

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева
Департамента здравоохранения города Москвы»

На правах рукописи

Кайдан Мария Андреевна

**Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии
(психопатологические особенности, генетические ассоциации)**

3.1.17. «Психиатрия и наркология»
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Г.П. Костюк

МОСКВА, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	30
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	54
Глава 4. ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ШИЗОФРЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	61
Глава 5. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Вопросы терапевтической резистентности шизофрении относятся к одним из самых обсуждаемых в психиатрии. Несмотря на внедрение новых препаратов, показатели распространенности неэффективности психофармакотерапии относительно постоянны и варьируют от 30 [1] до 60–75% [2]. К сожалению, результаты широкомасштабных международных проектов сравнительного анализа эффективности и переносимости более чем 60 антипсихотических препаратов: PORT [3], CATIE [4], CAFE [5], EUFEST [6] – и данные метаанализа 32 современных антипсихотических препаратов [7] не приближают решение проблемы преодоления резистентности.

Особого внимания заслуживают случаи развития резистентности к антипсихотической лекарственной терапии, распространенность которых достигает до 1/3 всех наблюдений [8]. Дифференциальный ответ на лечение представляет собой точку бифуркации, по которой можно будет выделить биологически гетерогенные подтипы первичных психотических расстройств [9]. Консенсус по определению резистентности на современном этапе не достигнут, хотя в отдельных публикациях приводятся сведения об основных предикторах ее развития [10].

Значительным прогрессом для развития персонализированной психиатрии станет внедрение тестирования валидированных биомаркеров, высокоспецифичных для дискретных фенотипов шизофрении [11].

Биологический маркер – это характеристика, которая измеряется и оценивается как объективный показатель биологических процессов, нормальных и патологических, в том числе реакций на терапевтическое (фармакологическое) вмешательство [12]. Биомаркеры используются для уточнения диагноза, мониторинга состояния в динамике либо они имеют прогностическое значение [13].

Расстройства шизофренического спектра крайне неоднородны и для дальнейшего изучения этиологии, механизмов и лечения целесообразно детальное уточнение характеристик этой гетерогенности [14]. При этом подчеркивается гетерогенность клинических проявлений резистентности, но предлагаемые типологии учитывают только лекарственный фактор – необходимость назначения клозапина с выделением ультрарезистентной формы шизофрении, при которой указанный препарат неэффективен.

Это актуализирует фокусировку междисциплинарных исследований значимости генетических маркеров, клинических особенностей различных подтипов резистентности, разработку инновационных методов лечения и реабилитации.

Разработанность проблемы исследования

До настоящего момента нет четкого определения резистентности шизофрении. Однако авторы, изучающие данную проблему, сходятся в том, что к главным критериям относятся верно диагностированная шизофрения, адекватное лечение и сохранение выраженной симптоматики на фоне терапии [15]. Международные руководства по лечению шизофрении согласуются с таким широким определением резистентной шизофрении и требуют отсутствия ответа на терапию как минимум двумя антипсихотиками в адекватной дозе (400–600 мг в хлорпромазиновом эквиваленте) при достаточной продолжительности (≥ 6 нед) [16, 17].

Как правило, резистентную шизофрению исследуют, противопоставляя полученные результаты случаям эффективности антипсихотиков и благополучного исхода. Прогресс лабораторной техники способствует получению новых знаний о патогенетических звеньях шизофрении, что углубляет понимание механизмов различного реагирования на антипсихотики.

Для построения надежных прогностических моделей риска развития резистентности [18] общим правилом становится проведение исследований на больших выборках подробно охарактеризованных больных [19], особенно если для них проводится полногеномный поиск ассоциаций характера ответа на антипсихотическую терапию [20].

Выделение дискретных эндофенотипов шизофрении [20] очень актуально в аспекте внедрения генетических тестов в клиническую практику [21] с применением методов машинного обучения при изучении маркеров резистентности [22] и учетом возможности анализа большого количества мультимодальных данных [23].

Гены фармакодинамических механизмов антипсихотических препаратов представляются наиболее информативными для изучения особенностей индивидуального ответа на антипсихотическое лечение [24]. Проведение исследований, объединяющих клинические и нейробиологические, прежде всего генетические [25], методы – это базис для развития персонализированной психиатрии, позволяющей преодолеть резистентность путем назначения оптимального лечения [26] в условиях стремительного преобразования службы охраны психического здоровья [27].

Цель исследования

Определение психопатологической структуры различных фенотипов резистентной к антипсихотическому лечению шизофрении с выявлением значимых молекулярно-генетических маркеров для совершенствования лечебно-диагностических подходов.

Задачи исследования

1. Провести анализ эффективности антипсихотической психофармакотерапии у пациентов с расстройствами шизофренического

спектра в течение 6 недель после начала лечения в круглосуточном стационаре;

2. Провести сравнительный анализ и дать характеристику социо-демографических и клинико-динамических показателей пациентов с проявлениями резистентности к психофармакотерапии и без резистентности к психофармакотерапии;

3. Охарактеризовать психопатологическую структуру резистентной к антипсихотической терапии шизофрении и провести ее типологическую дифференциацию с учетом ведущего симптомокомплекса;

4. Установить значимость ассоциации носительства полиморфных вариантов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF и неэффективности антипсихотической терапии у пациентов;

5. Оценить возможность применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) головного мозга для коррекции симптомов, устойчивых к психофармакотерапии.

Объект исследования

Больные шизофренией в возрасте от 18 до 60 лет с острым психозом, госпитализированные в стационарные отделения ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» с 2018 по 2020 г. с явлениями резистентности или без них.

Предмет исследования

Шизофрения и другие первичные психотические расстройства, обнаруживающие признаки резистентности симптоматики к антипсихотическому лечению, проводимому согласно действующим клиническим рекомендациям.

Гипотеза

Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, гетерогенна и представляет собой модель континуума трех симптомокомплексов:

- грубо дезорганизованного поведения;
- грубо дезорганизованного мышления;
- психомоторных нарушений.

Резистентную шизофрению можно представить в виде модели континуума отдельных симптомокомплексов с различными этиопатогенетическими путями и динамикой течения психического расстройства, что требует разработки новых методов диагностики и терапии в решении задачи преодоления резистентности при шизофрении.

Научная новизна исследования

Предложена типологическая дифференциация шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии в соответствии ведущим симптомокомплексом: грубо дезорганизованного поведения, дезорганизованного мышления, психомоторных нарушений.

Проанализированы ассоциации полиморфных вариантов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF и эффективности антипсихотической терапии на российской выборке.

Получены новые данные об эффективности применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при резистентной шизофрении с психомоторными нарушениями.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования определяется проверкой и подтверждением гипотезы о том, что шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, гетерогенна и представляет собой модель континуума трех дименсий: грубо дезорганизованного поведения, грубо

дезорганизованного мышления, психомоторных (кататонических) нарушений.

Практическая значимость результатов исследования определяется разработкой типологической классификации шизофрении, резистентной к лечению антипсихотиками, релевантной в прогностическом аспекте и в отношении оценки целесообразности проведения лечебных мероприятий с использованием методов ТМС. Полученные результаты могут быть использованы при подготовке и для повышения квалификации врачей-психиатров. Методологические принципы проведенного исследования будут полезны для решения научно-практических задач в дальнейшем.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования: наблюдательное, натуралистическое, проспективное.

Сплошным невыборочным методом обследованы пациенты, госпитализированные в острые стационарные отделения ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения

1. Расстройства шизофренического спектра.
2. Острый психоз, по поводу которого проводилось стационарное лечение.
3. Отсутствие тяжелых или декомпенсированных соматических и неврологических заболеваний.
4. Возраст от 18 до 60 лет включительно.
5. Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения

1. Зависимость от наркотиков и иных психоактивных веществ (ПАВ), в том числе алкогольная зависимость.
2. Органические психические расстройства любого генеза.
3. Тяжелое соматическое и хроническое неврологическое заболевание в стадии обострения.
4. Беременность или период лактации.
5. Отказ от сотрудничества в ходе выполнения процедур исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, отличаются выраженным уровнем социальной дезадаптации, тяжелым течением заболевания и спецификой терапии с использованием нескольких антипсихотиков в высоких среднесуточных дозах, по сравнению с пациентами, реагирующими на психофармакотерапию.
2. Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, психопатологически гетерогенна и определяется ведущим симптомокомплексом (грубая дезорганизация поведения, дезорганизация мышления и психомоторные нарушения).
3. Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, имеет значимые ассоциации с однонуклеотидным полиморфизмом rs6265 гена BDNF.
4. Транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга потенциально эффективна для нивелирования психомоторных нарушений резистентной к антипсихотическим препаратам шизофрении.

Степень достоверности

Достоверность клинической части исследования обоснована выбором оптимальных критериев включения и дифференциации,

использованием стандартизированных рейтинговых шкал, позволяющих минимизировать методологические неточности, а также достаточным объемом анализируемого материала.

Достоверность лабораторной части настоящей работы основана на достаточном объеме биологического материала, исследованном на оборудовании, которое соответствует международным стандартам и имеет необходимую сертификацию на территории Российской Федерации.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были представлены на 28th European Congress of Psychiatry, июль 2020 г. (Madrid, Spain); научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы», 16 ноября 2020 г. (Москва); научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы», 1 ноября 2021 г. (Москва); V Всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» в рамках нейрофорума «Neuro Week Kazan – 2022», 7 февраля 2022 г. (Казань); научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы», 31 октября 2022 г. (Москва); 31th European Congress of Psychiatry, 25–28 марта 2023 г. (Paris, France); III Международной школе молодых ученых по персонализированной психиатрии, наркологии и неврологии имени академика РАН Вячеслава Викторовича Новицкого, 27 мая 2023 г. (Санкт-Петербург). Автор диссертационного исследования – неоднократный лауреат и призер конкурсов молодых ученых, проводившихся в форматах некоторых вышеперечисленных мероприятий.

Публикации результатов исследования

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 11 публикациях, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 11 опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а также в методических рекомендациях («Фармакогенетика антипсихотических препаратов» и «Транскраниальная магнитная стимуляция для преодоления резистентности при шизофрении»).

Личный вклад автора в работу

Разработка дизайна и методологии этапов исследования обсуждалась совместно с научным руководителем профессором, д.м.н. Г.П. Костюком, в научном коллективе лаборатории фундаментальных методов исследования НКИНЦ ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» под руководством к.м.н. Н.В. Захаровой обсуждались базовые теории и гипотезы на основании изучения научных публикаций.

Автор самостоятельно решила организационные вопросы реализации междисциплинарных подходов. После формулирования целей и задач исследования автор уточнила критерии включения и невключения пациентов, согласно которым лично провела набор пациентов, каждого обследовала в условиях психиатрического стационара, применяя клинические и психометрические методы с последующим катamnестическим наблюдением и лечением методом ТМС.

Сбор материала диссертационного исследования включал обязательное привлечение объективных сведений: опрос родственников, анализ архивных историй болезни.

Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими характеристиками и биологическими маркерами, а также проведен анализ всех этапов течения заболевания и применявшихся терапевтических подходов. Автор лично применяла статистический метод для верификации полученных результатов и установления их степени достоверности. Все данные изложены в тексте диссертации.

Автор – двукратный лауреат конкурсов молодых ученых, где она представляла результаты своего диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 страницах текста (основной текст – на 119 страницах) и содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, список цитированной литературы из 283 источников, а также 7 рисунков и 21 таблицу.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

До открытия антипсихотических свойств хлорпромазина в 1950-х гг. непрерывное и неблагоприятное течение шизофрении противопоставляли ремиссии, констатация которой была основана на способности пациента к самостоятельной жизни с сохранением определенного уровня социального функционирования. Злокачественное непрерывное течение шизофрении констатировали при утрате способности проживания вне стен психиатрического стационара, неполной ремиссия считалась, когда расстройство приводило к снижению уровня жизни, при этом полная ремиссия могла считаться достигнутой даже при сохранении психотических симптомов, никак не лимитирующих привычный образ жизни [28].

После внедрения антипсихотиков стало понятно, что у ряда пациентов симптомы шизофрении сохраняются несмотря на интенсивную фармакотерапию. Так зародилась концепция резистентности к антипсихотическим препаратам. Акцент при определении резистентности сместился с социального критерия (необходимости постоянного лечения в стационаре) на критерий ответа на лекарственную терапию. Впоследствии при обсуждении критериев резистентности преимущественно использовали количественные характеристики терапевтического воздействия: дозы препаратов, количество курсов проводимой терапии, срок, за который не удавалось достичь результата.

Первые научно обоснованные критерии резистентной шизофрении были приведены в работе J. Kane с соавт. в 1988 г., посвященной эффективности клозапина при лечении больных, которые до этого получали галоперидол в дозе 60 мг/сут на протяжении 6 нед [1]:

1) соответствие состояния диагностическим критериям шизофрении DSM-III;

2) ≥ 3 курсов лечения антипсихотиками двух разных классов в дозах, эквивалентных ≥ 1000 мг/сут хлорпромазина, в течение предшествующих 5 лет;

3) нарушение социального функционирования в течение 5 лет;

4) средняя степень тяжести психопатологических проявлений по шкалам BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) [29] и CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) [30].

В дальнейшем критерии J. Kane претерпевали изменения. Ученые обнаружили, что 400 мг хлорпромазина блокируют 80–90% дофаминергических рецепторов, обеспечивая антипсихотический эффект препарата. В соответствии с этим преобразовали эквивалент используемых доз, но дискуссии о количестве курсов терапии и времени ответа продолжались. В течение последующих лет определение и критерии резистентной шизофрении разнились от руководства к руководству.

Некоторые авторы использовали количество повторных или многолетних госпитализаций для определения резистентной к антипсихотическому лечению шизофрении [31], однако этот критерий был признан ненадежным, так как явления госпитализма в значительной мере обусловлены низким уровнем комплаентности, слабым уровнем программ социальной поддержки, стигматизацией больных с шизофренией, которые становились жертвами агрессии со стороны окружающих [31].

С позиции фармакотерапевтического взгляда на критерии резистентности рекомендации по лекарственным средствам расходились, однако часто встречались указания на то, что как минимум один из используемых препаратов должен относиться к антипсихотикам II поколения. Продолжительность курса варьировала от 2 до 8 нед.

По результатам метаанализа эффективности антипсихотической терапии, резистентность наблюдается при отсутствии терапевтического ответа в первые недели лечения, т.е. временной отрезок в 2–4 нед признан

достаточным для определения эффективности препарата [15]. Многие современные рекомендации по резистентной шизофрении не снижают время ожидания эффекта терапии.

Рабочая группа разработала консенсусное руководство по минимальной и оптимальной диагностике резистентности для потенциально возможной стандартизации дальнейших исследований [15]:

1) как минимум средний уровень тяжести симптомов с функциональным ухудшением, оцениваемый по стандартизованным шкалам;

2) курс антипсихотической терапии, эквивалентный ≥ 600 мг/сут хлорпромазина, ≥ 6 нед;

3) ≥ 2 курсов лечения различными антипсихотиками (не обязательно разных классов);

4) приверженность лечению $\geq 80\%$, по данным как минимум 2 источников и одного анализа уровня антипсихотика в крови.

Международная классификация болезней МКБ-10, МКБ-11, Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го пересмотра (DSM-5) не включают диагностический код для резистентной шизофрении.

В современных российских клинических рекомендациях по шизофрении для резистентной шизофрении предложены следующие критерии [32]:

1) отсутствие эффекта двух адекватных курсов антипсихотической фармакотерапии;

2) длительность терапии от 4–6 нед; при этом в комментариях указаны сроки ожидания ответа на каждый препарат от 6–8 нед [32].

Сложности при формулировке терапевтически резистентной шизофрении сохраняются до настоящего времени. Поскольку шизофрения, по определению, – это хроническое заболевание, в большинстве случаев

приводящее к нарушению социального и/или профессионального функционирования, путаница происходит при разделении дефиниций хронического течения и резистентности, которые ошибочно употребляются как синонимы. Надо признать, что среди клиницистов долгое время превалировали фаталистические оценки прогноза шизофрении с неременной хронификацией процесса и ее переходом в труднокурабельные формы [33].

Часто в публикациях резистентную шизофрению противопоставляют ремиссии, предполагающей почти полное отсутствие симптомов. Такой подход вступает в методологические противоречия с определением резистентности через отсутствие терапевтического ответа при лечении антипсихотиками (т.е. с сохранением тяжести симптомов по сравнению с исходным уровнем). С учетом того, что, несмотря на антипсихотическую терапию большинство пациентов с шизофренией не достигают полного восстановления во всех сферах жизни при сохранении резидуальной симптоматики нескольких доменов, понятие терапевтически резистентной шизофрении остается не вполне определенным [34].

Помимо разделения «хронического течения» и «резистентности», необходимо определить значение понятия «ответ на терапию».

Ответ на терапию – это уменьшение тяжести симптомов, оцениваемых по шкалам.

Стоит упомянуть, что, согласно современным представлениям, ремиссия – это этап заболевания, на котором важные симптомы могут быть не полностью редуцированы, а персистировать на субсиндромальном уровне; ремиссия является промежуточным звеном между ответом на лечение и полным выздоровлением, в то время как полное выздоровление означает отсутствие симптомов за долгий период времени.

До настоящего момента для шизофрении термин «ремиссия» определяется низкими значениями 8 основных симптомов по Шкале

позитивных и негативных синдромов (PANSS) за период 6 мес, согласно критериям, предложенным в 2005 г. коллективом авторов под руководством N.C. Andreasen [35].

По данным научных и эпидемиологических исследований, **показатели распространенности резистентной шизофрении** варьируют в широких пределах, в силу несогласованности методологии исчислений при использовании нестандартизованных критериев определения этой патологии.

В соответствии с первыми научными критериями J. Kane, распространенность резистентной шизофрении составляет 12,9% всех случаев шизофрении [1]. Такой показатель находится на нижней границе диапазона 10–60%, представленного в литературе [36–39], чаще всего авторы приводят показатели порядка 30% [38, 40]. При использовании модифицированных критериев J. Kane распространенность резистентной шизофрении достигает 42,9% [31].

Известно, что шизофрения входит в число заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации [36], налагая большое экономическое бремя на общество в целом и системы здравоохранения.

Затраты на лечение заболевания складываются из прямых и косвенных. К прямым относятся затраты на обслуживание в амбулаторных условиях, стационарное лечение и медикаменты. На формы малокурабельного течения, требующие больших усилий и ресурсов, затраты увеличиваются в разы. Так, если ежегодное психиатрическое сопровождение одного пациента с шизофренией в США оценивается примерно в 15 500–22 300 долларов, то обеспечение специализированной помощи резистентному больному в 3–11 раз дороже, что делает лечение резистентной шизофрении одним из самых дорогостоящих в перечне всех болезней [41].

Косвенные затраты объединяют некоторые неочевидные факторы: утрату квалификации и трудоспособности, нагрузку на членов семьи и социальные службы, что создает значительную нагрузку на государственный бюджет. Подсчитано, что для Англии суммарные годовые затраты (прямые и косвенные) на лечение шизофрении оцениваются в 2,6 млрд евро [42].

Анализ предикторов риска развития шизофрении, резистентной к антипсихотическому лечению, свидетельствует о широком спектре факторов с высокой прогностической ценностью.

Социальные, экономические, политические факторы не влияют на риск развития резистентной шизофрении, а какие-либо корреляции с ними носят, скорее, случайный характер или объяснимы методологическими погрешностями. Например, в ходе популяционного исследования резистентной шизофрении проживание в сельской местности признано в качестве одного из основных предикторов развития лекарственной резистентности [43]. Отмечая противоречия с распространенным мнением о большем риске развития резистентности у жителей городов [44], авторы интерпретировали свои результаты как отражение особенностей лекарственного обеспечения и врачебных назначений.

Наряду с вышперечисленными факторами на риск развития резистентной шизофрении не оказывает влияние половая принадлежность больных. Это представляется парадоксальным, поскольку мужчины чаще страдают шизофренией, но мужской пол не связан с повышенным риском развития ее резистентных форм [43, 45, 46].

Ключевыми звеньями этиопатогенеза резистентной шизофрении признаны биологические и клинические составляющие.

Прежде всего надо отметить, что вероятность развития шизофрении у родственников первой степени выше, если их близкие родственники имели резистентную к лечению шизофрению [47]. Результаты исследований

полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) свидетельствуют о полигенном характере этой формы шизофрении с наследуемостью 1–4% [48]. Значение семейной генетической нагрузки определено по результатам исследования родственников первой и второй линии. Установлено, что в семьях больных с резистентной шизофренией, в отличие от семей респондеров, значительно выше показатели как распространенности расстройств шизофренического спектра [49], так и риска заболеваемости и потребности в длительной терапии [50].

При этом важнейшее значение играют аллели (генетические вариации) генов нейромедиаторных сетей, дисфункциональная активность которых является ключевым звеном патогенеза резистентной шизофрении [51, 52], однако результаты генетических исследований этих маркеров на современном этапе противоречивы. Так, не определено значение для оценки риска развития шизофрении, резистентной к антипсихотикам, полиморфизмов гена мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*).

По результатам одних работ, при сравнении респондеров и резистентных больных групповых различий не обнаружено [53], что идет вразрез с результатами других работ [54, 55]. Результаты генетических исследований, проведенных на немногочисленных выборках пациентов, не выдерживают тест множественных сравнений [56, 57] либо не подлежат интерпретации, так как указанная поправка не проведена, поскольку она не предусмотрена протоколом исследования [54, 55, 58, 59]. Кроме того, в таких исследованиях, как правило, не учитываются фенотипические особенности, кроме диагноза и констатации неэффективности терапии, без нюансировки психопатологических и фармакологических переменных, скрупулезно изученных клиницистами.

Так, например, среди надежных доболезненных предикторов высокого риска развития резистентной шизофрении отмечаются

перинатальная патология, слабая преморбидная адаптация и патохарактерологические девиации [60–62].

В клинико-динамическом аспекте прогностически важен ранний возраст дебюта и манифестации шизофрении [45] наряду с большей продолжительностью нелеченного первого психоза, частым рецидивированием психотической симптоматики и потребностью в высоких дозах антипсихотиков с самого начала лечения [60].

Важно отметить, что раннее начало заболевания, традиционно считающееся неблагоприятным прогностическим фактором [63], в недавних исследованиях рассматривается с другой стороны. Так, появились данные о том, что значимость более раннего начала заболевания для развития резистентности могла быть, по крайней мере частично, опосредована большей продолжительностью болезни и большим количеством рецидивов [46], приводящим к снижению эффективности антипсихотического лечения [64, 65]. Перечисленные факторы дополняются такими феноменами, как отсутствие критики к болезни и низкий уровень комплаентности [60–62], а также высокий суицидальный риск и коморбидные расстройства личности [43].

Комбинация симптомов Шкалы позитивных и негативных симптомов PANSS, ассоциированных с резистентностью: выраженный уровень концептуальной дезорганизации, затруднения в абстрактном мышлении и необычное содержание мыслей [66]. При этом на начальном этапе лечения суммарный балл этого психометрического инструмента может быть относительно невысоким [67].

По мнению некоторых экспертов, вышеупомянутые особенности терапевтического ответа не представляют прогностической ценности. Так, резонным представляется замечание о том, что антипсихотический эффект может быть максимальным не в первые 2 нед, а спустя несколько месяцев лечения [67].

Кроме того, в отчетах некоторых клинических испытаний методов преодоления резистентности указано, что их дизайн предусматривал включение больных с хроническим течением шизофрении, т.е. с уже сформированной резистентностью по неустановленным причинам [68].

В аспекте организационно-методологических проблем результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что резистентные пациенты попадают в поле зрения психиатров непосредственно в стационарном, а не в амбулаторном звене, проводят >30 дней в психиатрических клиниках и получают более высокие суточные дозы антипсихотиков по сравнению с больными, у которых терапия эффективна [43].

Быстрая и частая смена антипсихотических препаратов далеко не всегда целесообразна [69–71], а в рутинной практике врачи меняют схемы лечения по разным причинам, полагаясь, например, на клинический опыт о том, что начало действия препаратов не является точным для всех нейролептиков (распространено мнение, что рисперидон действует быстрее, чем оланзапин) [72]. Развитие нежелательных явлений в виде экстрапирамидной симптоматики в самом начале терапии – дополнительный фактор риска развития резистентности, как и злоупотребление ПАВ [60, 73].

Вышеперечисленные факторы указывают на то, что *патогенез шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии*, сложен и неясен.

Несмотря на то что биопсихосоциальная парадигма исследований шизофрении остается актуальной, сохраняется дихотомия изучения патогенеза шизофрении в двух аспектах: с точки зрения нейродегенерации (как следствие воздействия эндогенных или экзогенных факторов) и с точки зрения аномалий нейроонтогенеза (как предрасположенность к заболеванию).

Нейродегенеративная гипотеза предполагает по мере развития заболевания медленно, но неуклонно прогрессирующее разрушение нейрональных тканей [74, 75], связанное как с изменениями функций нейромедиаторных систем, так и с нейроиммунными нарушениями, возникающими либо вследствие оксидативного стресса на стадиях психозов, либо в качестве неблагоприятного влияния антипсихотических препаратов [76, 77]. Для подтверждения этой гипотезы необходимы продольные исследования маркеров, которые могут претерпевать измеримые изменения, сохраняющиеся продолжительное время.

Согласно нейроонтогенетической гипотезе шизофрении [78–80], аномалии, приводящие к психическим расстройствам, заложены генетически и/или формируются в пре- и перинатальном периоде, т.е. задолго до дебюта или манифеста психотических расстройств [81–83] в виде моторных, неврологических и поведенческих отклонений, проявляющихся в раннем возрасте у детей, которые впоследствии заболевают шизофренией [84, 85].

На преодоление возможных разногласий и нахождение общих путей нейроонтогенеза и нейродегенерации при шизофрении нацелены несколько международных консорциумов, исследования которых соответствуют высочайшему уровню доказательности: проспективный анализ когорт, включающих тысячи пациентов, обследованных в нескольких независимых научных центрах [86, 87]. И в обозримой перспективе дискуссии о первопричинности нейроонтогенетических или нейродегенеративных процессов сменятся обсуждением механизмов взаимодействия их специфических или, возможно, универсальных биомаркеров с определением всех возможных звеньев патогенеза и таргетных точек лечебного воздействия.

Механизм формирования шизофрении, резистентной к терапии антипсихотиками, остается неуточненным, несмотря на многочисленные попытки его моделирования [88–90].

В аспекте биомедицинской парадигмы в психиатрии, довлеющей с самого зарождения специальности, эндогенные психические расстройства принято считать болезнями мозга [91], применяя к ним методы натуралистических подходов. Согласно последним, болезнь возникает из-за одной простой причины максимальной значимости. Если этот эффект достаточно устойчив, у разных пациентов обнаруживается однородность проявлений, которые можно включить в типический набор клинической картины, или фенотип.

Этот принцип однородности (*principle of genera*) также упоминается как принцип Thomas Sydenham¹: принять заболевания по их протеканию и составить полную картину объективных симптомов каждой патологии. Качество группирования по клиническим проявлениям заболевания у разных пациентов отражают так называемые грани валидности. Если причины болезненного состояния гомогенны, они должны находиться под высоким давлением отбора и, следовательно, быть редкими. Соответственно, причина и ее последствия, т.е. фенотип, должны подчиняться парсиномическому принципу (*principle of parsimony*).

Парсиномический принцип является основным для всей науки: выбирать самое простое научное объяснение, которое соответствует фактам. Это позволяет добавлять дополнительные эвристические характеристики, которые выходят далеко за рамки простого сходства клинической картины, найти наиболее подходящее типичное определение. Все они являются простыми спецификациями парсиномического принципа.

¹ Thomas Sydenham (1624–1689) – знаменитый английский врач, «английский Гиппократ», один из основоположников современной клинической медицины.

Предваряя *анализ предполагаемых моделей механизма патогенеза шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии*, необходимо учесть аргументы о вынесении этой формы в дискретную нозологию по категориальному принципу [9, 92].

Так, на основании анализа данных катамнестических наблюдений пациентов, госпитализированных по поводу первого психотического эпизода, установлено, что у от 70 [93] до 84% [94] пациентов с резистентностью (составивших 34% от всей когорты [93]) неэффективность антипсихотиков обнаруживалась с самого начала лечения. Это может указывать на особые патогенетические пути, в том числе отражающие нейроонтогенетический генез шизофрении. Например, врожденный маркер – локальный индекс гирификации головного мозга, остающийся неизменным, начиная с периода закладки полушарий головного мозга у эмбриона и до конца жизни. По сравнению с респондентами у больных с резистентной шизофренией обнаружена гипогирия островковой коры, в левой лобной и правой височной областях [95], а также в инселе и нижней лобной извилине [96].

В пользу того, что резистентная шизофрения отличается по этиологии и патогенезу от других первичных психотических расстройств, свидетельствуют результаты фундаментальных и прикладных исследований.

Например, результаты нейровизуализационных исследований методами позитронно-эмиссионной томографии свидетельствуют о том, что у пациентов с резистентной шизофренией наблюдается нормальная и даже сниженная дофаминергическая активность [97, 98]. При этом терапевтического ответа на антипсихотики, определяемого степенью блокады D2-рецепторов, не наблюдается даже при повышении дозировок до предельно допустимых [99], зато резистентность можно преодолеть

путем назначения клозапина [1] – препарата с незначительным аффинитетом к D2-рецепторам [100].

В контексте патогенеза резистентности рассматривается и дисфункция других нейромедиаторов. Расширенная дофаминергическая теория говорит о первичной дисфункции ГАМК-ергических нейронов, которая приводит к нарушению дофаминергической передачи в отделах среднего мозга. Даже краткосрочная блокада дофаминовых рецепторов приводит к неспособности рецепторов ГАМК реагировать на модуляторы, которые исправили бы ошибку, приведшую к гипердофаминергическому состоянию (нарушение обратной связи ГАМК-нейронов) [101]. Нарушение регуляции глутамата и ГАМК, приводящее к дофаминергической гиперактивности, зафиксировано в передней части поясной извилины при значительном уменьшении общего объема серого вещества [92] с его значительным дефицитом в левой язычной извилине, правом островке и правом полушарии мозжечка [102] у резистентных к лечению больных, но не при шизофрении, отвечающей на антипсихотическое лечение первой линии [103, 104]. Более того, изменения объема гиппокампа в течение первых 6 лет болезни связаны с течением заболевания, тяжестью симптомов и функциональным исходом [105].

Результаты нейровизуализационных исследований головного мозга пациентов с резистентной шизофренией обобщаются в нескольких метаанализах [77, 106–108] и свидетельствуют о прогрессирующих патологических изменениях. Однако структурно-функциональные изменения нейрональных тканей могут не отражать нейродегенеративные процессы, обусловленные не течением заболевания и нарастанием тяжести симптоматики, а зависимые от внешнесредовых факторов, в том числе от фармакологических. Отдельные результаты нейровизуализационных работ указывают на то, что применение антипсихотических препаратов может

влиять на структуру и функционирование мозга [109, 110], – это находит подтверждение в исследованиях на животных моделях [111–113].

Возвращаясь к анализу изменений, специфичных для резистентной шизофрении, отметим, что структурно-функциональная дизрегуляция работы головного мозга отражается в виде психопатологических проявлений признаков когнитивных нарушений. У больных с резистентной шизофренией отмечается значимый дефицит вербальной и зрительной памяти с особенностями мыслительной деятельности и реализации речи [114] в силу снижения несоциальных когнитивных функций [115].

Как неоднократно было упомянуто выше, резистентность к антипсихотикам представляет собой устойчивую характеристику динамики заболевания, не только сопряженную с отсутствием эффекта психофармакотерапии, но и несущую определенную прогностическую ценность: отсутствие ответа на адекватное лечение – важный предиктор неблагоприятного исхода [116]. В свете продолжающихся дискуссий вокруг определения резистентной шизофрении не подлежит сомнению тот факт, что это расстройство гетерогенно, однако вопросы типологической дифференциации остаются открытыми.

В отечественной психиатрической практике с опорой на критерии ремиссии шизофрении [117] и подходы функциональной диагностики [118] резистентность к антипсихотикам классифицировали на первичную (истинную), вторичную и псевдорезистентность [36]. Первичную резистентность связывали с биологическими особенностями, обуславливающими низкую чувствительность к препаратам, вторичную – с адаптацией к лекарственным средствам, а псевдорезистентность – с неадекватным назначением препаратов (низкие дозы, малая продолжительность курса лечения) или сопутствующими соматическими особенностями, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного вещества [36].

Авторы, предлагающие отличать резистентность к терапии, зафиксированную в период первого эпизода шизофрении, от той, что формируется при повторных психозах [94, 119], исходят из идеи дофаминовой гиперчувствительности, согласно которой блокада дофаминовых рецепторов антипсихотиками приводит к апрегуляции рецепторов D2 (DRD2) (увеличению их количества). Клинически это отражается в виде учащения рецидивов с утяжелением психотических симптомов, требующих повышения дозировок препаратов [120, 121]. Однако эта теория не объясняет широкую распространенность случаев отсутствия ответа на антипсихотическую терапию с самого начала лечения.

При оценке динамики позитивной симптоматики предложены три типа шизофрении на основании ответа на лечение [14]: чувствительная к антипсихотикам, чувствительная к клозапину и клозапин-резистентная (ультрарезистентная) [9]. Такая типология не представляется завершенной, так как, по мнению некоторых авторов, клозапин-резистентная шизофрения может представлять собой особый спектр расстройств, знаний о которых пока недостаточно [122].

Начиная с апологетов школы Вернике–Кляйста–Леонгарда клиницисты рассматривали резистентность с позиции анализа психопатологической симптоматики [123], по результатам обследования пациентов, постоянно проживавших в психиатрических больницах [124]. Фенотипы так называемых системных шизофрений объединены на основании единообразия первично-прогредиентного течения на протяжении нескольких лет с неуклонно неблагоприятной динамикой клинической картины. По сути, это ядерные расстройства группы *dementia praecox* Emil Kraepelin, но в расширенной и дополненной интерпретации Kleist, на основании выдвинутой им гипотезы о простых и комбинированных нейропсихологических повреждениях при эндогенных психозах. Это позволяло взглянуть на проблему в новом ключе [125] и в

итоге нашло отражение в виде простого и эффективного подхода к определению резистентной шизофрении, выделению фенотипов, четко разграниченных по клиническим признакам [123].

Несколько современных моделей фенотипирования шизофрении базируется на результатах анализа клинической картины и нюансов психопатологических проявлений. Так, по мнению некоторых авторов, симптомы первого ранга при шизофрении могут быть результатом проблем с центральным мониторингом реакций [126–128] либо дезинтеграции языковых процессов как уникальных для человека функций [129, 130], а психоз может быть результатом аберрантного присвоения значимости информации [131] в результате дофаминергической дисрегуляции. Эти модели находят подтверждение согласно результатам нейровизуализационных исследований, они интегрированы в модели аномалий коннектома и синаптической пластичности [132].

В конце XX в. было предложено рассматривать основные расстройства, сопровождающиеся развитием психозов (шизофрению и аффективные заболевания), в виде континуальной модели без четких границ фенотипов [133], с тесным сосуществованием и взаимным влиянием симптомов разных дименсий.

Бредовой синдром развивается вследствие нарушения связности между префронтальной, лимбической/паралимбической и сенсорной областями – они ответственны за социально-эмоциональные когниции, определяющие адекватную оценку происходящего [134–139]. При этом продолжаются споры о пересечении с другими доменами: например бедность речи входит в домен негативной симптоматики [140].

Феноменологическое пересечение или схожесть симптоматики различных кластеров можно проиллюстрировать примером сложности разграничения негативных симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении, особенно в аспекте их определяющей роли на качество

повседневного функционирования, социальной и профессиональной реализации пациентов.

Так, например, снижение работоспособности в силу нарастания невнимательности можно расценивать и как негативную симптоматику, и как когнитивный дефицит либо считать сквозным проявлением шизофрении, обуславливающим асоциальность [141]. С другой стороны, к асоциальности приводит снижение беглости речи (т.е. дефицит способности оперативно извлекать информацию из памяти), лежащее в основе и паралогичности мышления, и снижения уровня социальной компетенции [142]. Снижение беглости речи может происходить из общей брадикинезии или субступора при кататони или тяжелой депрессии.

Подытоживая обзор литературы, можно отметить следующее: высока вероятность того, что нейробиологические пути развития резистентной шизофрении могут отличаться [143]. Дофаминовая гипотеза может быть не применима к резистентной шизофрении [144 145], где симптомы вызваны недофаминергическими нарушениями, возможно, с участием глутаматной системы [97, 146]. При этом тяжесть симптомов различных дименсий, феноменологически сходных между собой, может континуально ранжироваться, определяя широкий спектр клинических проявлений даже такого, на первый взгляд гомогенного, состояния, как резистентность к антипсихотической терапии.

Таким образом, представляются актуальными исследования значимости генетических маркеров риска развития резистентной к антипсихотикам шизофрении и разработка интегративной модели, предусматривающей континуум типологически дифференцированных фенотипических проявлений этого заболевания для разработки новых методов терапии и преодоления резистентности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее исследование – фрагмент крупномасштабного проекта «Молекулярные и нейрофизиологические маркеры эндогенных психозов человека», проводимого на базе ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ» с 2017 г. и получившего одобрение Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 12 от 14.07.2017 г.).

Дизайн исследования, направленный на решение поставленных задач, предусматривал формирование нескольких выборок (исследовательской, клинической, катamnестической) из числа пациентов, получавших лечение в острых стационарных отделениях ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ» с 2017 по 2020 г.

Сплошным невыборочным методом в соответствии с критериями включения обследованы 385 пациентов. Всем пациентам в доступной форме изложены сведения о характере, целях и задачах проводимого исследования, после чего получено их информированное добровольное согласие на участие, в том числе обследование на стадии катamnестического наблюдения.

Каждому пациенту, включенному в исследование, был присвоен анонимизирующий идентификационный номер из 6 знаков (цифр и латинских букв), набор которых составлен генератором случайных комбинаций. Сведения о каждом пациенте (включая анамнестические данные, результаты оценки состояния по шкалам и опросникам, а также сведения о психофармакотерапии) занесены в электронную форму индивидуальной регистрационной карты, из которой сформирована база анонимизированных данных о пациентах с резистентной шизофренией.

Таким образом, проведенное диссертационное исследование – натуралистическое, наблюдательное, проспективное, с неоднократным контролем динамики психического состояния (рис. 1).

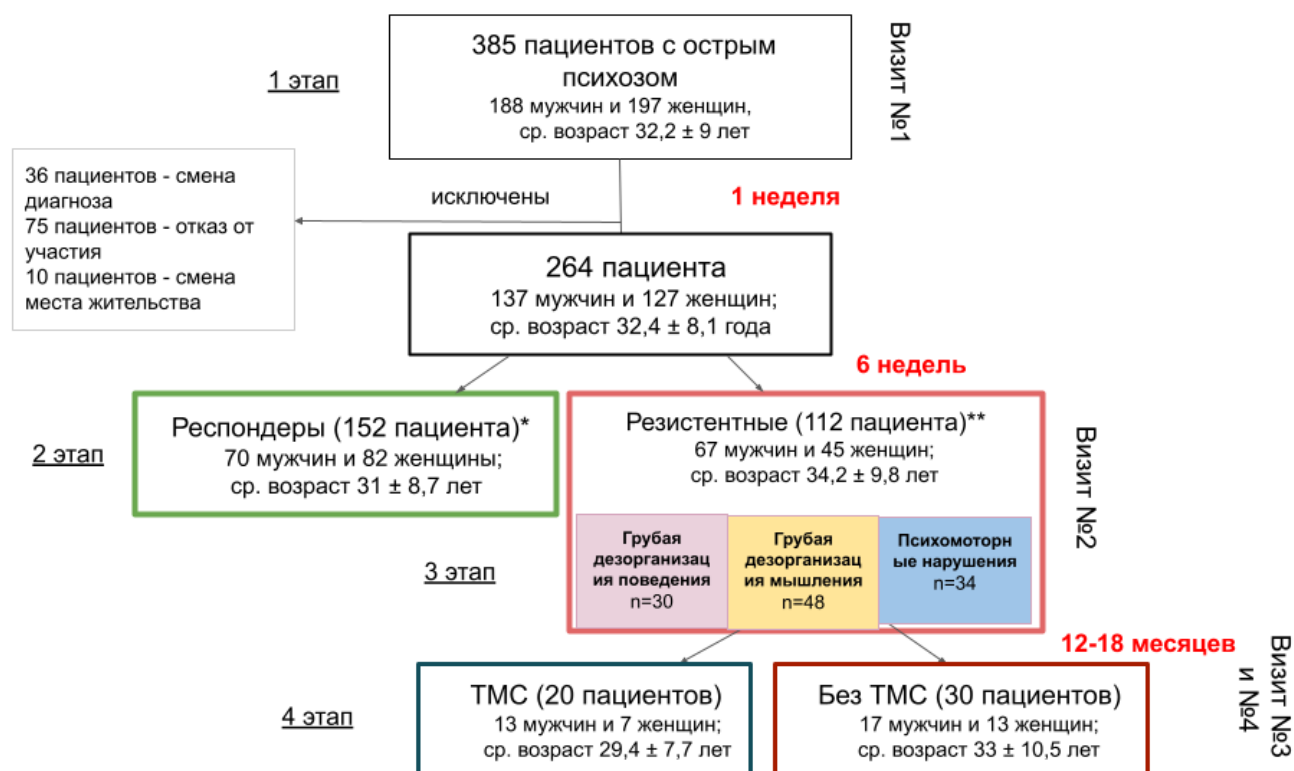


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Критерии отбора (включения) пациентов:

1. Расстройства шизофренического спектра.
2. Острый психоз, по поводу которого проводилось стационарное лечение.
3. Соматическое благополучие, подразумевающее отсутствие тяжелых и декомпенсированных соматических и неврологических заболеваний, которые могут повлиять на диагностику психического расстройства, а также выбор и проведение лекарственной терапии.
4. Возраст от 18 до 60 лет включительно.
5. Способность понять смысл информационного листка пациента и формы информированного согласия, готовность дать письменное согласие

на проведение клинического опроса и предоставление образцов крови для генетического исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие сопутствующих психических расстройств, таких как зависимость от наркотиков и иных ПАВ (в том числе алкогольная зависимость), органические психические расстройства любого генеза.

2. Тяжелое соматическое и хроническое неврологическое заболевание.

3. Острое и хроническое тяжелое соматическое заболевание, препятствующее прохождению настоящего обследования, ставшее причиной повторных госпитализаций, утраты работы, приведшее к инвалидности, повлекшее развитие тяжелых осложнений, таких как инсульт или инфаркт, вызвавшее развитие острой или хронической недостаточности внутренних органов или систем организма, которое может повлиять на диагностику и течение психического расстройства, а также выбор и проведение лекарственной терапии.

4. Беременность или период лактации.

5. Отказ сотрудничать в ходе выполнения процедур исследования.

Для решения задач настоящей работы, а именно выделения группы пациентов с шизофренией, резистентной к психофармакотерапии, уточнения динамики формирования этой патологии и оценки возможности лечения методами нейромодуляции, разработан дизайн проспективного наблюдения. Исследование предполагало 4 визита, содержание каждого визита представлено в *табл. 1*:

визит 1 – при поступлении или в течение недели после поступления в круглосуточный стационар;

визит 2 – спустя 6 нед после включения в исследование;

визит 3 – спустя 12–18 мес после включения в исследование;

визит 4 – через месяц после визита 3.

Таблица 1. Схема исследования

Содержание визита	Номер визита			
	1	2	3	4
Критерии включения/невключения	*			
Информированное согласие	*		*	
Демографические данные	*			
Учет лекарственной терапии	*	*	*	*
Контроль нежелательных явлений		*	*	*
Забор крови для генетического анализа	*			
BFCRS	*		*	*
PANSS	*	*	*	*
МКБ 11	*			

Источники информации для сбора и обработки материала исследования:

1. Интервьюирование, клиническая и психометрическая оценка состояния пациентов.
2. Медицинская документация в виде историй болезни стационарного больного, первичных и комиссионных осмотров, медицинских сведений из амбулаторных карт и архивных историй болезни.
3. Лабораторные исследования биологических образцов.

2.2. Описание методов

2.2.1. Клинические методы

Оценка психической патологии, патохарактерологических, а также непатологических личностных и поведенческих характеристик пациентов клинической выборки проводилась клиническим (психопатологическое обследование с обязательным привлечением объективных данных, полученных от родственников и из медицинской документации), и психометрическим методом.

Источники клинических и демографических данных:

1. Медицинские карты стационарного и амбулаторного больного.

2. Клиническое интервью, включающее:

- структурированное диагностическое интервью (MINI);
- неструктурированное клиническое интервью для выяснения наличия психопатологических проявлений шизофрении, перечисленных в регистрационной карте, в анамнезе или в данный момент.

Клиническая оценка психического статуса проводилась в соответствии со стандартными критериями психопатологических синдромов по МКБ-10 и МКБ-11.

2.2.2. Психометрические методы

Формализованная оценка состояния проведена с помощью психометрических методик:

- Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [147];
- Шкала дифференцированной оценки симптомов, предложенная в МКБ-11 [148];
- Шкала оценки кататонии Буша–Франсиса (Bush–Francis catatonia rating scale) [149].

2.2.3. Забор биоматериала

Забор крови проводился однократно из кубитальной вены утром натощак с 8.00 до 8.30 утра, в пробирки с ЭДТА для последующей транспортировки в лабораторию в течение 2 ч при соблюдении требований сохранности материала. Забор крови выполнялся процедурной медицинской сестрой в специальном помещении – в процедурном кабинете.

2.2.4. Генотипирование

Данная часть исследования проводилась квалифицированными

специалистами ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. Образцы геномной ДНК получены из лимфоцитов периферической крови с помощью автоматической системы экстракции ДНК (QIAGEN QIAcube) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию ДНК и качество образца оценивали спектрофотометрически (NanoVue, GE Healthcare). Полученные образцы ДНК нормализовали в TE-буфере до конечной концентрации 4 нг/мкл в формате 384-луночного планшета. Все SNP были типизированы с использованием предварительно разработанных тестов генотипирования TaqMan SNP (Applied Biosystems, Thermo Fisher, США). Анализы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и аллельной дискриминации выполняли с использованием QuantStudio 5 в режиме реального времени Система ПЦР (Applied Biosystems, Thermo Fisher, США).

2.2.5. Транскраниальная магнитная стимуляция

Фрагмент исследования с оценкой возможности применения метода транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) подробно изложен в главе 5 в соответствии с требованиями описания и воспроизведения вмешательства (TiDiR) [150]. Оценка безопасности и эффективности проводилась в ходе натуралистического наблюдательного наблюдения двух групп сравнения: пациентов, которые в качестве меры аугментации стандартной антипсихотической терапии прошли курс неинвазивной интервенции ТМС ($n=20$), и пациентов, продолживших принимать стандартную антипсихотическую терапию без какого-либо дополнительного воздействия ($n=30$).

В настоящем исследовании лечение методом ТМС полностью соответствует этическим нормам и правилам безопасности применения ТМС при психических расстройствах, действующим с 1998 г. [151], с последующей редакцией в 2008, 2014, 2018 и 2021 гг. [152]. Указанные

этические нормы и правила безопасности являются базовыми принципами для разработки дизайнов клинических испытаний, экспериментов фундаментальных исследований и практических руководств применения метода [153].

2.2.6. Статистические методы

Статистическая обработка проведена в программе Jamovi. Из параметров описательной статистики использовали медианы и квартили. Показатели психометрических шкал и клинико-динамические характеристики проанализированы методом *t*-теста с указанием числа степени свободы (*df*), параметра теста *t* (*t*) и 95% доверительного интервала (95% CI). Для сравнения результатов лабораторно-молекулярных показателей в группах, разделенных в зависимости от пола, использовали критерий Манна–Уитни (*U*-критерий) с расчетом всех показателей теста. Для статистического анализа групп по континуальным показателям применяли критерий Краскела–Уоллиса, для проверки парных гипотез использовали тест Дуасса–Стила–Кричлоу–Флигнера (DSCF парное сравнение). Сопряженность между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Во всех тестах статистически значимыми считали данные при двустороннем значении $p < 0,05$.

2.3. Характеристика исследовательской выборки

В течение 6 первых недель по разным причинам выбыли 118 человек: смена диагноза или места жительства, отказ от участия в исследовании.

Таким образом, была сформирована исследовательская выборка, которую составили мужчины и женщины европеоидной (белой) расы, русские по национальности, с диагнозами «шизофрения» (F20), «любое острое и преходящее психотическое расстройство» (F23),

«шизоаффективное расстройство» (F25) и «шизотипическое расстройство» (F21).

Исследовательская выборка включает 264 пациента (137 мужчин и 127 женщин; средний возраст – возраст $32,4 \pm 8,1$ года).

Для оценки эффективности антипсихотической терапии у всех пациентов, включенных в исследование, принят порог снижения общего балла PANSS на 25% в течение первых 6 нед с момента начала лечения [154]. Для определения пациентов как резистентных использованы общепринятые и наиболее часто применяемые в мировой клинической практике критерии, предложенные рабочей группой по резистентности (TRRIP, Treatment-Resistant Schizophrenia Working Group) в 2017 г. [15]:

- средний уровень тяжести симптомов, оцениваемый по стандартизованным шкалам;
- минимум 6 нед приема антипсихотика в дозировках от 600 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте;
- минимум 2 различных антипсихотика в схеме терапии (не обязательно разных классов).

В ходе решения поставленных задач исследовательская выборка была разделена на 2 группы.

Группа I (респондеры): 152 пациента (70 мужчин и 82 женщины; средний возраст – $31 \pm 8,7$ года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках была эффективна в течение 6 нед.

Группа II (резистентные – клиническая выборка): 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст – $34,2 \pm 9,8$ года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках (≥ 600 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте) была неэффективна в течение 6 нед.

2.3.1. Социодемографические характеристики пациентов исследовательской выборки

Сравнительный анализ социодемографических характеристик респондеров и пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии (*табл. 2*), демонстрирует их сопоставимость по большинству социодемографических параметров. Исключение – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по полу и трудовому статусу. Примечательно, что среди пациентов с резистентностью в настоящем исследовании преобладают мужчины (60%), тогда как в группе респондеров преобладают женщины (54%), что соответствует данным о гендерном распределении этого контингента [60, 73].

Таблица 2. Социодемографические характеристики исследовательской выборки ($n=264$)

Показатели	I группа (респондеры) $n=152$, абс (%)	II группа (резистентные) $n=112$, абс (%)	χ^2 (p)
<i>Распределение по полу</i>			
Мужчины	70 (46)	67 (60)	4,44(0,035)
Женщины	82 (54)	45 (40)	
<i>Семейное положение</i>			
В браке	24 (15,8)	14 (12,5)	1,19(0,55)
Разведены	16 (10,5)	9 (8)	
Никогда не состоял(а) в браке	112 (73,7)	89 (79,5)	
<i>Уровень образования</i>			
Неполное среднее	8 (5,3)	6 (5,4)	2,41(0,79)
Среднее	25 (16,4)	25 (22,3)	
Среднее специальное	44 (28,9)	28 (25)	
Неоконченное высшее	27 (17,8)	19 (17)	
Высшее	47 (30,9)	32 (28,6)	
Два и более высших	1 (0,7)	2 (1,7)	

Окончание табл. 2

<i>Трудовой статус</i>			
Учится	18 (11,8)	6 (5,4)	9,41(0,009)
Работает	35 (23)	14 (12,5)	
Безработный	99 (65,2)	92 (82,1)	

При анализе уровня адаптации выраженное снижение социально-трудоового функционирования наблюдалось в группе резистентных больных в виде утраты трудоспособности у 68 (60,7%) пациентов, в то время как среди респондеров инвалидами по психическому заболеванию были лишь 52 человека (32,4%). В частности, I группы инвалидности была у 8 (7,1%) пациентов, II – у 54 (48,2%) и у 42 (27,6%), III – у 6 (5,4%) и у 10 (6,6%) соответственно.

В группе респондеров большинство пациентов не являлись инвалидами (65,5%), они продолжали трудиться [35 (23%)] или учиться [18 (11,8%)], что значимо выше, чем в группе пациентов с резистентностью – 14 (12,5%) и 6 (6,4%) соответственно.

2.3.2. Клинико-динамические характеристики пациентов исследовательской выборки

По клинико-динамическим показателям пациенты двух групп значимо отличаются по всем параметрам (*табл. 3*). Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с резистентностью шизофрения дебютирует и манифестирует в более раннем возрасте. Начало продромальной стадии в среднем отмечалось в 19,2 года, а первый психотический эпизод развивался примерно к 23,4 годам, тогда как в группе респондеров эти этапы в среднем приходились на возраст 23,2 и 27,2 года соответственно, что также является репликацией результатов, полученных в эпидемиологических исследованиях [60, 73].

Таблица 3. Сравнительная характеристика изученной выборки по клинико-динамическим показателям (ср. значение \pm ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Показатели	I группа (респондеры) <i>n</i> =152	II группа (резистентные) <i>n</i> =112	<i>p</i>
Средний возраст на момент обследования, годы	31 \pm 8,7 31 [18; 60]	34,3 \pm 9,8 33 [18; 54]	0,005
Средний возраст продрома, годы	23,2 \pm 5 22 [16; 50]	19,2 \pm 5,1 19 [6; 38]	<0,01
Средний возраст манифестации психоза, годы	27,2 \pm 6 27 [18; 51]	23,4 \pm 5,8 23 [12; 39]	<0,01
Средний возраст первой госпитализации, годы	27,5 \pm 6 27 [18; 51]	24,7 \pm 6,9 23 [12; 44]	<0,01
Длительность болезни от продрома, годы	7,8 \pm 7 6 [0; 36]	15 \pm 9,4 13 [2; 39]	<0,01
Длительность болезни от манифеста, годы	3,8 \pm 5,6 1,5 [0; 34]	10,8 \pm 9,3 9 [0; 36]	<0,01

Важно обратить внимание на дополнительные прогностические факторы: наследственная отягощенность встречалась у резистентных пациентов более чем в 70% случаев в сравнении с 31,9% у респондеров, что указывает на важную роль наследственности в развитии резистентности к антипсихотическим препаратам [47]. Перинатальная патология – важный предиктор развития резистентности [60–62], выявлена у трети пациентов из группы резистентных. В дебюте заболевания у этих больных наблюдалась негативная симптоматика, в то время как у пациентов, отвечающих на терапию, начало заболевания характеризовалось манифестными психотическими эпизодами с короткими продромальными стадиями.

Вышеперечисленные данные подтверждают мнение [63] о возможности прогнозирования риска развития резистентности на ранних этапах наблюдения.

Предваряя анализ нозологической принадлежности и особенностей диагностирования шизофрении пациентов изученных групп, подчеркнем, что диагноз, установленный врачами острых отделений, был сформулирован до включения больных в исследование и не являлся определяющим фактором сбора материала. Другими словами, диагноз, выставляемый в момент поступления в острое отделение, оказался малоинформативным. Внимания заслуживает квалификация психического расстройства, констатация которого происходит к окончанию срока стационарного лечения по результатам всестороннего обследования с консилиумами специалистов (рис. 2, 3).



Рисунок 2. Распределение диагнозов при выписке в группе I (респондеры).

Среди диагнозов группы респондеров ожидаемо распространено эпизодическое течение параноидной шизофрении с нарастающим или

стабильным дефектом (84 человека), реже отмечено острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (54 человека), что косвенно указывает на более легкое течение заболевания с формированием ремиссий в анамнезе либо же с первым эпизодом психоза у данной группы пациентов.



Рисунок 3. Распределение диагнозов при выписке в группе II (резистентные).

Непрерывное течение параноидной шизофрении зафиксировано более чем у 75% от всех резистентных больных, что косвенно указывает на неэффективность терапии.

Установление диагноза F21 требует пояснений. По критериям Международной классификации болезней, этот диагноз подразумевает неманифестные формы расстройств шизофренического спектра: пограничную патологию, сопоставимую с личностными девиациями в виде шизотипического расстройства личности. Наблюдаемые при этой

патологии психопатологические феномены могут достигать психотического уровня – стойкой и упорной агорофобии, контрастных obsessions и фобий, brutальных аутодеструктивных тенденций, диссоциативных явлений и т.д. Соответственно, указанные синдромы требуют неотложной стационарной помощи, что и наблюдалось в изученной выборке.

2.3.3. Характер терапии текущего обострения у пациентов исследовательской выборки

Все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, получали рекомендуемые и максимально допустимые терапевтические дозы антипсихотиков в соответствии с современными мировыми стандартами оказания психиатрической помощи. Характер проводимой антипсихотической терапии представлен в *таблицах 4 и 5*.

Таблица 4. Характер проводимой терапии у пациентов исследованных групп

Терапия	I группа (респондеры) <i>n</i> =152, абс (%)	II группа (резистентные) <i>n</i> =112, абс (%)	<i>p</i>
Монотерапия антипсихотиком I генерации	54 (35,5)	8 (7,1)	<0,01
Монотерапия антипсихотиком II генерации	71 (46,7)	5 (4,5)	<0,01
Сочетанная терапия антипсихотиком I и II генерации	5 (3,3)	46 (41,1)	<0,01
Сочетанная терапия антипсихотиками I генерации	19 (12,5)	31 (27,7)	<0,01
Сочетанная терапия антипсихотиками II генерации	2 (1,3)	13 (11,6)	<0,01
ЭСТ	1 (0,7)	9 (8)	0,002

Из типичных антипсихотических препаратов в качестве монотерапии наиболее часто (28,3%) назначали галоперидол в средней дозе $12,65 \pm 3,6$ мг/сут пациентам из группы респондеров и $23,3 \pm 5$ мг/сут пациентам с резистентностью (4,5%); из атипичных – рисперидон – $5,3 \pm 1,1$ мг/сут (3,3%) и 8 ± 0 мг/сут (1,8%) соответственно.

Назначение второго антипсихотика любой генерации в группе, где терапия эффективна, требовалась лишь в 26 (17,1%) случаях, чаще всего в виде сочетания галоперидол + хлорпромазин. Надо подчеркнуть, что решение о применении такой тактики лечения пациентов, отвечающих на антипсихотики, несопоставимо редкое явление по сравнению с частотой применения аугментации в попытках преодоления резистентности у подавляющего большинства пациентов соответствующей группы – 90 человек (80,4%), в этих случаях речь шла о сочетании галоперидол + клозапин.

Таблица 5. Терапия пациентов I и II групп со среднесуточными дозировками (в том числе в ХЭ)

Терапия	I группа (респондеры), <i>n</i> =152		II группа (резистентные), <i>n</i> =112		<i>p</i>
	абс (%)	ср. зн. мг/сут (ХЭ)	абс (%)	ср. зн. мг/сут (ХЭ)	
<i>Монотерапия</i>					
Галоперидол	43 (28,3)	$12,65 \pm 3,6$ (381,4 \pm 110)	5 (4,5)	$23,3 \pm 5$ (700 \pm 150)	<0,05
Рисперидон	41 (27)	$5,3 \pm 1,1$ (184,4 \pm 38)	2 (1,8)	8 ± 0 (280 \pm 0)	<0,05
Зипрасидон	6 (4)	$86,6 \pm 15,5$ (260 \pm 46,6)	0 (0)	0	–
Зуклопентиксол	5 (3,3)	$49 \pm 22,2$ (196 \pm 22,4)	1 (0,9)	20 ± 0 (240 \pm 0)	<0,05
Оланзапин	14(9,2)	$14 \pm 3,6$ (226 \pm 54,6)	1 (0,9)	20 ± 0 (300 \pm 0)	<0,05
Палиперидон	5(3,3)	6 ± 0 (396 \pm 0)	1 (0,9)	6 ± 0 (396 \pm 0)	>0,05

Трифлуоперазин	5(3,3)	15±4 (90±24)	1 (0,9)	20±0 (120±0)	>0,05
Другие (ХЭ)	6(4)	200±80	1 (0,9)	750±0	>0,05
<i>Аугментация</i>					
Галоперидол + хлорпромазин	15 (9,9)	13,2±73,1 (390±73,1)	28 (25)	21,1±163,4 (631,1±163,4)	<0,05
Галоперидол + клозапин	2 (1,3)	17,5±50 (525±50)	39 (34,8)	19,9±182,1 (613±182,1)	<0,05
Рisperидон + хлорпромазин	2 (1,3)	5±50 (175±50)	6 (5,4)	7,7±240 (268,3±240)	<0,05
Рisperидон + клозапин	0 (0)	0 (0)	9 (8)	7,6±244,4 (264,4±244,4)	–
Оланзапин + клозапин	0 (0)	0 (0)	3 (2,7)	20±316,7 (300±316,7)	–
Другие (ХЭ)	7 (4,6)	197,3±78,6	5 (4,5)	365,9±244	<0,05

Примечание. ХЭ – хлорпромазиновый эквивалент.

Таким образом, можно сказать, что подход к терапии у группы респондеров и у пациентов с резистентностью к антипсихотикам значительно отличался. При резистентности среднесуточные дозы антипсихотиков (и при монотерапии, и в рамках сочетанной терапии) были существенно выше и приближались к максимально допустимым.

Обнаружены статистически значимые различия аугментации антипсихотической терапии: в группе респондеров крайне редко применялся клозапин, причем в минимальных дозировках (12,5–25 мг/сут), в то время как пациенты с резистентностью получали клозапин 200–600 мг/сут более чем в 50% случаев аугментации. Учитывая средние суточные дозы в сочетанных схемах терапии, можно говорить о том, что в группе респондеров малые дозы второго антипсихотика нацелены на купирование диссомнии, а при отсутствии ответа оба препарата назначались в антипсихотических дозировках для преодоления резистентности.

2.3.4. Психометрические показатели пациентов исследовательской выборки

В соответствии с задачами исследования была проведена оценка психического состояния пациентов при поступлении в стационар и спустя 6 нед психофармакотерапии.

За критерий эффективности был взят порог 25%-ного снижения общего балла PANSS спустя 6 нед лечения. Разными авторами обсуждается порог эффективности от 20% [1] до 50% [155] снижения.

По данным исследования Leucht с соавт., минимальное улучшение состояния спустя 6 нед лечения отмечалось при снижении общего балла PANSS на 28% [156]. Таким образом, для резистентных к лечению пациентов пороговое значение снижения степени выраженности симптомов по шкале PANSS менее чем на 25% представляется оптимальным, поскольку даже небольшие улучшения могут быть значимы в этом случае.

В *таблице 6* представлены результаты психометрической оценки с помощью шкалы PANSS I и II групп пациентов при поступлении. Значимые различия между группами по общему баллу, а также отдельно по всем ее подшкалам: негативной, позитивной и общей психопатологии – говорят о неблагоприятном течении заболевания у группы резистентных пациентов по сравнению с пациентами, у которых терапия эффективна. В частности, надо отметить более выраженную тяжесть позитивной и негативной симптоматики у резистентных больных.

Таблица 6. Сравнение пациентов I и II групп по шкале PANSS при поступлении (ср. значение \pm ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	I группа (респондеры)	II группа (резистентные)	<i>p</i> [95% CI]
PANSS общий	115 \pm 11,2 116 [109; 121]	132 \pm 13,4 132 [123; 143]	<0,001 [-20,00; -14,000]
PANSS P	30,2 \pm 5,8 32 [27,5; 34]	32,6 \pm 4,9 33 [31; 37]	0,002 [-3,00; -1,000]

Окончание табл. 6

PANSS N	23,3±6,6 22 [18; 29]	33,1±5,6 32 [29; 36]	<0,001 [-12,00; -9,000]
PANSS G	61,7±6,3 62 [58; 66]	66,7±7,4 68 [61; 72]	<0,001 [-7,00; -4,000]

Степень тяжесть отдельных симптомов, таких как концептуальная дезорганизации, затруднения в абстрактном мышлении и необычное содержание мыслей – у пациентов с резистентностью значимо ($p<0,001$) выше по сравнению с показателями респондеров (рис. 4), что реплицирует результаты некоторых исследований, ассоциированных с резистентностью симптомов [66].

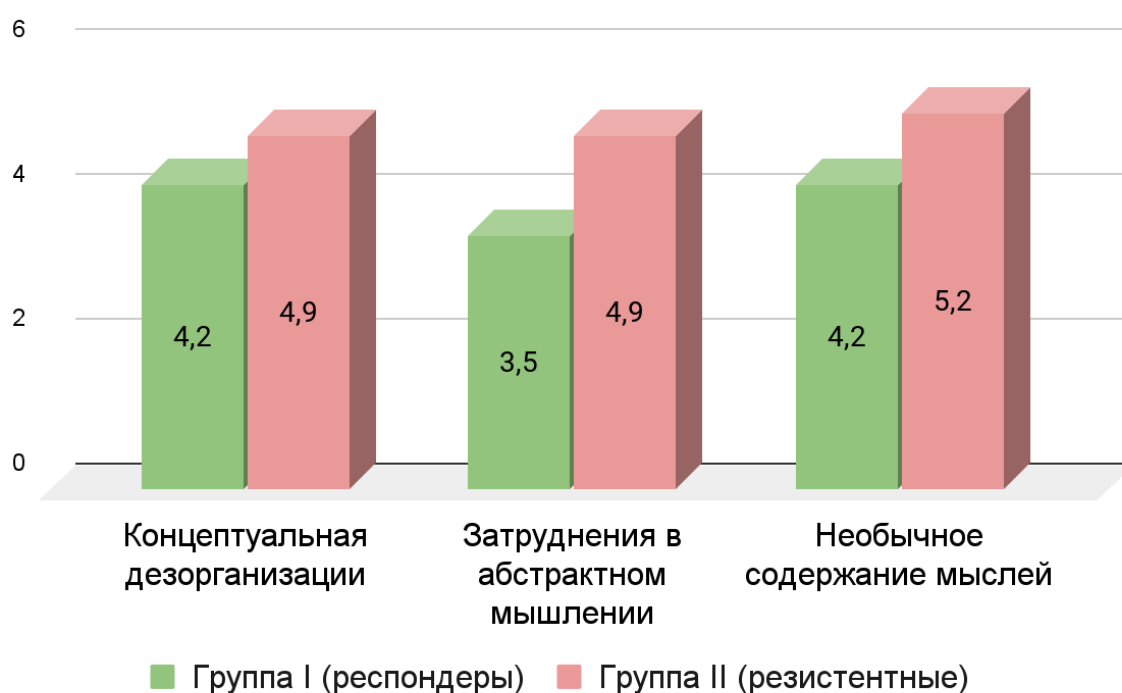


Рисунок 4. Сравнение отдельных симптомов шкалы PANSS у пациентов групп I и II при поступлении.

Динамика состояния за 6 нед наблюдения, проанализированная с помощью шкалы PANSS, представлена в *таблице 7*. Из представленных в *табл. 7* данных следует, что в группе респондеров, где терапия эффективна, спустя 6 нед общий балл PANSS снизился более чем на 40%, в

то время как у пациентов с резистентной шизофренией – менее чем на 20%.

Таблица 7. Сравнение пациентов I и II групп по шкале PANSS через 6 нед (ср. значение \pm ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	I группа (респондеры)	II группа (резистентные)	<i>p</i> [95% CI]
PANSS общий	71 \pm 14,2 68 [60; 82,5]	105 \pm 14,7 104 [95; 112]	<0,001 [-39,00; -31,00]
PANSS P	14,9 \pm 3,7 14 [12,8; 16]	26,5 \pm 3,2 27 [25; 29]	0,002 [-13,00; -11,00]
PANSS N	20,9 \pm 6,4 19,5 [15; 26]	33,1 \pm 6,2 22,5 [26; 35]	<0,001 [-12,00; -9,000]
PANSS G	35,2 \pm 6,4 34 [30,8; 40]	47,5 \pm 8 46 [42,8; 52]	<0,001 [-14,00; -11,00]

Значительно более высокие баллы подшкалы позитивных симптомов у резистентных пациентов через 6 нед лечения могут указывать на незначительную редукцию этих феноменов, а стабильно высокий балл негативных симптомов связан с большей длительностью заболевания.

Таким образом, социодемографические и клинико-динамические показатели подтверждают репрезентативность выделенной группы пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, для которых требовалась интенсификация лечебных мероприятий с повышением дозировок и аугментацией препаратов. Эти наблюдения стали предметом исследования в качестве клинической выборки.

2.4. Характеристика клинической выборки

Клиническую выборку составили 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст – $34,2 \pm 9,8$ года) из группы резистентных больных (подробнее о критериях и методологии отбора см. в *разделе 2.1*).

Для решения третьей задачи исследования психопатологические особенности шизофрении у пациентов клинической выборки дифференцировали по трем фенотипам, в зависимости от преобладания в клинической картине определенного домена психопатологической симптоматики:

фенотип I (с дезорганизацией поведения) – 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин; средний возраст – $35,8 \pm 7,8$ года);

фенотип II (с дезорганизацией мышления) – 48 пациентов (27 мужчин и 21 женщина; средний возраст – $35,6 \pm 7,4$ года);

фенотип III (с психомоторными нарушениями) – 34 пациента (23 мужчины и 11 женщин; средний возраст – $30,1 \pm 8$ года).

Проводя работу по типологической дифференциации, мы опирались на феноменологический и симптоматический подходы (более подробно о подходе см. в *главе 4*).

2.4.1. Социодемографические характеристики пациентов клинической выборки

При рассмотрении социодемографических характеристик пациентов с различными фенотипами значимых различий не обнаружено (*табл. 8*), за исключением семейного положения. Так, среди пациентов с преобладанием дезорганизации мышления значительно больше количество разведенных (22,9%), в то время как среди больных с психомоторными нарушениями в разводе находятся лишь 5,9%. Это может указывать, с одной стороны, на снижение уровня семейной адаптации, однако стоит обратить внимание на то, что

именно у больных с дезорганизацией мышления зафиксировано наибольшее количество браков, хоть и закончившихся разводом.

Таблица 8. Сравнительная характеристика выборки пациентов с резистентной шизофренией по социо-демографическим показателям

Показатели	I фенотип дезорг. поведения n=30, абс (%)	II фенотип дезорг. мышления n=48, абс (%)	χ^2 (p)	III фенотип психомот. наруш. n=34, абс (%)	χ^2 (p1)	χ^2 (p2)
<i>Гендерное распределение</i>						
Мужчины	16 (53,3)	27 (56,3)	0,06 (0,81)	23 (67,7)	1,37 (0,24)	1,09 (0,29)
Женщины	14 (46,7)	21 (43,7)		11 (32,3)		
<i>Семейное положение</i>						
В браке	1 (3,4)	2 (4,2)	6,02 (0,05)	1 (2,9)	1,06 (0,59)	6,47 (0,04)
Разведены	4 (13,3)	11 (22,9)		2 (5,9)		
Одиноки	25 (83,3)	35 (72,9)		31 (91,2)		
<i>Уровень образования</i>						
Неполное среднее	2 (6,7)	1 (2,1)	2,72 (0,74)	3 (8,8)	3,12 (0,68)	3,67 (0,59)
Среднее	6 (20)	10 (20,8)		10 (29,4)		
Среднее специальное	10 (33,3)	12 (25)		6 (17,6)		
Неоконченное высшее	5 (16,6)	8 (16,7)		6 (17,6)		
Высшее	7 (23,4)	16 (33,3)		8 (23,7)		
Два и более высших	0 (0)	1 (2,1)		1 (2,9)		
<i>Трудовой статус</i>						
Учащийся	2 (6,7)	3 (6,2)	2,12 (0,35)	2 (5,9)	0,77 (0,68)	0,41 (0,82)
Рабочий	1 (3,4)	8 (16,7)		4 (11,8)		
Безработный	26 (89,9)	35 (77,1)		27 (82,3)		

По результатам анализа уровня адаптации, показатели которого практически идентичны для пациентов всех трех фенотипов (долевое распределение уровня полученного образования, одиноких или проживающих в браке, продолжающих учебную или профессиональную

деятельность и утративших трудоспособность) можно судить о неблагоприятной динамике шизофрении, резистентной к антипсихотикам, вне зависимости от фенотипа, т.е. с опорой на социальные показатели классифицировать эту форму психического расстройства нецелесообразно.

На протяжении последующего лонгитюдного этапа диссертационного исследования удалось проследить динамику состояния лишь у 50 человек клинической выборки, которые и составили выборку катамнеза для оценки возможности применения метода ТМС при лечении шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии (см. главу 5).

2.5. Характеристики катамнестической выборки

В катамнестическую выборку включены пациенты из числа резистентных (подробная характеристика группы представлена в *разделе 2.1*). Спустя 18 мес удалось проследить катамнез 50 пациентов (30 мужчин и 20 женщин, средний возраст – $31,5 \pm 9,5$ года). Всем пациентам катамнестической выборки было предложено лечение методом ТМС, однако 30 человек не прошли курс ТМС из-за противопоказаний (5 человек), либо удаленного проживания от больницы и неудобства проведения ежедневных сеансов (11 человек), либо отказались без объяснения причин или по бредовым мотивам (14 человек). При этом все 30 пациентов согласились на очередное обследование (визит 4, согласно дизайну диссертационного исследования) и составили группу сравнения при оценке эффективности ТМС. 20 пациентов, полностью завершивших курсовое лечение указанным методом, составили терапевтическую группу.

Терапевтическая группа ТМС – 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин; средний возраст – $29,4 \pm 7,7$ года) прошли курс ТМС в качестве аугментации стандартной антипсихотической терапией.

Группа сравнения без ТМС – 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин; средний возраст – $33 \pm 10,5$ года) получали только стандартную антипсихотическую терапию.

Таблица 12. Социодемографические и клинико-динамические показатели терапевтической выборки

Показатели	Группа ТМС <i>n=20</i>	Группа без ТМС <i>n=30</i>	χ^2 (<i>p</i>)
<i>Абс (%)</i>			
Мужчины	13 (65)	17 (56,7)	0,67 (0,431)
Женщины	7 (35)	13 (43,3)	
<i>Среднее значение \pm стандартное откл Me [Q1; Q3]</i>			
Средний возраст на момент обследования, годы	$29,4 \pm 7,7$ 29 [18; 50]	$33 \pm 10,5$ 31 [19; 52]	29,1 (0,215)
Средний возраст манифестации психоза, годы	$22,5 \pm 5$ 23 [13; 36]	$24,4 \pm 6,8$ 23 [12; 39]	19,0 (0,328)
Длительность болезни от манифеста, годы	$6,9 \pm 5,9$ 5 [0; 20]	$8,6 \pm 7,2$ 7 [0; 24]	18,8 (0,401)
<i>Абс (%)</i>			
Инвалидность	13 (65)	17 (56,7)	0,54 (0,851)

В табл. 12 приведены некоторые социодемографические и клинико-динамические показатели пациентов катамнестической выборки, по сути, дублирующие изложенные выше характеристики пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии (см. разделы 2.3 и 2.4). Стоит отметить, что статистически значимых различий при сравнении этих показателей не выявлено, что позволяет адекватно оценивать эффективность методики ТМС, учитывая относительную однородность клинических и психометрических показателей у пациентов катамнестической выборки (табл. 13).

Таблица 13. Результаты психометрического исследования по шкалам PANSS и BFCRS пациентов обследованных групп до лечения (ср. значение \pm ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Группа ТМС <i>n</i> =20	Группа без ТМС <i>n</i> =30	<i>p</i> [95% CI]
PANSS общий	81 \pm 6,9 80 [77; 85]	81,2 \pm 7,3 81 [75; 87]	1,000 [-5,00; 4,00]
PANSS P	11,7 \pm 1,5 11 [11; 12]	12,7 \pm 1,9 13 [12; 13]	0,014 [-2,00; -1,000]
PANSS N	30,9 \pm 3,8 31 [28; 34]	29,7 \pm 4,5 30 [27; 32]	0,305 [-1,00; 4,00]
PANSS G	37,2 \pm 3,7 37 [35; 39]	38,2 \pm 3,1 37 [35; 40]	0,695 [-3,00; 2,00]
BFCRS общий	9 \pm 6,9 9 [3; 13]	7,7 \pm 6,8 6 [3; 7]	0,49 [-2,00; 6,000]

Зафиксированная статистически значимая выраженность средних показателей суммарного балла под подшкале позитивных симптомов PANSS может отражать бредовую мотивацию отказа от ТМС.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

3.1. Обоснование выбора исследуемых генетических маркеров

С целью определения значимости нескольких однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с фенотипами шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, мы опирались на следующие предложенные отечественными генетиками критерии [157]:

- 1) генетические маркеры, прямо или косвенно влияющие на механизмы формирования фенотипической особенности;
- 2) генетические маркеры, для которых показана полногеномная ассоциация с риском развития данной особенности ($p < 5 \times 10^{-8}$);
- 3) генетические маркеры, ассоциация которых продемонстрирована в метаанализах высокого уровня.

Ключевым звеном патогенеза шизофрении, в том числе резистентной к психофармакотерапии, выступают aberrации дофаминовой системы нейротрансмиссии [158]. Многочисленные исследования различных компонентов дофаминовой регуляции, опосредующих ответ на терапию антипсихотиками, в качестве потенциальных биомаркеров позволяют выделить наиболее перспективные из них. Ниже мы рассмотрим значение для клинической практики однонуклеотидных полиморфизмов, вносящих вклад в патогенез шизофрении [159, 160], и перейдем к анализу этих маркеров у пациентов, обследованных в ходе настоящей работы.

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) играет решающую роль в регуляции центральной дофаминергической системы. COMT – фермент, участвующий в распаде дофамина и других катехоламинов (норадреналина, адреналина, катехолэстрогенов и лекарств с аналогичной органической структурой) за счет добавления к ним метильной группы [161]. В ряде областей головного мозга (префронтальная кора, структурно-функциональные нарушения которой на протяжении многих

лет воспроизводились в различных исследованиях шизофрении [162]) распад дофамина за счет COMT в синаптических щелях приобретает большее значение из-за сниженной экспрессии пресинаптических переносчиков дофамина.

Фермент COMT кодируется соответствующим геном *COMT*, у которого есть несколько аллелей. Наиболее изученная аллель – rs4680 (Val158Met), в котором нуклеотид гуанин (G) заменен на аденин (A), что на уровне структуры фермента приводит к замене аминокислоты валина (Вал) на метионин (Мет) и снижению активности COMT в 3–4 раза. Таким образом, выделяются генотипы Мет/Мет (AA), Вал/Вал (GG) или Вал/Мет (GA). Низкая активность фермента COMT с метионином вместо валина, предположительно, приводит к повышению уровня дофамина в коре и в гиппокампе [161].

На заре эры психофармакогенетики было высказано предположение о прямой корреляции генотипа AA (Мет/Мет) полиморфизма rs4680 в гене *COMT* с риском развития шизофрении [163], резистентной к антипсихотикам, на основании того, что носители указанного аллеля нуждаются в более высоких дозах препаратов по сравнению с носителями других генотипов [164]. Эта гипотеза остается неподтвержденной, но она и не опровергнута, так как результаты исследований связи эффективности антипсихотиков и динамики шизофрении противоречивы [165–167]. Более того, по данным двух метаанализов высокого качества [168], у пациентов с генотипом AA полиморфизма rs4680 в гене *COMT* отмечается быстрый ответ на терапию, которая оказывается более эффективной [161].

Дофамин оказывает эффект посредством взаимодействия со своими рецепторами. Дофаминовых рецепторов насчитывается по меньшей мере 5 типов, они кодируются соответствующими генами дофаминовых рецепторов (Dopamine receptor D1-5 genes, DRD1-5).

Блокада D2 играет центральную роль антипсихотического эффекта и определяет качество терапевтического ответа, на который, впрочем, оказывает влияние множество факторов, в том числе дофаминовые рецепторы других типов, например D3- рецептор.

Полиморфизм rs6280 (Ser9Gly) DRD3 – часто изучаемый вариант гена *DRD3*, в котором аминокислота серин (Ser) заменена на глицин (Gly). Результаты метаанализа, объединившего данные о 233 пациентах с шизофренией, свидетельствуют о том, что аллель Ser связана с худшим ответом на клозапин по сравнению с аллелью Gly [169], а самые реплицируемые выводы подтверждают значимость этого маркера в аспекте прогнозирования: у носителей генотипа Ser/Ser полиморфизма Ser9Gly выше риск неэффективности антипсихотиков [170].

Наряду с классическими теориями развития шизофрении рассматривается нейротрофическая теория. Нейротрофины, особенно **мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)**, в большом количестве присутствуют в головном мозге. Их основная функция заключается в обеспечении нейрогенеза, выживания нейронов и нормального созревания нервных путей [171].

Нейротрофические факторы: фактор роста нервов (NGF), BDNF и глиальный нейротрофический фактор считаются важными компонентами механизма действия антипсихотических препаратов. NGF и BDNF обеспечивают нейропротекторное действие нейролептиков [172, 173]. BDNF лучше всего изучен в аспекте патофизиологии шизофрении и ответа на антипсихотическое лечение. BDNF свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, его концентрация в периферической крови коррелирует с таковой в головном мозге [174].

Сведения о концентрации BDNF в сыворотке у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольными группами противоречивы. Метаанализ показал, что уровень BDNF в сыворотке снижен, однако в

результатах наблюдалась значительная гетерогенность [175]. В более позднем метаанализе сообщалось о том, что периферическая концентрация изначально также ниже у пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению с контрольной группой, однако курс лечения антипсихотическими препаратами ее не менял [176].

Многочисленные исследования анализировали полиморфизм BDNF rs6265 (val66met), где аминокислота валин заменена на метионин в кодоне 66, что приводило к недостаточной транслокации и секреции BDNF в отношении антипсихотического ответа у пациентов. Метаанализ 11 исследований не продемонстрировал связи данного полиморфизма с ответом на антипсихотические препараты у пациентов с шизофренией [177].

Отдельно полиморфизм rs6265 исследовали на связь с ответом на клозапин. Недавнее исследование, посвященное концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови и ответу на лечение клозапином, показало, что у отвечающих на лечение концентрация BDNF в сыворотке крови выше [178].

Также полиморфизм Val66Met образовал гаплотипы с другими вариантами BDNF [177]. Val66Met в сочетании с другими вариантами мог бы стать перспективной стратегией при изучении антипсихотического ответа и риска развития резистентности [179].

Таким образом, выбранные для генетического анализа однонуклеотидные полиморфизмы удовлетворяют критериям оценки ассоциации [157] с фенотипами шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.

3.2. Частота носительства генотипов у пациентов исследовательской выборки

Распространенность генотипов среди пациентов, обследованных в ходе настоящего исследования, представлена в *таблице 14*. Носительство генотипов значимо не отличалось внутри каждой группы ($p>0,05$). Закону Харди–Ваенберга соответствовало распределение всех изучаемых генотипов однонуклеотидных полиморфизмов.

Таблица 14. Распределение аллелей и тест на равновесие Харди–Вайнберга

SNP	Группа I (респондеры) <i>n</i> =152	Группа II (резистентность) <i>n</i> =112	Тест на равновесие Харди-Вайнберга (<i>p</i> -значение) *
<i>COMT rs4680</i>			
A/A	41 (27%)	37 (33%)	0,32
A/G	73 (48%)	52 (46,4%)	
G/G	38 (25%)	24 (20,6%)	
<i>DRD3 rs6280</i>			
C/C	17 (11,2%)	8 (7,1%)	0,22
C/T	54 (35,5%)	44 (39,3%)	
T/T	81 (53,3%)	60 (53,6%)	
<i>BDNF rs6265</i>			
C/C	97 (63,8%)	83 (74,1%)	0,18
C/T	51 (33,5%)	29 (25,9%)	
T/T	4 (2,7%)	0 (0%)	

Такие результаты могут свидетельствовать о том, что возможно дальнейшее изучение однонуклеотидных полиморфизмов генов rs4680 *COMT*, rs6280 *DRD3*, rs6265 *BDNF*.

3.3. Анализ ассоциации генетических маркеров и резистентности к антипсихотической терапии у пациентов исследовательской выборки

Анализ проводили для четырех моделей наследования признака: аддитивной, доминантной, рецессивной и кодоминантной. Результаты представлены в *таблице 15*.

Таблица 15. Сравнение отношения шансов (OR) для четырех моделей наследования признака исследованных полиморфных локусов (95% ДИ)

Маркер	Генотип	Кодоминантная	Доминантная	Рецессивная	Аддитивная
COMT rs4680	A/A	1,00	1,00	–	–
	A/G	0,78 (0,44–1,39)	–	–	0,92(0,56–1,5)
	G/G	0,70 (0,36–1,38)	–	0,81 (0,45–1,45)	–
	A/G-G/G	–	0,76 (0,44–1,29)	–	–
	A/A-A/G	–	–	1,00	–
	A/A-G/G	–	–	–	1,00
	Аллель А	–	–	–	–
	Аллель G	–	–	–	–
	<i>p</i> -value	0,55	0,3	0,48	0,29
DRD3 rs6280	C/C	0,63 (0,25–1,55)	–	0,61 (0,25–1,46)	–
	C/T	1,09 (0,65–1,83)	–	–	1,16 (0,70–1,93)
	T/T	1,00	1,00	–	–
	C/T-C/C	–	0,98 (0,60–1,59)	1,00	–
	T/T-C/T	–	–	–	1,00
	T/T-C/C	–	–	–	–
	Аллель С	–	–	–	–
	Аллель Т	–	–	–	–
	<i>p</i> -value	0,4	0,92	0,25	0,57

<i>BDNF</i> rs6265	C/C	1,00	1,00	–	–
	C/T	0,66 (0,38–1,13)	–	0,69 (0,40–1,18)	0,58 (0,35–0,97)
	T/T	–	–	–	–
	C/T-T/T	–	0,61 (0,36–1,04)	1,00	–
	C/C-C/T	–	1,00	–	–
	Аллель С	–	–	–	–
	Аллель Т	–	–	–	–
	<i>p</i> -value	0,033	0,068	0,034	0,034

Не обнаружено значимых различий между группой резистентных пациентов и респондеров по частоте встречаемости генотипов *COMT* rs4680 и *DRD3* rs6280 ($p > 0,05$). В то же время для гомозигот (C/T) в рецессивной модели ($p = 0,034$) и для гетерозигот (C/T) в кодоминантной модели ($p = 0,033$) полиморфизма *BDNF* rs6265 обнаружена значимая ассоциация с риском развития резистентности².

Следует отметить, что наличие генотипа ТТ полиморфизма rs6265 гена *BDNF* по результатам настоящего исследования выявлено лишь у 4 пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии. Это важное ограничение исследования, но вполне вероятно, что данный полиморфизм потенциально может быть ассоциирован с резистентной шизофренией при анализе большего количества пациентов, так как по некоторым полиморфизмам у пациентов с шизофренией, резистентной к лечению, есть указания на меньшую гомозиготность [59].

² Приведенные результаты не прошли тест на множественное сравнение генотипов, что может быть обусловлено ограниченными ресурсами методологических аспектов исследования с относительно небольшой выборкой и малым количеством сравниваемых генотипов.

ГЛАВА 4. ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ШИЗОФРЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Методология типологической дифференциации резистентной шизофрении

Дименсиональный подход как альтернатива категориальному, представляется наиболее точным для решения фундаментальных и практических проблем психиатрии. На основании факторного анализа основных проявлений расстройств шизофренического спектра выделены дименсии (домены), а также их феноменологии или симптоматики [180], которые включают позитивные расстройства или искажение восприятия реальности (бред и галлюцинации), негативные расстройства или психомоторное обеднение (современное разделение на два домена – абулию/апатию, включая ангедонию, асоциальность и дефиниции снижения выразительности эмоций, включая притупленный аффект и алогию [181, 182], а также дезорганизацию мышления (включая формальные расстройства мышления, оскудение речи и словарного запаса) [183] и аффективные (депрессивный и маниакальный) домены или дименсии. Симптомы разных дименсий могут сосуществовать у одного и того же пациента в различных качественных и/или количественных сочетаниях [181, 184–186]. И хотя продолжаются дискуссии о количестве облигатных дименсий (речь идет о двух- [187], трех- [188], пяти- [189] и мультифакторных [190] моделях шизофрении), дименсиональное объединение симптомов представляется наиболее целесообразным [191].

Дименсии, относящиеся к феноменологии первичных психотических расстройств, наиболее изучены, причем с применением методов факторного анализа [192–194], включают от 2 до 11 объединенных и встречающихся чаще всего совместно групп симптомов [195].

Стоит отметить, что современные руководства по диагностике психических расстройств практически тождественны между собой с некоторыми отличиями [196]. В окончательной версии DSM-5 выделено 8 измерений шизофрении, а в МКБ-11 – 7 (без выделения в отдельные измерения галлюцинаций и бреда из позитивной симптоматики, эмоциональные и волевые нарушения объединены в домен негативных расстройств) [196, 197].

Согласно критериям МКБ-11, диагноз «шизофрения» устанавливается, если как минимум два из семи основных признаков сохраняются на протяжении >1 мес. Наряду с бредом, галлюцинациями, ощущением воздействия и негативными симптомами в число основных признаков в качестве равноценных включены такие измерения, как дезорганизованное мышление (резонерство и разорванность ассоциаций, бессвязная речь, неологизмы), грубо дезорганизованное поведение, которое может быть замечено при любой форме целенаправленной деятельности, и психомоторные нарушения (кататоническое беспокойство или агитация, застывание, восковая гибкость, негативизм, мутизм или ступор) [197]. Иными словами, дезорганизованное мышление, дезорганизованное поведение и кататонические психомоторные нарушения представляются дискретными измерениями, что позволяет составить типологическую дифференциацию шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, в зависимости от их превалирования в клинической картине.

Детализированное ранжирование тяжести симптомов разных измерений представляется более ценным в прогностическом аспекте [198], так как очерчивает факторы риска, ответ на лечение и функциональный исход [192]. Такой подход отражает методологию множественного эндотипа, допускающую возможность установления единых биологических маркеров, например морфометрических характеристик отдельных зон головного мозга с дискретными психопатологическими проявлениями, что позволяет проследить цепочку патогенетического механизма [199, 200]. Детализированная базовая структура

психопатологических проявлений может стать наглядным примером моделирования шизофрении на основании клинических (а не биологических) маркеров [201], благодаря чему клиницисты и исследователи из сферы фундаментальных наук смогут говорить на одном языке, что представляется весьма актуальным [14].

4.2. Типология шизофрении, резистентной к антипсихотикам

Исходя из вышеперечисленных соображений, при проведении исследования была сформулирована рабочая гипотеза, объясняющая риск развития резистентности: в клинической картине случаев, где антипсихотические препараты оказываются неэффективны, на первый план выступают симптомы различных дименсий – грубо дезорганизованное поведение, дезорганизация мышления и психомоторные аномалии, т.е. те домены, на которые антипсихотики не оказывают воздействия [202, 203].

Проводя работу по типологической дифференциации, мы опирались на интегративный подход изучения психических расстройств [204, 205], объединяющий феноменологический, симптоматический и дименсиональный методы, т.е. разделили пациентов на подгруппы исходя из того, какая симптоматика в клинической картине выступает на первый план. Такая логика сопоставима с количественной оценкой степени тяжести основных дименсий, предложенных в МКБ-11, и частично учитывает принципы школы Вернике–Кляйста–Леонгарда [206] для выделения фенотипов эндогенных психических расстройств на основании признаков поражения одной из трех сфер: эмоционально-поведенческой, мыслительной и психомоторной [125]. Целесообразность и валидность подхода к выделению фенотипов по систематике Вернике–Кляйста–Леонгарда доказана по результатам самых современных исследований [207–209].

Преобладание в клинической структуре того или иного домена симптоматики отражает не только гетерогенность резистентной шизофрении, оно может указывать на то, что выделенные фенотипы имеют

различный генез, обнаруживающий независимые механизмы развития и формирования.

Социодемографические характеристики пациентов с различными фенотипами шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, приведены в *главе 2*.

Предваряя подробное изложение особенностей выделенных фенотипов, стоит кратко отметить некоторые статистически значимые отличия, сопоставление которых представлено в *таблицах 9 и 10*. По клинко-динамическим показателям фенотипы значимо отличаются (см. *табл. 9*). Средний возраст на момент включения в исследование значимо ниже у больных с психомоторной симптоматикой, в то время как остальные фенотипы статистически не выявили различий. У пациентов с преобладанием грубой дезорганизации поведения дебют заболевания в среднем приходился на возраст 17,1 года, в то время как у пациентов с преобладанием дезорганизации мышления и психомоторных нарушений – 20,8 и 18,8 года соответственно.

Таблица 9. Сравнительная характеристика изученной выборки по клинко-динамическим показателям (ср. значение \pm ст.отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Показатели	I фенотип (дезорг. поведения) <i>n</i> =30	II фенотип (дезорг. мышления) <i>n</i> =48	<i>p</i>	III фенотип (психомот. наруш.) <i>n</i> =34	<i>p1</i>	<i>p2</i>	χ^2
Средний возраст на момент обследования, годы	35,8 \pm 7,8	35,6 \pm 7,4	0,97	30,1 \pm 8	0,023	0,013	9,87
Средний возраст продрома, годы	17,1 \pm 3,2	20,8 \pm 4,7	0,022	18,8 \pm 3,5	0,314	0,372	7,42
Средний возраст манифестации психоза, годы	22,1 \pm 4,5	24,8 \pm 5,2	0,236	22,6 \pm 4,2	0,972	0,258	3,66

Средний возраст первой госпитализации, годы	23,9±5,2	26±6	0,623	23,6±5,2	0,787	0,234	2,79
Длительность болезни от продрома, годы	19,2±8,7	15,1±7,1	0,188	11,6±6,8	0,004	0,121	10,9
Длительность болезни от манифеста, годы	14,3±8,4	11,1±7,3	0,430	7,6±6,3	0,014	0,173	7,95

Соответственно, учитывая показатели среднего возраста на момент обследования, средняя длительность заболевания, исчисляемая от дебюта или от манифестного психоза, тоже отличается.

4.2.1. Резистентная шизофрения с грубой дезорганизацией поведения

Явления грубой дезорганизации поведения отчетливо преобладают в структуре шизофрении у 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин; средний возраст – 35,8±7,8 года).

Предваряя психопатологический анализ этого подтипа резистентной к антипсихотикам шизофрении, стоит упомянуть о том, что на современном этапе развития нейронаук социальные когниции [210, 211] отграничены от несоциальных [212].

Социальные когниции – это область познания, включающая восприятие, интерпретацию и анализ социальной информации; другими словами, социальные когниции опосредуют способность создавать суждения о взаимосвязях между людьми (прежде всего субъективно направленными), а также навыки адаптивного управления поведением в контексте социальных норм [213]. Дезорганизация поведения прежде всего выражается в виде тяжелой степени утраты эмпатии и социальных когниций в виде непонятого упрямства, протестной и конфликтной позиции в общении с окружающими, на которых направлена

немотивированная враждебность и беспричинная агрессия. Такие грубые нарушения поведения не поддаются коррекции никакими мерами в силу отсутствия способности критически оценивать свое состояние и контекст социальной ситуации. Нарушение социальных когниций играет ключевую роль динамики шизофрении, опосредуя дисфункциональный характер поведения и образа жизни в силу утраты способностей решать социальные задачи, ориентироваться в сообществе с утратой навыков самостоятельного проживания [214, 215].

Симптоматический профиль фенотипа с дезорганизацией поведения по результатам оценки состояния пациентов с резистентной шизофренией при помощи шкалы PANSS в период экзацербации психотической симптоматики, по поводу которой проводилось стационарное лечение (*табл. 10*), в сопоставлении с профилями других выделенных фенотипов статистически значимо отличается по ряду показателей. Прежде всего большей выраженностью негативной симптоматики как по суммарному баллу PANSS-N, так и по каждому пункту этой подшкалы (N-1 «Уплотнение аффекта»; N-2 «Эмоциональная отстраненность»; N-3 «Недостаточный раппорт»; N-4 «Пассивно-апатический социальный уход»; N-5 «Трудности в абстрактном мышлении»; N-6 «Недостаток спонтанности и плавности беседы»; N-7 «Стереотипность мышления»). Статистически значимо преобладают некоторые общие психопатологические признаки (G-4 «Напряжение»; G-5 «Манерность и поза»; G-13 «Волевые нарушения»; G-14 «Недостаточный контроль импульсивности»), которые отражают нарушение социальных когниций.

Для иллюстрации этого варианта дифференциальной типологии резистентной шизофрении ниже приведено клиническое наблюдение одного из пациентов.

Пациент Б.О.А., 26 лет, инвалид II группы по психическому заболеванию.

Включен в исследование на 2-й день госпитализации. При осмотре импульсивен, злобен, кричит на окружающих, нецензурно бранится. Уверяет, что научился высасывать энергию из людей и предметов, грозит убить мать. В отделении ведет себя нелепо: убегает от медперсонала, отказывается принимать лекарства, пишет нецензурные слова в туалете, пугает других пациентов, противится выполнять гигиенические процедуры. Беспреданно говорит, что умеет «управлять энергией и высасывать ее из других». В беседе с врачом безынициативен, эмоционально туп, на вопросы отвечает не всегда по существу, легко соскальзывает, начинает рассуждать на отвлеченные темы. Беспричинно улыбается вне контекста беседы, время от времени хихикает, неуместно шутит.

*В течение госпитализации получал рисперидон до 8 мг/сут, оланзапин до 20 мг/сут, аripипразол до 30 мг/сут, хлорпротиксен до 100 мг/сут без значимого эффекта. На фоне терапии галоперидолом до 30 мг/сут, клозапином до 400 мг/сут и аминазином до 200 мг/сут состояние с некоторой положительной динамикой, **выписан спустя 68 дней после поступления.** Яркость бредовых переживаний поблекла, однако полностью не редуцирована.*

***Из анамнеза:** о родственниках сведений нет, наследственность неизвестна. Мать 43 лет, до настоящего времени работала уборщицей. Замкнутая, тихая, робкая и безропотная. Работала швейей, жила в симбиотической близости с матерью. Забеременела от случайной связи в алкогольном опьянении, хотя к аморальному поведению и не склонна. Нахолоду родила ребенка с патологией, вернулась на швейную фабрику, где безвестно проработала до тех пор, пока не перестала*

справляться, но осталась в качестве уборщицы. Отстраненная от сына, непритязательная в быту.

***Пробанд** родился от нормально протекавшей беременности в срок от затяжных родов, осложнившихся длительным безводным периодом и гипоксией плода. После выписки из роддома наблюдался у невролога в течение года, до 5 лет страдал от энуреза и энкопреза, часто болел простудными заболеваниями. С детского возраста тяжело адаптировался в коллективах, конфликтовал со сверстниками и взрослыми, не реагировал на замечания. Постоянно ввязывался в драки с детьми, бурно реагировал на любую ситуацию, кричал в ответ на замечания, нецензурно бранил воспитателей, ломал игрушки.*

По характеру на протяжении жизни оставался нетерпимым, злобным, эмоционально холодным. С пренебрежением относился к матери, не считался с ней, постоянно попрекал и придирился, а, повзрослев, изредка избивал.

В школе учился плохо, слыл хулиганом и дебоширом: во время уроков залез под парту и начал кукарекать, нецензурно бранился, затеяв драку с учителем. Дублировал некоторые классы, не меняя поведения.

Впервые в поле зрения психиатров попал в 8 лет, когда на уроке украл у учителя сумку и бегал с ней по школе, нелепо хихикая и ухмыляясь. Не реагировал на замечания, вступил в драку с сотрудниками охраны и полиции. После осмотра дежурным психиатром с мерами физического стеснения доставлен в психиатрическую больницу. При поступлении причин своего поведения не объяснял, продолжая нелепо улыбаться. Непристойно шутил над медицинским персоналом, после чего неожиданно раздражился и бросился на санитаров. В отделении продолжал бесчинствовать: крал одеяла и подушки у других пациентов, ночью

неожиданно начинал кричать или петь. Данных о проведенной фармакотерапии нет, со слов матери, принимал рисперидон, аминазин. После некоторого упорядочивания поведения выписан домой по заявлению матери.

Переведен в коррекционную школу, категорически отказываясь от приема лекарственных препаратов, несмотря на увещевания матери. В поведении стал изменчив: если со сверстниками оставался несносным, то с некоторыми взрослыми держался излишне уважительно, заискивающе обращался к учителям, жалуясь на других детей, а в присутствии тех, кто не нравился, демонстративно затыкал уши, закрывал глаза или начинал громко кричать.

С 10 до 20 лет ежегодно лечился в психиатрических больницах с однотипной симптоматикой: агрессия по отношению к окружающим, непристойное и нелепое поведение, резкие беспричинные перепады настроения – от благодушия до озлобленности. Получал аминазин 600 мг/сут, галоперидол 30 мг/сут, рисперидон 8 мг/сут с незначительным эффектом: упорядочивалось поведение, сглаживался аффективный фон, однако в социуме оставался дезадаптирован, школу не окончил, профессии не получил, к общению не стремился.

С 21 года манифестировала бредовая симптоматика: стал считать, что должен «бороться с вампирами», которые приходили «высасывать жизненную энергию» и «готовы поработить весь мир», а его мать якобы в этом способствовала. Чувствовал, что люди и окружающие предметы забирали его энергию, когда он дотрагивался до них. В 22–23 года слышал голоса внутри головы, которые комментировали его действия и поступки окружающих, угрожали. Себя считал наделенным суперспособностью выявлять «энергетических вампиров», чьи

действия он определял по поведению, взглядам и своим ощущениям. В состоянии бредовой ажитации был неоднократно недобровольно госпитализирован, в том числе с мерами физического стеснения, в острые отделения, где оставался возбужденным, назойливым к персоналу, ночью выл на луну, объясняя это тем, что так защищает мир от вампиров. Как правило, получал несколько антипсихотиков одновременно (галоперидол 30 мг/сут, аминазин 400 мг/сут, клоzapин 300 мг/сут), на фоне терапии состояние несколько стабилизировалось с возможностью проживания вне стационара. В ходе подбора терапии получал оланzapин до 20 мг/сут, zipрасидон до 160 мг/сут, галоперидол до 30 мг/сут, рисперидон до 10 мг/сут, без формирования стабильной ремиссии. В периоды между госпитализациями находился дома, поддерживал формальное общение с матерью по бытовым вопросам. Бóльшую часть времени проводил за компьютерными играми либо бездумно залеживался кровати. За собой не ухаживал, пренебрегал гигиеническими процедурами. Легко раздражался по любому поводу, бил мать, запрещал выходить ей из дома, запирали ее.

За период катamnестического наблюдения на протяжении 18 мес неохотно шел на контакт, хамил, разговаривая по телефону, временами общался довольно приветливо, припоминая обстоятельства включения в исследование. Жаловался «на тяжелую жизнь» и, дурачась, просил «помочь материально». Интересы ограничены развлекательными передачами, детскими играми и удовлетворением физиологических потребностей. Груб с матерью, дурашливо называет ее «пособницей сатаны», а себя «спасителем мироздания».

Клинический разбор

Психический статус на протяжении всего периода наблюдения (>18 мес) остается неизменным и отражает особенности течения шизофрении на самых ранних этапах, как и у остальных пациентов с фенотипом дезорганизации поведения, определяющего резистентность к антипсихотической терапии.

С детского или подросткового возраста прослеживаются резко утрированные психопатологические явления искаженного пубертата: оппозиция к окружающему, анэтический симптомокомплекс с утратой эмпатии и склонностью к брутальной немотивированной агрессии. Склонность к мелким правонарушениям и хулиганским выходкам отражает не нарушение влечений, а, скорее, ослабление волевых качеств и неспособностью контролировать поведение в контексте принятых норм.

Кроме того, в преморбиде можно проследить явления аффективной напряженности с немотивированными и неадекватными ситуациям вспышками озлобленности. В школьные годы нередки выходки бравурного нарушения дисциплины, которые, несмотря на декларируемые самими пациентами мотивы «шутовства и невинной шалости», отражают их цинизм, грубость и жестокость как признаки полного отсутствия эмпатических качеств, или «морального помешательства» по Prichard J. (1835) [216]. Указанный рисунок поведения сохраняется на протяжении многих лет на одном уровне, не считая кратковременных вспышек декомпенсации, ограничивающихся непродолжительными эпизодами брутальной дисфории.

Отдельно следует подчеркнуть особую «стабильность» дезорганизации поведения с неизменно примитивным уровнем притязаний, без стремления к развитию, повышению уровня образования, расширению кругозора. В большинстве случаев в анамнезе есть указания на черты асоциальности или ангедонии в детстве и в раннем подростковом возрасте,

а также в продромальной фазе, которые становятся поводом для обращения к психиатрам задолго до манифестного психоза [142, 217, 218].

Динамика развертывания манифестного психоза отличается медленным формированием фрагментарного несистематизированного персекуторного бреда с редуцированными явлениями синдрома овладения и редким появлением слуховых псевдогаллюцинаций. Фабула персекуторного бреда, нарастающего на фоне отчетливых проявлений дезорганизации поведения, может быть любой (преследования или отравления, иного происхождения, реже ипохондрического содержания), но, как правило, она включает только хорошо знакомых людей, чаще всего ближайших родственников, на которых и фокусируется агрессивная озлобленность.

Такая особенность известна в психиатрии как феномен бреда семейной ненависти [219], который сопоставим с гиперболизированными патохарактерологическими аномалиями и, по образному описанию J. Roland (1953), относится к бреду поступков, исходя из определения бреда как «отчуждения или отклонения от общества» [219]. В целом, такие дефиниции сопоставимы с современными представлениями: например, по определению DSM-5, бред – это фиксированные убеждения, которые нельзя изменить в свете противоречивых данных. Различие между бредом и убеждениями иногда трудно провести.

В динамике позитивных расстройств (бреда, галлюцинаций и синдрома овладения), характерной для фенотипа резистентной шизофрении с дезорганизацией поведения, обращают внимание торпидность и длительное персистирование субпсихотических явлений.

Анализируя динамику шизофрении после развития резистентности, надо отметить, что по мере прогрессирования шизофрении грубо дезорганизованное поведение трансформируется в симптомы домена негативной симптоматики с дисбулическими расстройствами и

ослаблением устойчивости волевого напряжения [220] с дезинтеграцией эмоционально-волевой сферы и глубоким снижением уровня функционирования. Это приводит к снижению качества повседневной жизни, утрате способности устанавливать и поддерживать связи с окружающими с невозможностью реализовать себя не только в профессиональной деятельности, но и в развлекательных мероприятиях [221].

По результатам нейровизуализационных исследований, при шизофрении нарушение социальных когний сопряжено с гипоактивацией орбитофронтальной коры, поясной извилины и латеральной затылочно-височной коры левого полушария наряду с гипоактивностью премоторной коры, язычной извилины и медиальной затылочно-теменной коры правого полушария, при этом аномальное усиление активности билатерально зафиксировано в нижней теменной коре [222]. По результатам проведенного метаанализа, при шизофрении недостаток эмпатии отражается в снижении активности островковой доли, височно-теменного соединения, дорсолатеральной и медиальной префронтальной коры, передней поясной извилины и миндалевидного тела [223]. Эти данные могут указывать на специфические звенья патогенеза формирования фенотипа резистентной шизофрении с грубой дезорганизацией поведения.

4.2.2. Резистентная шизофрения с грубой дезорганизацией мышления

На первый план в психической картине шизофрении у 48 пациентов (27 мужчин и 21 женщины; средний возраст – $35,6 \pm 7,4$ лет) выступают признаки дезорганизации мышления с лишенностью его целенаправленности, разорванностью – нарушением упорядоченности мыслей, достигающим степени инкогерентности с непониманием смысла простых инструкций [224], которые считаются специфическими для

шизофрении [225–227]. Стойкая дезорганизация мышления, которая наблюдается вне манифестных психозов и эксацербаций галлюцинаторно-бредовой симптоматики определяет неблагоприятный прогноз [140].

Симптоматический профиль фенотипа с дезорганизацией мышления по результатам оценки состояния пациентов с резистентной шизофренией при помощи шкалы PANSS в период эксацербации психотической симптоматики, по поводу которой проводилось стационарное лечение (*табл. 10*), в сопоставлении с профилями других выделенных фенотипов статистически значимо отличается степенью выраженности позитивной симптоматики (сумма баллов субшкалы PANSS-P; P-1 «Бред»; P-2 «Концептуальная дезорганизация»; P-3 «Галлюцинаторное поведение») и общих психопатологических симптомов, созвучных психотическим проявлениям (G-4 «Напряжение»; G-9 «Мысли с необычным содержанием»).

Психопатологические проявления фенотипа дезорганизации мышления шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии иллюстрирует нижеприведенное клиническое наблюдение.

Пациентка И.К.Д., 31 год, безработная.

Включена в исследование на 3-й день госпитализации в стационар. Во время обследования к чему-то прислушивается, жалуется на слезку, уверена, что ее хотят отравить. Тут же улыбается и говорит, что «все понимает», объясняя, что обстановка больницы – это декорации в павильоне, где проходит съемка комедийной передачи, медицинский персонал и пациенты – переодетые актеры, среди которых скрываются ее преследователи. В случайных людях узнает своих недоброжелателей. Фразы не заканчивает, спонтанная речь

разорванная и нецеленаправленная. Признается, что слышит внутри головы множество голосов, императивного и комментирующего характера, которые особым образом воздействуют на мыслительный процесс, «закупоривая источник самостоятельных решений». Внезапно начинает почесываться, пристально рассматривать кожу на руках, заявляя, что «от облучения расслаиваются мышцы и кости».

Госпитализирована из отеля, куда за несколько дней до этого переехала вместе с матерью. В номере ощущала «удушающий запах отравляющего вещества», в телепередачах улавливала закодированные сообщения, посланные ей от коллег-недоброжелателей, отказывалась от еды по бредовым мотивам, заклеивала окна и электроприборы, не выходила за пределы комнаты.

*В условиях стационара получала терапию галоперидолом до 30 мг/сут, рисперидоном 10 мг/сут, клозапином до 300 мг/сут. На фоне терапии бредовые переживания утратили яркость, однако полностью не редуцировались, как и псевдогаллюцинации. Оставалась подозрительной, скрытной, время от времени высказывая отрывочные идеи преследования со стороны коллег. К состоянию относилась без критики, по настоянию матери выписана спустя **62 дня госпитализации**.*

***Из анамнеза:** известно, что отец и старшие родственники по обеим линиям из преподавательской среды – учителя математики и точных наук, были замкнутыми, нелюдимыми, сдержанными в проявлении эмоций. Отец в воспитании дочери не участвовал, ушел из семьи через 2 года после рождения ребенка, в дальнейшем ее судьбой не интересовался. **Мать** (61 год) – пенсионерка. До выхода на пенсию работала в НИИ инженером.*

Нелюдимая, тревожная, ответственная, исполнительная. Изменилась по характеру после родов, когда самой важной для себя задачей ставила уход и воспитание ребенка. Прервала контакты с немногочисленными знакомыми, перешла на менее квалифицированную работу с гибким графиком, полностью посвятив себя дочери.

С самого рождения дочери считала, что только ей одной известно, какой режим и какие нагрузки допустимы для ребенка, была уверена, что большинство педагогов не могут адекватно оценить все таланты, что той завидуют, вредят, строят препоны и т.д., считала дочь особо одаренной и талантливой, ежедневно беседовала по несколько часов, организовывала поступление в различные кружки, мечтала о блестящей карьере дипломата или специалиста по международному праву. Этими идеями «заряжала» дочь, критику или малейшие замечания в адрес дочери расценивала как оскорбление, оценки ниже пяти баллов считала неоправданными, но никогда не настаивала на их изменении, будучи тревожной и боязливой, избегала открытых конфликтов. Будучи склонной поддерживать дочь во всех начинаниях, не смогла критически отнестись к развитию бредовых идей.

Пробанд. *Родилась от нормально протекавшей беременности раньше срока на 36-й неделе весом 2600 г, 46 см. Находилась на дохаживании в течение 1 мес. В раннем развитии от сверстников не отставала.*

С детства, будучи привязанной к гиперопекающей матери, была убеждена в собственной исключительности, верила, что достойна блестящей карьеры и высоких постов. С ранних лет готовилась занимать исключительно высокие посты: училась на

отлично, была старостой во всех учебных заведениях, стремилась во всем стать лучшей, заслужить похвалу, среди сверстников слыла выскочкой, но не тяготилась этим, считая, что ей «все завидуют», повторяя слова матери. Потребности в доверительном общении со сверстниками никогда не испытывала, на нападки со стороны одноклассников обижалась, жаловалась матери, вынашивала планы мести, которые никогда не реализовывала.

В подростковом возрасте по характеру значительно не менялась, стала более настойчивой в достижении карьерных целей, полностью сосредоточившись на учебе. Никогда не курила и не употребляла алкоголь. Окончив школу с золотой медалью, поступила в престижный вуз, окончила специалитет и магистратуру с красным дипломом, учебу на последних курсах совмещала с выполнением секретарских обязанностей в ученом совете.

В 23 года поступила в аспирантуру с планом выполнения диссертационного исследования по теме международного права, для чего ездила изучать архивные документы в публичных библиотеках европейских стран и тогда впервые заподозрила, что становится объектом внимания иностранных спецслужб.

В одну из таких поездок познакомилась с выходцем из Индии, планировала выйти за него замуж после нескольких встреч (расценив после совещания с матерью брак достойным – родство с высшей кастой брахманов и т.д.), хотя реального предложения замужества не получала.

Отчетливые нарушения мышления обнаружилось в 26 лет. Работая в тот период в секретариате ученого совета, стала замечать недоброжелательное отношение к себе со стороны

коллег, начальство предъявляло завышенные требования, появились замечания на излишние исправления в текстах работ. Конфликтовала, отстаивала свою точку зрения, не терпела критики к своей работе. Противопоставляла себя коллегам, не поддерживала решения коллектива.

В 30 лет стала испытывать безосновательную тревогу, появились проблемы со сном по типу частых пробуждений. На работе все чаще и чаще отмечала предвзятое отношение к себе со стороны сослуживцев. По взглядам и перешептыванию понимала, что о ней говорят за ее спиной. Стала подозревать, что коллеги докладывали о ее несуществующих ошибках, намеренно ломали технику, всячески мешали ее деятельности, чтобы выжить с работы. Приходя домой, делилась своими подозрениями с матерью, находя все больше подтверждений своим догадкам. Решила «бороться с несправедливостью»: писала жалобы руководству с просьбой разобраться в сложившейся ситуации.

Так, незадолго до первой госпитализации, уходя с работы, услышала, как коллеги перешептывались, планировали ее избиение, обсуждали детали, «посмотрим, что с ней будет завтра». Испугавшись, убежала из института через запасной выход. На улице в прохожих, в попутчиках в общественном транспорте узнавала преследователей, ей казалось, что в сообщениях в телефоне – угрозы. Тогда решила избежать преследования с помощью постоянной смены маршрута, после чего пряталась в аптеке, отказываясь покидать помещение, убеждала окружающих, что за ней следят. В это время ощутила озарение: «все поняла, сложился пазл» – по-особому интерпретировала события прошлого, считала, что ее нынешнее состояние и прошлые неудачи связаны с воздействием со стороны коллег,

которые «мешали и завидовали ее профессиональному росту». По дороге домой ей казалось, что она видит подозрительные «черные» машины, в пассажирах метрополитена узнавала родственников. Вернувшись домой вместе с матерью забаррикадировала дверь квартиры. Испытывала страх за свою жизнь, не спала ночь.

На следующий день явилась на предзащиту своей диссертации, однако, закрывшись в кабинете, пыталась переписать текст, ощущала пустоту в голове, не могла сосредоточиться. Спряталась в туалете, где дожидалась мать. Вернувшись домой, поняла, что в квартире установлены прослушка и видеокамеры, после чего приняла решение бежать из страны.

За период катamnестического наблюдения состояние без существенной динамики. Охотно общалась с врачом-исследователем, вкрадчиво признаваясь, что постоянно замечает «подозрительные изменения в окружающем мире – все становится медленнее». Изредка заявляла, что «со слезки ее никто не снял», недоброжелатели из зарубежных спецслужб звонят под видом рекламы «для проверки». Отмечает нарушение сна с невозможностью уснуть. В один из дней внезапно пришла к выводу что «мать – не настоящая», стала психомоторно возбуждена, напала на мать, откусила той фалангу пальца (мать госпитализирована в соматический стационар). Осмотрена в квартире дежурным психиатром, с применением мер физической фиксации доставлена в приемное отделение психиатрической больницы и госпитализирована.

Клинический разбор

Анализ преморбидных характеристик пациентки с фенотипом дезорганизации мышления резистентной к антипсихотикам шизофрении не

выявляет никаких уникальных особенностей. Тщательный сбор анамнестических сведений подтверждает нарастание признаков дезорганизации мышления задолго до манифестного психоза вне зависимости от степени тяжести позитивной или негативной симптоматики [228, 229]. Нарушения формального мышления по мере нарастания становятся пусковым механизмом бредообразования на базе нарушенных априорных убеждений и искаженного процесса предиктивного кодирования [230–234]. Другими словами, *дебют персекуторного бреда* сопряжен с ошибками предсказания, когда в силу нарушений формального мышления внимание фокусируется на незначительных нюансах, кажущихся угрожающими на фоне тревожного напряжения, что запускает расширение и систематизацию бредовых интерпретаций и умозаключений [131, 235–240].

Манифестация фантастического бреда у пациентов с дезорганизацией мышления характеризуется систематизированной фабулой и всегда сопряжена с нарушениями восприятия (галлюцинациями и дереализацией). Высоко специфичен известный феномен бредового озарения при переходе от интерпретативного бреда к парафренному, когда пациенты как будто «припоминают важные обстоятельства» или «складывают пазл этой загадки», «особенно отчетливо понимают происходящее» и т.д. Этот феномен представляет мощную консолидацию паралогического мышления как основы бредовых умозаключений с долговременной памятью за счет аффективной заряженности, которая как бы облегчает поиск ответа на неразрешимые или противоречащие здравому смыслу бредовые вопросы, составляющие фабулу бреда [241–245].

По мере течения шизофрении и нарастания симптомов других дименсий дезорганизация мышления становится гетерогенной, объединяя симптомы, условно дифференцируемые на позитивные (в виде паралогичности, тангенциальности и непоследовательности речи) и

негативные (в виде обеднения словарного запаса и замедления речи) [246], феноменологически близкие к явлениям снижения экспрессии речи домена негативной симптоматики. При анализе собственно негативной симптоматики, формирующейся на фоне резистентности симптоматики к антипсихотическим препаратам, можно отметить признаки «тотальной дезинтеграции» [220], характеризующиеся распадом целостности эмоционально-волевой сферы. Это отражается в виде снижения уровня влечений, ограничения круга интересов, выраженной эмоциональной неадекватности, с невозможностью когнитивного контроля проявления эмоций и поведения.

Установлено, что дезорганизация мышления связана с дисфункцией фронтальных и теменных отделов коры головного мозга, нарушением работы лимбической системы, изменениями в гиппокампальных путях [247–249], что отличает механизм формирования этого фенотипа.

4.2.3. Резистентная шизофрения с психомоторными нарушениями

У 34 пациентов (23 мужчины и 11 женщин; средний возраст – $30,1 \pm 8$ года) резистентность обуславливают психомоторные нарушения, представляющие собой субсиндромальную [204, 250, 251] кататоническую симптоматику (брадикинетические проявления субступора, мутизма, стереотипий и негативизма и т.д.), которая, по данным литературы, распространена среди пациентов психиатрических стационаров [252] и сохраняется на неманифестных стадиях шизофрении [204]³.

Симптоматический профиль фенотипа с дезорганизацией мышления по результатам оценки состояния пациентов с резистентной шизофренией при помощи шкалы PANSS в период эксацербации психотической симптоматики, по поводу которой проводилось стационарное лечение (см. *табл. 10*), в сопоставлении с профилями других выделенных фенотипов статистически значимо отличается степенью выраженности позитивных симптомов (сумма баллов субшкалы PANSS-P;

³ Возможно, в МКБ-11 кататония будет признана как самостоятельная диагностическая единица [253].

P-3 «Галлюцинаторное поведение»; P-4 «Возбуждение»), свойственных онейроидному помрачению сознания при кататонии, а также симптомов кататонии, сгруппированных в PANSS по другим регистрам (N-7 «Стереотипность мышления»; G-5 «Манерность и поза»; G-7 «Двигательная заторможенность»; G-14 «Недостаточный контроль импульсивности»).

Клинические особенности формирования резистентной шизофрении с фенотипом психомоторных нарушений наглядно представлены ниже в описании клинического случая.

Пациент Ф.Д.П., 26 лет, безработный, живет на иждивении родителей.

***Включен в исследование** в первые дни госпитализации, за неделю до нее без причины стал возбужденным, импульсивным. Неожиданно ушел из дома, найден родителями спустя 3 дня в отделении полиции, где стереотипно раскачивался на стуле и повторял одну и ту же фразу: «Написать заявление». При осмотре дежурным психиатром говорил о том, что ему 17 лет, не узнавал родителей. Считал, что его удерживал «какой-то мужик». Речь была отрывочной, на вопросы по существу не отвечал.*

*В период обследования оставался беспокойным, раздражительным, агрессивным. Эпизодически высказывал нелепые идеи, что находится в другой стране, считал, что он – сирота. В переживаниях недоступен, поведение создавало впечатление галлюцинаторного, однако наличие обманов восприятия категорически отрицал. Спонтанно поднимал руки на уровне груди, удерживал их в таком положении не менее 10–20 мин, не чувствуя усталости или дискомфорта, застывал, устремляя взгляд в одну точку. Получал галоперидол до 20 мг/сут, клоzapин 300 мг/сут. **Через 6 нед лечения** симптоматика редуцировалась, но*

сохранялись психомоторные нарушения: заторможенность, отказ отвечать на вопросы (отвечал только кивком), стереотипии.

Из анамнеза известно, что **наследственность** **отягощена** по обеим линиям: сестра отца «была со странностями», а дед по линии матери злоупотреблял алкоголем.

Мать, 50 лет, получила высшее педагогическое образование, до настоящего момента работала учителем в школе. По характеру заботливая, мягкая, жизнерадостная. Любила находиться в обществе, имела много друзей и знакомых. В семье занимала лидирующую позицию. О супруге говорила с обожанием, рассказывала, как необычно в их семье совмещаются противоположности характеров. При упоминании болезни сына смущалась и пыталась перевести тему, считала болезнь «временными трудностями».

Отец, 52 года, до настоящего момента работал инженером. На протяжении жизни замкнутый, эмоционально холодный, отстраненный. Предпочитал уединенные занятия, тяготился семейными мероприятиями. С сыном поддерживал формальные отношения: проживая под одной крышей, не интересовался его жизнью. К известию о болезни ребенка отнесся безразлично, предоставил жене принимать решения о лечении и уходе за сыном.

Пробанд родился от нормально протекавшей беременности, в срок. Роды затяжные, с явлениями гипоксии плода. В 3 мес перенес грипп в тяжелой форме с гипертермией и фебрильными судорогами, после чего наблюдался у невролога в течение года, получал лечение фенobarбиталом.

Формировался **необщительным**, **замкнутым**, **неповоротливым** и **медлительным**. Тяготился и испытывал неловкость при общении со сверстниками, избегал участия в подвижных играх. В свободное время предпочитал уединенные

занятия: читал книги, собирал конструктор. С школьной программой справлялся средне, интереса к учебе не проявлял. В экономический университет поступил на платной основе, обучением тяготился, часто прогуливал, из-за чего на II курсе был отчислен.

Впервые психическое неблагополучие отмечено в 19 лет: после расставания с девушкой снизилось настроение, перестал выходить из комнаты, плохо спал. Большую часть времени проводил в постели, отказывался от еды и общения с семьей. Спустя несколько месяцев состояние разрешилось самостоятельно, но с того времени стал еще более замкнутым. Увлёкся философской литературой, много времени проводил за компьютером, изучая различные тематические сайты. Со слов родителей, тогда же появились странности в поведении: спал в шапке, отвечал спустя несколько повторений вопроса, длительное время проводил в однообразной позе. Периодически отмечались подъемы температуры до субфебрильных показателей, но соматическое обследование патологии не выявило.

В 20 лет не отвечал в течение дня родителям на звонки. Вечером этого же дня обнаружен матерью сидящим с книгой в руке посреди комнаты. Не реагировал на оклики, не отвечал на вопросы, пассивно подчинялся усилиям матери по изменению позы. Госпитализирован в реанимационное отделение соматического стационара с лихорадкой и отсутствием реакций на внешние раздражители. В условиях реанимации оставался недоступным, не реагировал на окружающих, не ел. После осмотра дежурным психиатром госпитализирован в отделение интенсивной терапии ПКБ № 1.

При поступлении психическое состояние определялось выраженным ступором с гипертенусом, гипертермией, мутизмом и негативизмом с отказом от еды. Получал терапию

(сосудисто-метаболическая инфузионная, антибактериальная, гастропротекторы, β -адреноблокаторы, аминазин до 1000 мг/сут, реланиум) без существенной положительной динамики.

На фоне проведенных 5 сеансов электросудорожной терапии (ЭСТ) и последующего приема арипипразола до 30 мг/сут состояние оставалось неустойчивым: периодически вновь становился напряженным, отказывался от приема пищи.

Для преодоления терапевтической резистентности получал курс экстракорпоральных гемокарбоперфузий (гемосорбций), который перенес удовлетворительно, но без ожидаемого эффекта. Существенной положительной динамики не отмечалось, при ухудшении психического состояния (нарастании явлений негативизма) проводилась ЭСТ в поддерживающем режиме. Спустя 75 дней после поступления выписан с частичным улучшением: стал самостоятельно есть, односложно отвечать на вопросы. Оставался заторможенным, время от времени застывал.

В амбулаторных условиях получал клопиксол 400 мг 1 раз в 2 нед без формирования стабильной ремиссии. Во время пребывания дома не покидал пределы комнаты, отказывался от гигиенических процедур, время от времени не ел по несколько дней.

С 20 до 25 лет госпитализирован несколько в связи с нарастанием кататонической симптоматики в виде ступора с мутизмом и негативизмом. На фоне применяемой фармакотерапии (арипипразол до 30 мг/сут, клозапин до 300 мг/сут, рисперидон до 6 мг/сут, аминазин до 800 мг/сут) без отчетливой динамики в состоянии. Неоднократно получал курсы ЭСТ для преодоления резистентности. Между госпитализациями получал палиперидон в дозе до 9 мг/сут.

За период катамнестического наблюдения 18 мес. Выписан для дальнейшего наблюдения в ПНД с рекомендацией:

рисперидон (пролонгированного действия рисполепт конста 37,5 мг 1 раз в 2 нед) и клозапин 300 мг/сут.

Клинический разбор

По МКБ-10, состояние пациента соответствует критериям кататонической шизофрении с формированием резистентности симптоматики к антипсихотической терапии.

Особенности формирования фенотипа резистентной шизофрении с психомоторными нарушениями можно отметить при анализе преморбидной и продромальной стадии. Прежде всего отмечена перинатальная патология и моторные нарушения (в виде фебрильных судорог) в младенческом периоде.

Как у большинства пациентов с этим фенотипом, уже с детского возраста обнаруживались двигательные аномалии в виде неловкости, неуклюжести, моторного инфантилизма. Продромальные проявления в виде субступорозной брадикинезии, на фоне которой отмечаются периоды недифференцированной гипотимии с ангедонией (либо малоспецифические нестойкие идеи отношения, тревожно-фобические феномены в других наблюдениях) дебютируют в пубертатном периоде и на протяжении нескольких лет персистируют, определяя неблагоприятную почву для развития психоза.

В рассматриваемом случае манифестация ургентного психотического состояния в виде острого приступа ступорозной люцидной кататонии произошла через год после стадии продромальных симптомов. В последующем сформировался параноидный синдром, отличающийся несистематизированными, отрывочными бредовыми идеями и невозможностью квалифицировать обманы восприятия либо в силу негативизма, либо вследствие диссимуляции этих симптомов по бредовым мотивам.

Стоит отметить три основных модальности кататонии как двигательной дисфункции в рамках параноидного бреда: приверженность бредовым идеям, ведущим к психомоторному автоматизму (De Clerambault,

1927); сопротивление галлюцинациям и элементам бредовой и гипертревожные состояния или переживания непреодолимого страха [254].

Полной редукции позитивной симптоматики не происходит, однако на неманифестных стадиях, в периоды амбулаторного наблюдения, в клинической картине этого фенотипа становятся ключевыми непсихотические формы кататонии, известные по литературе как *Catatonia mitis* [255], «малые симптомы кататонии» [256], «кататоноподобные знаки» [257] или симптомы дискинетических ремиссий при шизофрении [204].

Оценка степени нарастания негативных симптомов затруднена в силу их феноменологического пересечения с некоторыми психомоторными симптомами, однако можно отметить несвойственную кататонии астенизацию с переживанием чувства слабости, истощаемости и упадка сил [220] с соматовегетативными симптомами (беспричинные кратковременные эпизоды субфебрилитета, потливости, головокружения, сердцебиения). В целом, можно судить о формировании астенической аутизации, сочетающей признаки редукции энергетического потенциала и заострения характерологических проявлений дефензивности, что становится мотивом избегания социальных взаимодействий и приводит к снижению уровня функционирования.

В ходе фундаментальных исследований удалось уточнить, что ключевое звено патогенеза кататонии – нарушение структурно-функциональной связности и активности нескольких регионов лобно-теменной сети [258], отражающей нарушения «горизонтальной модуляции» кортикальных связей, что клинически выражается в неспособности когнитивного контроля эмоций и реализации поведенческих актов [259] за счет структурно-функциональных аберраций дорсолатеральной префронтальной коры и орбитофронтальной коры [258, 260]. Иначе говоря, формирование этого фенотипа резистентной шизофрении, вероятно, определяется специфическими звеньями патогенеза.

4.3. Валидация типологической дифференциации трех фенотипов шизофрении, резистентной к антипсихотикам

С целью валидации предлагаемой типологической дифференциации фенотипов резистентной шизофрении проведена психометрическая оценка при поступлении в стационар с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов шизофрении PANSS (табл. 10), оценки тяжести доменов симптомов МКБ-11 [148] (табл. 11) и шкалы кататонии Буша–Франциса BFCRS (табл. 12).

Таблица 10. Сравнительная характеристика фенотипов по шкале PANSS (ср. значение \pm ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	I фенотип дезорг. поведения (n=30)	II фенотип дезорг. мышления (n=48)	<i>p</i>	III фенотип психомот. наруш. (n=34)	<i>p1</i>	<i>p2</i>	χ^2
PANSS общий	125,9 \pm 9,3 128 [121; 123]	120,8 \pm 8,9 121 [114; 129]	0,126	124,5 \pm 6,7 126 [119; 128]	0,634	0,436	4,23
PANSS P	27,9 \pm 3 29 [28; 30,8]	31,7 \pm 3,1 32 [30; 35]	<,001	31,3 \pm 3,6 32,5 [28; 34]	0,007	0,940	15,6
PANSS N	34,1 \pm 4 34 [33; 36,8]	28,6 \pm 2,9 29 [26,8; 31]	<,001	29,1 \pm 2,8 28,5 [26; 32]	<,001	0,961	33,3
PANSS G	63,9 \pm 5,1 63 [59,3; 69,8]	60,5 \pm 5,4 61 [56; 66]	0,067	64 \pm 5,2 65 [59,3; 67,8]	0,995	0,074	6,95
P1. Бред	4,5 \pm 0,7 5 [4; 5]	5,9 \pm 0,6 6 [5; 6]	<,001	4,4 \pm 0,5 4 [4; 5]	0,898	<,001	59
P2. Концепт. дезорганизация	5,4 \pm 0,5 5 [5; 6]	5,9 \pm 1,6 5 [5; 5]	<,001	4 \pm 0,4 4 [4; 4]	0,051	<,001	62,3
P3. Галлюц. поведение	3,6 \pm 0,6 4 [3; 4]	6 \pm 0,3 6 [6; 6]	<,001	5,2 \pm 1 6 [4; 6]	<,001	0,01	60,9
P4. Возбужд.	3,1 \pm 0,5 3 [3; 3]	3,7 \pm 0,9 4 [3; 4,25]	0,017	4,8 \pm 0,9 5 [4; 5,75]	<,001	<,001	33,4
P5. Грандиозн.	2,3 \pm 0,5 2 [2; 2]	2,3 \pm 0,6 2 [2; 2]	0,999	2,5 \pm 0,8 2 [2; 2]	0,875	0,839	0,385
P6. Подозрит.	5,2 \pm 0,7 5 [5; 6]	5 \pm 1,2 5 [4; 6]	0,992	4,3 \pm 1,2 5 [3; 5]	0,023	0,056	7,78
P7. Враждебность	5,2 \pm 0,9 5,5 [5; 6]	4,9 \pm 1 5 [4; 6]	0,403	4,6 \pm 1,4 5 [3; 6]	0,464	0,995	1,95
N1. Упл. аффекта	5 \pm 0,5 5 [5; 5]	3,9 \pm 0,5 4 [3; 4]	<,001	3,8 \pm 0,6 4 [3; 4]	<,001	0,673	31,1

Продолжение табл. 10

N2. Эмоц. отстр.	6±2 5 [4,25; 5]	3,7±0,5 4 [3; 4]	<,001	3,9±0,3 4 [4; 4]	<,001	0,359	44,4
N3. Недост. раппорт	4,7±0,7 5 [4; 5]	3,9±0,6 4 [3; 4]	<,001	4,1±0,5 4 [3,25; 5]	0,005	0,679	17,7
N4. Пассивно-апатический социальный уход	5,1±0,6 5 [5; 6]	4,3±0,6 4 [4; 5]	<,001	4,2±0,6 4 [4; 5]	<,001	0,940	24,4
N5. Трудности в абстрактном мышлении	5±0,5 5 [5; 5]	4,3±0,5 4 [4; 5]	<,001	4,3±0,3 4 [4; 4]	<,001	0,542	24,9
N6. Недостаток спонтанности и плавности беседы	5±0,4 5 [5; 5]	4,4±0,6 4 [4; 5]	0,003	4,3±0,5 4 [4; 5]	<,001	0,435	19,1
N7. Стереотипность мышления	5,1±0,4 5 [5; 5]	4±0,4 4 [4; 4]	<,001	4,6±0,5 5 [4; 5]	0,002	<,001	42,7
G1. Сомати-ческая озабоченность	2,5±2 1 [1; 5]	2,5±1,9 1 [1; 5]	1	1,8±1,2 1 [1; 1]	0,353	0,337	2,46
G2. Тревога	5,2±0,7 5 [5; 6]	5,4±0,6 5,5 [5; 6]	0,648	5,3±0,9 6 [5; 6]	0,526	0,934	1,31
G3. Чувство вины	1,2 ±0,3 1 [1; 1]	1,5±0,8 1 [1; 1]	0,282	1,4±0,6 1 [1; 1]	0,402	0,964	2,38
G4. Напряже-ние	5,2±0,6 5 [5; 6]	5,5±0,6 6 [5; 6]	0,451	4,2±0,4 4 [4; 4]	<,001	<,001	53,8
G5. Манерность и поза	4,3±0,8 4 [4; 5]	2±0,7 2 [1; 2]	<,001	4,1±1,2 4 [3; 5]	0,941	<,001	58,1
G6. Депрессия	1,8±1,2 1 [1; 1]	1,6±0,9 1 [1; 1]	0,886	1,6±1 1 [1; 1]	0,929	0,994	0,242
G7. Двигатель-ная затормо-женнос-ть	1,5±0,6 1 [1; 2]	1,7±0,5 2 [1; 2]	0,264	4,2±1 4 [3; 4]	<,001	<,001	70,6
G8. Некоопера-тивн-ость	5,2±0,9 5 [5; 6]	4,9±1,1 5 [5; 6]	0,764	5,5±0,7 6 [5; 6]	0,465	0,106	4,1
G9. Мысли с необычным содержанием	4,1±0,7 4 [3; 5]	5±0,8 5 [4; 6]	<,001	3±0,8 3 [2; 4]	<,001	<,001	48

G10. Дезориен-тация	2,5±0,9 3 [2; 3]	2,8±1 3 [1; 3]	0,744	3,6±1,1 3 [2; 3,75]	0,07	0,299	4,79
G11. Наруше-ние внимания	5,2±0,4 5 [5; 5]	5,2±0,5 5 [5; 5]	0,803	5,4±0,6 5 [5; 6]	0,285	0,529	2,48

Окончание табл. 10

G12. Снижение критики к болезни	5,5±0,7 6 [5; 6]	5,5±0,8 6 [5; 6]	0,922	5,6±0,5 6 [5; 6]	0,685	0,932	0,581
G13. Волевые нарушения	5±0,5 5 [5; 5]	4,1±0,6 4 [3; 5]	<,001	3,8±0,8 4 [3; 4,75]	<,001	0,405	26,1
G14. Недоста-точные кон-троль импуль-сивност и	5±1,1 5 [4,25; 6]	2,9±0,6 3 [2; 3]	<,001	4,8±0,9 5 [4,25; 5,75]	0,623	<,001	47,4
G15. Само-поглотен ность	5±0,4 5 [5; 5]	5±0,4 5 [5; 5]	0,785	5,1±0,5 5 [5; 5]	0,585	0,885	1,05
G16. Активное социальное уклонение	5±0,8 5 [4; 6]	5±0,8 5 [4; 6]	0,997	4,8±0,7 5 [4; 5]	0,688	0,658	0,946

Показатели, приведенные в табл. 10, свидетельствуют о том, что уже при поступлении в психиатрический стационар пациентов можно дифференцировать по ведущим психопатологическим проявлениям острого психоза, подробный анализ которых изложен ниже для каждого фенотипа. Отметим, что у пациентов с фенотипом грубой дезорганизации поведения на первый план выходит выраженная негативная симптоматика, в частности уплощение аффекта и эмоциональная отстраненность, волевые нарушения и недостаточный контроль импульсивности, которые и определяют патологические поведенческие паттерны.

В проекте МКБ-11 вопрос о том, как оценивать степень тяжести психотических расстройств, пока окончательно не решен. Предложено два подхода. Резонным представляется количественный анализ [148], когда

каждую дименсию нужно оценивать от 0 до 3 баллов, где 0 соответствует отсутствию симптомов, 1 – незначительной (mild) выраженности симптомов, 2 – средней (moderate), а 3 – значительной (severe) степени.

Таблица 11. Дифференциация резистентных пациентов по доменам симптомов МКБ-11 [148] (ср. значение \pm ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3]).

Шкала	I фенотип (дезорг. поведения) <i>n</i> =30	II фенотип (дезорг. мышления) <i>n</i> =48	<i>p</i>	III фенотип (психомот. нарушения) <i>n</i> =34	<i>p1</i>	<i>p2</i>	χ^2
Общий балл	8,5 \pm 0,9 8 [5; 10]	7,9 \pm 0,9 8 [5; 11]	0,362	7,8 \pm 1,1 8 [5; 11]	0,321	0,937	2,56
Позитивные симптомы	2,4 \pm 0,5 2 [2; 3]	2,8 \pm 0,3 3 [2; 3]	<0,001	2,2 \pm 0,3 2 [2; 3]	0,120	<0,001	36,3
Негативные симптомы	2,4 \pm 0,5 2 [2; 3]	1,9 \pm 0,3 2 [1; 3]	<0,001	1,8 \pm 0,5 2 [1; 3]	<0,001	0,481	24,2
Депрес. симптомы	0,4 \pm 0,6 0 [0; 2]	0,3 \pm 0,5 0 [0; 2]	0,916	0,3 \pm 0,5 0 [0; 2]	0,969	0,989	0,16
Маниак. симптомы	0,2 \pm 0,2 0 [0; 1]	0,2 \pm 0,4 0 [0; 2]	0,949	0	0,037	0,022	7,01
Психомоторн ые симптомы	1,2 \pm 0,4 1 [0; 2]	1,2 \pm 0,3 1 [1; 2]	0,913	2,1 \pm 0,6 2 [0; 3]	<0,001	<0,001	37,2
Когнитивные симптомы	1,9 \pm 0,2 2 [1; 2]	1,4 \pm 0,5 1 [1; 2]	<0,001	1,4 \pm 0,4 1 [1; 2]	<0,001	0,948	21,8

Данные, приведенные в *табл. 11*, указывают на различия степени выраженности симптоматики отдельных доменов, согласно инструментарию, который, вероятно, к моменту внедрения МКБ-11 утратит свою актуальность в связи с очередным пересмотром количества включенных дименсий. Это, однако, не умаляет ценности полученных в настоящем исследовании результатов. Стоит подчеркнуть: несмотря на отсутствие статистически значимой разницы между средними показателями суммарных баллов оценки по всем доменам, выделенные фенотипы отличаются по степени тяжести отдельных дименсий,

обнаруживая при этом континуальный характер выраженности симптоматики.

Более детально континуальное распределение симптоматики иллюстрируют результаты оценки состояния пациентов различных фенотипов с помощью шкалы кататонии Буша–Франциса (табл. 12). Средние показатели суммарного балла увеличиваются в ряду фенотип с дезорганизацией мышления → фенотип с дезорганизацией поведения → фенотип с психомоторными нарушениями и составляют 5,0–9,1–22,5 баллов соответственно. Это соответствует распространенной практике ранжирования тяжести кататонии, согласно которой для диагностики кататонии пороговым принят показатель 5–7 баллов, а суммарный показатель >35 баллов указывает на тяжелую степень расстройства [261, 262].

Таблица 12. Сравнительная характеристика показателей баллов шкалы BFCRS у пациентов выделенных фенотипов (ср. значение ± ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	I фенотип дезорг. поведения <i>n</i> =30	II фенотип дезорг. мышления <i>n</i> =48	<i>p</i>	III фенотип психомот. наруш. <i>n</i> =34	<i>p</i> 1	<i>p</i> 2	χ^2
BFCRS общ	9,1±6,4 5,5 [3; 12]	5±3,2 4 [1,75; 8]	0,066	22,5±10,1 23 [11; 33]	<,001	<,001	42,1
Возбуждение	1,2±0,4 1 [1; 1]	1,2±0,4 1 [1; 1,25]	0,913	1,4±1,2 2 [0; 2]	0,072	0,0752	0,852
Ступор	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,974	1,1±1 1 [0; 2]	<,001	<,001	29,9
Мутизм	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,831	1,2±1,1 2 [0; 2]	0,001	<,001	19,8
Фиксация взгляда	0,3±0,4 0 [0; 0,75]	0,4±0,5 0 [0; 1]	0,478	1,6±1 2 [0,25; 2]	<,001	<,001	30,9
Каталепсия	0,7±0,7 0,5 [0; 1]	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,002	1,1±0,8 1 [0; 2]	0,155	<,001	27,4
Гримасы	0,5±0,7	0,1±0,2	0,043	1±1	0,216	<,001	17,9

	0 [0; 1]	0 [0; 0]		0,5 [0; 2]			
Эхофеномены	0,03±0,06 0 [0; 0]	0,2±0,2 0 [0; 0]	0,357	1±0,6 1 [0,25; 1,75]	<,001	<,001	51,0
Стереотипии	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,704	0,6±0,7 0 [0; 1]	0,028	<,001	15,4

Окончание табл. 12

Манерность	0,8±0,9 0 [0; 0]	0,2±0,3 0 [0; 2]	0,029	0,5±0,7 0 [0; 0,75]	0,492	0,435	6,37
Вербигерации	0,5±0,7 0 [0; 0,75]	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,261	0,6±0,6 0 [0; 1]	0,411	0,002	10,9
Ригидность	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,468	1±0,8 1 [0; 1,75]	0,003	<,001	25
Негативизм	0,5±0,7 0 [0; 1]	0 0 [0; 0]	<,001	1,2±0,9 1 [0; 2]	0,009	<,001	43,6
Воск. гибкость	0 0 [0; 0]	0 0 [0; 0]	-	1,8±1,4 3 [0; 3]	<,001	<,001	55,4
Уход в себя	0,5±0,5 0 [0; 1]	0,5±0,5 0,5 [0; 1]	0,973	1,5±1 2 [0; 2]	<,001	<,001	22
Импульсивность	1±0,8 1 [0; 2]	0,9±0,9 0,5 [0; 2]	0,938	1,3±0,9 1 [0; 2]	0,476	0,272	2,61
Пасс. подчин.	0,3±0,5 0 [0; 0]	0,4±0,5 0 [0; 1]	0,744	0,7±0,8 0 [0; 1,75]	0,131	0,217	4,74
Авт. рукопо-жатие	0,2±0,4 0 [0; 0]	0 0 [0; 0]	0,170	1±1,4 0 [0; 3]	0,017	<,001	23,7
Мыш. сопротив.	0,2±0,4 0 [0; 0]	0,1±0,1 0 [0; 0]	0,566	0,8±1,2 0 [0; 2,25]	0,094	0,003	13
Амбигендент.	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,1±0,1 0 [0; 0]	0,576	1±1,3 0 [0; 3]	0,023	<,001	18,2
Хват. рефлекс	0,3±0,5 0 [0; 0]	0 0 [0; 0]	0,068	0,8±1,2 0 [0; 2,25]	0,216	<,001	14,5
Персеверации	0,7±1,2 0 [0; 0]	0 0 [0; 0]	0,027	0,8±1,2 0 [0; 2,25]	0,451	<,001	13,4
Агрессивность	1,3±0,7 2 [0; 2]	0,2±0,4 0 [0; 1]	<,001	0,4±0,4 0 [0; 1]	0,001	0,709	21,1
Вегетат. наруш.	0 0 [0; 0]	0 0 [0; 0]	-	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,024	0,003	17

Ожидаемо у пациентов фенотипа с психомоторными нарушениями в средней и тяжелой степени обнаруживается весь спектр симптомов шкалы, а у пациентов с дезорганизацией поведения статистически значимо выделяются симптомы агрессивного поведения, не свойственные больным других фенотипов. У пациентов с дезорганизацией мышления симптомы психомоторных нарушений не очевидны и скорее всего обусловлены феноменологическими пересечениями с другими доменами.

Подводя итоги, отметим, что полученные результаты соотносятся с приводимыми в литературе. Мы установили, что в большинстве случаев резистентность симптомов шизофрении развивается в самом начале антипсихотической терапии, что реплицирует выводы когортных многолетних лонгитюдных наблюдений [93] и данные ретроспективной оценки динамики шизофрении [94]. В ходе проведенного исследования удалось подтвердить выдвинутую гипотезу о том, что резистентную шизофрению можно представить в виде модели континуума отдельных доменов психопатологии с различными этиопатогенетическими путями и динамикой течения психического расстройства.

ГЛАВА 5. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

5.1. Краткая характеристика метода

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – безопасный неинвазивный метод изменения нейрональной активности в локальных областях коры головного мозга посредством быстро меняющегося магнитного поля. Это перспективная и активно развивающаяся терапевтическая методика, нашедшая широкое применение в психиатрии. В России ТМС как способ лечения (в основном дополнительного [136]) все активнее внедряется в психиатрическую практику [137–140].

Биофизические механизмы, лежащие в основе эффективности ТМС, базируются на изменении возбудимости нейронов и их метаболической электрофизиологической активности [141], оптимизации пластичности и функциональной связности между регионами мозга [142], что находит отражение в доказанной эффективности этого метода при лечении депрессии [143–149], генерализованной тревоги [150–152], посттравматического стрессового расстройства [153], в том числе их форм, резистентных к психофармакотерапии [154]. Одновременно увеличивается количество публикаций результатов клинических испытаний ТМС при лечении шизофрении и других первичных психотических расстройств, в частности негативной симптоматики [155] и слуховых галлюцинаций [156], и для преодоления резистентности [157].

Цель этой части исследования – оценка возможности применения метода ТМС головного мозга у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии.

5.2. Методология исследования возможности применения ТМС при резистентной шизофрении

5.2.1. Курс высокочастотной нейромодуляции

ТМС-терапия проведена при использовании магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д» («Нейрософт») с угловым индуктором-восьмеркой.

Регламент стимулирования соответствовал международными рекомендациями о надлежащей практике ТМС [153].

5.2.2. Обоснование выбора протокола стимуляции

Принимая решение о высокочастотной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), мы руководствовались результатами рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих об эффективности ТМС, относительно негативной симптоматики. Учитывая ее выраженность у всех пациентов, проходивших курс лечения методом ТМС в рамках настоящего исследования, разработка протокола стимулирования проведена с опорой на приведенные ниже результаты рандомизированных клинических исследований.

Зафиксирован статистически значимый эффект редукции общего балла негативной симптоматики и всех доменов, включенных в анализ после проведения курса лечения негативных симптомов и когнитивных расстройств по протоколу 2000 импульсов за сеанс с частотой 10 Гц и амплитудой 110% порога моторного ответа в проекции левой ДЛПФК [263].

После внесения поправок Бонферрони на множественное тестирование статистическая значимость установлена только для редукции проявлений алогии. Протокол для курса лечения негативных симптомов частотой 10 Гц амплитудой 110% порога моторного ответа в проекции левой ДЛПФК [264] предложен после клинического испытания ТМС.

Три группы по 17 пациентов с шизофренией после рандомизации получали курс из 20 сеансов (плацебо, низко- и высокочастотной стимуляции) в качестве дополнения к терапевтическим дозам атипичных антипсихотиков. При низкочастотной стимуляции суммарное количество импульсов составило 2000 (по 100 в день × 20 сеансов), а при высокочастотной – 20 000 (1000 в день × 20 сеансов).

Динамику состояния оценивали до начала стимуляции, через 2, 4 и 8 нед от начала курса. По окончании проспективного наблюдения зафиксированы достоверные отличия выраженности эффекта высокочастотной стимуляции по сравнению с низкочастотной и плацебо относительно степени тяжести негативной симптоматики [264].

Кроме того, в пользу выбора высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК выступают некоторые данные фундаментальных исследований. Во-первых, в ряде нейровизуализационных исследований установлено, что у пациентов с первичными негативными симптомами в значительной степени уменьшен объем серого вещества в префронтальных зонах [265, 266], дисфункции в которых можно нивелировать, увеличив активность лобных долей за счет высокочастотной ТМС, которая приводит к увеличению выброса дофамина в вентральном стриатуме [267].

5.2.4. Подготовительные и диагностические процедуры

Все пациенты правши, до начала лечения методом ТМС они были всесторонне обследованы узкими специалистами для исключения риска декомпенсации со стороны центральной нервной системы или внутренних органов. Перед началом курса все пациенты прошли скрининг на абсолютные и относительные противопоказания для нейромодуляции магнитным полем. В ряде случаев схема поддерживающей терапии была скорректирована: отменены препараты, увеличивающие порог судорожной активности [268].

В качестве зоны стимуляции выбрана проекция ДЛПФК слева, которую можно определить, ориентируясь на внешние анатомические образования головы. Краниометрический метод (рис. 5) включает несколько измерений, для которых, как правило, используется мягкая рулетка или сантиметровая лента.

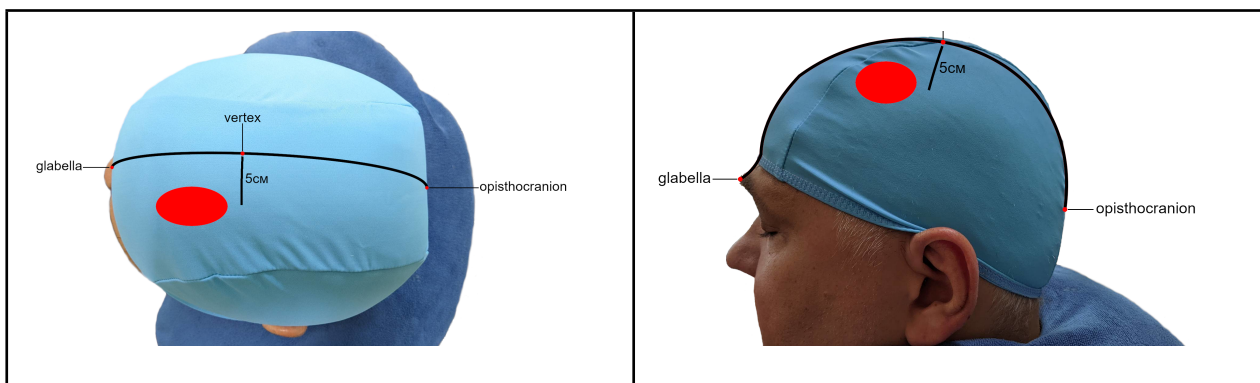


Рисунок 5. Схема алгоритма определения проекции дорсолатеральной префронтальной коры краниометрическим методом.

Алгоритм определения проекции ДЛПФК включает несколько последовательных действий:

1. Определить наибольший продольный диаметр черепа: для этого надо отмерить расстояние по средней фронтальной линии между *glabella* и *opisto kranion* (переносицей и затылочным бугром).
2. Определить локализацию точки *vertex*: она находится ровно посередине наибольшего продольного диаметра и в качестве наиболее высоко расположенной в медиально-сагиттальной плоскости точка черепа.
3. Определить проекцию моторной коры на поверхности головы: пролегает на 5 см латеральнее и фронтальнее от *vertex*.
4. Определить проекцию зоны ДЛПФК, залегающей на 5 см фронтальнее от точки максимального ответа на стимуляцию области иннервации большого пальца руки в первичной моторной коре.

5.2.5. Терапевтическая бригада

Сеансы ТМС проводили врачи-психиатры – сотрудники Лаборатории фундаментальных методов исследования НКИЦ нейропсихиатрии ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ» под руководством к.м.н. Н.В. Захаровой, имеющей действующий сертификат повышения квалификации для оказания медицинской помощи с применением метода ТМС.

5.2.6. Терапевтическое воздействие

Главное свойство ритмической ТМС, при которой генерируется серия импульсов частотой 10 Гц, заключается в модуляции уровня корковой возбудимости [269]⁴. Нейрофизиологический механизм реализации метода – это генерация электрического поля в нейрональной ткани с мгновенной деполяризацией мембран, приводящей к возникновению и моментальному распространению потенциала действия и электрической передаче сигнала между нейронами. Нейрофизиологическая основа действия магнитного импульса при ТМС заключается в изменении межнейронных связей и активности нейротрансмиттеров в зоне воздействия, что отражается в усилении регионального кровотока, выявленного при нейровизуализации коры мозга в ходе исследований эффекта ТМС [270].

5.2.7. Условия для проведения ТМС

ТМС проводили в помещении Лаборатории фундаментальных методов исследования НКИЦ нейропсихиатрии ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ», оборудованном для реализации этого метода неинвазивной интервенции, располагающемся в одном из лечебных корпусов больницы с возможностью оказания всего объема неотложной помощи в случае

⁴ Низкочастотное воздействие с частотой <1 Гц снижает возбудимость моторной коры, тогда как увеличение частоты >5 Гц увеличивает кортикальную возбудимость.

развития нежелательных явлений ТМС. Все процедуры проводили в соответствии с действующими санитарными нормами и правилами.

5.2.8. Особенности неинвазивной интервенции

Курс ТМС состоял из 20 сеансов, проводимых ежедневно в утренние часы по будним дням, с перерывами на выходные.

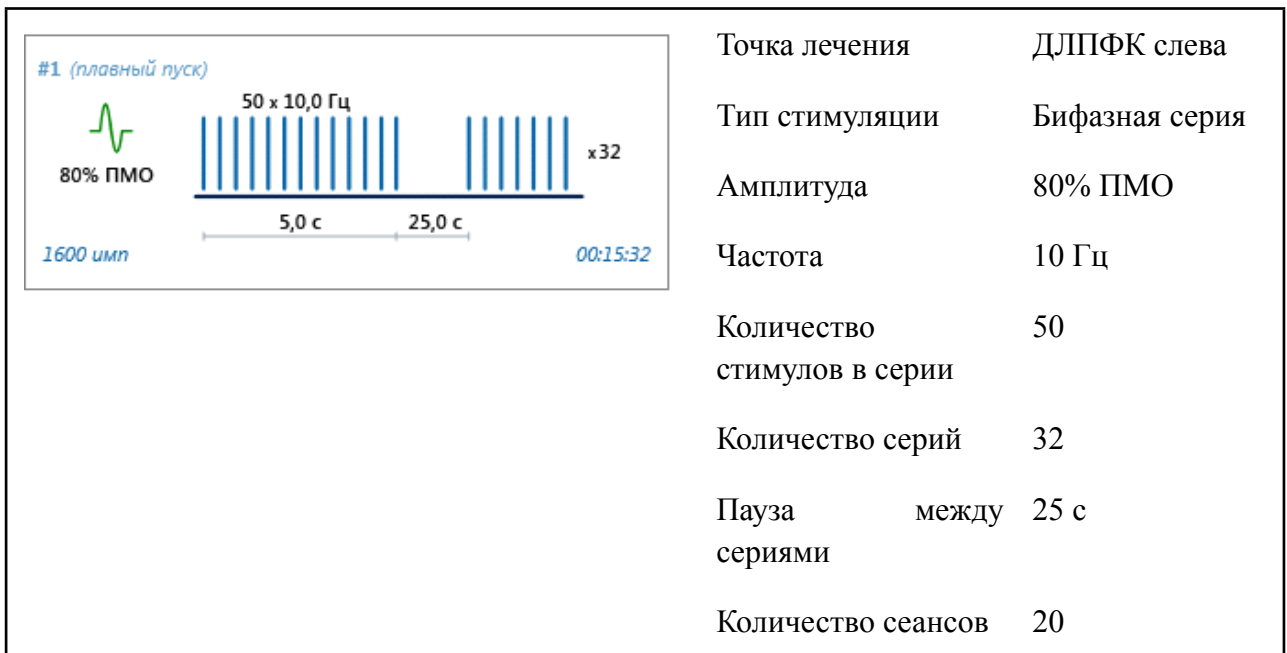


Рисунок 6. Протокол высокочастотной (10 Гц) ритмической стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры с амплитудой 80% порога моторного ответа (ПМО).

В качестве терапевтического воздействия выбран протокол высокочастотной (10 Гц) ритмической стимуляции левой ДЛПФК с амплитудой 80% порога моторного ответа. В течение сеанса подавали 1600 магнитных импульсов в течение 15,5 мин.

5.2.9. Персонализация и титрование интенсивности стимуляции

Порог моторного ответа (ПМО) – важная диагностическая характеристика, от которой зависит интенсивность стимуляции; она представляет собой минимальную силу магнитной индукции, при которой

в мышечных тканях возникает моторный ответ. Для ее определения катушку располагают на поверхности головы в проекции центра иннервации мышц большого пальца руки (*m. abductor pollicis brevis*), подают минимальную амплитуду магнитного поля. Увеличивая амплитуду на 5% за один шаг, находят такую силу магнитного импульса, при которой возникает моторный ответ (непроизвольное сокращение мышц пальца).

ПМО измеряли через каждые 3–5 сеансов, так как это динамичный показатель, который зависит от множества факторов.

5.2.10. Оценка безопасности метода и комплаентности

Пациенты располагались в удобном кресле при обеспечении максимальной неподвижности головы для снижения риска смещения катушки, закрепленной в специальном кронштейне.

Перед каждым сеансом врач ТМС убеждался в корректном функционировании катушки, производя одиночные импульсы для оценки качества звуковых и тактильных артефактов.

На всем протяжении сеанса врач ТМС находился рядом с пациентом, наблюдая за его состоянием, а по окончании процедуры расспрашивал о самочувствии и ощущениях.

Все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, получали рекомендуемые и максимально допустимые суточные дозы антипсихотиков, в соответствии с современными мировыми стандартами оказания психиатрической помощи. У части пациентов схема лечения включала несколько препаратов различных фармакологических групп, что вполне допустимо в сочетании с ТМС.

Установлено, что магнитная стимуляция не только не опасна в случаях полипрагмазии (2 антидепрессанта, нормотимик, атипичный нейролептик), за счет повышения эффективности основных психофармакопрепаратов она даже способствует преодолению фармакорезистентности симптоматики [271] без развития характерных нежелательных явлений [272–274].

Все включенные в исследование пациенты продолжали принимать назначенные лечащими врачами препараты без смены схемы терапии на протяжении 2–4 нед до начала курса ТМС, что позволило оценить эффект нейромодуляции, снизив вероятность влияния лекарств на динамику состояния [268]. За время курса из 20 сеансов, проведенных в течение 4 нед, отмены или коррекции дозировок не произошло ни в одном наблюдении.

Ни у кого из пациентов не зафиксировано никаких нежелательных явлений при высоком уровне комплаентности.

Можно сделать вывод о безопасности применения ТМС в комплексном лечении пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотикам.

5.3. Оценка эффективности метода

Психопатологическое обследование (методом клинического интервью, физикального обследования и батареи психометрического инструментария – PANSS, BFCRS), согласно дизайну диссертационного исследования, проводилось дважды (см. главу 2):

визит 3 – диагностический этап, до начала курса ТМС;

визит 4 – итоговый анализ эффективности после 20 сеансов ТМС.

Оценку эффективности проводили на момент визита 4 по следующим критериям: терапевтический ответ расценивали как положительный при редукции отдельных баллов по шкале PANSS на 25% от первоначальной; дополнительно анализировали динамику редукции баллов по шкале BFCRS. Достижение симптоматической ремиссии определяли, как почти полную редукцию выраженности симптоматики (со снижением отдельных симптомов PANSS до уровня ≤ 3 баллов).

Результаты психометрической оценки состояния с помощью шкалы PANSS до и после применения ТМС представлены в *табл. 18*. По всем

пунктам выявлены значимые различия ($p < 0,05$). С учетом выбранного протокола и динамики снижения среднего балла в первую очередь обращает внимание значимое уменьшение выраженности тревоги (G2), напряжения (G4) и двигательных нарушений (G7), которые редуцировались чуть менее чем на 50% после аугментации стандартного протокола терапии ТМС. Также важно сказать о повышении концентрации внимания (G11) в данной группе и о снижении уровня концептуальной дезорганизации (P2), что указывает на опосредованное влияние ТМС на когнитивные функции.

Таблица 18. Результаты психометрического исследования по шкале PANSS пациентов группы ТМС до и после лечения (ср. значение \pm ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Группа ТМС (<i>n</i> =20) (визит 3)	Группа ТМС (<i>n</i> =20) (визит 4)	<i>p</i> [95% CI]
PANSS общий	81 \pm 6,9 80 [77; 85]	71,3 \pm 5,3 69 [68; 76]	<0,001 [8,09; 11,1]
PANSS P	11,7 \pm 1,5 11 [11; 12]	9,9 \pm 1 10 [9; 10]	<0,001 [1,42; 2,30]
P1 (бред)	1,9 \pm 0,7 2 [2; 2]	1,6 \pm 0,5 2 [1; 2]	0,005 [0,113; 0,553]
P2 (концептуальная дезорганизация)	2,4 \pm 0,6 2 [2; 2]	1,7 \pm 0,5 2 [1; 2]	<0,001 [0,447; 0,887]
P3 (галлюцинации)	1,7 \pm 0,6 2 [1; 2]	1,5 \pm 0,5 2 [1; 2]	0,043 [0,007; 0,374]
PANSS N	30,9 \pm 3,8 31 [28; 34]	30,5 \pm 3,6 31 [28; 34]	0,008 [0,113; 0,649]
PANSS G	37,2 \pm 3,7 37 [35; 39]	31 \pm 2,7 30 [29; 32]	<0,001 [6,02; 8,74]
G2 (тревога)	2,2 \pm 0,6 2 [2; 3]	1,3 \pm 0,5 1 [1; 2]	<0,001 [0,659; 1,15]
G4 (напряжение)	2,5 \pm 0,7 3 [2; 3]	1,4 \pm 0,5 1 [1; 2]	<0,001 [0,729; 1,56]
G7(двигательные нарушения)	2,4 \pm 1 2 [1; 4]	1,3 \pm 0,5 1 [1; 2]	<0,001 [0,582; 1,51]

Окончание табл. 18

G9 (мысли с необычным содержанием)	2,1±0,4 2 [2; 2]	1,6±0,6 2 [1; 2]	<0,001 [0,243; 0,709]
G11 (нарушение внимания)	3,9±0,6 4 [4; 4]	2,6±0,5 3 [2; 3]	<0,001 [0,875; 1,70]
G13 (волевые нарушения)	3,9±0,7 4 [3; 4]	3,3±0,5 3 [3; 4]	0,001 [0,282; 0,956]
G15 (погруженность в собственные переживания)	3,9±0,6 4 [4; 4]	3,4±0,5 3 [3; 4]	<0,001 [0,243; 0,709]

О динамике состояния пациентов, не проходивших курс ТМС (только стандартную антипсихотическую терапию), анализируемой аналогичным способом, можно судить по показателям выраженности симптоматики, представленных в *табл. 19*. Отметим некоторые отличия в изменении психического состояния пациентов группы сравнения. Выраженность двигательных нарушений, стойкость мыслей с необычным содержанием и уровень поглощенности собственными переживаниями оставались стабильными в течение месяца наблюдения при незначительном снижении (менее чем на 20%) тревоги и напряжения. Однако средний показатель суммы баллов негативной симптоматики статистически значимо увеличился, что может быть связано общей редукцией позитивной симптоматики, которая ранее нивелировала сформированный дефект.

Таблица 19. Результаты психометрического исследования по шкале PANSS пациентов группы без ТМС до и после лечения (ср. значение ± ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Группа без ТМС (n=30) (визит 3)	Группа без ТМС (n=30) (визит 4)	<i>p</i> [95% CI]
PANSS общий	81,2±7,3 81 [75; 87]	76,8±6,7 76 [72; 81]	<0,001 [1,83; 3,62]
PANSS P	12,7±1,9 13 [12; 13]	10,3±1,4 11 [9; 11]	<0,001 [1,26; 2,19]

P1 (бред)	2,4±0,6 2 [2; 3]	1,9±0,6 2 [2; 2]	<0,001 [0,264; 0,701]
P2 (концептуальная дезорганизация)	2,1±0,3 2 [2; 2]	1,6±0,5 2 [1; 2]	<0,001 [0,289; 0,676]
P3 (галлюцинации)	2,2±0,6 2 [2; 3]	1,6±0,5 2 [1; 2]	<0,001 [0,407; 0,834]
PANSS N	29,7±4,5 30 [27; 32]	29,9±4,7 30 [27; 33]	0,012 [-0,364; -0,05]
PANSS G	38,2±3,1 37 [35; 40]	36,6±2,8 36 [35; 38]	0,001 [0,53; 1,88]
G2 (тревога)	2,1±0,5 2 [2; 2]	2±0,6 2 [2; 2]	0,033 [0,020; 0,394]
G4 (напряжение)	2,4±0,5 2 [2; 3]	2±0,7 2 [2; 2]	0,003 [0,184; 0,781]
G7(двигательные нарушения)	1,1±0,3 1 [1; 1]	1,1±0,4 1 [1; 1]	0,326 [-0,105; 0,036]
G9 (мысли с необычным содержанием)	1,8±0,5 2 [1; 2]	1,8±0,4 2 [2; 2]	0,083 [-0,22; 0,01]
G11 (нарушение внимания)	3,8±0,7 4 [3; 4]	3,5±0,6 4 [3; 4]	0,001 [0,131; 0,489]
G13 (волевые нарушения)	4,2±0,6 4 [4; 5]	4±0,5 4 [4; 4]	0,012 [0,050; 0,364]
G15 (погруженность в собственные переживания)	4,1±0,6 4 [4; 4]	4,1±0,6 4 [4; 4]	0,161 [-0,167; 0,029]

Для оценки влияния ТМС на редукцию отдельных симптомов мы сопоставили особенности динамики состояния у пациентов группы ТМС и группы сравнения со статистическим анализом дельты баллов по некоторым подшкалам PANSS (рис. 7).

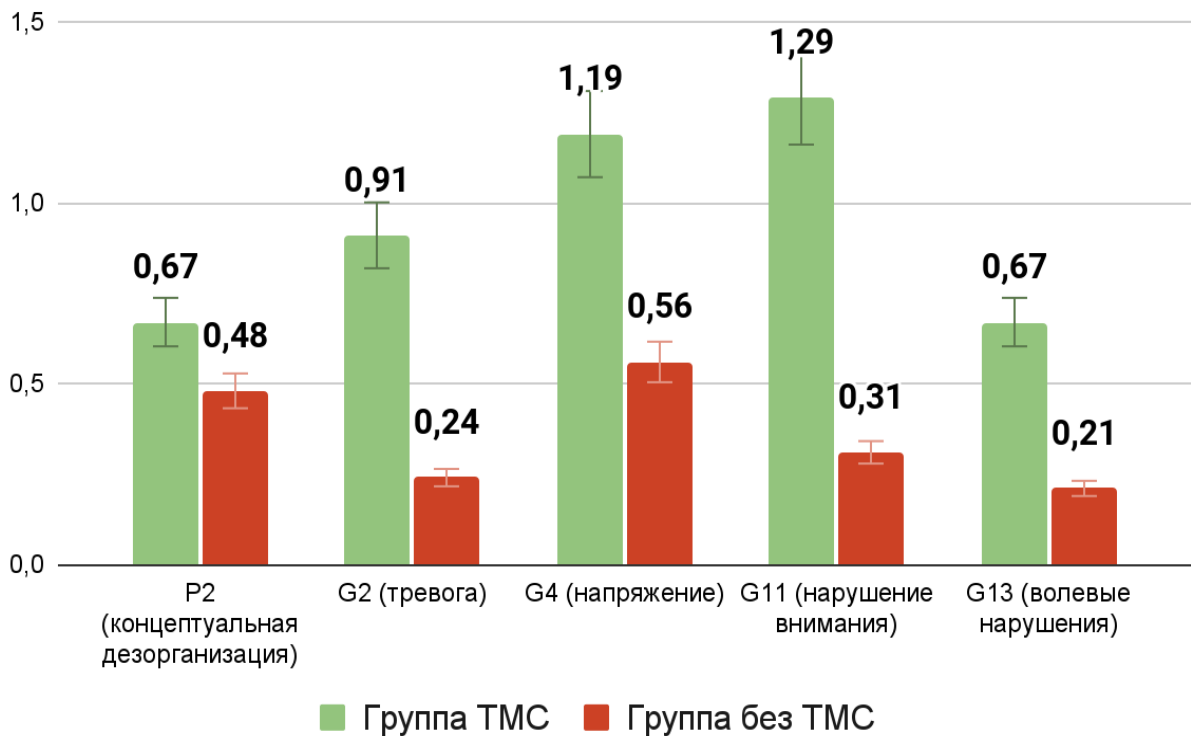


Рисунок 7. Разница (дельта) между группой ТМС и без ТМС по некоторым подшкалам PANSS.

Значимая разница в дельте обнаружена по всем представленным подшкалам ($p < 0,05$), кроме концептуальной дезорганизации ($p = 0,205$). Таким образом, можно предположить, что при общей значимости снижения баллов в группах I и II динамика отличается – она более выражена в группе I, получающей ТМС.

Для оценки психомоторных нарушений принято решение использовать шкалу Буша–Франциса (BFCRS). В *табл. 20* показаны изменения общего балла и отдельных симптомов у группы I до и после терапии ТМС. Обнаружены значимые различия по большинству симптомов, например возбуждение, ступор, мутизм, фиксация взгляда, нарушения походки, эхофеномены, мышечная ригидность, негативизм, восковая гибкость, уход в себя и мышечная сопротивляемость.

Таблица 20. Результаты психометрического исследования по шкале BFCRS пациентов группы ТМС до и после лечения (ср. значение \pm ст.отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Группа ТМС (<i>n</i> =20) (визит 3)	Группа ТМС (<i>n</i> =20) (визит 4)	<i>p</i> [95% CI]
BFCRS общий	9,1 \pm 6,9 9 [0; 25]	3,6 \pm 2,8 3 [0; 11]	<0,001 [3,24; 7,71]
Возбуждение	0,7 \pm 1,5 0 [0; 1]	0,2 \pm 0,4 0 [0; 0]	<0,001 [0,25; 0,798]
Ступор	0,6 \pm 0,9 0 [0; 2]	0	0,010 [0,150; 0,993]
Мутизм	0,7 \pm 1 0 [0; 2]	0	0,003 [0,279; 1,15]
Фиксация взгляда	0,7 \pm 0,8 1 [0; 1]	0,2 \pm 0,4 0 [0; 0]	<0,001 [0,291; 0,757]
Нарушение походки	0,6 \pm 0,9 0 [0; 1]	0	0,004 [0,225; 1,01]
Гримасы	0,4 \pm 0,7 0 [0; 1]	0,3 \pm 0,5 0 [0; 1]	0,083 [-0,02; 0,306]
Эхофеномены	0,5 \pm 0,7 0 [0; 1]	0,1 \pm 0,3 0 [0; 0]	0,002 [0,154; 0,607]
Стереотипии	0,6 \pm 0,6 1 [0; 1]	0,5 \pm 0,5 1 [0; 1]	0,083 [-0,02; 0,306]
Манерность	0,7 \pm 0,7 1 [0; 1]	0,9 \pm 0,9 1 [0; 2]	0,329 [-0,05; 0,147]
Вербигерации	0,2 \pm 0,5 0 [0; 0]	0,2 \pm 0,5 0 [0; 0]	0,162 [-0,041; 0,232]
Ригидность	0,4 \pm 0,6 0 [0; 1]	0	0,008 [0,113; 0,649]
Негативизм	0,6 \pm 0,7 1 [0; 1]	0,3 \pm 0,5 0 [0; 1]	0,030 [0,030; 0,541]
Восковая гибкость	0,5 \pm 0,8 0 [0; 1]	0	0,014 [0,106; 0,847]
Уход в себя	0,8 \pm 0,8 1 [0; 1]	0,4 \pm 0,5 0 [0; 1]	0,031 [0,033; 0,633]
Импульсивные поступки	0,5 \pm 0,7 0 [0; 1]	0,4 \pm 0,5 0 [0; 1]	0,162 [-0,041; 0,232]

Автоматическое рукопожатие	0,1±0,2 0 [0; 0]	0	0,329 [-0,147; 0,051]
Мышечная сопротивляемость	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,05±0,2 0 [0; 0]	0,042 [0,007; 0,374]
Агрессивность	0,4±0,6 0 [0; 1]	0,2±0,5 0 [0; 1]	0,104 [-0,042; 0,423]

В группе сравнения, где проводилась только стандартная антипсихотическая терапия, значимых изменений ни суммы баллов BFCRS, ни отдельных симптомов не обнаружено. Выраженность симптомов на момент визита 3 в обеих группах не обнаруживала значимых отличий ($p=0,49$), однако при визите 4 разница в общем балле определялась как значимая ($p=0,006$).

По результатам анализа эффекта неинвазивной интервенции методом ТМС высокочастотными импульсами левой ДЛПФК у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, можно сделать предварительные вывод о ее эффективности в отношении редукции психомоторных нарушений, а именно кататонической симптоматики.

Таблица 21. Результаты психометрического исследования по шкале BFCRS пациентов группы без ТМС до и после лечения (ср. значение ± ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Группа без ТМС (<i>n</i> =30) (визит 3)	Группа без ТМС (<i>n</i> =30) (визит 4)	<i>p</i> [95% CI]
BFCRS общий	7,7±6,8 6 [3; 7]	7,6±6 6 [3; 9]	0,928 [-0,736; 0,805]
Возбуждение	0,7±0,8 0 [0; 1]	0,6±0,8 0 [0; 1]	0,326 [-0,036; 0,105]
Ступор	0,4±0,8 0 [0; 0]	0,4±0,7 0 [0; 1]	0,713 [-0,233; 0,161]
Мутизм	0,4±0,7 0 [0; 1]	0,3±0,6 0 [0; 1]	0,161 [-0,029; 0,167]
Фиксация взгляда	0,9±0,8 1 [0; 1]	0,8±0,8 0 [0; 1]	0,326 [-0,036; 0,105]

Нарушение походки	0,3±0,5 0 [0; 1]	0,4±0,5 0 [0; 1]	0,326 [-0,034; 0,035]
Гримасы	0,2±0,5 0 [0; 0]	0,2±0,4 0 [0; 0]	1,00 [-0,102; 0,102]
Эхофеномены	0,1±0,4 0 [0; 0]	0,2±0,4 0 [0; 0]	0,161 [-0,167; 0,029]
Стереотипии	0,3±0,5 0 [0; 1]	0,2±0,4 0 [0; 0]	0,184 [-0,052; 0,259]
Манерность	0,6±0,9 0 [0; 2]	0,5±0,7 0 [0; 1]	0,103 [-0,029; 0,306]
Вербигерации	0,2±0,5 0 [0; 0]	0,2±0,4 0 [0; 0]	1,00 [-0,102; 0,102]
Ригидность	0,5±0,7 0 [0; 1]	0,4±0,6 0 [0; 1]	0,424 [-0,105; 0,243]
Негативизм	0,3±0,6 0 [0; 0]	0,3±0,5 0 [0; 1]	0,573 [-0,158; 0,089]
Восковая гибкость	0,2±0,6 0 [0; 0]	0,3±0,6 0 [0; 0]	0,424 [-0,243; 0,105]
Уход в себя	1,2±0,9 1 [0; 2]	1,3±0,8 1 [1; 2]	0,489 [-0,273; 0,133]
Импульсивные поступки	0,4±0,6 0 [0; 1]	0,5±0,7 0 [0; 1]	0,184 [-0,259; 0,076]
Автоматическое рукопожатие	0,3±0,7 0 [0; 0]	0,2±0,6 0 [0; 0]	0,103 [-0,029; 0,306]
Мышечная сопротивляемость	0,2±0,6 0 [0; 0]	0,1±0,3 0 [0; 0]	0,083 [-0,014; 0,221]
Агрессивность	0,2±0,4 0 [0; 0]	0,1±0,3 0 [0; 0]	0,161 [-0,167; 0,029]

Устойчивый дисбаланс электрохимической нейротрансмиссии в разветвленном коннекте, объединяющем передние отделы коры и подкорковые структуры, определяет гетерогенность кататонических проявлений и сложности терапевтического воздействия [275, 276]. Установлено, что проявления кататонии коррелируют с дисфункцией боковой части орбитофронтальной коры [258, 260], на которую практически

невозможно воздействовать с помощью ТМС. Однако возможность нейромодуляция магнитными импульсами ДЛПФК при кататонии целесообразна по причине тесной связанности этих областей и доступности ДЛПФК для стимуляции. Интенсификация метаболических процессов в тканях головного мозга при этом способствует замедлению патологических процессов и опосредует процессы нейропластичности, что в совокупности оказывает благоприятный клинический эффект. Имеющийся мировой опыт свидетельствует о возможности лечения кататонии методами ТМС, эффективность которой сопоставима с эффективностью электросудорожной терапией [277], превосходя ее по безопасности [278].

Стоит отметить, что 14 из 20 пациентов (70%), прошедших курс ТМС, одновременно участвовали в социально-психологических реабилитационных программах: психообразования, когнитивных тренингов, групповой психотерапии, совмещая их с ТМС. Такой мультимодальный подход, реализуемый полипрофессиональной бригадой, может обуславливать более выраженный положительный эффект [279–281].

Безусловно, возрастные, клиничко-динамические и генетические факторы могут изменять биофизический и клинический эффекты ТМС. В частности, все еще довольно плохо изученные генетические различия способствуют индивидуальной ответственности за синаптические события, вызванные ТМС, и образуют дополнительный потенциальный источник вариаций терапевтической реакции. Таким образом, трудно оценить, с чем связана неэффективность протокола ТМС, – с терапевтической неэффективностью протокола или с включением лиц, не отвечающих на него.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение особенностей шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, выполненное в клинико-биологическом ключе, актуально по нескольким аспектам и продиктовано показателями ее широкой распространенности в клинической практике. Недостаточная эффективность или отсутствие ответа на антипсихотики приводит к быстрому развитию хронических безремиссионных форм патологического процесса, а также к стойкой потере трудоспособности пациентов [41]. Для выбора оптимальных методов диагностики и преодоления резистентности важно понимать патогенез резистентности в каждом отдельном случае. Генетический анализ – это важный инструмент персонализированной психиатрии [282], а исследований, посвященных резистентной шизофрении, становится только больше [159–165, 167]. Выявление генетических маркеров развития резистентности на ранних этапах заболевания вкупе с прогностической оценкой динамики заболевания на основании психопатологических особенностей дает возможность разработки новых терапевтических методик.

С целью определения психопатологической структуры различных фенотипов резистентной к антипсихотическому лечению шизофрении с выявлением ее значимых молекулярно-генетических маркеров разработан дизайн настоящего исследования, предполагающий несколько последовательных этапов, что позволило оценить прогностическую ценность нескольких однонуклеотидных полиморфизмов, разработать типологическую дифференциацию трех фенотипов резистентной шизофрении на основании анализа симптоматики психопатологических дименсий, а также оценить возможность применения метода ТМС для лечения этого заболевания.

Дизайн предполагал проспективное, натуралистическое, наблюдательное исследование с несколькими этапами и формированием трех выборок.

На **первом этапе** сплошным невыборочным методом было отобрано 385 пациентов (188 мужчин и 197 женщин; средний возраст – $32,2 \pm 9$ года), после чего из исследования по разным причинам выбыли 118 человек: смена диагноза или места жительства, отказ от участия в исследовании.

На **втором этапе** исследовательскую выборку составили 264 пациента (137 мужчин и 127 женщин; средний возраст – $32,4 \pm 8,1$ года), отобранных согласно критериям включения: расстройства шизофренического спектра; острый психоз, по поводу которого проводилось стационарное лечение; возраст от 18 до 60 лет включительно; отсутствие соматических заболеваний в стадии декомпенсации; информированное согласие.

В последующем выборка была стратифицирована в ходе лонгитюдного наблюдения на 2 группы, где:

группа I (респондеры) – 152 пациента (70 мужчин и 82 женщины; средний возраст – $31 \pm 8,7$ года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках была эффективна в течение 6 нед;

группа II (резистентные – клиническая выборка) – 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст – $34,2 \pm 9,8$ года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках (≥ 600 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте) была неэффективна в течении 6 нед.

Оценка психической патологии осуществлялась клиническими и психометрическими методами.

Анализ ассоциаций генетических маркеров как потенциальных звеньев этиопатогенеза шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии выявил статическую значимость полиморфизма rs6265 гена *BDNF* ($p < 0,05$). Данный маркер может рассматриваться как новый метод ранней диагностики резистентности.

На **третьем этапе** проведена типологическая дифференциация пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, на основании преобладания в клинической картине определенного домена психопатологической симптоматики. Дифференция фенотипов проводилась на основании актуального дименсионального подхода МКБ-11 с объективной оценкой выраженности психопатологической симптоматики каждого домена при помощи психометрических инструментов:

фенотип I (с дезорганизацией поведения) – 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст – $35,8 \pm 7,8$ года);

фенотип II (с дезорганизацией мышления) – 48 пациентов (27 мужчин и 21 женщина, средний возраст – $35,6 \pm 7,4$ года);

фенотип III (с психомоторными нарушениями) – 34 пациента (23 мужчины и 11 женщин, средний возраст – $30,1 \pm 8$ года).

Валидность предложенной типологической дифференциации трех фенотипов шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, проверили, оценив состояние пациентов с помощью нескольких психометрических инструментов.

Четвертый этап предполагал обсервационное наблюдение и оценку динамики симптомов в ходе курса высокочастотной ТМС левой ДЛПФК с амплитудой 80% от порога моторного ответа у катамнестической выборки (30 мужчин и 20 женщин; средний возраст – $31,5 \pm 9,5$ года), сформированной из резистентных пациентов, которых можно было отследить в течение 18 мес после включения в исследование.

В соответствии с методологией, катамнестическая выборка разделена на терапевтическую группу и группу сравнения:

терапевтическая группа ТМС – 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин; средний возраст – $29,4 \pm 7,7$ года) прошли курс ТМС в качестве аугментации стандартной антипсихотической терапией;

группа сравнения без ТМС – 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин; средний возраст – $33 \pm 10,5$ года) получали только стандартную антипсихотическую терапию.

По результатам анализа психометрических показателей (PANSS и BFCRS) в динамике выявлена значимая редукция психомоторных симптомов в группе, проходившей курс ТМС, что указывает на возможность преодоления резистентности у пациентов с преобладанием психомоторных нарушений.

Результаты исследования

По результатам проведенного генетического анализа выявлена значимая ассоциация гена *BDNF* полиморфизма rs6265 и неэффективности терапии антипсихотиками.

Интегративный подход построения типологической дифференциации шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, позволил верифицировать их психопатологические характеристики, отражающие превалирование симптоматики различных дименсий:

- дезорганизация поведения;
- дезорганизация мышления;
- психомоторные нарушения.

Таким образом, предложен концептуальный пересмотр определения шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, с уходом от рассмотрения исключительно позитивной симптоматики в качестве основного критерия диагностики и включением в классификацию других доменов психопатологии: грубой дезорганизации поведения, дезорганизации мышления и психомоторных нарушений.

По результатам терапевтического фрагмента исследования предложен протокол высокочастотной неинвазивной интервенции методом ТМС в области левой ДЛПФК. Установлена безопасность разработанного протокола и целесообразность его применения в качестве аугментации

лекарственной терапии с эффективностью относительно редукции выраженности психомоторных нарушений, являющихся важным доменом клинических проявлений фенотипов шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования репрезентативных выборок пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, при использовании адекватных методов психопатологического, психометрического, молекулярно-биологического анализа с учетом статистической значимости изучаемых показателей, позволяют сформулировать следующие выводы.

1. Пациенты с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии характеризуются тяжестью психического состояния (среднее значение общего балла PANSS - 132,8), неэффективностью адекватных дозировок антипсихотиков в течении 6 недель (700 ± 150 мг в хлопромазиновом эквиваленте при монотерапии и $631,1 + 163,4$ в рамках сочетанной терапии соответственно), большей продолжительностью госпитализаций ($47 \pm 10,8$ дней), а также высокой частотой регоспитализаций ($3,1 \pm 2,3$ госпитализаций за последние 5 лет).
2. Особенности социального статуса пациентов с резистентной шизофренией является высокий уровень безработицы (81,2%) среди данного контингента, а также инвалидности (60,7%). У резистентных пациентов заболевание дебютирует в более раннем возрасте (начало продромальной стадии в среднем в 19,2 года), продолжительность заболевания выше ($15 \pm 9,4$ лет), также как длительность нелеченного психоза ($15 \pm 13,9$ месяцев), чем у пациентов, реагирующий на терапию антипсихотиками.
3. Гетерогенность резистентной шизофрении фиксируется при клинической оценке, а также верифицируется статистически значимыми отличиями в результатах психометрической оценки ($p < 0,05$), различия формируются за счет одного из ведущих

симптомокомплексов: грубой дезорганизации поведения, дезорганизации мышления и психомоторных нарушений.

3.1. Грубая дезорганизация поведения характеризуется выраженностью негативной симптоматики по суммарному баллу подшкалы N PANSS ($34,1 \pm 4$), а также по отдельным подшкалам G PANSS, таким как напряжение (средний балл $5,2 \pm 0,6$), манерность и поза (средний балл $4,3 \pm 0,8$), волевые нарушения (средний балл $5 \pm 0,5$), недостаточный контроль импульсивности (средний балл $5 \pm 1,1$). В клинической картине превалирует грубый эмоционально-волевой дефект со склонностью к импульсивному, агрессивному поведению без учета последствий, продуктивная симптоматика выражена в виде фрагментарного несистематизированного бреда с редуцированными явлениями синдрома овладения и редким появлением слуховых псевдогаллюцинаций.

3.2. Резистентные пациенты с ведущим симптомокомплексом (фенотипом) дезорганизации мышления статистически значимо отличаются степенью выраженности позитивной симптоматики (средняя сумма баллов PANSS P - $31,7 \pm 3,1$) в первую очередь за счет выраженной галлюцинаторно-бредовой симптоматики (средний балл бред - $5,9 \pm 0,6$ галлюцинации - $6 \pm 0,3$) и общих психопатологических симптомов, созвучных психотическим проявлениям подшкалы PANSS G (средний балл напряжение - $5,5 \pm 0,6$, мысли с необычным содержанием - $5 \pm 0,8$). Клинически данные пациенты характеризуются нарастанием признаков дезорганизации мышления задолго до манифестного психоза, которые становятся пусковым механизмом бредообразования, которое в будущем приобретает хронический (резистентный) характер.

3.3. Психопатологический профиль пациентов с психомоторными нарушениями представляет собой кататоническую симптоматику, что подтверждается отдельными характерными симптомами подшкал PANSS N и G (средний балл стереотипность мышления - $4,6 \pm 0,5$, манерность и поза - $4,1 \pm 1,2$, двигательная заторможенность - $4,2 \pm 1$, недостаточный контроль импульсивности - $4,8 \pm 0,9$) в ряде случаев с явлениями онейроидного помрачения сознания на что указывает высокий суммарный балл PANSS P ($31,3 \pm 3,6$). Отличительной чертой данного фенотипа является перинатальная патология и двигательные аномалии в виде неловкости, неуклюжести, моторного инфантилизма в раннем возрасте в большинстве наблюдений (88%), а также характерная астенизация и малоспецифические персистирующие нестойкие идеи отношения, тревожно-фобические феномены в продромальной фазе, которые после манифестного психоза приводят к аутизации, сочетающей признаки редукции энергетического потенциала, что становится мотивом избегания социальных взаимодействий и приводит к снижению уровня функционирования.

4. Обнаружена значимая ассоциация ($p=0,033$) полиморфизма rs6265 гена BDNF и явлений резистентности, который может служить новым диагностическим маркером шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.
5. Предложенный новый метод терапии транскраниальной магнитной стимуляции (в виде аугментации стандартных протоколов психофармакотерапии) является эффективным для коррекции психомоторных симптомов, что подтверждается значимым снижением выраженности двигательных нарушений по шкале кататонии BFCRS

(средний балл до лечения $9,1 \pm 6,9$ и после лечения $3,6 \pm 2,8$) в группе ТМС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kane J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1988. Vol. 45, N 9. P. 789–96.
2. Conley R.R., Kelly D.L., Gale E.A. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse // Schizophr. Res. 1998. Vol. 33, N 1–2. P. 95–101.
3. Lehman A.F., Steinwachs D.M. Evidence-based psychosocial treatment practices in schizophrenia: lessons from the patient outcomes research team (PORT) project // J. Am. Acad. Psychoanal. Dyn. Psychiatry. 2003. Vol. 31, N 1. P. 141–54.
4. Lieberman J.A. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353, N 12. P. 1209–23.
5. Patel J.K. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study // Schizophrenia Research. 2009. Vol. 111, N 1–3. P. 9–16.
6. Kahn R.S. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // Lancet. 2008. Vol. 371, N 9618. P. 1085–97.
7. Huhn M. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // Lancet. 2019. Vol. 394, N 10202. P. 939–51.
8. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia // Psychiatr. Clin. North Am. 2007. Vol. 30, N 3. P. 511–33.
9. Farooq S. et al. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal

- for a new paradigm in classification // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol. 39, N 6. P. 1169–72.
10. Leung C.C.-Y. et al. Clinical Course, Neurobiology and Therapeutic Approaches to Treatment Resistant Schizophrenia. Toward an Integrated View // *Front. Psychiatry.* 2019. Vol. 10. P. 601.
 11. Kostyuk G.P. et al. [Perspectives of the use of pharmacogenetic tests in neurology and psychiatry] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. SS Korsakova.* 2019. Vol. 119, N 9. P. 131–5.
 12. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 69, N 3. P. 89–95.
 13. Kraguljac N.V. et al. Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2021. Vol. 178, N 6. P. 509–21.
 14. Lee J. et al. Subtyping Schizophrenia by Treatment Response: Antipsychotic Development and the Central Role of Positive Symptoms // *Can. J. Psychiatry.* 2015. Vol. 60, N 11. P. 515–22.
 15. Howes O.D. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology // *Am. J. Psychiatry.* 2017. Vol. 174, N 3. P. 216–29.
 16. Keepers G.A. et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* American Psychiatric Association Washington, DC, 2020.
 17. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
 18. Farooq S. et al. Study protocol for the development and internal validation of Schizophrenia Prediction of Resistance to Treatment (SPIRIT): a clinical tool for predicting risk of treatment resistance to antipsychotics in first-episode schizophrenia // *BMJ Open.* 2022. Vol. 12, N 4. e056420.

19. Zai C.C. et al. New findings in pharmacogenetics of schizophrenia // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2018. Vol. 31, N 3. P. 200–12.
20. Allen J.D., Bishop J.R. A systematic review of genome-wide association studies of antipsychotic response // *Pharmacogenomics*. 2019. Vol. 20, N 4. P. 291–306.
21. Yoshida K., Müller D.J. Pharmacogenetics of Antipsychotic Drug Treatment: Update and Clinical Implications // *Mol Neuropsychiatry*. 2020. Vol. 5, Suppl 1. P. 1–26.
22. Pisanu C., Squassina A. Treatment-Resistant Schizophrenia: Insights From Genetic Studies and Machine Learning Approaches // *Front. Pharmacol*. 2019. Vol. 10. P. 617.
23. Sharaev M.G. et al. Diagnosis of Schizophrenia Based on the Data of Various Modalities: Biomarkers and Machine Learning Techniques (Review) // *Sovrem Tekhnologii Med*. 2022. Vol. 14, N 5. P. 53–75.
24. Osmanova D.Z. et al. The role of dopamine receptor genes in clinical polymorphism of schizophrenia, response to pharmacotherapy and antipsychotic-induced side effects // *Научное обозрение Биологические науки (Sci. Rev. Biol. Sci.)*. Euroasian Scientific and Industrial Chamber, Ltd., 2018. N 5. P. 22–7.
25. Ward E.T., Kostick K.M., Lázaro-Muñoz G. Integrating Genomics into Psychiatric Practice: Ethical and Legal Challenges for Clinicians // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2019. Vol. 27, N 1. P. 53–64.
26. Nasyrova R.F. et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case // *Neurol. Neuropsychiatry Psychosom*. IMA Press, LLC, 2018. Vol. 10, N 4. P. 88–93.
27. Karpenko O., Kostyuk G. Community-based mental health services in Russia: past, present, and future // *Lancet Psychiatry*. 2018. Vol. 5, N 10. P. 778–80.
28. Goás M.C. Problemas actuales de la psicosis esquizofrénicas. Editorial Paz Montalvo, 1954.

29. Overall J.E., Gorham D.R. The brief psychiatric rating scale. 1962. 14 p.
30. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. 1976. 612 p.
31. Juarez-Reyes M.G. et al. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients // *Psychiatr. Serv.* 1995. Vol. 46, N 8. P. 801–6.
32. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *СТПР.* 2014. N 1. P. 27–36.
33. Kurmyshev M.V. et al. [The use of long acting antipsychotics in outpatient care] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. SS Korsakova.* 2020. Vol. 120, N 6. Vyp. 2. P. 77–81.
34. Faden J., Citrome L. Resistance is not futile: treatment-refractory schizophrenia – overview, evaluation and treatment // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 11–24.
35. Andreasen N.C. et al. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus // *American Journal of Psychiatry.* 2005. Vol. 162, N 3. P. 441–9.
36. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // *Психиатрия и психофармакотерапия.* elibrary.ru, 2002.
37. Lehman A.F. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161, N 2, Suppl. P. 1–56.
38. Lally J. et al. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics // *Pharmgenomics. Pers. Med.* 2016. Vol. 9. P. 117–29.
39. Beck K. et al. Prevalence of treatment-resistant psychoses in the community: A naturalistic study // *J. Psychopharmacol.* 2019. Vol. 33, N 10. P. 1248–53.
40. Meltzer H.Y. Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine // *Curr. Med. Res. Opin.* 1997. Vol. 14, N 1. P. 1–20.
41. Kennedy J.L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // *Int. Clin. Psychopharmacol.*

2014. Vol. 29, N 2. P. 63–76.
42. Haycox A. Pharmacoeconomics of long-acting risperidone: results and validity of cost-effectiveness models // *Pharmacoeconomics*. 2005. Vol. 23 Suppl 1. P. 3–16.
 43. Wimberley T. et al. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study // *Lancet Psychiatry*. 2016. Vol. 3, N 4. P. 358–66.
 44. Vassos E. et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38, N 6. P. 1118–23.
 45. Meltzer H.Y. et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance // *Am. J. Psychiatry*. 1997. Vol. 154, N 4. P. 475–82.
 46. Teo C. et al. The role of ethnicity in treatment refractory schizophrenia // *Compr. Psychiatry*. 2013. Vol. 54, N 2. P. 167–72.
 47. Joobar R. et al. Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 77, N 1. P. 35–41.
 48. Pardiñas A.F. et al. Interaction Testing and Polygenic Risk Scoring to Estimate the Association of Common Genetic Variants With Treatment Resistance in Schizophrenia // *JAMA Psychiatry*. 2022. Vol. 79, N 3. P. 260–9.
 49. Brenner H.D. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1990. Vol. 16, N 4. P. 551–61.
 50. Silverman J.M. et al. Familial schizophrenia and treatment response // *Am. J. Psychiatry*. 1987. Vol. 144, N 10. P. 1271–6.
 51. Sagud M. et al. Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 705.
 52. Vita A. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 402.

53. Anttila S. et al. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics // *J. Neural Transm.* 2005. Vol. 112, N 7. P. 885–90.
54. Krebs M.O. et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2000. Vol. 5, N 5. P. 558–62.
55. Anttila S. et al. Association between 5-HT_{2A}, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach // *BMC Psychiatry.* 2007. Vol. 7. P. 22.
56. Joober R. et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // *J. Psychiatry Neurosci.* 1999. Vol. 24, N 2. P. 141–6.
57. Lahdelma L. et al. Association between HLA-A1 allele and schizophrenia gene(s) in patients refractory to conventional neuroleptics but responsive to clozapine medication // *Tissue Antigens.* 1998. Vol. 51, N 2. P. 200–3.
58. Goldberger C. et al. Population-based and family-based association study of 5'UTR polymorphism of the reelin gene and schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005. Vol. 137B, N 1. P. 51–5.
59. Krebs M.O. et al. Dopamine D₃ receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 1998. Vol. 3, N 4. P. 337–41.
60. Chan S.K.W. et al. Predictors of Treatment-Resistant and Clozapine-Resistant Schizophrenia: A 12-Year Follow-up Study of First-Episode Schizophrenia-Spectrum Disorders // *Schizophr. Bull.* 2021. Vol. 47, N 2. P. 485–94.
61. Costas-Carrera A. et al. Obstetric Complications and Brain Imaging in Schizophrenia: A Systematic Review // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2020. Vol. 5, N 12. P. 1077–84.
62. Elkis H., Buckley P.F. Treatment-Resistant Schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2016. Vol. 39, N 2. P. 239–65.
63. Iasevoli F. et al. Relationships between early age at onset of psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia // *Early Interv. Psychiatry.*

2022. Vol. 16,
N 4. P. 352–62.
64. Emsley R. et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study // *J. Clin. Psychiatry*. 2012. Vol. 73, N 4. e541–e547.
 65. Emsley R. et al. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 138, N 1. P. 29–34.
 66. Ortiz B.B. et al. A symptom combination predicting treatment-resistant schizophrenia - A strategy for real-world clinical practice // *Schizophr. Res.* 2020. Vol. 218. P. 195–200.
 67. Kayo M. et al. Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? // *Clinics* . 2012. Vol. 67, N 12. P. 1479–82.
 68. Kinon B.J. et al. Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent Response in the Treatment of Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 35, N 2. P. 581–90.
 69. Essock S.M. et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163, N 12. P. 2090–5.
 70. Rosenheck R. et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337, N 12. P. 809–15.
 71. Rosenheck R. et al. A Comparison of Clozapine and Haloperidol in Hospitalized Patients with Refractory Schizophrenia // *New England Journal of Medicine*. 1997. Vol. 337, N 12. P. 809–15.
 72. Hatta K. et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 113, N 1. P. 49–55.
 73. Carbon M., Correll C.U. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia // *Dialogues Clin. Neurosci.* Informa UK

- Limited, 2014. Vol. 16, N 4. P. 505–24.
74. Ho B.-C. et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68, N 2. P. 128–37.
 75. Meyer-Lindenberg A. Neuroimaging and the question of neurodegeneration in schizophrenia // *Prog. Neurobiol.* 2011. Vol. 95, N 4. P. 514–6.
 76. Sarpal D.K., Malhotra A.K. Structural and Functional Neuroimaging Biomarkers of Antipsychotic Treatment Response in Early-Course and Chronic Schizophrenia // *Neuroimaging in Schizophrenia*. 2020. P. 355–66.
 77. Fusar-Poli P. et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013. Vol. 37, N 8. P. 1680–91.
 78. Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987. Vol. 44, N 7. P. 660–9.
 79. Owen M.J. et al. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. 2011. Vol. 198, N 3. P. 173–5.
 80. Sallet P.C. et al. Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160, N 9. P. 1606–13.
 81. Done D.J. et al. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample // *BMJ*. 1991. Vol. 302, N 6792. P. 1576–80.
 82. Fish B. et al. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992. Vol. 49, N 3. P. 221–35.
 83. Marcus J. et al. Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study. II. Neurobehavioral deficits at school age // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50, N 10. P. 797–809.
 84. Hirjak D. et al. Motor dysfunction as research domain in the period preceding manifest schizophrenia: A systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.*

2018. Vol. 87. P. 87–105.
85. Crow T.J., Done D.J., Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1995. Vol. 245, N 2. P. 61–9.
86. van Erp T.G.M. et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium // *Mol. Psychiatry.* 2016. Vol. 21, N 4. P. 585.
87. Thompson P.M. et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data // *Brain Imaging Behav.* 2014. Vol. 8, N 2. P. 153–82.
88. Amato D. et al. Hypofunctional Dopamine Uptake and Antipsychotic Treatment-Resistant Schizophrenia // *Front. Psychiatry.* 2019. Vol. 10. P. 314.
89. Tachibana M. et al. Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity: A retrospective analysis // *Asian J. Psychiatr.* 2016. Vol. 24. P. 28–32.
90. Takao N., Murai T., Fujiwara H. Treatment-resistant schizophrenia characterised by dopamine supersensitivity psychosis and efficacy of asenapine // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14, N 4.
91. Ясперс К. *Общая психопатология.* Азбука-Аттикус, 2020. 1056 с.
92. Gillespie A.L. et al. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review // *BMC Psychiatry.* 2017. Vol. 17, N 1. P. 12.
93. Lally J. et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses // *Psychol. Med.* 2016. Vol. 46, N 15. P. 3231–40.
94. Demjaha A. et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors // *Psychol. Med.* 2017. Vol. 47, N 11. P. 1981–9.
95. Palaniyappan L. et al. Cortical folding defects as markers of poor treatment response in first-episode psychosis // *JAMA Psychiatry.* 2013. Vol. 70, N 10.

- P. 1031–40.
96. Boonstra G. et al. Duration of untreated illness in schizophrenia is not associated with 5-year brain volume change // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 132, N 1. P. 84–90.
 97. Demjaha A. et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function // *Biol. Psychiatry.* 2014. Vol. 75, N 5. e11–e13.
 98. Jauhar S. et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study // *Mol. Psychiatry.* Nature Publishing Group, 2018. Vol. 24, N 10. P. 1502–12.
 99. Wolkin A. et al. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1989. Vol. 146, N 7. P. 905–8.
 100. Yilmaz Z. et al. Antipsychotics, dopamine D₂ receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 140, N 1–3. P. 214–20.
 101. Gill K.M., Grace A.A. Corresponding decrease in neuronal markers signals progressive parvalbumin neuron loss in MAM schizophrenia model // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17, N 10. P. 1609–19.
 102. Mané A. et al. Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 114, N 1–3. P. 136–43.
 103. Mouchlianitis E. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42, N 3. P. 744–52.
 104. Li J. et al. Anterior Cingulate Cortex Glutamate Levels Are Related to Response to Initial Antipsychotic Treatment in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients // *Front. Psychiatry.* 2020. Vol. 11. P. 553269.
 105. Lappin J.M. et al. Bilateral hippocampal increase following first-episode psychosis is associated with good clinical, functional and cognitive outcomes

- // Psychol. Med. 2014. Vol. 44, N 6. P. 1279–91.
106. Olabi B. et al. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 70, N 1. P. 88–96.
 107. Vita A. et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies // Transl. Psychiatry. 2012. Vol. 2. e190.
 108. Fraguas D. et al. A longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis // Schizophr. Res. 2014. Vol. 158, N 1–3. P. 126–33.
 109. van Haren N.E.M. et al. Schizophrenia as a progressive brain disease // Eur. Psychiatry. 2008. Vol. 23, N 4. P. 245–54.
 110. van Haren N.E.M., Kahn R.S. Progressive brain tissue loss in schizophrenia // Schizophr. Res. 2016. Vol. 173, N 3. P. 121–3.
 111. Dorph-Petersen K.-A. et al. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys // Neuropsychopharmacology. 2005. Vol. 30, N 9. P. 1649–61.
 112. Konopaske G.T. et al. Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys // Neuropsychopharmacology. 2007. Vol. 32, N 6. P. 1216–23.
 113. Dorph-Petersen K.-A., Lewis D.A. Chronic antipsychotic medication exposure changes the brain structure in macaque monkeys // Schizophrenia Research. 2014. Bd. 153. S. 85.
 114. Joober R. et al. Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers // Schizophr. Res. Elsevier BV, 2002. Vol. 53, N 3. P. 229–38.
 115. de Bartolomeis A. et al. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and

- antipsychotics doses // *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 210, N 2. P. 387–95.
116. Agid O. et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis // *J. Clin. Psychiatry.* 2011. Vol. 72, N 11. P. 1439–44.
117. Mosolov S.N. et al. [The validation of international criteria for remission in schizophrenia in the outpatient population] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. SS Korsakova.* 2010. Vol. 110, N 5, Pt. 1. P. 71–5.
118. Коцюбинский А. и соавт. Функциональный диагноз в психиатрии. Litres, 2021.
119. Takeuchi H. et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first vs. second-episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2019. Vol. 44, N 6. P. 1036–42.
120. Potkin S.G. et al. The Neurobiology of Treatment-Resistant Schizophrenia: Paths to Antipsychotic Resistance and A Roadmap for Future Research // *Focus.* 2020. Vol. 18, N 4. P. 456–65.
121. Chouinard G. et al. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy // *Psychother. Psychosom.* 2017. Vol. 86, N 4. P. 189–219.
122. Dold M., Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective // *Evid. Based. Ment. Health.* 2014. Vol. 17, N 2. P. 33–7.
123. Foucher J.R. et al. Wernicke-Kleist-Leonhard phenotypes of endogenous psychoses: a review of their validity // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 22, N 1. P. 37–49.
124. Leonhard K., Beckmann H. Etiology of Endogenous Psychoses // *Classification of Endogenous Psychoses and their Differentiated Etiology.* 1999. P. 278–329.
125. Miller R., Dennison J. *An Outline of Psychiatry in Clinical Lectures: The Lectures of Carl Wernicke.* Springer, 2015. 477 p.

126. Frith C.D., Done D.J. Towards a neuropsychology of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 1988. Vol. 153. P. 437–443.
127. Cutting J.P., David A. The Neuropsychology Of Schizophrenia. Psychology Press, 2019. 422 p.
128. Frith C.D. Discovering the Social Mind: Selected works of Christopher D. Frith. Psychology Press, 2016. 268 p.
129. Crow T.J. The Speciation of Modern Homo Sapiens. Oxford University Press, 2004. 276 p.
130. Brambilla P., Marini A. Brain Evolution, Language and Psychopathology in Schizophrenia. Routledge, 2013. 277 p.
131. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160, N 1. P. 13–23.
132. Stephan K.E., Friston K.J., Frith C.D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring // Schizophr. Bull. 2009. Vol. 35, N 3. P. 509–27.
133. Crow T.J. The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene // Br. J. Psychiatry. 1986. Vol. 149. P. 419–29.
134. Williams L.M. et al. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161, N 3. P. 480–9.
135. Buckley P.F. Dysregulation of Arousal and Amygdala-Prefrontal Systems in Paranoid Schizophrenia // Yearbook of Psychiatry and Applied Mental Health. 2006. Vol. 2006. P. 278–9.
136. Phillips M.L. et al. Investigation of the neural correlates of threat perception in paranoid schizophrenia: An fMRI study // Schizophrenia Research. 1998. Vol. 29, N 1–2. P. 112.
137. Radulescu A.R. et al. Power spectrum scale invariance identifies prefrontal dysregulation in paranoid schizophrenia // Human Brain Mapping. 2012. Vol. 33, N 7. P. 1582–93.

138. Rădulescu A.R., Mujica-Parodi L.R. A Systems Approach to Prefrontal-Limbic Dysregulation in Schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2008. Vol. 57, N 4. P. 206–16.
139. Jackson M., Williams P., Steiner J. Paranoid schizophrenia: “the radio loves me” // *Unimaginable Storms*. 2018. P. 15–46.
140. Roche E. et al. The Epidemiology and Associated Phenomenology of Formal Thought Disorder: A Systematic Review // *Schizophr. Bull.* 2015. Vol. 41, N 4. P. 951–62.
141. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia // *World Psychiatry*. 2017. Vol. 16, N 1. P. 14–24.
142. Galderisi S. et al. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions // *Lancet Psychiatry*. 2018. Vol. 5, N 8. P. 664–77.
143. Kim E. et al. Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F]DOPA PET Study // *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42, N 4. P. 941–50.
144. Stone J.M. et al. Review: The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24, N 7. P. 953–64.
145. Demjaha A. et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2012. Vol. 169, N 11. P. 1203–10.
146. Egerton A. et al. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37, N 11. P. 2515–21.
147. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13, N 2. P. 261–76.
148. Keeley J.W., Gaebel W. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11 // *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2018. Vol.

- 27, N 3. P. 219–24.
149. Bush G. et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination // *Acta Psychiatr. Scand.* 1996. Vol. 93, N 2. P. 129–36.
150. Hoffmann T.C. et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide // *BMJ.* 2014. Vol. 348. g1687.
151. Wassermann E.M., Tormos J.M., Pascual-Leone A. Finger movements induced by transcranial magnetic stimulation change with hand posture, but not with coil position // *Hum. Brain Mapp.* 1998. Vol. 6, N 5–6. P. 390–3.
152. Rossi S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines // *Clin. Neurophysiol.* 2021. Vol. 132, N 1. P. 269–306.
153. Rossi S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research // *Clin. Neurophysiol.* 2009. Vol. 120, N 12. P. 2008–39.
154. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75, Suppl 1. P. 8–14.
155. Guttmacher M.S. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia; effectiveness: the national institute of mental health psychopharmacology service center collaborative study group // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1964. Vol. 10. P. 246–61.
156. Leucht S. et al. What does the PANSS mean? // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 79, N 2–3. P. 231–8.
157. Вестник РГМУ – АРХИВ [Electronic resource]. URL: <http://www.vestnikrgmu.ru/archive/2016/6/5/content?lang=ru> (accessed: 09.02.2017).
158. Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // *Acta*

- Pharmacol. Toxicol. 1963. Vol. 20. P. 140–4.
159. Morozova A. et al. Association of rs4680, rs6280, and rs7322347 with clinical features of youth-onset schizophrenia // *Front. Psychiatry*. 2019. Vol. 10. P. 830.
160. Sofronov A.G. et al. [Association of gene polymorphisms *DRD3* rs6280, *COMT* rs4680 and *HTR2A* rs7322347 with schizophrenia] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. SS Korsakova*. 2022. Vol. 122, N 7. P. 115–20.
161. Ma J. et al. Association between the *COMT* Val158Met polymorphism and antipsychotic efficacy in schizophrenia: an updated meta-analysis // *Curr. Neuropharmacol*. 2021. Vol. 19, N 10. P. 1780–90.
162. Schacht J.P. *COMT* val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: a critical review // *Pharmacogenomics J*. 2016. Vol. 16, N 5. P. 430–8.
163. Illi A. et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003. Vol. 23, N 5. P. 429–34.
164. Inada T., Nakamura A., Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia // *Am. J. Med. Genetics*. 2003. Vol. 120B, N 1. P. 35–9.
165. Kaneko H. et al. *COMT* Val 108/158 Met polymorphism and treatment response to aripiprazole in patients with acute schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2018. Vol. 14. P. 1657–63.
166. Prata D.P. et al. Dopaminergic genes influence early response to atypical antipsychotics in patients with first presentation of psychosis // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2012. Vol. 32, N 4. P. 566–9.
167. Nikolac Perkovic M. et al. Catechol-O-methyltransferase rs4680 and rs4818 haplotype association with treatment response to olanzapine in patients with

- schizophrenia // Sci. Rep. 2020. Vol. 10, N 1. P. 10049.
168. Huang E. et al. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizo-affective disorder patients: a meta-analysis // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016. Vol. 19, N 5.
169. Jönsson E.G. et al. Association study and meta-analysis of a *DRD3* gene Ser9Gly variant and schizophrenia // Eur. Psychiatry. Cambridge University Press (CUP), 2002. Vol. 17. P. 182.
170. Liu C. et al. *DRD3* Ser9Gly polymorphism and treatment response to antipsychotics in schizophrenia: A meta-analysis // Neurosci. Lett. 2022. Vol. 786. P. 136788.
171. Miranda M. et al. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain // Front. Cell. Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 363.
172. Liu F. et al. Combined effect of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor on neuronal differentiation of neural stem cells and the potential molecular mechanisms // Mol. Med. Rep. Spandidos Publications, 2014. Vol. 10, N 4. P. 1739–45.
173. Nieto R.R. et al. *bdnf* as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: an updated review // Front. Psychiatry. 2021. Vol. 12. P. 662407.
174. Gejl A.K. et al. Associations between serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and influence of storage time and centrifugation strategy // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, N 1. P. 9655.
175. Green M.J. et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis // Mol. Psychiatry. 2011. Vol. 16, N 9. P. 960–72.
176. Singh S. et al. Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis // Brain Sci. 2022. Vol. 12, N 4.
177. Huang E. et al. *BDNF* Val66Met polymorphism and clinical response to

- antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis // *Pharmacogenomics J.* 2019. Vol. 19, N 3. P. 269–76.
178. Krivoy A. et al. Association between serum levels of glutamate and neurotrophic factors and response to clozapine treatment // *Schizophr. Res.* 2018. Vol. 192. P. 226–31.
179. Zhang J.-P. et al. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 146, N 1–3. P. 285–8.
180. Andreasen N.C. et al. Positive and negative symptoms: concepts, definitions, and significance // *Past, Present and Future of Psychiatry.* 1994.
181. Peralta V., Cuesta M.J. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment // *Schizophrenia Research.* 2001. Vol. 49, N 3. P. 269–85.
182. Strik W. et al. Systems neuroscience of psychosis: mapping schizophrenia symptoms onto brain systems // *Neuropsychobiology.* 2017. Vol. 75, N 3. P. 100–16.
183. Liddle P.F. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy // *Br. J. Psychiatry.* 1987. Vol. 151. P. 145–51.
184. Demjaha A. et al. Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? // *Psychol. Med.* 2009. Vol. 39, N 12. P. 1943–55.
185. Liddle P.F. The Symptoms of Chronic Schizophrenia // *British Journal of Psychiatry.* 1987. Vol. 151, N 2. P. 145–51.
186. Mortimer A.M., Lund C.E., McKenna P.J. The Positive: Negative Dichotomy in Schizophrenia // *British Journal of Psychiatry.* 1990. Vol. 157, N 1. P. 41–9.
187. Crow T.J. The two-syndrome concept: origins and current status // *Schizophr. Bull.* 1985. Vol. 11, N 3. P. 471–86.
188. Liddle P.F. et al. Three Syndromes in Chronic Schizophrenia // *British Journal of Psychiatry.* 1989. Vol. 155, N S7. P. 119–22.

189. Lindenmayer J.P. et al. Psychopathology of Schizophrenia: initial validation of a 5-factor model // *Psychopathology*. 1995. Vol. 28, N 1. P. 22–31.
190. Lehman A.F. Improving treatment for persons with schizophrenia // *Psychiatr. Q.* 1999. Vol. 70, N 4. P. 259–72.
191. Mucci A. et al. Neuroimaging and Psychopathological Domains // *Neuroimaging of Schizophrenia and Other Primary Psychotic Disorders*. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 57–155.
192. Rosenman S. et al. Dimensional vs. categorical diagnosis in psychosis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003. Vol. 107, N 5. P. 378–84.
193. Allardyce J. et al. Deconstructing Psychosis Conference February 2006: The Validity of Schizophrenia and Alternative Approaches to the Classification of Psychosis // *Schizophrenia Bulletin*. 2007. Vol. 33, N 4. P. 863–7.
194. Galderisi S. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome // *Schizophrenia Research*. 2013. Vol. 147, N 1. P. 157–62.
195. van Os J. et al. Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1999. Vol. 34, N 9. P. 459–63.
196. Pavlichenko A.V., Kulygina M.A., Kostyuk G.P. [Schizophrenia and other psychotic disorders in ICD-11 and DSM-5: evolution of the concepts and current status] // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S S Korsakova*. 2020. Vol. 120, N 6. Vyp. 2. P. 5–12.
197. Kulygina M.A. et al. Toward ICD-11 implementation: Attitudes and expectations of the Russian psychiatric community // *Consortium Psychiatricum*. ECO-Vector LLC, 2021. Vol. 2, N 2. P. 23–34.
198. Carpenter W.T., Strauss J.S., Bartko J.J. Part I. Use of Signs and Symptoms for the Identification of Schizophrenic Patients // *Schizophrenia Bulletin*. 1974. Vol. 1, N 11. P. 37–49.
199. van Erp T.G.M. et al. Hippocampal volumes in schizophrenic twins // *Arch.*

- Gen. Psychiatry. 2004. Vol. 61, N 4. P. 346–53.
200. Cannon T.D., Keller M.C. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2006. Vol. 2. P. 267–90.
201. Keshavan M.S., Nasrallah H.A., Tandon R. Schizophrenia, “Just the Facts” 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 127, N 1–3. P. 3–13.
202. Carbon M., Correll C.U. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia // *CNS Spectrums.* 2014. Vol. 19, S1. P. 35–53.
203. Supplemental Material for The Role of Low Cognitive Effort and Negative Symptoms in Neuropsychological Impairment in Schizophrenia // *Neuropsychology.* 2015.
204. Il’ina N.A., Zakharova N.V. [Long-term dyskinetic remissions in shift-like schizophrenia] // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. SS Korsakova.* 2010. Vol. 110, N 12. P. 17–23.
205. Smulevich A.B. [Schizophrenia or a group of endogenous diseases? The past and the present] // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S S Korsakova.* 2015. Vol. 115, N 8. P. 4–12.
206. Leonhard K., Beckmann H. Etiology of Endogenous Psychoses // *Classification of Endogenous Psychoses and their Differentiated Etiology.* 1999. P. 278–329.
207. Foucher J.R. et al. Wernicke-Kleist-Leonhard phenotypes of endogenous psychoses: a review of their validity // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 22, N 1. P. 37–49.
208. Cuesta M.J. et al. A neuropsychological study on Leonhard’s nosological system // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022. Vol. 272, N 3. P. 427–36.
209. Dawkins E. et al. Catatonia Psychopathology and Phenomenology in a Large Dataset // *Front. Psychiatry.* 2022. Vol. 13. P. 886662.

210. Adolphs R. Social cognition and the human brain // Trends Cogn. Sci. 1999. Vol. 3, N 12. P. 469–79.
211. Ochsner K.N. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond // Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 64, N 1. P. 48–61.
212. Nuechterlein K.H. et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia // Schizophr. Res. 2004. Vol. 72, N 1. P. 29–39.
213. Smith E.R., Semin G.R. Situated social cognition // Curr. Dir. Psychol. Sci. SAGE Publications, 2007. Vol. 16, N 3. P. 132–35.
214. Green M.F., Horan W.P., Lee J. Social cognition in schizophrenia // Nat. Rev. Neurosci. 2015. Vol. 16, N 10. P. 620–31.
215. Green M.F., Horan W.P., Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions // World Psychiatry. Wiley, 2019. Vol. 18, N 2. P. 146–61.
216. Augstein H.F. James Cowles Prichard's Anthropology: Remaking the Science of Man in Early Nineteenth Century Britain. BRILL, 2016. 283 p.
217. Tarbox S.I., Pogue-Geile M.F. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review // Psychol. Bull. 2008. Vol. 134, N 4. P. 561–83.
218. Matheson S.L. et al. Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9–14 years // J. Psychiatr. Res. 2013. Vol. 47, N 8. P. 1061–8.
219. Baruk H. Traité de psychiatrie: séméiologie, psychopathologie, thérapeutique, étiologie. 1959. 820 p.
220. Вовин Р.Я. Schizophrenic defect. 1991. 169 p.
221. Flashman L.A., Green M.F. Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course, and effects of treatment // Psychiatr. Clin. North Am. Elsevier BV, 2004. Vol. 27, N 1. P. 1–18, vii.
222. Kronbichler L. et al. Abnormal Brain Activation During Theory of Mind

- Tasks in Schizophrenia: A Meta-Analysis // *Schizophr. Bull.* 2017. Vol. 43, N 6. P. 1240–50.
223. Vucurovic K., Caillies S., Kaladjian A. Neural correlates of theory of mind and empathy in schizophrenia: An activation likelihood estimation meta-analysis // *Journal of Psychiatric Research.* 2020. Vol. 120. P. 163–74.
224. Andreasen N.C. Thought, Language, and Communication Disorders // *Archives of General Psychiatry.* 1979. Vol. 36, N 12. P. 1315.
225. Minor K.S., Cohen A.S. Affective reactivity of speech disturbances in schizotypy // *J. Psychiatr. Res.* 2010. Vol. 44, N 2. P. 99–105.
226. Minor K.S. et al. Affective systems induce formal thought disorder in early-stage psychosis // *J. Abnorm. Psychol.* 2016. Vol. 125, N 4. P. 537–42.
227. Bearden C.E. et al. Genetic architecture of declarative memory: implications for complex illnesses // *Neuroscientist.* 2012. Vol. 18, N 5. P. 516–32.
228. Cuesta M.J., Peralta V. Testing the hypothesis that formal thought disorders are severe mood disorders // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37, N 6. P. 1136–46.
229. Levy D.L. et al. The Genetic Basis of Thought Disorder and Language and Communication Disturbances in Schizophrenia // *J. Neurolinguistics.* 2010. Vol. 23, N 3. P. 176.
230. Friston K. A theory of cortical responses // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2005. Vol. 360, N 1456. P. 815–36.
231. Schultz W., Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors // *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. Vol. 23. P. 473–500.
232. Tobler P.N., Dickinson A., Schultz W. Coding of predicted reward omission by dopamine neurons in a conditioned inhibition paradigm // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23, N 32. P. 10402–10.
233. *Journal of Comparative Physiology: Neuroethology, sensory, neural, and behavioral physiology.* A. 2007.
234. Passingham R.E., Rowe J.B. *A Short Guide to Brain Imaging: The Neuroscience of Human Cognition.* OUP Oxford, 2015. 200 p.

235. Gray J.A. et al. The neuropsychology of schizophrenia // Behavioral and Brain Sciences. 1991. Vol. 14, N 1. P. 1–20.
236. Hemsley D.R. Perceptual and Cognitive Abnormalities as the Bases for Schizophrenic Symptoms // The Neuropsychology of Schizophrenia. 2019. P. 97–116.
237. Hemsley D.R. Cognitive Abnormalities and the Symptoms of Schizophrenia // Phenomenology, Language & Schizophrenia. 1992. P. 221–39.
238. Kätzel D. et al. Hippocampal Hyperactivity as a Druggable Circuit-Level Origin of Aberrant Salience in Schizophrenia // Frontiers Pharmacology. 2020. Vol. 11.
239. Chaddock C.A. et al. 14:00 Aberrant prediction error signalling, salience attribution and presynaptic dopamine synthesis in the prodrome of psychosis // Schizophrenia Research. 2012. Vol. 136. S81.
240. Corlett P.R., Frith C.D., Fletcher P.C. From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis // Psychopharmacology . 2009. Vol. 206, N 4. P. 515–30.
241. Mishara A.L., Corlett P. Are delusions biologically adaptive? Salvaging the doxastic shear pin // Behavioral and Brain Sciences. 2009. Vol. 32, N 6. P. 530–1.
242. Fineberg S.K., Corlett P.R. The doxastic shear pin: delusions as errors of learning and memory // Cognitive Neuropsychiatry. 2016. Vol. 21, N 1. P. 73–89.
243. Green H., Hauser L., Troyakov V. Are delusions beliefs? A qualitative examination of the doxastic features of delusions // Psychosis. 2018. Vol. 10, N 4. P. 319–28.
244. Frankle B.S.L., Lana Frankle B.S. In defense of the one-factor doxastic account:
A phenomenal account of delusions // Consciousness and Cognition. 2021. Vol. 94. P. 103181.

245. Bayne T., Pacherie E. In Defence of the Doxastic Conception of Delusions // *Mind and Language*. 2005. Vol. 20, N 2. P. 163–88.
246. Andreasen N.C., Grove W.M. Thought, language, and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis // *Schizophr. Bull.* 1986. Vol. 12, N 3. P. 348–59.
247. Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia // *Nature*. 2010. Vol. 468, N 7321. P. 194–202.
248. Braun U. et al. From Maps to Multi-dimensional Network Mechanisms of Mental Disorders // *Neuron*. 2018. Vol. 97, N 1. P. 14–31.
249. Stirling J. et al. Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function // *Psychol. Med.* 2006. Vol. 36, N 4. P. 475–84.
250. Atre-Vaidya N. Significance of abnormal brain perfusion in catatonia: a case report // *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2000. Vol. 13, N 2. P. 136–9.
251. Scheuerecker J. et al. Cerebral network deficits in post-acute catatonic schizophrenic patients measured by fMRI // *J. Psychiatric Res.* 2009. Vol. 43, N 6. P. 607–14.
252. Solmi M. et al. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis // *Schizophr. Bull.* 2018. Vol. 44, N 5. P. 1133–50.
253. Reed G.M. et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders // *World Psychiatry*. 2019. Vol. 18, N 1. P. 3–19.
254. Cohen D. Towards a valid nosography and psychopathology of catatonia in children and adolescents // *Int. Rev. Neurobiol.* 2006. Vol. 72. P. 131–47.
255. Kahlbaum C. *Die Katatonie oder das Spannungsirresein*. 1874.
256. Ey H., Bernard P., Brisset C. *Manuel de psychiatrie*. 2010. 1166 p.
257. Compton M.T. et al. Abnormal movements in first-episode, nonaffective psychosis: Dyskinesias, stereotypies, and catatonic-like signs // *Psychiatry*

- Research. 2015. Vol. 226, N 1. P. 192–7.
258. Hirjak D. et al. Multimodal Magnetic Resonance Imaging Data Fusion Reveals Distinct Patterns of Abnormal Brain Structure and Function in Catatonia // *Schizophr. Bull.* 2020. Vol. 46, N 1. P. 202–10.
259. Gansler D.A. et al. A multivariate approach to aggression and the orbital frontal cortex in psychiatric patients // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 171, N 3. P. 145–54.
260. Northoff G. et al. Orbitofrontal cortical dysfunction in akinetic catatonia: a functional magnetic resonance imaging study during negative emotional stimulation // *Schizophr. Bull.* 2004. Vol. 30, N 2. P. 405–27.
261. Cohen D. et al. Case series: catatonic syndrome in young people // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1999. Vol. 38, N 8. P. 1040–6.
262. Kinrys P.F., Logan K.M. Periodic catatonia in an adolescent // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2001. Vol. 40, N 7. P. 741–2.
263. Prikryl R. et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 149, N 1–3. P. 167–73.
264. Schneider A.L., Schneider T.L., Stark H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study // *Brain Stimul.* 2008. Vol. 1, N 2. P. 106–11.
265. Kirkpatrick B., Mucci A., Galderisi S. Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research // *Schizophr. Bull.* 2017. Vol. 43, N 4. P. 730–6.
266. Galderisi S. et al. Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34, N 2. P. 393–401.
267. Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation // *Neuropsychologia.* 1999. Vol. 37, N 2. P. 219–24.
268. Bermudes R.A., Lanocha K.I., Janicak P.G. Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice. American

- Psychiatric Pub, 2017. 230 p.
269. Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2015. Vol. 58, N 4. P. 208–13.
270. Kito S., Hasegawa T., Koga Y. Cerebral blood flow in the ventromedial prefrontal cortex correlates with treatment response to low-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66, N 2. P. 138–45.
271. Spampinato C. et al. Transcranial magnetic stimulation in the assessment of motor cortex excitability and treatment of drug-resistant major depression // *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2013. Vol. 21, N 3. P. 391–403.
272. Su T.-P., Huang C.-C., Wei I.-H. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients // *J. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 66, N 7. P. 930–7.
273. Filipcic I. et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Augmentative rTMS in Treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A Prospective Cohort Study in Croatia // *Psychiatr. Danub.* 2017. Vol. 29, N 1. P. 31–8.
274. Dell’Osso B., Di Lorenzo G. *Non Invasive Brain Stimulation in Psychiatry and Clinical Neurosciences.* Springer Nature, 2020. 370 p.
275. Grafman J., Holyoak K.J., Boller F. *Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex.* 1995. 411 p.
276. Rolls E. *The Orbitofrontal Cortex.* Oxford University Press, USA, 2019. 320 p.
277. Stip E. et al. Catatonia with schizophrenia: From ECT to rTMS // *Encephale.* 2018. Vol. 44, N 2. P. 183–7.
278. Hansbauer M. et al. rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: A systematic review // *Schizophr. Res.* 2020. Vol. 222. P. 73–8.
279. Osuch E.A. et al. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study // *J. Anxiety Disord.* 2009. Vol. 23, N 1. P. 54–9.
280. Grassi G. et al. Enhancing cognitive-behavioral therapy with repetitive

transcranial magnetic stimulation in refractory
obsessive-compulsive-disorder:

a case report // *Brain Stimul.* 2015. Vol. 8, N 1. P. 160–1.

281. Vedeniapin A., Cheng L., George M.S. Feasibility of simultaneous cognitive behavioral therapy and left prefrontal rTMS for treatment resistant depression // *Brain Stimul.* 2010. Vol. 3, № 4. P. 207–10.
282. Neznanov N.G., Nasyrova R.F., Shnayder N.A. From classical to personalized psychoneurology // *J. V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology*, 2022. Vol. 2, N 1. P. 1–3.
283. Suzuki T. et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation // *Psychiatry Res.* 2012. Vol. 197, N 1–2. P. 1–6.