнем локусе также обнаружили больший исчисляемый коэффициент диффузии. Однако статистически значимых межгрупповых различий по уровню метаболитов в тестируемых локусах (колоне, валик мозолистого тела, дорсолатеральная префронтальная кора, надкраевая извилина) выявлено не было. Достоверные межгрупповые различия регистрировали только в двух областях головного мозга - надкраевой извилине (билатерально) и медиальной лобной извилине правого полушария. Анализ данных диффузионно-тензорной томографии с трактографией по кортикоспинальному пути показал, что статистически значимое снижение фракционной анизотропии в области задней ножки внутренней капсулы слева выявлено лишь при III-ем типе синдрома дефицита. При двух других типах различия не достигали уровня статистической значимости. Предполагается, что причина изменения фракционной анизотропии может лежать в патологии, связанной с гибелью аксонов или их повреждением, нарушением процессов миелинизации или изменением пространственной организации волокон. В этой связи следует отметить, что, по ряду данных, рост фракционной анизотропии коррелирует с процессом созревания мозга, снижение этого показателя отражает замедление нормальных онтогенетических процессов.

Формулируя заключение о результатах функциональной магнитно-резонансной томографии с использованием парадигмы oddball, следует отметить, что результаты являются первыми (по представленным в литературе данным), полученными у больных юношеским приступообразным психозом в ремиссии на начальных этапах эндогенного процесса. Анализ межгрупповых различий выявил достаточно неожиданные результаты. Можно говорить, что для большинства областей головного мозга, в том числе и для тех, в которых обнаруживают структурную патологию при ЮЭПП, не было выявлено значимых различий. Причиной этому, скорее всего, является

сохраняющаяся высокая пластичность головного мозга у лиц молодого возраста и достаточные компенсаторные ресурсы³.

Определение вклада нейрокогнитивных аномалий⁴, отмечаемых на этапе первой ремиссии при юношеском эндогенном приступообразном психозе, представляется необходимым исходя из мультидисциплинарного подхода и способствует обобщению и систематизации данных клинических результатов. Для I типа синдрома дефицита нейрокогнитивный профиль начальных этапов эндогенных расстройств, формирующихся с дефицитарными нарушениями после манифестного приступа, характеризуется «мягкостью» когнитивного дефицита, лакунарностью и незавершенностью проявлений нейропсихологической симптоматики, а также нарушением избирательности психических процессов, связанных с дефицитом функций правой гемисферы. Для II-го типа дефицита были установлены специфические типологические нейропсихологические симптомокомплексы, представленные нарушениями переработки слухоречевой информации, связанными с дефицитом функций связей между подкорковыми структурами диэнцефального уровня и височной корой левого и правого полушарий, пространственного анализа и синтеза с разной степенью выраженности, которые встречались практически у всех больных (они были относительно неспецифическими и связывались с индивидуальным уровнем дезадаптации пациента), нарушениями речевой регуляции активности, связанными с дефицитом функций связей между диэнцефальными структурами и лобной долей (ее префронтальными и премоторными отделами) левого полушария. Для III типа дефицитарных расстройств структура нейропсихологических нарушений и нарушений высших психических функций была представлена преимущественно осевыми нейропсихологическими симптомокомплексами нарушений произвольной регуляции деятельности, межполушарного взаимодействия, а также нарушениями энергетического обеспечения активности, связанными с

³ Анализ топографии выявленных областей межгрупповых различий на настоящем этапе исследования проводили с помощью утилиты White Matter Atlas: Diffusion Tensor Imaging (DTI) atlas of the brain's white matter tracts (<http://www.dtiatlas.org>)

⁴Обследовано 135 пациентов. Исследование проводилось совместно. Исследование проводилось совместно с к.п.н, доцентом кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ имени М.В.Ломоносова, старшим научным сотрудником отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ И.В. Плужниковым.

дефицитом функций стволовых структур мозга, нарушениями неспецифических адаптационных ресурсов.

Выявленные закономерности легли в основу определения терапевтической стратегии и психосоциальных вмешательств. Проводимая психофармакотерапия была направлена на выработку адекватных стратегий редукции и/или минимизацию продуктивных и дефицитарных психопатологических расстройств. Различия в спектре клинического действия атипичных нейролептиков и разная степень выраженности побочных эффектов определяли приоритеты их назначения как на психотической стадии заболевания, так и на последующих этапах - стабилизации.

Для состояний, протекающих с **синдромом дефицита I-го типа** (*по типу «новой жизни»*) и *формированием изменений личности по типу «Vershcrobene»*), терапия проводится с применением атипичных антипсихотиков из группы агонист-антагонистов допаминовых рецепторов, имеющих опосредованное воздействие на серотонинергические структуры. Также активно применялись препараты из группы тимостабилизаторов и антидепрессантов с высокой селективностью в отношении норадренергической и серотонинергической системы. При проведении длительной поддерживающей терапии препаратами «первого выбора» ожидаемо оказывались атипичные антипсихотики, обладающие существенно меньшим (в сравнении с конвенциональными нейролептиками) спектром нежелательных побочных явлений и наиболее эффективные в отношении перспектив устойчивого социального прогноза.

Для группы пациентов с **синдромом дефицита II-го типа** (*по типу «зависимых»* и *по типу «морального помешательства»*) преимущественно использовались атипичные антипсихотики группы дибензодиазепинов (приоритет - относительно новые генерации), а также антидепрессивной терапии из группы неселективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в сочетании с трициклическими антидепрессантами и безнодизепиновыми транквилизаторами. Однако приоритет эффективности и переносимости атипичных антипсихотиков не являлся облигатным параметром. Для этой группы пациентов с иным спектром индивидуальной переносимости (около 15%) препаратами выбора становились конвенциональные нейролептики, а применение атипичных нейролептиков приводило к развитию выраженных нейроэндокринных и

метаболических побочных эффектов. Оптимальный ответ отмечался на типичные нейролептики, особенно, когда речь шла о терапии пролонгированными формами.

Для состояний с синдромом дефицита III-го типа (*по типу астенического дефицита и с признаками апато-абулического дефицита*) наибольшая эффективность отмечается при применении атипичных антипсихотиков, являющихся преимущественно допаминовыми блокаторами с преобладающим сродством к допаминовым рецепторам 2-го типа, с введением в схему тимостабилизаторов и антидепрессантов последних поколений (преимущественно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, блокирующие ряд 5HT₂ рецепторов), придерживаясь стратегии интенсивной и длительной психофармакотерапии. Арипипразол оказался одним из немногих антипсихотиков (как типичных, так и атипичных), который не повышал уровень пролактина и обладал значительным когнитотропным действием и достаточным в отношении активности продуктивной симптоматики. На этапе становления ремиссии назначение антидепрессивной терапии оказывалось не только оправданно, но и, в ряде случаев, выступало критерием разграничения первичной, вторичной негативной и аффективной процессуальной симптоматики. В этот период, в зависимости от ведущего радикала аффекта, структуры аффективных расстройств и сопряженной с ней симптоматики, было возможно применение широкого спектра препаратов с антидепрессивной активностью. У ряда пациентов с аффективными проявлениями в рамках гипоманиакального или смешанного аффектов были результативны препараты, обладающие стабилизирующим нормотимическим действием - соли лития или производные вальпроевой кислоты. Использование карбамазепина оказалось менее оправданным из-за его способности существенно снижать концентрацию антипсихотиков в плазме крови при одновременном приёме. Эффективным оказалось присоединение к терапии ламотриджина, который, помимо антициклического эффекта, имеет профиль действия, характерный для антидепрессантов за счёт блокады обратного захвата моноаминов.

Особенности психической адаптации на данном этапе сопровождаются переструктурированием индивидуальной онтогенетической нормы адаптации пациента в направлении регресса личности и истощения способности к

адаптивному социальному поведению. Причиной этому служат, наряду с отсутствием критики к перенесённому болезненному состоянию, формальное отношение к тяжести перенесенного заболевания, недооценка необходимости дальнейшего лечения. Нарушения адаптации проявляются в возникновении несоответствия функциональных возможностей организма условиям существования. Клинически это выражается в появлении дисфункциональных состояний на различных уровнях жизнедеятельности пациента, включая сферу его социального функционирования и психологических ресурсов. В системе восстановления психической адаптации наиболее существенными факторами выступает мотивационная и социальная компетенция, с привлечением использования более высоких системных уровней психического функционирования, в частности личностного ресурса пациента.

При 1-ом типе дефицитарного симптомокомплекса (*по типу «новой жизни» и формированием изменений личности по типу «Vershcrobene»*), на первый план выходили нарушения перцептивного поведения с существенным расхождением между самооценкой и оценкой со стороны, изоляцией пациента в социальном пространстве, его исключением из интерперсональных взаимоотношений, деформацией и регрессом личности. Следствием этого являются прогрессирующая потеря контроля над реальностью, недооценка или искаженная оценка фактической ситуации и собственной жизнедеятельности. Для таких форм наиболее результативными оказывались методики, ориентированные на индивидуальную работу с больным, с целью коррекции и формирования критического отношения к болезни, индивидуальной психотерапии. Наиболее эффективными оказываются использование методик индивидуальной терапии в рамках когнитивно-поведенческого и экзистенциально-гуманистического подходов, ориентированные на изменение представления о невозможности самоактуализации, бессмысленности собственного существования, отчуждения социума и групповые методики (образовательные тренинги, тренинги когнитивных навыков).

При 2-ом типе дефицитарного симптомокомплекса (*по типу «зависимых» и по типу «морального помешательства»*) было отмечено развитие фасадных нарушений продуктивного поведения. На фоне реалистической оценки собственной личности и своего социального поведения как «защита» формировались аутистические

жизненные установки, и нарушалась способность действовать, т.е. развивалась определенная диспозиция к продуктивному поведению. Отмечались изменения представления о своей личности и способности к рефлексии, которые проявляются преимущественно в неадекватной оценке фактической важности конфликтного переживания и игнорировании связанных с конфликтом устремлений и потребностей. Для этой части пациентов наиболее эффективными оказываются использование методик индивидуальной (рационально-эмотивная психотерапия Эллиса, когнитивная психотерапия Бека, краткосрочная проблемно-ориентированная терапия) и групповой терапии (тренинги коммуникативных навыков, уверенного поведения), основанные на представлении о детерминированности психического заболевания дисфункциональными когнитивными установками или нарушения и/или о отсутствие адаптивных поведенческих навыков, а также занятия в рамках методик групповой психотерапии.

При реализации **3-го типа дефицитарного симптомокомплекса** (*по типу астенического дефицита и с признаками апато-абулического дефицита*) на первый план выходили: мотивационная недостаточность, когнитивно-перцептивный дефицит, ограничивающий возможность приобретения социальных навыков, необходимых для социальной интеграции, снижение произвольной регуляции деятельности, снижение регулятивных функций смысловых установок и социальных норм, часто сочетающееся со снижением способности прогнозировать последствия своих действий. В основном речь шла о сочетании методик как индивидуальной, так и групповой психотерапии. В этих случаях в наибольшей степени был выявлен недостаточный уровень преморбидной социальной компетенцией и значимым нарушением социальных связей уже на доманифестном этапе. В целом, для данной группы пациентов необходимым оказалось привлечение методов семейной терапии, направленных на коррекцию межличностных отношений в семье, активизацию общения, обучение более ясному осознанию своих проблем, а также методов групповой терапии, ориентированной на восстановление и развитие способностей пациента к адаптивному поведению (терапия средой) и различные виды арт-терапии.

Поскольку речь идет о юношеском контингенте больных, следует отметить, что возникающие в связи с заболеванием даже незначительные

нарушения могут вести к значительному искажению социального развития с нарушением социальной и учебной/профессиональной адаптации - это обусловлено присутствием личностной и социальной незрелости. Даже при последующем значительном улучшении в отношении клинической симптоматики, отсутствие минимального опыта интеграции в эти социальные структуры, низкий уровень общей социальной и коммуникативной компетентности могут сыграть решающую роль в возникновении затруднений при достижении оптимального уровня социального функционирования.

Таким образом, на основании проведенного комплексного интегративного исследования установлена преемственность психопатологической картины дефицитарного симптомокомплекса при формировании клинико-психопатологической картины ремиссий на начальном и на отдаленном этапах, что позволило предположить существование устойчивых тенденций течения, коррелирующих с профилем дефицитарных нарушений. Подобный подход позволил сформулировать принципы клинико-функционального прогноза, верифицировать стратегии лечения, объединяющие фармакотерапевтические подходы, психотерапевтические методики и социальные интервенции.

Предложенные в работе комплексные методы лечения способствуют оптимизации терапии, снижению случаев формирования лекарственной резистентности, оптимизации профилактических и реабилитационных мероприятий в отношении больных на ранних этапах ЮЭПП в практической каждодневной работе врачей-психиатров, консультантов, научных сотрудников, практикующих в области психического здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования, основанные на изучении репрезентативных клинической (232 набл.) и клинико-катамнестической когорты (141 набл.), позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Дефицитарные расстройства, формирующиеся на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза (ЮЭПП) - психопатологически гетерогенный симптомокомплекс, основные компоненты

которого представлены психопатоподобными изменениями и проявлениями редукции энергетического потенциала.

1.1. Психопатоподобные изменения представлены в виде патохарактерологических девиаций шизоидного, параноидного, возбуждимого, истерического (диссоциативного), тревожно-мнительного (ананкастного и зависимого) круга.

1.2. Редукция энергетического потенциала, отражающая глубину снижения психической активности в клиническом формате, проявляется в рамках дисбулических нарушений, аутохтонной астении, псевдоорганического синдрома.

2. Психопатологические механизмы, соучаствующие в формировании картины синдрома дефицита, реализуются в пределах трех вариантов динамики:

- замещения базисных и формированием новых, относительно преморбидной структуры личности, патохарактерологических особенностей (по механизму амальгамирования);

- деформации преморбидной структуры личности с усилением (по механизму амплификации) или транспозицией основных патохарактерологических свойств (по механизму антиномного сдвига)

- упрощения структуры личности без признаков смещения патохарактеро логической оси.

3. Психопатоподобные расстройства и проявления редукции энергетического потенциала - синдромообразующие эквиваленты дискретного ряда дефицитарных расстройств, представленные сопряженными соотношениями, определяющими типы дефицита и вариант его развития:

3.1. Синдром дефицита I типа (с механизмом замещения) реализуется при ведущей роли проявлений психопатологических аномалий и включает:

3.1.1. Дефицит «по типу новой жизни», реализующийся в рамках интеграции психопатоподобных изменений параноического, диссоциативного или ананкастного круга, в условии присутствия дисбулических расстройств;

3.1.2. Дефицит по типу «Verschrobene» («аутистический вариант дефекта или чуждые миру идеалисты») определяется на базе психопатоподобных изменений шизоидного и параноидного круга при формировании дисбулических расстройств;

3.2 Синдром дефицита II типа (с механизмом усиления или антиномного сдвига) определен в рамках:

3.2.1. Дефицита «по типу зависимых» - проявляется в рамках смещения патохарактерологической доминанты психопатоподобных расстройств тревожно-мнительного или шизоидного круга при соучастии проявлений аутохтонной астении;

3.2.2. Дефицита по типу «морального помешательства» («moral insanity») - определяется интеграцией психопатоподобных расстройств из круга возбудимых и проявлений психоорганического расстройства;

3.3 Синдром дефицита III типа реализуется при ведущей роли проявлений редукции энергетического потенциала, к нему отнесены:

3.3.1. Астенический тип дефицита – сочетание проявлений аутохтонной астении с вариантами патохарактерологических аномалий в рамках ананкастного и шизоидного круга;

3.3.2. Апатобулический тип дефицита – определяющий, наряду с проявлениями психоорганического синдрома ряд патохарактерологических аномалий шизоидного круга и тревожно-мнительного круга.

4. Динамика и темп формирования типов синдрома дефицита детерминированы рядом клинических параметров: возрастом начала и манифестации заболевания, формой течения эндогенного процесса, что коррелирует с результатами, полученными при сопоставлении клинической и катamnестической когорт.

4.1. Для наблюдений с синдромом дефицита I типа, на первый план выступают психопатоподобные изменения, и, в целом, в обеих выборках, отмечается сохранение общей процентной доли указанных девиаций (36,2% и 33,3%), что свидетельствует о формировании стабильной картины дефицитарных изменений уже на начальном этапе ЮЭПП.

4.2. Для наблюдений с синдромом дефицита II типа достигнутые изменения оказываются более динамичными и подверженными трансформации, их доля в катamnестической выборке заметно снижается (с 42,2% до 24,8%), что указывает на сохранение активной динамики и существование тенденцией к смене картины ведущего типа дефицитарных изменений.

4.3. Для наблюдений с синдромом дефицита III типа, представленного в 21,5% на начальном этапе, отмечается увеличение процентной доли этого типа к

моменту катамнеза (41,8%), на первый план выступают собственно псевдоорганические расстройства.

5. Разработана многокомпонентная психопатологическая модель начальных этапов ЮЭПП (в качестве которых определены - инициальный этап, этап манифестного психоза и этап первой ремиссии), формирующиеся с признаками синдрома дефицита и позволяющие проследить динамику формирования дефицитарных расстройств с позиции преемственности и соучастия продуктивной симптоматики и последующих этапах ЮЭПП.

5.1. Сопоставление клинической картины первой и последующих ремиссий обнаруживает зависимость диапазона соучастия транссиндромальных психопатологических расстройств от типа синдрома дефицита.

5.2. В рамках многокомпонентной психопатологической модели синдрома дефицита установлена тропность выделенных типов и спектра базисных расстройств, выявленных на доманифестном этапе ЮЭПП.

5.2.1. Для синдромов дефицита I типа базисные расстройства доманифестного этапа представлены аффективно-динамическими и поведенческими нарушениями (нивелировка эмоциональной реакции, утрата эмоционального резонанса, формирование патологической аутистической активности); инициальный этап – психопатоподобными и астеническими расстройствами; структура манифестного приступа - аффективно-бредовой и параноидной картиной, первая ремиссия характеризуется полной редукцией симптоматики психотического периода.

5.2.2. Для наблюдений II типа базисные расстройства представлены аффективно-динамическими нарушениями, нарушением восприятия и самовосприятия (в виде транзиторных эпизодов сенестопатий, преходящих явлений соматопсихической деперсонализации); инициальный этап - с нарастанием шизоидизации, нарушениями влечений и склонностью к формированию девиантных форм поведения, стойкими невротическими расстройствами; картина манифестного приступа преимущественно представлена аффективно-бредовыми состояниями; первая ремиссия формируется с сохранением психопатологических расстройств инициального этапа, характерны аутохтонно возникающие периоды дестабилизации в виде актуализации расстройств невротического и аффективного регистров.

5.2.3. Для синдрома дефицита III типа базисные расстройства представлены когнитивно-интенциональными нарушениями (с нарушениями мышления, амбивалентностью, искажением способности дифференцировать эмоции); инициальный этап - накоплением психопатоподобных нарушений при соучастии редуцированных аффективных фаз, преимущественно в виде апато-динамических и дисфорических эпизодов, структура манифестного приступа представлена кататоно-бредовой и галлюцинаторно-параноидной картинами; на этапе первой ремиссии обнаруживается неполная редукция продуктивных симптомов с тенденцией к их сохранению в последующем.

6. Результаты анализа структуры и динамики выделенных типов синдрома дефицита, экстраполированные на результаты катamnестической когорты ЮЭПП, позволяют утверждать об их прогностической информативности.

6.1. При формировании I-го типа дефицита основные изменения, характеризующие профиль дефицита, происходят на начальном этапе, в дальнейшем имеет место малопрогрессирующее или латентное течение с последующим медленным накоплением дефицитарных изменений, не изменяющих типа синдрома дефицита, приводящих к сужению или ограничению возможности социальной и профессиональной адаптации.

6.2. При формировании II-го типа синдрома дефицита накопление и динамика изменений, приводящая к модификации картины дефицитарных расстройств, вплоть до их окончательного становления, происходит в рамках поступательного развития с умеренной прогрессирующей тенденцией, приводящей к неуклонному снижению уровня прежде всего профессиональной, а затем и социальной адаптации пациентов.

6.3. При формировании дефицита III-го типа отмечается неуклонное углубление структуры дефицитарного симптомокомплекса, с тенденцией к появлению торпидных симптомокомплексов, приобретающих свойства резидуальных психопатологических компонентов. Структура синдрома дефицита и его динамика создают условия, препятствующие социальной и профессиональной адаптации, и обуславливают выраженное снижение трудоспособности.

7. Целевая психофармакологическая интервенция на начальном этапе ЮЭПП проводится с применением комбинированного подхода, в условиях сочетания психофармакотерапии, психотерапии и социальной реабилитации и

имеет два основных направления: редукция осевых психопатологических расстройств синдрома дефицита; дезактуализация и редукция комплементарных аффективных, невротических, сверхценных, бредовых образований.

7.1. Для состояний, протекающих с синдромом дефицита I-го типа, терапия проводится с применением атипичных антипсихотиков из группы агонист-антагонистов допаминовых рецепторов, имеющих опосредованное воздействие на серотонинергические структуры, а также тимостабилизаторов и антидепрессантов с высокой селективностью в отношении норадренергической и серотонинергической системы.

7.2. Для состояний с синдромом дефицита II-го типа преимущественно используются атипичные антипсихотики группы дибензодиазепинов (приоритет - относительно новые генерации), а также антидепрессивной терапии из группы неселективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, в сочетании с трициклическими антидепрессантами и безнодизепиновыми транквилизаторами.

7.3. Для состояний с синдромом дефицита III-го типа наибольшая эффективность отмечается при применении атипичных антипсихотиков, являющихся преимущественно допаминовыми блокаторами с преобладающим сродством к допаминовым рецепторам 2-го типа, придерживаясь стратегии интенсивной и длительной психофармакотерапии, с введением в схему тимостабилизаторов и антидепрессантов последних поколений (преимущественно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, блокирующие ряд 5HT₂ рецепторов), в сочетании с препаратами ряда ноотропов.

8. Психотерапевтические мероприятия дифференцированы на основании клинических особенностей и закономерностей динамики установленного синдрома дефицита, а также с учетом присутствия сквозных или резидуальных расстройств.

8.1. Для групп пациентов с I типом синдрома дефицита наиболее эффективным оказывается использование методик индивидуальной терапии в рамках когнитивно-поведенческого и экзистенциально-гуманистического подходов, ориентированные на изменение представления о невозможности полноценной самоактуализации, фатальности и бессмысленности собственного существования, отчуждения социума и

групповые методики (образовательные тренинги, тренинги когнитивных навыков).

8.2. Для групп пациентов с II типом синдрома дефицита наиболее эффективными оказываются использование методик индивидуальной (рационально-эмотивная психотерапия Эллиса, когнитивная психотерапия Бека, краткосрочная проблемно-ориентированная терапия) и групповой терапии (тренинги коммуникативных навыков, уверенного поведения), основанные на представлении о детерминированности психического заболевания дисфункциональными когнитивными установками или нарушения и/или отсутствия адаптивных поведенческих навыков.

8.3. Для группы пациентов с III типом синдрома дефицита необходимо привлечение методов семейной терапии, направленных на коррекцию межличностных отношений в семье, активизацию общения, обучение более ясному осознанию своих проблем, а также методов групповой терапии, ориентированной на восстановление и развитии способностей пациента к адаптивному поведению, арт-терапия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

При разработке проблемы выделены основные цели и мишени терапевтической интервенции, специально оговорены риски нежелательного взаимодействия основных групп применяемых психотропных средств. Предложенные к внедрению в практику терапевтические алгоритмы, предполагающие дифференцированный подход в соответствии с типологической дефиницией дефицитарных расстройств, формирующихся на начальных этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза и разработанные с учетом возможной их интеракции с другими психопатологическими образованиями неманифестных периодов позволяют сформировать более глубокое впечатление о формирующихся изменениях и обеспечить данный контингент больных прицельно ориентированной специализированной помощью.

Перспективы дальнейшей разработки темы определены перспективой проведения дальнейших клинических исследований в области ориентированной на терапию таких социально значимых расстройств как юношеские эндогенные

психозы с дефицитарной симптоматикой. В этой связи, перспективным представляется дальнейшая разработка направления исследования, отражающего базисные параметры дефицитарных расстройств, необходимо выяснить возможности экстраполяции полученных данных на другие области психиатрии, в частности социальной медицины, психотерапевтической реабилитации. Рациональным представляется дальнейшее применение и, возможно, расширение предложенных в работе методологических подходов в приложении к дальнейшим научно-практическим разработкам в данной области. Предстоит проанализировать возможность использования указанных диагностических и терапевтических алгоритмов с целью корректировки стандартов оказания психофармакологической и социально-реабилитационной помощи для минимизации инвалидизирующих последствий эндогенного заболевания для данного контингента пациентов. Результаты исследования могут использоваться при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, медицинских психологов и социальных работников.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные результаты исследования достаточно полно отражены в 33 публикациях (из них - 25 статей в журналах, рецензируемых ВАК).

Статьи в журналах, рецензируемых ВАК:

1. Бархатова А.Н. Нейрофизиологические характеристики когнитивных функций у больных с первым приступом эндогенного психоза юношеского возраста/ И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова // Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. – 2007. – № 2, С.12-20
2. Бархатова А.Н. Патопсихологические особенности больных, перенесших манифестный приступ юношеского эндогенного психоза (клинико-психологический анализ) / Т.К. Мелешко, В.П. Критская, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова / Психиатрия (научно-практический журнал). – 2007. - №1. – С. 27-33
3. Бархатова А.Н. Особенности структуры и динамики нейрокогнитивных процессов при манифестных приступах юношеского эндогенного психоза // М.А. Сидорова, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова // Психиатрия (научно-практический журнал). - 2007. - № 2. - С.33-41
4. Бархатова А.Н. Нейрофизиологические аномалии в парадигме Р300 как эндофенотипы шизофрении. / И. С. Лебедева, В. Г. Каледа, Л. И. Абрамова,

А.Н. Бархатова, М. А. Омельченко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. - № 1. - С.61-70

5. Бархатова А.Н. Нейрофизиологические характеристики когнитивных функций у пациентов с первых эпизодов эндогенных психоз / И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова // Неврология и поведенческая Физиология. – 2008. - вып.38. - № 3. - Р. 259-267

6. Бархатова А.Н. Динамика нейрокогнитивных аномалий у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза / В.Г. Каледа, И.С. Лебедева, А.Н. Бархатова, М.А. Омельченко, С.А. Голубев, М.А. Сидорова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2008. - № 11.– С.21-27

7. Бархатова А.Н. Особенности структуры и топографии аномалий когнитивных процессов у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза/ И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова, М.А. Сидорова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2008 г. - № 4. - С.30-33

8. Бархатова А.Н. Роль генотип-средовых взаимодействий в развитии симптомов тревоги и депрессии при стрессе, связанном с болезнью члена семьи / Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Бархатова А.Н., Голубев С.А., Коровайцева Г.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. -Т. 109. -№ 12.- С. 50-54.

9. Barkhatova A.N. Influence of genetic variants modulating dopamine activity on the brainprocessing of auditory information (the P300 paradigm) / I.S. Lebedeva, G.I.Korovaitseva, T.V.Lezheiko, V.G.Kaleda, L.I.Abramova, A.N.Barkhatova, V.E.Golimbet // Human Physiology. 2009. Т. 35. № 1. С. 21-24

10. Бархатова А.Н. Гемодинамические и биохимические характеристики префронтальной коры после первого приступа юношеской шизофрении / И.С. Лебедева, Н.А.Семенова, В.Г.Каледа, Т.А.Ахадов, А.Н.Бархатова, А.В.Петряйкин, Ф.А. Петряйкин, А.А.Митрофанов, Д.А.Куприянов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 9. С. 54-59.

11. Бархатова А.Н. Нейрофизиологические маркеры когнитивных нарушений при приступообразной шизофрении / И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова, Л.И. Абрамова, В.Е. Голимбет, А.В. Петряйкин, Н.А. Семенова,

Т.А. Ахадов // Психиатрия (научно-практический журнал).- 2010. №4 (46).- С. 7-11

12. Barkhatova A.N. Association between a synaptosomal protein (SNAP-25) gene polymorphism and verbal memory and attention in patients with endogenous psychosis and mentally healthy subjects / V.E.Golimbet, M.V.Alfimova, I.K.Gritsenko, T.V.Lezheiko, O.M.Lavrushina, L.I. Abramova, V.G.Kaleda, A.N.Barkhatova, A.V.Sokolov, R.P.Ebstein //Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2010. -С. 1-5.

13. Бархатова А.Н. Ряд электрофизиологических и гемодинамических характеристик процессов слухового избирательного внимания в норме и при шизофрении / И.С.Лебедева, Т.А.Ахадов, А.В. Петряйкин, В.Г.Каледа, А.Н. Бархатова, С.А. Голубев и др // Журнал Высшая Нервная деятельность им. И.П. Павлова. - 2011. – т. 61. - № 5.-С.573-581

14. Бархатова А.Н. Структурно-функциональные характеристики головного мозга у больных юношеского возраста в ремиссии после первого приступа эндогенного психоза/ Каледа В.Г., Лебедева И.С., А.О. Якимов, Т.А. Ахадов, А.Н. Бархатова, Н.А. Семенова, А.В. Петряйкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2011;- № 10.- С.18-22

15. Бархатова А.Н. Особенности доманифестного этапа эндогенного психоза с первым приступом в юношеском возрасте /В.Г. Каледа, О.Е. Мезенцева, Е.С. Крылова, А.Н. Бархатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2012;- № 5 - С. 22-28

16. Бархатова А.Н. Некоторые структурные и функциональные особенности дорсолатеральной префронтальной коре и мозолистого тела колону и слуховой обработки информации (Р300) в здоровых субъектов и пациентов с шизофренией по делам несовершеннолетних / Лебедева, С.В. Сидорин, Т.А. Ахадов, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова Н.А. Семенова // Журнал Высшая Нервная деятельность им. И.П. Павлова. - 2012 т. - 62, с. 544-552

17. Бархатова А.Н. Маркеры структурного и функционального состояния головного мозга при становлении ремиссии у больных юношеской шизофренией. / И.С.Лебедева, Т.А. Ахадов, Н.А.Семенова, С.В.Сидорин, М.А.Куликов, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова // Психиатрия (научно-практический журнал), 2013, 2 (58) - С. 26-32

18. Бархатова А.Н. Субъективное отношение к болезни и психотерапевтические стратегии при первом психотическом приступе у юношей / В. Г. Каледа, М.А. Маричева, А.Н. Бархатова, У.О. Попович // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова - 2013; 113 (10).- с.23-28

19. Бархатова А.Н. Структурно-функциональные характеристики дорсолатеральные префронтальной коры и колону мозолистого тела и слуховой обработки информации (P300) в здоровых субъектов и пациентов с шизофренией. / И.С.Лебедева, А.Н. Бархатова, В.Г. Каледа, С.В. Сидорин, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова // Schizophrenia Neuroscience and Behavioral Physiology, Vol. 44, No. 1, January, 2014 p. 9-15

20. Бархатова А.Н. Проблемы определения понятия «дефект-симптомы» при шизофрении / А.Н. Бархатова // Журнал «Психиатрия», 2014, №2, с. 72-84

21. Бархатова А.Н. Особенности эмоциональной регуляции принятия решений при манифестирующей в юношеском возрасте приступообразной шизофрении / Т.И. Медведева, О.Ю. Воронцова, А.Н. Бархатова, В.Г. Каледа, С.Н. Ениколопов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова - 2014.-N 9.-С.53-60

22. Бархатова А.Н. Клинические предикторы первой ремиссии юношеского эндогенного приступообразного психоза / А.Н. Бархатова // Журнал «Психиатрия», 2015, №1, С.5-11

23. 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.-N 9.-С.8-16.

24. Бархатова А.Н. Особенности диффузии в кортикоспинальном проводящем тракте у больных на ранней стадии шизофрении по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. / М.В. Ублинский, Н.А. Семенова, О.В. Луковкина, С.В. Сидорин, И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова, Т.А. Ахадов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2015.-№ 1.-С.36-39

25. Бархатова А.Н. К вопросу о роли дефицитарного симптомокомплекса в психопатологической картине ремиссий начального этапа шизофрении. / А.Н. Бархатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - №11 (2). – С.43-48

Статьи и тезисы в других периодических изданиях:

1. Barkhatova A., State and trait aspects of auditory oddball event-related potentials in schizophrenia / I. Lebedeva, V. Kaleda, A. Barkhatova, S.Golubev, L.Abramova // 9 World Congress of Biological Psychiatry. - Paris. - 2009. - P.133
2. Barkhatova A., The first episode: neurophysiological abnormalities overlap the markers – endophenotypes and correlate with immunological data / I.Lebedeva, V.Kaleda, A.Barkhatova, S.Golubev, T.Torocheshnikova, Z.Sarmanova, I.Otman, A.Mitrophanov, T.Klushnik // Abstracts of 2-nd European conference on schizophrenia Research: from research to practice. - 21-23 September 2009. - Berlin, Germany. - European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - 2009. - V.259. - Suppl.1. - S.54
3. Бархатова А.Н. «Анализ структурно-функционального обеспечения когнитивных функций головного мозга (на примере исследования шизофрении) / И.С.Лебедева, В.Г.Каледа, А.Н. Бархатова. В.Е. Голимбет и др. // Материалы международной научной конференции-семинара «Современные методы психологии», Москва 17-18 мая 2010, С.53-54
4. Бархатова А.Н. Некоторые структурно-функциональные особенности мозолистого тела и процессы обработки слуховой информации Н.А., в норме и на ранних этапах шизофрении / И.С. Лебедева, С.В. Сидорин, Семенова В.Г Каледа, А.Н.Бархатова, М.В.Шендяпина, Т.А. Ахадов // Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, Москва, 13-14 декабря 2012 г., с 317-320
5. Бархатова А.Н. Некоторые структурно-функциональные особенности мозолистого тела и процессы обработки слуховой информации в норме и на ранних этапах шизофрении / И.С. Лебедева, С.В.Сидорин, Н.А. Семенова, В.Г.Каледа, А.Н. Бархатова, М.В. Шендяпина, Т.А. Ахадов // Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, Москва, 13-14 декабря 2012.- С. 317-320
6. Бархатова А.Н. Нейровизуализационные и нейрофизиологические паттерны шизофрении – поиск ориентиров в потоке мультидисциплинарных данных / И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова, Н.А. Семенова, Т.А. Ахадов // Сборник материалов конференции «Междисциплинарный подход в

понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?». - Санкт-Петербург. – май, 2014.- С.54-55

7. Бархатова А.Н. Ремиссии с негативными и дефицитарными расстройствами на начальных этапах течения юношеского эндогенного приступообразного психоза. / А.Н.Бархатова // Сборник материалов конференции «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?». - Санкт-Петербург. – май, 2014.- С. 136-138

8. Бархатова А.Н. Прогнозирование клинико-функционального исхода у пациентов с первым приступом юношеского эндогенного приступообразного психоза. / А.Н. Бархатова // Сборник трудов участников международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы», 15 июля 2014 г. – М.: ООО «МИА-МЕД», - 2014. - С. 167-174