

На правах рукописи

Пискарев Михаил Валерьевич

**ПЕРИОДИЧЕСКАЯ КАТАТОНΙΑ В КЛИНИЧЕСКОМ ПРОСТРАНСТВЕ
ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

3.1.17. – «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2024

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

Научный руководитель:

академик РАН,

Смулевич Анатолий Болеславович

доктор медицинских наук,

профессор

Официальные оппоненты:

Малин Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел терапии психических расстройств, ведущий научный сотрудник

Иванов Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение биологической терапии психически больных, руководитель.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» июня 2024 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.188.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru/>

Автореферат разослан «___» апреля 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Актуальность изучения периодической кататонии (отличительные характеристики — преходящий характер двигательных симптомокомплексов, разделенных длительными межприступными ремиссиями) при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, несмотря на целый ряд публикаций, определяется незавершённостью исследований проблемы в аспектах психопатологического контента и клинической квалификации приступов, ремиссий, купирующей и поддерживающей терапии.

О возросшей в XXI в. актуальности исследования периодической кататонии свидетельствует ряд нерешённых проблем клиники и терапии двигательных расстройств, попыткам анализа которых посвящено большое количество относящееся к последним десятилетиям публикаций.

Согласно эпидемиологическим данным, частота кататонии составляет 9,8% [Романов Д. В., 2023; Solmi M. et al., 2018; Pfuhlmann B., Stöber G., 2001].

С момента выделения кататонии как самостоятельного нозологического образования, создано несколько систематик, дифференцирующих кататонические расстройства либо в соответствии с тяжестью двигательных симптомокомплексов - *catatonia mitis / gravis / protracta* [Kahlbaum K., 1874]; либо в зависимости от психопатологической структуры моторных симптомокомплексов - гиперкинетическая / акинетическая / паракинетическая; стереотипная / негативистическая / проскинетическая / речевой готовности [Wernicke C., 1900; Kleist K., Driest W., 1937; Leonhard K., 1979].

Однако, несмотря на достигнутые результаты проблема систематики двигательных расстройств при периодической кататонии, до настоящего момента остается открытой. Очевидна необходимость разработки унифицированной типологии, соответствующей современным клиническим реалиям и требованиям новой психопатологической парадигмы.

Степень разработанности темы исследования. Проблема кататонических ремиссий (модус формирования, систематика) до настоящего времени остаётся нерешённой.

Большинство исследований XX в., посвященных изучению формирующихся в рамках манифестных кататонических психозов ремиссий, ограничено наиболее неблагоприятными вариантами постпсихотических состояний (синдром монотонной активности), представленных тяжелыми дефицитарными и грубыми личностными изменениями с утратой социально-трудовой адаптации.

Клинически фундированных материалов о возможности формирования длительных ремиссий с ограниченными негативными расстройствами (несмотря на отдельные публикации [Wernicke С., 1900; Morrison J.R., 1974; Кузнецов А.В., 2020], свидетельствующие о возможности благоприятного исхода приступов кататонии), до настоящего времени опубликовано не было.

Цель исследования — разработка психопатологической систематики приступов периодической кататонии, выступающих в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС).

Задачи исследования:

1. Изучить психопатологические характеристики приступов периодической кататонии (статика, этапность развития) при шизофрении и РШС;
2. Выявить различия в психопатологической структуре моторных расстройств при периодической кататонии;
3. Определить клиническую типологию ремиссий (взаимосвязь со структурой приступов, патохарактерологическими расстройствами) при периодической кататонии;
4. Изучить нейробиологические показатели выборки пациентов с периодической кататонией;
5. Разработать дифференцированные, в соответствии с установленными типологическими характеристиками, методы терапии приступов периодической кататонии.

Научная новизна исследования. Конструкт периодической кататонии, разработанный в настоящем исследовании, формируется в рамках новой клинической парадигмы шизофрении и расстройств шизофренического спектра [Смулевич А.Б. с соавт., 2023]. Соответственно, клиническое пространство периодической кататонии включает, наряду с наиболее тяжелыми двигательными симптомокомплексами (*catatonia gravis*), также проявления более легких (невротических, истерических и др.) психопатологических регистров (*catatonia mitis*).

Впервые представлена типология приступов периодической кататонии, составленная, в отличие от предшествующих систематик [Wernicke C., 1900; Kleist K., Driest W., 1937; Morrison J.R., 1974; Leonhard K., 1979], с учётом как психопатологической структуры, так и тяжести моторных расстройств. Выделено и психопатологически квалифицировано 3 типа (гипокинетический, паракинетический, мультикинетический) кататонических расстройств

Разработан принципиально новый подход к систематике постприступных/межприступных состояний, учитывающий соучастие в формировании клинической картины ремиссий патохарактерологических расстройств.

Соответственно, выделено 2 типа ремиссий: по типу психастенического / ипохондрического развития личности (с персонифицированными моторными феноменами); по типу симптоматических (с редуцированными кататоническими симптомокомплексами и признаками малопрогрессирующего течения).

Определены, с учетом проведенных клинических исследований, на базе созданной в настоящем исследовании типологии, оптимальные стратегии купирования терапевтической резистентности двигательных симптомокомплексов периодической кататонии.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В настоящем исследовании решена актуальная для клинической психиатрии задача изучения

психопатологии двигательных расстройств при приступах периодической кататонии и структуры пост-/межприступных ремиссий.

Теоретическая значимость настоящего исследования определяется:

1) включением в клиническое пространство кататонии не только тяжелых двигательных расстройств, но и широкого круга моторных симптомокомплексов более легких психопатологических регистров;

2) созданием новой типологии приступов периодической кататонии, учитывающей как психопатологическую структуру, так и тяжесть моторных симптомокомплексов;

3) разработкой новой парадигмы формирования ремиссий периодической кататонии - в основу квалификации ремиссий положена оценка не только выраженности дефицитарных, остаточных кататонических расстройств и показателей социально-трудовой дезадаптации, но и соучастия расстройств личности в формировании постприступных состояний;

Практическая значимость исследования представлена способствующими повышению качества диагностики данными, относящимися к: 1) типологической дифференциации двигательных расстройств при шизофрении и РШС; 2) определению клинического и социального прогноза, а также осуществлению выбора оптимальных стратегий психофармакотерапии приступов кататонии.

Полученные в настоящем исследовании результаты могут быть использованы при подготовке врачей, проходящих обучение в области психиатрии в рамках ординатуры и послевузовского образования. Создание новой типологии приступов расширяет возможности оптимизации стратегии преодоления резистентности при терапии кататонических расстройств, позволяет использовать полученные результаты не только в практике врачей-психиатров поликлинического, стационарного и скоропомощного звена, но и в работе врачей-психиатров в стационарах для хронических больных, где скапливаются пациенты с тяжелой кататонической симптоматикой (*catatonia gravis*), резистентной к психофармакотерапии.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в период с 2021 по 2023 гг. на базе клиники отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель — академик РАН, д.м.н., проф. А.Б. Смулевич) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор — д.м.н., проф. Ключник Т.П.), а также ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы (главный врач — д.м.н, проф. Г.П. Костюк). Исследование обобщает результаты 74 наблюдений (49 женщин и 25 мужчин) из числа пациентов, проходящих стационарное лечение в клинических отделениях №1 и №2 ФГБНУ НЦПЗ, а также в отделениях №5, №6 и №9 ГБУЗ «ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева» с установленными в соответствии с современными диагностическими руководствами диагнозами шизофрении и РШС.

Критерии включения: верифицированный диагноз шизофрении (F20 по МКБ-10) или РШС (F21, F25 по МКБ-10), протекающей с включением кататонических расстройств в структуре экзацербаций; длительность болезни не менее 5 лет, позволяющая определить траекторию развития кататонических расстройств; возраст от 18 до 65 лет;

Критерии невключения: превышение диагностического порога по шкале экстрапирамидных расстройств ($SAS > 3$); врожденная умственная отсталость (F70-79 по МКБ-10) и когнитивное снижение, достигающее уровня деменции (F00-03 по МКБ-10); злоупотребления ПАВ (F10-19 по МКБ-10); наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации.

В качестве основного метода избран клинический, включающий сбор и оценку данных анамнестических сведений (как субъективных, так и объективных). Для 30 пациентов было дополнительно проведено проспективное исследование с целью установления клинических характеристик постприступных ремиссий (средняя длительность катамнеза - $26,3 \pm 11,7$ мес.).

Дополнительным методом исследования избран психометрический, (клинические шкалы BFCRS, SANS, SAPS, PANSS, MADRS, HADS, Y-BOCS);

Дополнительно все пациенты проходили развернутый **неврологический осмотр** с целью исключения органической природы двигательных расстройств, подтверждавшийся данными электроэнцефалографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением пакета программ SPSS 20.0 (непараметрический модуль; U-критерий Манна–Уитни, коэффициент корреляции Спирмена; однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, корреляционный анализ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 г. и ее пересмотренным вариантом (2000 г.), а также этическими стандартами Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Двигательные расстройства при периодической кататонии, выступающие в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра, по психопатологической структуре не ограничены тяжелыми двигательными симптомокомплексами (явления *catatonia gravis*), но также манифестируют на базе клинических образований более легких психопатологических регистров (тревожно-фобических, истерических и др.).

2. Ремиссии при периодической кататонии включают, наравне с состояниями, означающими относительную стабилизацию, но не остановку процесса, представленными редуцированными двигательными симптомокомплексами и грубыми изменениями личности, более легкие типы постприступных состояний, реализующиеся на уровне постпроцессуальных развитий личности с персонифицированными моторными феноменами.

3. Психопатологическая (типологическая) характеристика кататонических расстройств облигатно соучаствуют в ряду факторов, определяющих алгоритм эффективности психофармакотерапии и преодоления резистентности к воздействию психотропных средств.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность обеспечивается всесторонним исследованием доступных научно-исследовательских публикаций по заявленной тематике, качественной и количественной репрезентативностью выборки (74 набл.), комплексным подходом к проведению исследования (психопатологический, клинический, патопсихологический, психометрический методы, дополненные показателями фМРТ и нейроиммунологическим исследованием) с подтверждением полученных данных на статистическом уровне (хи-квадрат (χ^2) Пирсона-Фишера с поправкой Йейтса, корреляционный анализ, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA). Результаты проведенного исследования полностью соответствуют специальности 3.1.17 – «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

Основные положения диссертации представлены на следующих конференциях: Всероссийской конференции-конкурсе молодых ученых «Психиатрия 21 века: первые шаги в науку и практику» (8–9 ноября 2021 г.); Всероссийской конференции-конкурсе молодых ученых «Психиатрия 21 века: первые шаги в науку и практику» (14–15 ноября 2022 г.); Всероссийской конференции молодых ученых «Эндогенные психические заболевания», посвященной памяти академика А.В. Снежневского (23 мая 2023 г.).

Личный вклад автора. Автором лично проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертации, проведено клинико-психопатологическое и клинико-катамнестическое исследование выборки из 74 пациентов. Автором разработана типология приступов и ремиссий при периодической кататонии, оптимальные стратегии медикаментозной терапии изученных состояний. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Апробация диссертации состоялась 25 января 2024 на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Внедрение результатов исследования. Результаты настоящего исследования нашли применение в практической деятельности ГБУЗ

«Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента Здравоохранения Москвы», ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента Здравоохранения Москвы.

Публикация результатов исследования. Основное содержание результатов проведенного исследования отражено в 6 публикациях, 5 из которых — в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста и состоит из введения, V глав — «Обзор литературы», «Характеристика материала и методы исследования», «Типология периодической кататонии в клиническом пространстве шизофрении и РШС», «Ремиссии при периодической кататонии», «Терапия периодической кататонии», — а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 305 наименований (из них отечественных — 91, иностранных — 214). Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 6 рисунками, 6 клиническими наблюдениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования было выявлено, что социо-демографические показатели выборки в первую очередь свидетельствуют в пользу неблагоприятного прогноза периодической кататонии.

Несмотря на достижение 66% (49 набл.) обследуемых трудового возраста (средний возраст — $27,9 \pm 7,1$) и наличие у них полученного образования (36,5% — высшее, 27,1% — среднее специальное) более половины (59,2%) пациентов не трудоустроены и находятся на иждивении у родственников. При этом 7 из них (9,5%) установлена инвалидность II группы по психическому расстройству.

Треть выборки (25 набл.; 33,8%) — учащиеся, 40% от числа которых (10 набл.) на актуальный исследованию момент находятся в академическом отпуске, оформленном в связи с эксацербацией психического расстройства.

В браке на момент обследования состоит лишь 13,5% выборки, что существенно ниже данных Росстат, в соответствии с которыми 39,1% женщин и 21,3% мужчин в возрасте от 20 до 24 лет находятся замужем / женаты.

Переходя к клиническим аспектам проблемы, необходимо представить установленные в рамках настоящего исследования: 1) психопатологические характеристики приступов периодической кататонии; 2) типологию ремиссий, разделяющих приступы периодической кататонии.

Общая характеристика приступов

I. Затяжной / двухэтапный характер (средняя продолжительность — $8,5 \pm 3,3$ мес.): первый этап — течение преимущественно (в рамках приступов гипо- и паракинетической кататонии см. ниже) на амбулаторном уровне (обращение в стационар специализированного профиля — спустя 4–6 месяцев от начала приступа); второй — стационарный, с утяжелением клинической картины и прогрессивным нарастанием выраженности и функциональной активности моторных симптомокомплексов.

II. Манифестация двигательных расстройств на базе уже развёрнутых позитивных дименсий иных психопатологических регистров (ТФР, истерических, галлюцинаторно-бредовых) — феномен «вторичной кататонии» по А.В. Снежневскому и В.Л. Пивоваровой (1955 г.).

За основу разработанной на базе настоящего исследования систематики, принята сопоставимая с систематикой WKL (Wernicke-Kleist-Leonhard model) психопатологическая структура кататонических расстройств, но коррелирующая вместе с тем со степенью тяжести двигательных симптомокомплексов.

Выделено три типа кататонических приступов — гипокинетические, паракинетические, мультикинетические.

Каждому из выделенных типов кататонических приступов соответствуют, ранжируемые в зависимости от степени тяжести двигательных регистров, симптомокомплексы определенного круга позитивных дименсий.

Сравнительный анализ психоматерических показателей между тремя выделенными вариантами приведен в табл. №1.

Таблица 1. Сравнительные показатели степени выраженности моторных расстройств при трех типах периодической кататонии по данным шкалы BFCRS.

Показатели	Гипок-ая. кататония	Парак-ая кататония	Мульт-ая кататония	p
Шкала BFCRS				
Общий балл на 1 этапе	9,7±0,4	12,8±0,9	32,3±1,6	между 1 и 2: p<0,05; между 1 и 3; 2 и 3: p<0,01
Общий балл на 2 этапе	12,1±0,8	19,9±1,2	47,7±1,9	между 1 и 2: p<0,05; между 1 и 3; 2 и 3: p<0,01

Двигательные расстройства в рамках приступов **гипокинетической кататонии** манифестируют в клиническом пространстве психопатологических образований шизоаффективного спектра (все 28 набл. диагностированы в соответствии с критериями F21 по МКБ-10). Моторные симптомокомплексы формируются в структуре - затяжных (средняя длительность — 11,5±4,7 месяцев) депрессий. Аффективные симптомокомплексы коморбидные гипокинетической кататонии, в большинстве случаев дебютируют картиной психогении, принимающей форму реакции «отказа» [Ильина Н.А., Иконников Д.В., 2002] и протекают по типу тревожно-апатических — 11 набл.; тревожно-ипохондрических — 10 набл.; тревожно-анестетических — 7 набл. депрессий.

Моторные феномены на первом этапе представлены простыми гиперкинезами, конгруэнтными структуре тревожного аффекта (корреляция между показателями BFCRS/HADS: 0,746; BFCRS/Y-BOCS: 0,675) - тикоподобные стереотипные движения, спазмирование лицевой мускулатуры,

«кивки» головой, передергивания плечами и др., ограниченный размашистый тремор в дистальных отделах конечностей или генерализованный тремор по типу «тряски».

На 2 этапе (на пике тревожного аффекта) присоединяются ступоры со снижением отклика на внешние стимулы (реакция тонической неподвижности»). Двигательные симптомокомплексы полностью замещают аффективные расстройства. Движения пациентов утрачивают пластичность и динамичность, становятся замедленными и неловкими - «заторможенная кататония» по J.R. Morrison (1974 г.).

Моторные феномены **паракинетической кататонии**, дебютирующие в рамках шизоаффективного расстройства (15 набл.) либо приступообразной шизофрении (10 набл.); также формируются в клиническом пространстве психогенно-провоцированных депрессий, но манифестирующих по типу «реакции горя» и принимающих в дальнейшем форму затяжного (средняя длительность — $15,3 \pm 5,6$ месяцев) истероаффективного психоза. Двигательные расстройства присоединяются спустя 0,5–2 месяца, и на первом этапе представлены изолированными моторными пароксизмами – «зависания», локализованные ощущения скованности определенной группы мышц, а также псевдофасцикуляциями (подёргивания уголков рта, «сведение» языка, спазмы лицевой мускулатуры и т.д.).

На втором этапе двигательные симптомокомплексы приобретают форму кататоно-бредовых расстройств и обнаруживают аффилиацию к позитивным измерениям (корреляция показателей BFCRS/SAPS: 0,789) круга малого (кинестетического) автоматизма (G.-G. de Clerambault, 1925 г.). Двигательные нарушения сопровождаются ощущением утраты подконтрольности и произвольности моторных актов, воспринимаются как чуждые, возникающие помимо воли пациента, «автоматические».

Двигательные расстройства при **мультикинетической кататонии** реализуются в клиническом пространстве шизофрении: 13 набл. — параноидная

шизофрения; в 6 набл. — ремитирующая шизофрения, протекающая по типу периодического психоза [Молохов А.Н., 1936; Аكوпова И.Л., 1965].

У трети больных (7 набл.; 37%) — приступ дебютирует кататонопараноидной симптоматикой. В остальных случаях манифестации психоза предшествуют проявления тоскливо-апатической депрессии — 7 набл./смешанной мании — 5 набл.

Кататонические симптомокомплексы, представленные чередованием гипо- и гиперкинетических феноменов, достигают уровня *catatonia gravis* [Kahlbaum K.L., 1874; Сербский В.П., 1890] — мышечная ригидность, восковая гибкость, негативизм, состояния полной двигательной иммобилизации, грубые формы психомоторного возбуждения с брутальной агрессией.

Проявления мультикинетической кататонии обнаруживают аффинитет к позитивным расстройствам (корреляция показателей BFCRS/SAPS: 0,985) наиболее тяжелых регистров — вербальный галлюциноз, зрительные псевдогаллюцинаторные расстройства («вкладывание» образных картин, воспоминаний — «галлюцинаторное очарование» [Осипов В.П., 1945].

Усложнение кататонической симптоматики на втором этапе реализуется присоединением онейроидных расстройств (сценоподобные фантастические картины - страшного суда, собственного убиения и др.).

По данными МРТ при периодической кататонии (в изучаемой группе пациентов) обнаруживается кортикальный дефицит. Результаты **нейроиммунологического исследования** свидетельствуют о взаимосвязи приступов периодической кататонии с изменениями активности ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового метаболизма.

Типология межприступных ремиссий при периодической кататонии.

В ряду общих для группы ремиссий при периодической кататонии свойств (данные собственного катамнестического исследования):

1) сопряженность клинической картины ремиссий (в т.ч. профиля двигательных расстройств — персонифицированные моторные феномены,

резидуальные кататонические расстройства) с психопатологической структурой приступа;

2) низкая функциональная активность кататонических феноменов, не получающих дальнейшей трансформации, не сопровождающихся прогрессивным нарастанием негативных расстройств на протяжении всего межприступного / постприступного периода;

3) условная, связанная с необходимостью поддерживающей психофармакотерапии, сохранность стабильного психического состояния в пост- и межприступных периодах. При попытке отмены ПФТ у 8 больных регистрировалась эскалация психопатологической симптоматики аффективно-кататонического спектра. В 10 набл. (все — из группы мультикинетической кататонии) в ответ на попытки снижения доз нейролептиков нарастала тяжесть кататонических симптомокомплексов.

При периодической кататонии, в соответствии с результатами исследования, выделяется 2 типа ремиссий, дифференцированных как по психопатологической структуре, так и по продолжительности.

1. Ремиссии - по типу развития личности, с **персонифицированными моторными феноменами**; пролонгированные — протяжённостью более 2-х лет.

а) Развития психастенического круга (10 набл; все — муж., средняя длительность ремиссии — $3,1 \pm 0,4$ лет). На первом плане трансформация преморбидного, соответствующего критериям ананкастного РЛ личностного склада, сопровождающаяся акцентуацией черт тревожной мнительности, нерешительности, склонности к навязчивым сомнениям в правильности совершенных действий и болезненной рефлексии, приобретающей в ряде случаев характер «умственной жвачки». Отличительной характеристикой сохраняющихся по миновании приступа моторных расстройств является тенденция к трансформации кататонических- гипокинетических в стереотипные симптомокомплексы [Kleist K., 1937; Борисова П.О., 2023]. На первый план выступают приобретающие характер нажитых перманентных свойств

двигательной активности явления дискинетопатии [Ильина Н.А., Захарова Н.В., 2010]: двигательная заторможенность, скованность движений, моторная неловкость, обедненные мимические и пантомимические реакции (общий балл по шкале BFCRS – $5,9\pm 0,8$). Нарастающие на этапе стабилизации эндогенного процесса негативные изменения представлены явлениями шизоидизации и редукции энергетического потенциала (апатия-абулия SANS - $2,8\pm 0,4$; ангедония-асоциальность SANS – $1,6\pm 0,3$). Пациенты заранее отказываются от предложений повышения профессионального стандарта, ограничивают учебную и профессиональную реализацию низким уровнем квалификации, опасаются вступления в романтические отношения с лицами противоположного пола (общий балл по шкале SFS – $98,7\pm 13,3$; общий балл по шкале GAF – $79,6\pm 9,8$).

б) Развития ипохондрического круга (10 набл., все — жен., средняя длительность ремиссии — $2,5\pm 0,4$ лет). Личностная деформация сопровождается формированием явлений невротической ипохондрии (истероипохондрии). Механизм формирования нажитого ипохондрического развития, как и в предыдущем варианте ремиссий, реализуется по типу антиномного сдвига, сопровождающегося сменой истерических дименсий экспансивного полюса (гистрионных, истеро-возбудимых) личностными симптомокомплексами дефензивного полюса (преимущественно — круга конверсионной истерии). Закрепляющиеся по миновании приступа двигательные расстройства принимают форму «кататонического поведения» (catatonic behavior — Р.А. Наджаров (1972 г.): изменение общей моторики (раскачивания, транзиторные тикоподобные сокращения мышц), кратковременные эпизоды «застываний», склонность к импульсивному поведению в ответ на психогенные провокаторы и т.д (общий балл по шкале BFCRS – $11,3\pm 0,5$). В структуре негативных расстройства преобладают изменения эмоционального спектра (апатия-абулия SANS - $2,4\pm 0,3$; ангедония-асоциальность SANS – $3,1\pm 0,5$; общий балл по шкале SFS – $100,3\pm 10,2$; общий балл по шкале GAF – $77,5\pm 6,9$), что находит отражение в нарастании черт эгоцентризма, прагматизма, снижении чувственного компонента межперсональных привязанностей, формировании эксплуативного

поведения (подчинение жизни окружающих реализации потребностей, обусловленных чертами ипохондрического эгоцентризма).

2. Ремиссии с признаками продолжающегося течения, симптоматические, с симптомокомплексами catatonia mitis (10 набл., 7 — муж.; 3 — жен.; средняя длительность ремиссии — $5,7 \pm 1,3$ месяцев) и явлениями монотонной активности; кратковременные — протяжённостью до полугода. Кататонические изменения охватывают всю моторику (общий балл по шкале BFCRS — $31,3 \pm 0,9$): движения пациентов приобретают рубленый характер, утрачивается согласованность моторных актов, сохраняется фиксация взора. Закрепляются моторные стереотипии, не препятствующие жизнедеятельности и не доставляющие субъективного дискомфорта (хлопки, поочередное сгибание ног в коленях, покусывание губ, втягивание щек и др.). Пациентам свойственны аутохтонно возникающие периоды ухудшения состояния со спутанностью, сопровождающиеся двигательным возбуждением или, наоборот, заторможенностью (в отличие от приступов импульсивного поведения, обнаруживающих связи с психогенными провокаторами в ремиссиях первого типа). Субступорозные состояния протекают с длительным удержанием эмбриональной позы, задержкой реакции на обращенную речь, манкированием приемами пищи и исполнением гигиенических процедур. Кратковременные эпизоды психомоторного возбуждения проявляются импульсивным немотивированным поведением (хаотичные движения руками, бег по комнате и др.), гебефрено-кататоническими феноменами (гримасничанье, дурашливость, танцевальные движения), деструктивным и самоповреждающим поведением (ломка предметов, нанесение ударов по стенам, удары головой, нанесение себе щипков, шлепков и расчесов). Негативные расстройства в структуре ремиссий второго типа (апатия-абулия SANS — $4,5 \pm 0,2$; ангедония-асоциальность SANS — $4,4 \pm 0,3$) отличаются тотальностью (включают дефицитарные изменений в волевой, эмоциональной и интеллектуальной сфере), что подтверждается высоким уровнем инвалидизации (6 набл. — инвалиды 2 группы по психическому заболеванию). Пациенты утрачивают трудоспособность,

бездеятельны, формируют зависимость от патронажа значимого другого. Эмоциональный диапазон резко ограничен: выраженная аутизация с нарастанием эмоциональной холодности, утратой потребности в формировании новых межперсональных контактов (общий балл по шкале SFS – $46,7 \pm 8,3$; общий балл по шкале GAF – $39,5 \pm 7,3$).

Разработка терапевтических стратегий купирования терапевтической резистентности кататонических симптомокомплексов проведена с учетом представленной в настоящем исследовании типологии периодической кататонии.

Реализация оптимальных стратегий преодоления терапевтической резистентности при периодической кататонии осуществлялась в соответствии с разработанным в отделе пограничной психиатрии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ протоколом лечения кататонии в границах шизофрении и РШС. Анализ результатов терапии проводился в два этапа: 1) формирование выборки по результатам эффективности стандартной терапии (купирующей / корригирующей терапии психофармакологическими агентами мультимодального спектра); 2) изучение эффективности использования в плане преодоления фармакорезистентности следующих мероприятий: назначение производных бензодиазепа, ЭСТ, а также замена одного из антипсихотиков на препарат третьего поколения — *cariprazinum*. Оценка состояния пациентов в процессе терапии включала проведение клинического интервью, дополненного шкалами BFCRS. Также проводился анализ динамики моторных расстройств на этапе формирования ремиссии (катамнестическое наблюдение 2–4 года).

Первично проводился анализ проведенных стандартных терапевтических мероприятий (мультимодальный спектр психофармакологических агентов: нейролептики, антидепрессанты); пациенты, демонстрирующие явления резистентности к терапии включались в исследование. Проводился анализ эффективности использования производных бензодиазепа, курса билатеральной ЭСТ, а также антипсихотика третьей генерации карипразина в преодолении фармакорезистентности. Контроль пациентов в процессе терапии

включал проведение клинического интервью, дополненного шкалами BFCRS на всех этапах. Критериями положительного ответа на проводимую терапию являлось 30% снижение общего балла по шкале BFCRS. На этапе оценки стандартной терапии психомоторных нарушений широким спектром нейролептических средств пациенты I группы (гипокинетическая кататония) обнаруживали значительный лекарственный ответ в виде непосредственного ослабления выраженности кататонических расстройств по данным шкалы BFCRS. Обследуемые из II группы и III группы (паракинетическая и мультикинетическая кататония), напротив, демонстрировали проявления большой резистентности психических расстройств (включая психомоторные проявления) к проводимой терапии. На этапе анализа методов преодоления терапевтической резистентности межгрупповые различия вновь были показательными. Высокий терапевтический ответ к группе бензодиазепинов наблюдался только у пациентов I группы, в то время как среди больных II группы ЭСТ оказался наиболее эффективным методом. Применение карипразина также показало высокую эффективность в II группе (100% наблюдений, резистентных к ЭСТ), а в III группе в связи с большей тяжестью расстройства оказался эффективен (снижение выраженности моторных расстройств по шкале BFCRS более 30%) только в половине случаев. Анализ выборки пациентов на этапе формирования терапевтической ремиссии (катамнестическое наблюдение в течение 2–4 лет) демонстрирует необходимость приема поддерживающей терапии на амбулаторном этапе вне зависимости от типа кататонии (эффективность у 87% пациентов на протяжении как минимум 24 месяца).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. К общим клиническим свойствам периодической кататонии относятся:

1.1. манифестация двигательных расстройств на базе уже сформировавшихся клинических образований различных психопатологических регистров (галлюцинаторно-бредовых, ТФР, истерических) — феномен вторичной кататонии, по А.В. Снежневскому и В.Л. Пивоваровой (1955 г.);

1.2. сочетание выступающих в структуре приступов двигательных расстройств с эндогенными психопатологическими доменами (негативными, позитивными симптомокомплексами);

1.3. затяжное — двухэтапное (амбулаторный / стационарный этапы) течение приступов.

2. Проявления периодической кататонии психопатологически дифференцированы: представлены тремя типами приступов — гипокинетическими, паракинетическими, мультикинетическими.

2.1 **При приступах гипокинетической кататонии** двигательные симптомокомплексы **на первом этапе** ограничены расстройствами невротического регистра (тремор в дистальных отделах конечностей, тикоподобные движения, спазмы лицевой мускулатуры и др.) и «дублируют» выступающую в клинической картине тревожно-фобическую симптоматику на уровне моторных расстройств; **на втором этапе** - достигают уровня субступорозных / ступорозных состояний («заторможенная кататония») со снижением реакции на внешние события и потерей связи с тревожным аффектом.

2.2 **При приступах паракинетической кататонии** моторные симптомокомплексы **на первом этапе** ограничены расстройствами истерокататонического регистра (изолированные моторные пароксизмы — «зависания»; локализованные ощущения скованности, сведение и выкручивание кистей и пальцев рук и др.) и амплифицируют истерические пароксизмы (выступающие в клинической картине истероаффективных психозов); **на втором этапе** - приобретают форму неконтролируемого психомоторного возбуждения, обнаруживающего аффилиацию к позитивным дименсиям круга малого (кинестетического) автоматизма и бредовым расстройствам.

2.3 При приступах мультикинетической кататонии — двигательные расстройства **на первом этапе** объединяют широкий круг гипо- и гиперкинетических симптомокомплексов, составляющих регистр моторных феноменов *catatonia gravis* (чередование ступорозных состояний с полной двигательной иммобилизацией и грубых форм импульсивного либо гебефренического психомоторного возбуждения); **на втором этапе** - принимают форму тесно связанной с галлюцинаторно-параноидными симптомокомплексами, онейроидной кататонии (двойная ориентировка, сценopodobные фантастические картины, пожары, глобальные катастрофы).

3. Ремиссии формирующиеся в постприступном периоде периодической кататонии по данным катamnестического исследования не однородны — подразделяются на две группы:

3.1. По типу развития личности — пролонгированные (более 2-х лет) с персонифицированными моторными феноменами и нажитыми патохарактерологическими расстройствами: а) психастенического круга (10 набл.); б) ипохондрического круга (10 набл.); формируются в постприступных периодах гипо- и паракинетической кататонии;

3.2. По типу симптоматических, с признаками продолжающегося течения, кратковременных (до полугода) ремиссий с симптомокомплексами *catatonia mitis* и явлениями монотонной активности; формируются в постприступных периодах мультикинетической кататонии.

1. Были обнаружены **нейроиммунологические и нейровизуализационные** особенности пациентов с периодической кататонией.

2. Уровень **эффективности стандартной терапии** антипсихотиками первого и / или новых поколений (в том числе в сочетании с антидепрессантами, нормотимиками при наличии соответствующих показаний) при периодической кататонии относительно высокий (50,7% респондеров по критерию редукции общего стартового балла $BFRS \leq 30\%$).

2.1. Уровень эффективности дифференцируется в зависимости от типа периодической кататонии: максимальный при гипокинетической, средний —

при паракинетической и минимальный — при мультикинетической кататонии (доли нон-респондеров 36%, 47,6 и 68,4% соответственно).

2.2. Методы аугментации стандартной терапии бензодиазепинами, ЭСТ и замены основного антипсихотика на *cariprazinum* являются эффективными в преодолении фармакологической резистентности кататонии: терапевтический ответ у 87,5% (n = 28 из 32) нон-респондеров к стандартной терапии. Эффективность каждого из 3-х методов преодоления фармакорезистентности двигательных расстройств к стандартной психофармакотерапии дифференцируется в соответствии с типологией периодической кататонии:

2.2.1. Гипокинетическая кататония: аугментация бензодиазепинами эффективна у 88,9% нон-респондеров к стандартной терапии, в остальных 11,1% эффективна аугментация ЭСТ;

2.2.2. Паракинетическая кататония: аугментация бензодиазепинами без эффекта, аугментация ЭСТ обеспечивает высокий уровень эффекта: терапевтический ответ у 60% нон-респондеров к стандартной терапии, замена на карипразин эффективна в 100% случаев, резистентных к ЭСТ;

2.2.3. Мультикинетическая кататония: аугментация бензидоазепинами без эффекта, ЭСТ обеспечивает умеренный эффект: терапевтический ответ у 38,5% нон-респондеров к стандартной терапии, карипразин эффективен в половине (30,7% из 61,5%) случаев, резистентных к комбинации стандартной терапии и ЭСТ.

2.3. На этапе формирования терапевтической ремиссии, вне зависимости от типа периодической кататонии и клинической картины эксацербаций заболевания, продолжение стандартной терапии является эффективным методом профилактики рецидивов (отсутствие рецидивов на протяжении как минимум 24 месяцев у 87% пациентов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВНЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

1. Разработанная в настоящем исследовании типология приступов периодической кататонии, основанная как на психопатологической структуре моторных расстройств, так и на тяжести двигательных симптомокомплексов, способствует повышению качества дифференциальной диагностики врачами-психиатрами и врачами общей практики.

2. Представленный в исследовании подход к оценке и классификации ремиссий, формирующихся по минованию кататонических приступов, обладает высокой прогностической ценностью: позволяет определить методику социальной адаптации и методы реабилитации, а также установить оптимальные стратегии поддерживающей терапии.

3. Результаты проведенного исследования могут быть рекомендованы для использования в качестве методического пособия для специалистов в области психиатрии в целях повышения их профессиональной квалификации.

Перспектива расширения направлений исследования — изучение круга периодически протекающих психозов с преобладанием как двигательных, так и других психопатологических регистров. Нуждается в дальнейшей разработке проблема изучения ремиссий с учетом соучастия в их формировании не только процессуальных, но и патохарактерологических расстройств и разного рода экзогенных влияний.

Наравне с психопатологическими исследованиями представляется значимым установление нейроиммунологических и нейровизуализационных коррелят периодической кататонии, способствующих оптимизации диагностических и терапевтических стратегий. Нуждаются в дальнейших исследованиях как фармакологические методы лечения периодической кататонии, так и немедикаментозные формы коррекции (психотерапевтические / реабилитационные), дифференцированные в соответствии с настоящей типологией, и немедикаментозные.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Пискарев, М.В. Эволюция концепции аффективной кататонии в XIX–XXI вв / А.Б. Смулевич, В.М. Лобанова, М.В. Пискарев, Н.А. Ильина // Психиатрия. - 2022. - Том. 20. - № 2. - С. 97-108.
2. Пискарев, М.В. Терапия кататонии в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра / С.В. Иванов, А.Б. Смулевич, П.О. Борисова, М.В. Пискарев // Психиатрия. - 2022. - Том. 20. - № 3. - С. 112-123.
3. Пискарев, М.В. Кататония в структуре аффективных и шизоаффективных расстройств послеродового периода. / М.В. Пискарев, В.М. Лобанова, Е.Б. Румянцева // Психиатрия. – 2023. – Том. 3. - № 21. – С. 54-64.
4. Пискарев, М.В. Периодическая кататония при расстройствах шизофренического спектра / М.В. Пискарев, В.М. Лобанова, Н.А. Ильина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2023. - Том. 123. - № 8. - С. 98-106.
5. Пискарев, М.В. Типология кататонических расстройств, выступающих в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра / А.Б. Смулевич, В.М. Лобанова, М.В. Пискарев, Н.А. Ильина // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2023. - Том. 25- № 2. - С. 10-16.

Другие печатные публикации

1. Кататония: история и современность (мультидисциплинарное исследование). Под ред. академика РАН А.Б. Смулевича. – 2023. – МИА. – Пискарев М.В. с соавт.: стр. 25-36; 42-67; 139-148; 221-230