

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



А.Е. Сеченов

Главный редактор

Т.П. Ключник, профессор, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Зам. гл. редактора

Н.М. Михайлова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: mikhaylovannm@yandex.ru

Отв. секретарь

Л.И. Абрамова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

М.В. Алфимова, д. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Бокан, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья», Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)
О.С. Брусов, к. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.И. Гаврилова, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.Е. Голимбет, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
И.В. Доросовский, проф., д. м. н., РНИМУ им Пирогова (Москва, Россия)
С.Н. Ениклопов, к. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
О.С. Зайцев, д. м. н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва, Россия)
М.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
А.Ф. Изнак, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.В. Калинин, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)
Д.И. Кича, проф., д. м. н., Медицинский институт РУДН (Москва, Россия)
Г.И. Копейко, к. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Г.П. Костюк, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», МГУ им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
С.В. Костюк, проф., д. б. н., ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)
И.С. Лебедева, д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
И.В. Макаров, проф., д. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Е.В. Макушкин, проф., д. м. н., научно-медицинский центр детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Е.В. Малинина, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)
Ю.В. Микадзе, проф., д. психол. н., МГУ им. М.В. Ломоносова; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия)
М.А. Морозова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Олейчик, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Польская, проф., д. психол. н., ФГБОУ ВО МГППУ; ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)
М.А. Самушия, проф., д. м. н., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)
Н.В. Семенова, д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Сиденкова, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)
А.Б. Смуглевич, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Т.А. Солохина, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.К. Шамрей, проф., д. м. н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
К.К. Яхин, проф., д. м. н., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Респ. Татарстан, Россия)
Иностранные члены редакционной коллегии
Н.Н. Бутрос, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)
П.Дж. Ферхаген, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)
А.Ю. Клишцова, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)
О.А. Скугаревский, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Editor-in-Chief

T.P. Klyushnik, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Deputy Editor-in-Chief

N.M. Mikhaylova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: mikhaylovannm@yandex.ru

Executive Secretary

L.I. Abramova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board

M.V. Alfimova, Dr. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.A. Bokhan, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Research Institute of Mental Health, Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
O.S. Brusov, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.I. Gavrilova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.E. Golimbet, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
I.V. Dorosovskikh, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
S.N. Enikolopov, Cand. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
O.S. Zaitsev, Dr. of Sci. (Med.), N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow, Russia)
M.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
S.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
A.F. Iznaik, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.V. Kalinin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI Serbsky National Research Medical Center (Moscow, Russia)
D.I. Kicha, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
G.I. Kopeyko, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
G.P. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Healthcare of Moscow", Lomonosov Moscow State University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
S.V. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Research Centre for Medical Genetics" RF (Moscow, Russia)
I.S. Lebedeva, Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
I.V. Makarov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
E.V. Makushkin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific and Medical Center of Child Psychiatry FSAU "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E.V. Malinina, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the RF (Chelyabinsk, Russia)
Yu.V. Mikadze, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Lomonosov Moscow State University, FSBI "Federal Center for Brain and Neurotechnologies" FMBA (Moscow, Russia)
M.A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.G. Neznanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
I.V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
K.K. Yakhin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
G.E. Sukhareva, Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents (Moscow, Russia)
M.A. Samushiya, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)
N.V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
A.P. Sidenkova, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)
A.B. Smulevich, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
T.A. Solokhina, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.K. Shamrey, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
K.K. Yakhin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan, Russia)
Foreign Members of Editorial Board
N.N. Boutros, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)
P.J. Verhagen, Dr. of Sci. (Med.), GgZ Centraal Mental Institution (Harderwijk, The Netherlands)
A.Yu. Klintsova, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)
O.A. Skugarevsky, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Founders:

**FSBSI "Mental Health Research Centre"
"Medical Informational Agency"**

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications
Certificate of registration: PI № ФC77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov
Issued 6 times a year.
The articles are reviewed.

The journal is included in the International citation database Scopus.

The journal is included in the List of periodic scientific and technical publications of the Russian Federation, recommended for candidate, doctoral thesis publications of State Commission for Academic Degrees and Titles at the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Publisher

"Medical Informational Agency"

Science editor

Alexey S. Petrov

Executive editor

Olga L. Demidova

Address of Publisher House:

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,
21st km, 3, bld. 1
Phone: (499) 245-45-55
Website: www.medkniga.ru
E-mail: medjournal@mail.ru

Address of Editorial Department:

115522, Moscow, Kashirskoye sh, 34
Phone: (495) 109-03-97
E-mail: L_Abramova@rambler.ru;
mikhaylovanm@yandex.ru

Site of the journal: <https://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:
Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway, 21st km, 3, bld. 1;
- either by making an application by e-mail:
miapubl@mail.ru or by phone: (499) 245-45-55.

Subscription

The subscription index in the united catalog «Press of Russia» is 91790.

The journal is in the Russian Science Citation Index (www.eLibrary.ru).

You can order the electronic version of the journal's archive on the website of the Scientific Electronic Library — www.eLibrary.ru.

The journal is member of CrossRef.

Reproduction of materials is allowed only with the written permission of the publisher.

The point of view of Editorial board may not coincide with opinion of articles' authors.

By submitting an article to the editorial office, the authors accept the terms of the public offer agreement. The public offer Agreement and the Guidelines for Authors can be found on the website: <https://www.journalpsychiatry.com>

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

Учредители:

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
ООО «Медицинское информационное агентство»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН А.С. Тиганова.

Выходит 6 раз в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования Scopus.

Журнал включен в Перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов кандидатских, докторских диссертационных исследований.

Издатель

ООО «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон: (499) 245-45-55

Сайт: www.medkniga.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: L_Abramova@rambler.ru;

mikhaylovanm@yandex.ru

Сайт журнала: <https://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по e-mail: miapubl@mail.ru или по телефону: (499) 245-45-55.

Подписка

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования (www.eLibrary.ru).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — www.eLibrary.ru.

Журнал участвует в проекте CrossRef.

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С договором публичной оферты и правилами для авторов можно ознакомиться на сайте: <https://www.journalpsychiatry.com>

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 07.08.2024

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

0 7 0 0 4 >



9 771683 831007

contents



Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Editorial 6

Nosos et pathos schizophreniae
Snezhnevsky A. V. 7

Scientific Reviews

Immunology of Schizophrenia: A Modern View on Inflammatory Hypotheses of the Disease
Klyushnik T.P., Zozulya S.A. 14

Systematics of the Forms of Schizophrenia in the Concept of AV. Snezhnevsky
Kopeyko G.I., Alekseeva A.G. 26

Clinical Features and Social Behavior of Patients with Schizophrenia
Shmukler A.B., Shport S.V. 34

Etiology of Cognitive Deficits in Schizophrenia: a Review of Studies Based on Polygenic Risk Scores
Alfimova M.V. 43

Antipsychotic Prescribing Practices for In-patients with Schizophrenia
Sofronov A.G., Dobrovolskaya A.E., Gvozdetckii A.N., Kushnerev I.S. 61

Treatment Tactics in Remission Stage of Episodic Schizophrenia Taking into Account Immunological Parameters
Alekseeva A.G., Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Borisova O.A., Kopeyko G.I. 74

Self-Assessment of Impulsivity in Patients with Paranoid Schizophrenia in Exacerbation and Remission
Morozova M.A., Nikonova E.Yu., Rupchev G.E., Lepilkina T.A., Belyaev S.A., Beniashevili A.G., Burminskiy D.S., Potanin S.S., Kibitov A.A. 85

Polygenic Risk Assessment for Schizophrenia in Patients with Nonpsychotic Disorders and Attenuated Symptoms of Psychosis: A Pilot Study
Kondratyev N.V., Omelchenko M.A., Lezheiko T.V., Kaleda V.G. Golimbet V.E. 93

Structural Brain Characteristics of Chronic Schizophrenia Patients with Different Types of Functional Outcome
Tomyshev A.S., Golubev S.A., Dudina A.N., Bozhko O.V., Tikhonov D.V., Lebedeva I.S., Kaleda V.G. 102

Cariprazine in Hospital Treatment of Acute Psychotic Conditions Due to Comorbid Schizophrenia and Chemical Addictions
Selivanov G.Yu. Bokhan N.A., Otmakhov A.P., Semina O.V., Blonsky K.A., Salnikov A.A. 115

СОДЕРЖАНИЕ



Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

От главного редактора	6
Nosos et pathos schizophreniae	
Снежневский А.В.	7

Научные обзоры

Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания	
Клюшник Т.П., Зозуля С.А.	14
Систематика форм течения шизофрении в концепции А.В. Снежневского	
Копейко Г.И., Алексеева А.Г.	26
Клиническая картина и социальное поведение пациентов с шизофренией	
Шмуклер А.Б., Шпорт С.В.	34
Этиология когнитивного дефицита при шизофрении: обзор исследований с использованием полигенных показателей риска	
Алфимова М.В.	43
Структура назначений антипсихотиков больным шизофренией в психиатрическом стационаре	
Софронов А.Г., Добровольская А.Е., Гвоздецкий А.Н., Кушнерев И.С.	61
Тактика ведения больных приступообразной шизофренией на этапе ремиссии с учетом иммунологических показателей	
Алексеева А.Г., Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Борисова О.А., Копейко Г.И.	74
Самооценка импульсивности больных параноидной шизофренией в состоянии ремиссии и обострения	
Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Бенишвили А.Г., Потанин С.С., Кибитов А.А., Никонова Е.Ю., Беляев С.А.	85
Оценка полигенного риска шизофрении у пациентов с непсихотическими расстройствами и аттенуированными симптомами психоза. Пилотное исследование	
Кондратьев Н.В., Омельченко М.А., Лежейко Т.В., Каледа В.Г., Голимбет В.Е.	93
Структурные особенности головного мозга у больных хронической шизофренией с различными типами функциональных исходов	
Томышев А.С., Голубев С.А., Дудина А.Н., Божко О.В., Тихонов Д.В., Лебедева И.С., Каледа В.Г.	102
Карипразин в госпитальной терапии острых психотических состояний при коморбидности шизофрении и химических аддикций	
Селиванов Г.Ю., Бохан Н.А., Отмахов А.П., Сёмина О.В., Блонский К.А., Сальников А.А.	115

От главного редактора/Editorial

Уважаемые коллеги!

Два новых выпуска журнала «Психиатрия» — номера 4 и 5 — посвящены рассмотрению различных аспектов проблемы шизофрении и расстройств шизофренического спектра, относящихся к наиболее сложным и дискуссионным вопросам современной психиатрии.

Детальное и всестороннее изучение этой проблемы в течение многих десятилетий являлось важнейшей составляющей научных исследований ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Работы в этом направлении были инициированы выдающимся отечественным психиатром академиком РАМН Андреем Владимировичем Снежневским. Его историческая статья «Nosos et pathos schizophreniae» открывает 4-й выпуск журнала. Другая историческая статья «Нейронауки. Их место в современной медицине», автором которой является основоположник биологического направления исследований в психиатрии, академик Марат Енокович Вартамян, открывает 5-й выпуск журнала. Публикация этих исторических статей в новых выпусках журнала предоставляет нашим читателям (в первую очередь молодым исследователям) возможность самостоятельно оценить масштаб и важность высказанных этими выдающимися учеными положений, оказавших огромное влияние на развитие отечественной психиатрии. Статьи современных исследователей, вошедшие в новые выпуски журнала, отражают развитие учения о шизофрении и достижения в области клинической и биологической психиатрии и способствуют более глубокому пониманию природы этого заболевания.

Среди авторов как представители научной школы академика А.В. Снежневского и академика М.Е. Вартамяна, работающие в НЦПЗ, так и ученые из разных регионов России. Необходимо отметить, что в новые выпуски включены обзорные и аналитические материалы, подготовленные авторами коллективной монографии «Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (мультидисциплинарное исследование)», изданной к 80-летию ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»¹.

Предлагая читателям ознакомиться с результатами научных разработок различных аспектов проблемы шизофрении и расстройств шизофренического спектра, мы полагаем, что это будет содействовать информированности специалистов, а также поможет организации и проведению новых исследований с позиции мультидисциплинарного и системного подхода.

**Главный редактор журнала «Психиатрия»,
Научный руководитель ФГБНУ
«Научный центр психического здоровья»,
профессор, доктор медицинских наук
Татьяна Павловна Ключник**

**Editor-in-Chief of journal Psychiatry,
Scientific director of FSBSI
Mental Health Research Centre,
Dr. Sci. (Med.), professor
Tatyana P. Klyushnik**

¹ Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (мультидисциплинарное исследование) / под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. М.: ИД Городец, 2024. 480 с. ISBN 978-5-907762-45-9.

Schizophrenia and Schizophrenia spectrum disorders (Multidisciplinary study) / Ed. Academician RAS A.B. Smulevich. M.: ID Gorodets, 2024. 480 p. ISBN 978-5-907762-45-9.

Nosos et pathos schizophreniae¹

Андрей Владимирович Снежневский

Nosos et pathos schizophreniae²

Andrey V. Snezhnevsky

У одних больных болезнь выражается преимущественно буйными действиями, у других — бредом острым или хроническим, у третьих — преимущественно аффективными расстройствами. Если теперь освободимся от понятия времени и представим себе течение болезни или вообразим все обстоятельства жизни как целых поколений, так и отдельных лиц совершающимися в одно время, то поймем отношения различных форм друг к другу.

При таком изучении болезни едва замечаемые и часто просматриваемые ее периоды у отдельного лица по причине их непродолжительности будут резко выражены в жизни поколений, и, наоборот, фазы болезней, которым придается слишком большое значение и независимый характер в жизни поколений, могут быть правильно оценены при рассмотрении течения болезни у отдельного лица. Если бы во все времена отчетливо понимали это начало, то темные в настоящее время формы болезни были бы яснее и не могло бы быть относительно их бесполезных, продолжительных и жарких споров.

Модсли

Многообразие клинической картины, течения и исхода шизофрении создает исключительные трудности в определении ее нозологического единства, генетическом изучении и выделении клинически однородных групп больных, необходимых для биологического исследования этой болезни. Изучение форм проявлений и течения шизофрении необходимо не только в качестве предпосылки, исходной позиции для исследования ее этиологии и патогенеза, но представляет основное условие для установления прогноза болезни.

Полиморфизм шизофрении, как известно, заставил Блейлера (Bleuler E.) трактовать ее как группу родственных болезней. Раннее слабоумие Крепелина (Kraepelin E.) действительно сложилось путем

объединения большой группы болезней — раннего слабоумия Мореля (Morel F.), кататонии и гебефрении Кальбаума (Kahlbaum K.), параноидного слабоумия, везании, аменции, паранойи, первичного и вторичного помешательства, психозов у дегенератов. Все же, несмотря на убедительность, толкование шизофрении как группы болезней не получило всеобщего признания. Исключительное разнообразие ее проявлений, течения и исхода в конечном счете не противоречит ее нозологическому единству. Все болезни — будь то туберкулез, рак, гипертония или грипп — по своим проявлениям, течению и исходу одинаково полиморфны. Особенно разнообразны клиническая картина, течение и исход наследственных заболеваний. С.Н. Давиденков по этому поводу писал, что один и тот же наследственный задаток обнаруживает различное выражение в результате: 1) видоизменяющего влияния остального генотипа; 2) зависимости от гомо- или гетерозиготности структур к тому же самому наследственному задатку и, наконец, 3) в результате условного тропизма (гетерогенной кумуляции) усиливающего эффекта одних нейротропных задатков в отношении других.

Вопреки приведенным предпосылкам, обусловливающим клинический полиморфизм наследственных психозов, удивительно часто обнаруживается корреляция между наличием приступов психозов у ближайших родственников пробанда и рекуррентной или перемежающе-поступательной (приступообразно-прогредиентной) формой течения шизофрении у него самого. Подобная корреляция давно известна психиатрам. Именно она породила концепцию психозов у дегенератов (Magnan) или конституционально-дегенеративных психозов [Циэн (Ziehen Th.), Бинсвангер (Binswanger O.L.), Шредер (Schroeder P.), Бонгеффер (Bonhoeffer K.) и др.].

Исходя из наследственной природы шизофрении, следует предполагать, что решение проблемы ее нозологического единства и обнаружение закономерности полиморфизма клинической картины и течения могут значительно продвинуться вперед при исследовании ее не внутри, а за пределами нозологических границ.

¹ Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972. С. 5–15.

² Shizofreniya. Mul'tidisciplinarnoe issledovanie / pod red. AV Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1972. S. 5–15.

П.Б. Ганнушкин и его сотрудники в повседневной работе определяли особенности склада личности ближайших родственников больных шизофренией понятным не только им, но и всем психиатрам обозначением. В этом определении содержалось нечто сходное с определением личности больных и вместе с тем отличное от него, нечто свойственное лишь родственникам больных шизофренией.

Такой дисгармоничный, особым образом стигматизированный склад личности родственников больных шизофренией, ее функциональные особенности еще не имеют точного определения, их научная дефиниция отсутствует. В психиатрии существует более или менее удачное описание различных вариантов склада личности и обозначение, выражаемое одними как «глубокая шизоидия», другими — «латентная шизофрения» или «резидуальная шизофрения».

При обращении же к положениям общей патологии болезней человека различие и общность болезненных изменений у больного и его родственников могут быть определены двумя широкими понятиями *posos* и *pathos*. *Nosos* — болезненный процесс, динамическое, текущее образование; *pathos* — патологическое состояние, стойкие изменения, результат патологических процессов или порок, отклонение развития. *Nosos* и *pathos* не разделены жесткой границей. Переход одного состояния в другое можно обнаружить экспериментальным путем, моделировать. Повторная сенсibilизация животного к какому-нибудь белку, доведение чувствительности к нему до высшей степени еще не вызывают у животного болезни в клинико-анатомическом понимании, а создают лишь готовность к ней в виде новых реактивных способностей на основе существующих физиологических видовых и индивидуальных предпосылок (И.В. Давыдовский). При вызывании у того же животного феномена местной или общей анафилаксии подобного рода вновь возникшие механизмы реализуются, создавая уже болезнь. На основании приведенных данных И.В. Давыдовский утверждал, что существование патогенетических механизмов следует строго отличать от наличия патогенетического процесса. Иначе, *pathos* и *posos* не тождественны. Патологические механизмы заключают в себе лишь возможность патологического процесса.

К *pathos* относятся и диатезы, характеризующиеся своеобразными реакциями на физиологические раздражения и проявляющиеся более или менее выраженными патологическими изменениями, предрасположенностью к некоторым заболеваниям. Диатез, трактуемый в широком смысле, относится к недугу в понимании И.В. Давыдовского. Об этом он писал следующее: «Недуги старости, как и другие недуги или недомогания при общем упадке жизнедеятельности, свидетельствуют о том, что диапазон приспособительных способностей не измеряется альтернативой — болезнь или здоровье. Между ними располагается целая гамма промежуточных состояний, указывающих на особые формы приспособления, близкие то к здоровью, то

к заболеваниям, и все же не являющиеся ни тем, ни другим». Близки понятию диатеза, именно шизофренического диатеза, шизофы Claude, шизопатии E. Bleuler, шизофренический спектр Kety, Wender, Rosenthal.

Обозначение состояния больных шизофренией как *posos*, а их ближайших родственников как *pathos* не исчерпывается чисто номенклатурными задачами. Оно непосредственным образом определяет направление изучения шизофрении. Так, психологическое исследование больных, страдающих непрерывной формой шизофрении, выполненное Ю.Ф. Поляковым и его сотрудниками, обнаружило у них нарушение познавательных процессов с изменением актуализации (привлечения) знаний на основе прошлого опыта. Первоначально найденное нарушение казалось непосредственным результатом текущего патологического процесса, выражением болезни. Но распространение исследования на ближайших родственников больных без психозов позволило выявить такие же изменения и у них. Следовательно, такое расстройство не может считаться процессуальным, оно относится к конституциональным проявлениям. Последнее было подтверждено обнаружением его у некоторых детей — учащихся математической школы. Такие дети, по свидетельству педагогов, отличались некоторыми странностями в поведении и выраженными шизоидными особенностями склада личности. Подробное изучение развития в детстве лиц, заболевших впоследствии шизофренией, установило у них наличие их дизонтогенеза, что уже давно известно по ряду работ (Bender и др.). Распространение исследования на ближайших родственников больных шизофренией выявило наличие дизонтогенеза и у них в схожей с больными форме.

Ряд клинических симптомов шизофрении, как правило, негативных (понятие, впервые введенное в психиатрию Монго), обнаруживается в одинаковой мере у больных и у некоторых из их ближайших родственников.

Данные патофизиологической лаборатории Института психиатрии АМН СССР свидетельствуют, что ряд отклонений, существующих у больных шизофренией, встречается и у некоторых родственников этих больных. К ним, например, относится свойство крови к повышению коэффициента лактат/пируват (по Фромену), наличие измененных форм лимфоцитов крови, изменения некоторых иммунных реакций и другие (М.Е. Вартаан).

Вполне возможно, что ни одно из установленных в настоящее время биологическими исследованиями отклонений в деятельности организма больного шизофренией не относится к проявлениям собственно процессуального развития болезни, а представляет собой признак, стигмат *pathos*, диатеза, патологической, т.е. шизофренической, конституции, о чем впервые в 1914 г. сказал П.Б. Ганнушкин в статье «Постановка вопроса о шизофренической конституции».

У нас в настоящее время еще нет достаточно достоверных биологических, а также морфологических

признаков шизофренического процесса. Все до сего времени полученные отклонения относятся либо к конституции, либо представляют собой отклонение, свойственное многим болезням.

Иллюстрацией к одному из возможных переходов от здоровья к болезни, одним из примеров недуга, по И.В. Давыдовскому, могут быть особые отклонения, обнаруженные в одной из семей, в которой пробанд и несколько других членов семьи страдали приступообразно-поступательной шизофренией.

Бабка по отцовской линии перенесла три приступа психоза, протекавшего с кататоническим возбуждением, трижды лечилась в психиатрической больнице, во время последнего приступа там и умерла.

Отец — аутист, рационалист, крайний педант, службист. В течение жизни у него дважды (в возрасте 25 и 42 лет) возникало длительное «нервное недомогание» с преобладанием ипохондрических и сенестопатических явлений. Работоспособность в эти периоды была сохранена.

Мать в возрасте 23 и 50 лет перенесла приступы депрессии с бредовыми идеями и явными изменениями личности, в последующем — многолетнее постоянно повышенное настроение, достаточно выраженная манерность, чудаковатость, инфантилизм.

Старшая сестра пробанда — инфантильная, замкнутая, круг интересов ограничивается семьей и работой. В возрасте 20 лет у нее в течение полугода отмечалась нерезко выраженная адинамическая депрессия, во время которой она с трудом училась.

Вторая сестра пробанда также инфантильная. В возрасте 23 лет у нее возникла дисморфофобия, далее — подавленное состояние, совпавшее с платонической влюбленностью, и в дальнейшем в течение года выраженная депрессия, протекавшая с истинными и функциональными вербальными галлюцинациями.

Пробанду 24 года. Инфантильна. В возрасте 17 лет первый приступ онейроидной кататонии, через два года — второй, затем — третий (во время которого больная была подробно обследована), протекающий с кататоническим возбуждением и рудиментарными онейроидными явлениями.

В прошлом такого рода семейные психозы обозначались как психозы у дегенератов. В настоящее время они относятся к приступообразно-поступательной (шубообразной) шизофрении, рекуррентной (периодической) шизофрении, шизоаффективным психозам или несистемной шизофрении по Leonhard.

В данном случае, однако, представляют интерес не психозы у членов семьи, а эпизоды, наблюдавшиеся у отца и старшей сестры пробанда. По своим особенностям они с достаточным основанием могут быть отнесены именно к недугам, «близким как к здоровью, так и к заболеваниям и все же не являющимся ни тем, ни другим» (И.В. Давыдовский). Взятые изолированно, они могли бы быть отнесены к неврозам — невротической депрессии у старшей сестры и к ипохондрическим реакциям шизоидной личности — у отца.

При сопоставлении с заболеваниями всех остальных членов семьи такого рода эпизоды, возникшие у отца и старшей сестры, утрачивают свою диагностическую неопределенность и обретают генетическую близость с шизофренией. Но тем не менее по клиническим проявлениям, течению и исходу, а следовательно, и патогенезу названные расстройства невозможно трактовать как приступ (шуб) шизофрении. Отца и сестру пробанда нет никаких оснований считать больными шизофренией, в том числе и латентной, т.е. неразвившейся, ее формой. Их заболевания по своим клиническим особенностям и течению остаются за границами собственно шизофренического процесса.

Отклонения здоровья, вроде описанных выше, обнаруживаемые у некоторых членовотягощенных наследственными болезнями семей, не являются редкостью (всевозможного рода легкие и легчайшие отклонения от здоровья, как известно, наблюдаются среди членов семей больных хореей Гентингтона, наследственными миопатиями и другими заболеваниями). Изучение их в процессе выхода за границы *posos* в область *pathos* позволяет углубить исследование таких болезней. В частности, упомянутые у отца и сестры пробанда так называемые невротические расстройства приобретают конкретную природу и должны рассматриваться не как проявления анонимного невроза, а в качестве конституционального расстройства — динамики шизофренической конституции, динамического проявления стигматизации, диатеза типа «шизоза». Изучение такого рода стигматизации важно для практики, в частности для клинко-генетической консультации.

Nosos и *pathos* не тождественны, но их абсолютное отличие, противопоставление было бы ошибочным. В прошлом советские психиатры достаточно абсолютистско-критически относились к концепции Kretschmer об исключительно количественном отличии шизоидии от шизофрении. Между тем заслуга Kretschmer, а также E. Bleuler, Berze, Stransky и других исследователей заключалась в том, что они обнаружили и описали наличие почвы (истоков) в виде шизоидии, латентной шизофрении, на которой под влиянием еще неизвестных нам условий кристаллизуется в ограниченном количестве случаев шизофренический процесс. Правда, как уже упоминалось, наиболее последовательно вопрос о существовании шизофренической конституции был разработан П.Б. Ганнушкиным.

В 1941 г. о соотношении шизоидной конституции и шизофрении писал Wyrsh. Говоря общепатологическим языком, все эти авторы описывали носителей патогенетических механизмов шизофрении, содержащих в себе предпосылки для ее развития как болезни. И.В. Давыдовский постоянно подчеркивал, что патологические процессы у человека возникли в отдаленные эпохи как продукт недостаточного приспособления человека к внешней среде (социальной и природной); многие из болезней человека наследственно закреплены, проявление ряда из них обусловлено онтогенетическими факторами — детство, половое созревание,

старость. С.Н. Давиденков, исследуя патогенез невроза навязчивости, также считал, что болезненные факторы неврозов образовались в человечестве уже очень давно и вполне вероятно, что от них не был свободен и доисторический человек. В свете естественно-исторического и биологического понимания проблем медицины бесспорно, что болезни возникли с первыми признаками жизни на земле, что болезнь есть явление естественное, приспособительное (С.П. Боткин, Т. Сокольский).

Это приспособление чрезвычайно вариабельно. Диапазон его распространяется от отклонения, обозначаемого акцентуацией, выраженной стигматизацией, диатезом, до качественных отличий, знаменующих собой превращение патогенетических механизмов в патогенетический процесс (патокинез). Приведенные сопоставления позволяют рассматривать *posos* и *pathos* в единстве, несмотря на их качественное отличие.

Говоря о *posos* и *pathos*, следует отметить динамичность их взаимоотношений. Закончившийся шизофренический процесс или приступ обычно оставляет после себя стойкие изменения личности. Впрочем, и полное выздоровление от любой болезни «не есть восстановление бывшего ранее здоровья, это всегда новое здоровье, т. е. какая-то сумма новых физиологических корреляций, новый уровень нервно-рефлекторных гуморальных иммунологических и прочих отношений» (И.В. Давыдовский). Выздоровление, интермиссия, глубокая ремиссия после приступа шизофрении, как правило, характеризуются изменением всего склада личности. Такие изменения чрезвычайно многообразны. В тяжелых случаях обнаруживается глубокий шизофренический дефект, в других — разнообразные изменения, объединяемые понятием «резидуальная шизофрения». В тех случаях, когда приступ был легким или протекал скрыто и, следовательно, «эффект компенсаторных приспособительных механизмов и реакций был наибольшим» (И.В. Давыдовский), последующие стойкие изменения могут быть психопатическими, невротическими или приобретать форму патологического развития личности. Собственно процессуальные симптомы в таких случаях отсутствуют.

Новые черты относятся к сугубо личностным свойствам, обычно гипертрофированным, психопатическим. Наступает существенное видоизменение личности. Такой результат шизофренического надлома складывается не исключительно в виде изъяна, дефекта, но с образованием новых продуктивных явлений «ложного жизненного воззрения». В литературе имеется ряд описаний таких процессуально обусловленных стойких сдвигов личности (Vie, Kretschmer).

В прошлом Griesinger писал: «Если психоз при этом остается в легкой степени, заболевание чрезвычайно трудно отличить от дурного характера, безнравственности, капризности, ложных жизненных воззрений». В указанных случаях речь идет о видоизменении склада личности, создании нового уклада жизни, нового

отношения к окружающему, новых занятий, интересах, профессии («вторая жизнь» по Vie). В связи с этим следует напомнить слова В.Ф. Саблера, что в таких случаях происходит «возведение нового здания из разрушенного болезнью здания рассудка». Подобного рода изменение можно назвать постпроцессуально обусловленным развитием личности, которое представляет собой не что иное, как новый способ, новый уровень приспособления к внешнему миру. После перенесенного приступа (шуба) остаются не развалины, а новое целое, которое и оправдывает название «развитие личности». Это своего рода продуктивное изменение (развитие) с позитивными явлениями (а не только с минусом), т. е. активное приспособление, нечто вроде «плюса», «обогащения». И в этом смысле такого рода «развитие», по-видимому, наиболее «удачная» форма приспособления. В свое время Alzheimer вообще трактовал все эндогенные психозы как развитие, видоизменение патологической индивидуальности. Примеры этому многочисленны.

Больная Д. до 47 лет ограничивала круг своей деятельности семьей, отличалась замкнутостью, застенчивостью, неуверенностью в себе. В этом возрасте возник легко протекавший приступ шизофрении. По миновании его больная стала гипертимной, регрессивно синтонной; пишет стихи, ведет энергичную общественную деятельность, называет себя оптимисткой. Такие изменения остаются стойкими на протяжении свыше 20 лет.

Больная М., 36 лет. В детстве воспитывалась в религиозной семье. Но с 14 лет религиозность полностью угасла. В возрасте около 30 лет отмечался период необычного, повышенного, ранее не свойственного больной настроения, активности, оптимизма. После этого становится исключительно религиозной, начинает вести аскетический образ жизни, длительно постится, посещает церковь, читает исключительно религиозные книги; на работе во время перерыва, прежде чем сесть за завтрак, не стесняясь окружающих, крестится; одежда ее напоминает монашескую. Такое состояние становится постоянным для больной. Возникшее на этом фоне непродолжительное депрессивно-параноидное состояние, по содержанию не связанное с ее религиозным укладом жизни, воззрения и уклада жизни больной не изменило.

Больной К. в возрасте 28 лет после довольно продолжительного состояния «нервности» стал высказывать ложные воспоминания, которые постепенно приняли характер псевдологии — фантастики. На этом фоне в возрасте 29 лет возникла депрессия, которая сравнительно быстро прошла. Псевдология осталась по-прежнему. Больной инфантилен.

Больная М. в детстве была сенситивна и аутистична. С 16 лет постепенно становится активнее, по окончании образования с большой энергией и увлечением работает, считается образцовым работником; не замужем. В 40 лет внезапно оставила работу и полностью посвятила себя домашнему хозяйству, все

свои силы посвятила созданию уюта своим родителям, покупала и реставрировала для них старинную мебель, посуду. Сама готовила обеды. Жила только интересами семьи. В возрасте 42 лет у больной отмечалось непродолжительное легкое гипоманиакальное состояние; после 50 лет перенесла несколько депрессивных приступов.

Изменения склада личности, аналогичные описанным, наблюдаются значительно чаще, чем это обычно считается. Они очень разнообразны. Постпроцессуальные изменения не исчерпываются приведенными формами, они могут протекать, помимо коренного изменения темперамента, также в виде параноического, психастенического, истерического и ипохондрического развития личности, т.е. в любой форме дисгармонии и динамики известных типов психопатий. Гиперстенический тип ремиссии шизофрении, описанный В.М. Морозовым и Ю.К. Тарасовым, вероятно, также относится к постпроцессуальному развитию личности. К нему же, по-видимому, принадлежит и тимопатический тип ремиссии шизофрении, описанный Н.М. Жариковым. Kahn, Speer, Bonhoeffer и многие другие рассматривали паранойальное расстройство также в качестве развития личности, возникающего на почве легкого дефекта, образовавшегося в результате перенесенного приступа (шуба) шизофрении. Во всех таких случаях речь идет не о ремиссии, а о стойких изменениях, «рубце», выздоровлении с дефектом, видоизменении личности в результате процесса, т.е. pathos.

Подобные состояния необходимо отличать от собственно ремиссий, т.е. ослабления текущего процесса. Последний отличается от постпроцессуальных изменений лабильностью обнаруживаемых изменений, хрупкостью состояния, очень часто наличием резидуальных симптомов. Затихшее (подспудное) течение процесса нередко проявляется падением энергетического потенциала. Дифференциальная диагностика ремиссий и стойких изменений личности трудна, и она становится еще более сложной, если возникает дополнительное расстройство в виде непрерывных (континуальных) циклотимических фаз. Такие фазы, как выражение неспецифического расстройства, могут возникать не только в течении шизофрении, но и многих других психических заболеваний — эпилепсии и органических психозов (например, прогрессивного паралича).

Возможно, что в ряде случаев это результат стойких, возникающих в течение процесса изменений, сливающихся с pathos. В связи с этим следует напомнить, что П.Б. Ганнушкин относил циклотимию к конституциональным психопатиям, а И.П. Павлов в свое время говорил: «Нарушенная нервная деятельность представляется более или менее правильно колеблющейся... Нельзя не видеть в этих колебаниях аналогии с циклотимией и маниакально-депрессивным психозом. Всего естественнее было бы свести эту патологическую периодичность на нарушение нормальных отношений между раздражительным и тормозным процессами, что касается их взаимодействия». П.Д. Горизонтов также

отмечает, что течение любых функциональных изменений, как правило, носит волнообразный характер с чередованием различных фаз.

Поскольку циклотимические фазы сочетаются с резидуальными симптомами, имеется основание рассматривать их в качестве выражения ослабленного, но еще текущего процесса. Правда, нередко встречаются перенесшие приступ больные, у которых легкие континуальные циклотимические фазы скорее всего относятся к стойкому остаточному состоянию. Патогенетическая природа циклотимических фаз остается еще далеко не ясной. Стойкие постпроцессуальные изменения личности, проявляющиеся психопатическими расстройствами в широком смысле (динамикой психопатий), необходимо отличать от психопатических (психопатоподобных) изменений, какими проявляется начальный период или малопрогрессирующее течение шизофренического процесса. Сходство их заключается не только в том, что они ограничиваются изменениями личности, но очень часто в наличии инфантилизма или ювенилизма у таких больных (общего или только психического). Однако есть и существенные различия: изменения склада личности, возникшие в результате постпроцессуального развития, неизменны в интенсивности проявлений; при психопатическом типе начала шизофрении эти изменения крайне лабильны и обнаруживают явную тенденцию к усилению; личность в последнем случае изменена, но не видоизменена, «представляет собой только выраженное развитие и усиление выделяющихся черт характера и свойств индивидуума» (Griesinger).

Для начальных изменений характерны очень часто возникающие дисфории, астения с повышенной гиперестезией, нередко приступы расстройства влечений. Далее — обнаружение нерезких, слабовыраженных патологически продуктивных симптомов. Приступы психоза (шубы) могут возникать и после предшествующих психопатических изменений, и на фоне постпроцессуального психопатического развития. Клиническая картина приступа в периоде начальных изменений обычно сложная, содержание ее сливается с предшествующими изменениями. Клиническая картина приступов на фоне постпроцессуального развития личности менее сложна (простой синдром) и содержание ее не связано с особенностями нового склада личности (психоз у дегенератов).

Дифференциальная диагностика психопатических изменений опирается также и на особенности их развития: критически — после перенесенного шуба и исподволь усиливаясь в начальных стадиях развития шизофренического процесса. Вместе с тем следует подчеркнуть значительную произвольность обозначений — психопатические, психопатоподобные расстройства или постпроцессуальное развитие личности. Во всех названных случаях речь идет об изменении под влиянием шизофренического процесса всего склада личности. Нередко такая дисгармония проявляется лишь значительным усилением уже ранее имевшихся

изменений личности. В других случаях дисгармония представляет собой нечто новое, прежде не присущее данной личности. Очень часто, как говорилось выше, возникшие изменения личности сопровождаются патологически продуктивным образованием — циклотимическим расстройством, обычно с непрерывной сменой фаз. Патологически продуктивные изменения, возникающие в результате перенесенного приступа, как уже говорилось, не выходят за границы личностных. Но они, как правило, противоположны прежней личности — оптимизм, бурная деятельность вместо прежней адинамии и ограниченных интересов; религиозность типа пассивного фанатизма взамен прежнего атеизма; борьба за справедливость, новые жизненные установки вместо прежней пассивности и бедности стремлений.

Сопоставление приведенных изменений личности — инициальных и постпроцессуальных, а также циклотимических — иллюстрирует единство *posos* и *pathos* и одновременно их различие. Единство *pathos* (стойких изменений) и *posos* (развития процесса) особенно отчетливо обнаруживается в случаях детской шизофрении. Клинические проявления ее включают наряду с собственно шизофреническими расстройствами изменения в виде задержки или остановки психического развития, т.е. в форме вторичной олигофрении или в виде явлений психического инфантилизма.

Начальное психопатического типа расстройство личности, возникающее как выражение малопрогрессирующего шизофренического процесса, указывает на относительно благоприятное течение болезни и достаточность компенсаторно-приспособительных механизмов.

Особый склад личности у предрасположенных к маниакально-депрессивному психозу Краепелин в свое время определял как первоначальное, продромальное, рудиментарное проявление этого психоза, которое может оставаться в течение всей жизни без дальнейшей динамики или стать при известных обстоятельствах исходным пунктом для полного развития болезни. То же и в такой же мере может относиться и к шизофрении.

Как уже упоминалось, «компенсаторные и приспособительные механизмы и реакции приобретают тем большее значение, чем медленнее разворачивается основной патологический процесс» (И.В. Давыдовский). К чести психиатров надо сказать, что попытка понимания симптомов болезни как проявления приспособительно-компенсаторных механизмов принадлежит им. В первой половине XIX в. В.Ф. Саблер рассматривал, например, бред как приспособительное, компенсаторное явление, которое «отодвигает на задний план и покрывает собой первичный тоскливый аффект». Приспособительный компенсаторный смысл психопатологических расстройств трактовался им в данном случае в психологическом смысле. Психологически как приспособительное расстройство трактуется рядом авторов, например, и аутизм, когда он рассматривается как компенсация, как своего рода изоляция от

внешнего мира вследствие несовершенства, слабости адаптации к нему.

Толкование В.Ф. Саблером некоторых психических расстройств как приспособительных механизмов выходит за рамки собственно психологического аспекта и в известном смысле распространяется и на патогенез. Так, например, он пишет: «В большинстве случаев мы наблюдаем, что с возникновением сумасшествия грозные физические симптомы ослабевают... Если у стариков после апоплексии, например, наступает сумасшествие, то таковым можно предсказать еще несколько лет жизни». Рассматривая психопатологические симптомы как проявление действия приспособительных механизмов, можно предполагать, что такие расстройства, как изменения склада личности (психопатоподобные состояния, психопатические развития личности, циклотимические расстройства, а также паранойяльные изменения), указывают не только на медленное разворачивание патологического процесса, но и на поражение относительно неглубоких уровней биологических систем, лежащих в основе психической деятельности. Последнее подтверждается незначительной выраженностью в клинической картине подобных состояний признаков дефекта (регресса). Schule считал, что негативные расстройства (слабоумие) определяют объем психического расстройства. По объему психического расстройства, с другой стороны, можно судить о тяжести негативных расстройств.

В 1914 г. П.Б. Ганнушкин писал: «Из обширной и сборной группы раннего слабоумия или группы шизофрении необходимо выделить небольшую часть случаев, которые следует относить... к дегенерациям, иначе говоря к заболеваниям конституциональным». Наиболее выраженные признаки «заболевания конституционального» обнаруживаются как у больных рекуррентной и приступообразно-поступательной формой шизофрении, так и у их родственников. По данным современных эпидемиологических исследований, распространенность названных форм шизофрении значительно превышает частоту форм непрерывно текущих. Если же к приступообразной форме присоединить и малопрогрессирующие (легкие) варианты, представляющие во многих случаях результат неврозоподобных и психопатоподобных изменений после перенесенного приступа (шуба), то число так называемых конституциональных шизофрений (по П.Б. Ганнушкину) станет в полной мере преобладающим. Ввиду того что страдающие приступообразной формой шизофрении госпитализируются лишь на некоторое время, а их родственники и болеющие легкой ее разновидностью вовсе не стационарируются, все они лечатся амбулаторно, составляя значительную часть больных круга малой психиатрии.

Из всех приведенных выше соображений следует вывод об относительной специфичности клинических проявлений психогенных и эндогенных психозов, малой и большой психиатрии. Патологическое развитие личности может наступить как ее видоизменение

в результате психогенной травмы и вследствие перенесенного приступа шизофрении. Невротические расстройства развиваются как реакция на ситуацию и эндогенно, в форме «малых психических нарушений» — астенических, психастенических, истерических. Психопатия может быть врожденной и приобретенной в результате перенесенного или текущего малопрогрессирующего процесса. Об этом в свое время говорили В.Х. Кандинский и С.С. Корсаков, подразделявшие психопатии на врожденные и приобретенные. Последние авторы называли конституциональными в смысле коренного видоизменения конституции под влиянием перенесенного, легко текущего процесса или, наконец, патологически протекающего возрастного сдвига — юношеского, климактерического, старческого. То же относится и к циклотимическим расстройствам.

О двузначности понятий неврозы, психопатии, психозы впервые поставил вопрос Т.И. Юдин. Они суть и нозологические категории, и общепатологические — степени тяжести психического расстройства. Экзогенные и органические психозы, как уже теперь хорошо известно, могут протекать и в виде эндогенных расстройств (так называемые промежуточные синдромы, поздние симптоматические психозы, эндоформные синдромы). Все это лишний раз свидетельствует о внутренней опосредованности

(*causa interna*) как психических, так и соматических проявлений болезни.

Но такая относительная специфичность психических расстройств тем не менее не исключает нозологической обусловленности проявлений болезни. Последняя представляет совокупность позитивных и негативных, конституциональных и индивидуальных особенностей, выражающих единство этиологии и патогенеза нозологически самостоятельной болезни и реализации ее у конкретного больного. Schule в свое время говорил, что нозологическая самостоятельность психического заболевания (следовательно, специфичность проявлений) может быть установлена в результате клинического анализа качества психического расстройства, особенностей его течения и определения объема психического расстройства.

Результат клинико-патогенетического и генеалогического исследования нозологически самостоятельной болезни зависит от обнаружения и точности распознавания всех отклонений психической деятельности родственников пробанда, отклонений не только в форме болезни, но и «патий» — истинных психопатий, псевдопсихопатий, инициальных и постпроцессуальных состояний. Но все это возможно сделать, лишь идя от знания выраженных проявлений болезни к невыраженным, от вполне развитых ее форм к едва намеченным, от болезни к недугу и здоровью (П.Б. Ганнушкин).

© Ключник Т.П. и др., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК: 616.895.8; 616.89-02-036; 612-017; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания

Татьяна Павловна Ключник, Светлана Александровна Зозуля
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Татьяна Павловна Ключник, klushnik2004@mail.ru

Резюме

Обоснование: иммунологическое направление всегда являлось значимой частью биологических исследований шизофрении и в разные годы опиралось на соответствующие фундаментальные представления о функциях иммунной системы и нейроиммунных взаимодействиях. **Цель обзора:** провести краткий исторический анализ иммунных гипотез шизофрении, отражающих вектор исследований фундаментальной иммунологии, а также представить результаты собственных исследований, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе шизофрении, и обосновать возможность использования иммунологических показателей для диагностики и прогноза течения заболевания. **Материал и метод:** по ключевым словам «шизофрения», «иммунные гипотезы шизофрении», «нейровоспаление», «нейроиммунные взаимосвязи» проведен анализ публикаций из баз PubMed/MEDLINE, РИНЦ и других источников за последние десятилетия в сопоставлении с результатами клинических и биологических исследований шизофрении в Научном центре психического здоровья (НЦПЗ). **Заключение:** на основе проведенного анализа публикаций показано, что развитие научных представлений о связи иммунной системы и шизофрении привело к пониманию ключевой роли хронического воспаления в патогенезе данного заболевания. На основе сравнительных исследований ряда иммунных маркеров, относящихся к цитокиновой системе, острофазным белкам, протеолитическим ферментам и др., в НЦПЗ создана лабораторная тест-система «Нейроиммуно-тест», включающая комплексное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в плазме крови. Показано, что уровень активации иммунной системы коррелирует с особенностями психопатологической симптоматики пациентов. Идентификация иммунных профилей больных важна для выделения различных подтипов заболевания в целях диагностики и персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммунные гипотезы шизофрении, нейровоспаление, нейроиммунные взаимосвязи

Для цитирования: Ключник Т.П., Зозуля С.А. Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания. *Психиатрия*. 2024;22(4):14–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

REVIEW

UDC 616.895.8; 616.89-02-036; 612-017; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

Immunology of Schizophrenia: A Modern View on Inflammatory Hypotheses of the Disease

Tatyana P. Klyushnik, Svetlana A. Zozulya
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Tatyana P. Klyushnik, klushnik2004@mail.ru

Summary

Background: the immunological direction has always been a significant part of biological studies of schizophrenia and in different years has been based on the relevant fundamental ideas about the functions of the immune system and neuroimmune relationships. **Objective:** to conduct a brief historical analysis of immune hypotheses of schizophrenia, reflecting the vector of research of fundamental immunology, and also to present the results of our own research, confirming the key role of chronic inflammation in the pathogenesis of schizophrenia and the possibility of using immunological indicators for diagnosis and prognosis of the course of the disease. **Materials and Method:** using the keywords "schizophrenia", "immune hypotheses of schizophrenia", "neuroinflammation", "neuroimmune relationships" we analyzed publications from PubMed/MEDLINE, RSCI databases and other sources of the last decades in comparison with the results of clinical and biological studies of schizophrenia at the Mental Health Research Centre (MHRC). **Conclusion:** based on the analysis of publications, it is shown that the development of scientific ideas about the relationship between the immune system and schizophrenia has led to the understanding of the key role of chronic inflammation in the pathogenesis of this disease. Based on comparative studies of a number of immune markers related to cytokine system, acute phase proteins, proteolytic enzymes, etc., a laboratory test system "Neuroimmuno-test",

which includes complex determination of inflammatory and autoimmune markers in blood plasma, was created at the MHRC. It is shown that the level of immune system activation correlates with the features of psychopathological symptoms of patients. Identification of the immune profiles of patients is important to differentiate disease subtypes for the purpose of diagnosis and personalized therapy.

Keywords: immune hypotheses of schizophrenia, neuroinflammation, neuroimmune relationships

For citation: Klyushnik T.P., Zozulya S.A. Immunology of Schizophrenia: A Modern View on Inflammatory Hypotheses of the Disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):14–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

ВВЕДЕНИЕ

Связь между шизофренией и иммунной системой была постулирована более века назад. Исследования этой связи в разные периоды времени опирались на соответствующие фундаментальные представления о функциях иммунной системы и нейроиммунных взаимодействиях. Первые предположения основывались на обнаружении И.И. Мечниковым (1899) цитотоксического эффекта сыворотки больных шизофренией в отношении мозговой ткани. Позднее это было подкреплено в работах В.К. Хорошко [1], W. Dameshek [2], H. Lehmann-Facijs [3].

В течение длительного времени считалось, что в отличие от других систем организма центральная нервная система (ЦНС) отделена от иммунной системы гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ), не допускающим проникновения в мозг клеточных и большинства растворимых компонентов крови, а также микробных агентов и других экзогенных соединений. В связи с этим мозг рассматривался в качестве «забарьерного» органа. Возможность контакта периферической иммунной системы с ЦНС допускалась лишь при тяжелых аутоиммунных и инфекционных заболеваниях мозга [4].

И хотя было известно, что в головном мозге есть свои собственные резидентные иммунные клетки, называемые микроглией, описанные Н. Рíо del Рíо еще в 1920-х гг., представления о функциях этих клеток были весьма ограниченными, и мозг характеризовался еще и как орган с ограниченной иммунной реактивностью.

В XX в. классической иммунологией достаточно полно были изучены острые воспалительные реакции организма, запускаемые в ответ на различные инфекционные стимулы. Вместе с тем механизмы активации воспаления инфекционными агентами не распространялись на «стерильные» раздражители, такие как белковые агрегаты, продукты деструкции собственных тканей организма или длительный стресс, в связи с чем считалось, что воспаление в мозге могло развиваться лишь в ответ на инфекцию.

В начале XXI в. стали накапливаться данные, свидетельствующие о том, что врожденная иммунная система активируется схожим образом в ответ на любое нарушение гомеостаза, вне зависимости от природы повреждающего фактора (инфекционного, механического, физического, эндогенного и др.), развивая стерильную (асептическую) воспалительную реакцию через общие метаболические пути [5]. Это важнейшее открытие классической иммунологии сыграло революционную роль и стимулировало начало исследований

воспалительных механизмов психических и неврологических заболеваний [6].

Существенно изменились также представления об изолированности мозга от периферической иммунной системы, а также о его собственной иммунной реактивности. В настоящее время известно, что мозг и периферическая иммунная система находятся в постоянном взаимодействии [7], а ключевыми иммунными сигнальными молекулами, осуществляющими эти взаимодействия, являются цитокины — небольшие пептидные молекулы, синтезирующиеся иммунными клетками как в мозге, так и в сосудистом русле [8].

Главными иммунокомпетентными клетками в мозге являются клетки микроглии, которые осуществляют функции как врожденного, так и приобретенного (специфического) иммунитета. Клетки микроглии, резидентные макрофаги в ЦНС, развиваются из мезодермальных клеток-предшественников и мигрируют в ЦНС до формирования ГЭБ. Микроглия выполняет различные физиологические функции на всех этапах развития нервной системы. Клетки микроглии взаимодействуют практически со всеми типами клеток в головном мозге, опосредуют процессы развития и поддержания гомеостаза ЦНС и обладают рядом важнейших свойств: участвуют в воспалении, иммунном надзоре, экспрессируют и секретируют сигнальные молекулы цитокинов и т.д. [9, 10].

Оказалось, что посредством цитокинов функциональный статус микроглиальных клеток тесно связан с состоянием периферической иммунной системы [11], что делает ее важным фактором в патогенезе заболеваний мозга.

Значимо изменились также представления о ГЭБ. Эта морфофункциональная структура стала рассматриваться как «интерфейс» между сосудистой системой и нервной тканью, который регулирует различные процессы, такие как мозговой кровоток и ангиогенез, развитие нейронов и синаптическая активность. ГЭБ является физическим и метаболическим барьером, который регулирует двунаправленный транспорт веществ и защищает ЦНС от нежелательных соединений, играющих решающую роль в поддержании ее гомеостаза [12].

Цель обзора: провести краткий исторический анализ иммунных гипотез шизофрении, отражающих вектор исследований фундаментальной иммунологии, а также представить результаты собственных исследований, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе шизофрении, и обосновать возможность использования иммунологических

показателей для диагностики и прогноза течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Осуществлен поиск научных публикаций в базах данных и обобщение результатов отечественных и зарубежных исследований, демонстрирующих эволюцию основных представлений о механизмах активации иммунной системы при шизофрении.

Иммунные гипотезы шизофрении (исторический аспект)

Первые иммунные гипотезы шизофрении связывали развитие заболевания с вирусными и инфекционными агентами, что нашло отражение в **вирусных гипотезах** шизофрении. Впервые вирусная гипотеза шизофрении была сформулирована К. Menninger еще в 1920-х гг. После эпидемии гриппа 1918 г. он описал 200 случаев постгриппозного психоза, треть из которых напоминала dementia praecox. Вирусная гипотеза шизофрении активно развивалась в течение последующих десятилетий [13, 14]. Исследователи рассматривали в качестве факторов риска развития шизофрении контакт с вирусной инфекцией в связи с эпидемией, вирусными заболеваниями матери во время беременности, рождением в зимнее время, скученностью проживания семьи и др. [15]. Были предприняты попытки поиска доказательств присутствия вируса в ткани мозга больных шизофренией (М.А. Морозов, 1954; В.М. Морозов, 1954, 1957). В ряде работ данные подтверждались выявлением повышенных титров антител к вирусам в сыворотке и ликворе пациентов с шизофренией [16]. Определенные уникальные характеристики вирусов (их наследование как части генома, длительное нахождение в состоянии покоя, периодическая активация и др.) делали их вероятными кандидатами в «шизовирусы».

В соответствии с новой для второй половины XX в. гипотезой патогенеза шизофрении вследствие **нарушения развития нервной системы (neurodevelopmental hypothesis)** [17], особое внимание стали уделять внутриутробной инфекции как возможной причине нарушения развития нервной системы и, соответственно, значимому фактору заболевания шизофренией в более позднем возрасте [18]. Повышенный риск манифестации шизофрении связывали с внутриутробным заражением *Toxoplasma gondii*, вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), цитомегаловирусом, вирусом гриппа, краснухи, вирусом Эпштейна–Барр, а также неспецифическими бактериальными инфекциями [19]. Показано, что повышенные уровни С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-8 (IL-8) в сыворотке крови матери во время беременности также могут быть связаны с развитием шизофрении у потомства [20].

С позиций современной нейроиммунологии связь между внутриутробным вирусным или инфекционным заражением и шизофренией реализуется посредством активации иммунной системы матери, нарушения

цитокиновых сетей с последующей активацией микроглии плода и развитием нейровоспаления как важного патогенетического механизма шизофрении на фоне определенной генетической уязвимости. Таким образом, воспалительная реакция на инфекцию является общим механизмом, лежащим в основе ассоциации внутриутробного заражения и шизофрении. Исследования, направленные на изучение аутоиммунных реакций после инфекции, свидетельствуют также о возможной активации приобретенного иммунитета и потенциальном повышении уровня аутоантител к белкам-мишеням, связанным с шизофренией, включая рецептор N-метил-D-аспартата [21].

Это положение подкрепляется также модельными экспериментами на животных, в которых показано, что активация материнского иммунитета липополисахаридом, «имитирующим» бактериальную инфекцию, либо двухцепочечной рибонуклеиновой кислотой, поли(I:C), определяющей противовирусный воспалительный ответ, а также напрямую цитокинами вызывает у экспериментальных животных нарушение поведения и обучаемости, а также изменение морфологии мозга и нейрохимические сдвиги, сходные с шизофренией [22].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что тяжелые инфекции и аутоиммунные расстройства аддитивно повышают риск шизофрении и расстройств шизофренического спектра также и у взрослых [23].

Потенциальная роль инфекций в этиопатогенезе шизофрении подтверждается ассоциациями между риском развития шизофрении и генами, которые кодируют HLA (Human Leukocyte Antigen, главный комплекс гистосовместимости) и другие факторы, контролируемые иммунный ответ на инфекционные агенты [24].

Среди иммунных гипотез шизофрении особого внимания заслуживает сформулированная в 1960-е гг. **аутоиммунная гипотеза**. Основой для этой гипотезы послужили данные отечественных и зарубежных исследователей о выявлении в крови больных шизофренией антител к белкам мозга — противомозговых антител. У больных шизофренией могут быть выявлены повышенные титры антикардиолипиновых иммуноглобулинов G (IgG) и M (IgM), а также антител к фактору роста нервов и др. [25, 26].

В рамках аутоиммунной гипотезы предполагается, что вследствие нарушения проницаемости ГЭБ нейронами попадают в системный кровоток, вызывая синтез специфических аутоантител. Эти аутоантитела, проникая в мозг и связываясь с соответствующими мишенями, нарушают функционирование нейронных сетей и/или синаптическую передачу, что на клиническом уровне находит отражение в нарушении когнитивных функций и поведенческих реакций [27].

Отметим, что первые исследования процессов аутоиммунизации к антигенам нервной ткани относятся к началу XX в. Идея о возможной роли аутоиммунитета при психических заболеваниях принадлежит

В.К. Хорошко (1912). На основе изучения антигенных свойств нервной ткани исследователь предположил, что при некоторых условиях (травма, инфекция) компоненты мозговой ткани человека могут стать аутоантигенами и вызвать образование аутоантител, которые он называл «нейроцитотоксинами». Предположения о роли аутоиммунизации в развитии психических болезней высказывали также Е.К. Краснушкин (1920) и П.Е. Снесарев (1934). Аутоиммунную гипотезу шизофрении подтверждают и исследователи, изучавшие токсические свойства сыворотки крови больных шизофренией. Например, R.G. Heath и соавт. [28] назвали выявленный ими токсический фактор тараксеином и отнесли его к иммуноглобулину класса G. Проводились также исследования по изучению взаимосвязи аутоиммунной и дофаминовой гипотез развития шизофрении. На основании анализа накопленных данных Г.И. Коляскина и соавт. (1990) выдвинули предположение о том, что аутоиммунный процесс может касаться непосредственно структур дофаминовой системы на уровне дофаминовых рецепторов с образованием антирецепторных антител со стимулирующим или блокирующим действием [29].

Вместе с тем аутоиммунные маркеры не нашли широкого применения в клинической практике. Это связано с довольно медленным развитием аутоиммунных реакций и достаточно большим временем полужизни этих молекул в крови (30–50 дней). Кроме того, увеличение уровня аутоантител к нейроантигенам наблюдается далеко не у всех пациентов с шизофренией и ассоциировано преимущественно с наиболее тяжелым течением заболевания, отражая, вероятно, их роль в развитии вторичных метаболических нарушений.

Иммунологические исследования прошлого и начала нынешнего столетия были направлены также на изучение клеточного и гуморального иммунитета при шизофрении, анализ количественных соотношений и функциональных особенностей лимфоцитов и их субпопуляций у пациентов. Были выявлены изменения в различных популяциях иммунных клеток (натуральных клеток-киллеров (NK), Т- и В-лимфоцитов) [30, 31]. Более поздние исследования описывали изменение этих параметров в ходе лечения [32].

На основе данных об измененных иммунных параметрах клеточного и гуморального иммунитета при шизофрении была предложена **иммунная гипотеза шизофрении**, которая в общем виде постулировала роль иммунного дисбаланса в патогенезе заболевания [33].

Интерпретация данных была затруднена в связи с недостаточной изученностью фундаментальных основ нейроиммунных взаимосвязей и представлениями о мозге как «забарьерном» органе. Помимо этого, методология клинко-биологических исследований и существующие в то время диагностические подходы не предполагали сопоставления биологических показателей с психопатологическими особенностями состояния пациентов (выраженность расстройств, стадия,

длительность заболевания, сопутствующие факторы и др.). Предполагая роль иммунного дисбаланса в развитии шизофрении, эта гипотеза не могла объяснить происхождение этих нарушений и их связь с особенностями клинической симптоматики, а также не имела каких-либо приложений для практической деятельности.

Фокус иммунологических исследований последних десятилетий направлен на исследование роли хронического воспаления в патогенезе психических заболеваний. На основе данных этих исследований предложен ряд **воспалительных гипотез** шизофрении, связывающих развитие и прогрессирование этого заболевания с различными событиями воспаления: активацией микроглии — **микроглиальная гипотеза** [34], нарушением цитокиновых сетей — **цитокиновая гипотеза** [35, 36], влиянием цитокинов на катаболизм триптофана — **кинуреновая гипотеза** [37] и др.

Воспалительные гипотезы шизофрении опираются на многочисленные свидетельства, такие как:

- повышение уровня воспалительных маркеров в биологических жидкостях и мозге пациентов с шизофренией, провоспалительный статус иммунных клеток [38–40];
- повышенные титры аутоантител [41];
- данные нейровизуализационных и постмортальных морфологических исследований, выявляющих потерю объема мозга [42, 43] и активацию микроглии [44];
- результаты модельных экспериментов на животных, свидетельствующие о том, что с активацией воспаления ассоциированы поведенческие нарушения, отклонения в эмоциональной и когнитивной сферах [45].

Фундаментальную основу воспалительных гипотез шизофрении составляет открытие в конце прошлого столетия Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) на иммунокомпетентных клетках крови и мозга, играющих ключевую роль в активации воспаления [46]. TLR представляют собой так называемые *образ-распознающие* рецепторы, или *рецепторы опознавания паттерна* (Pattern recognition receptors, PRR), связывающие молекулы, общие для патогенов, но отличающиеся от молекул хозяина; их совокупности называют патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). В дополнение к распознаванию экзогенных PAMPs, TLR могут также связываться с эндогенными молекулярными структурами, ассоциированными с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), такими как белки теплового шока или компоненты плазматической мембраны, белковые агрегаты и др. [47].

Дальнейшими исследованиями были раскрыты механизмы влияния воспаления на нейротрансмиссию, нейродегенерацию, сосудистую сеть мозга. Установлено, что активированная иммунная система (мозг и периферическая иммунная система) продуцирует провоспалительные цитокины, активирующие фермент

индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО) метаболизма триптофана/кинурина, который влияет на серотонинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию через нейроактивные метаболиты, такие как кинуреновая кислота [48].

Воспалительные гипотезы шизофрении поддерживаются также наблюдаемым терапевтическим эффектом противовоспалительных препаратов, используемых в качестве аугментации к основному лечению [49]. Показано, что противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами обладают также антипсихотические препараты [45].

Вместе с тем следует отметить, что данные разных авторов о воспалении при шизофрении отличаются, включая отрицательные результаты исследований и наличие слабых корреляционных связей. Возможным объяснением таких расхождений могут быть малые размеры выборки отдельных исследований, различные фазы заболевания и потенциальное влияние смешанных факторов (например, курение, ожирение, действие лекарств, сопутствующие заболевания и др.). Можно предположить, что воспаление присутствует не у всех пациентов с шизофренией [50].

Заслуживает внимания также модель шизофрении «уязвимость–стресс–воспаление», впервые выдвинутая более 50 лет назад [51] и постулирующая роль стресса в патогенезе шизофрении. Эта модель рассматривает стресс как дополнительный риск возникновения шизофрении у генетически уязвимых лиц. Это положение поддерживается более поздними исследованиями, свидетельствующими о том, что стресс связан с увеличением уровня провоспалительных цитокинов и способствует длительному провоспалительному состоянию [52].

Клинико-иммунологические исследования шизофрении

Иммунологические исследования в последние десятилетия направлены на разработку проблемы воспалительных механизмов шизофрении и расстройств шизофренического спектра посредством изучения взаимосвязей воспалительных и аутоиммунных маркеров крови с особенностями психопатологической симптоматики пациентов [53–55].

На основе сравнительных исследований ряда иммунных маркеров, относящихся к цитокиновой системе, острофазным белкам, протеолитическим ферментам и др., в Научном центре психического здоровья создана лабораторная тест-система — «Нейроиммуно-тест», включающая комплексное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови — энзиматической активности протеолитического фермента нейтрофилов — лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности ее ингибитора — $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, уровня аутоантител к нейроантигенам: нейротрофину S100B и основному белку миелина [38].

Выбор этих иммунологических показателей определяется тем обстоятельством, что они наиболее значимо

коррелируют с особенностями и динамикой психопатологической симптоматики по оценкам формализованных психометрических шкал (Шкала позитивных и негативных синдромов — Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS; Шкала общего клинического улучшения — Clinical Global Impression, CGI) [57–60]. Это свидетельствует о том, что с помощью иммунных маркеров можно осуществлять контроль основного патогенетического звена заболеваний мозга — воспаления (врожденный иммунитет) и звена, определяющего вторичные повреждения (приобретенный иммунитет).

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — высокоактивная сериновая протеаза с широкой субстратной специфичностью, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов. ЛЭ секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины, аутоантигены и т.д. Попадающая во внеклеточное пространство ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. Будучи звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае заболеваний мозга — эндотелия сосудов ГЭБ, способствуя вторичным метаболическим повреждениям [61].

Основным эндогенным регулятором активности фермента является $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ), отвечающий за 90% антипротеолитической активности плазмы крови (ингибирует активность трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и т.д.) и подавляющий активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ($> 10^7 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$) [62]. Функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов. Контролируя протеолитическую активность ЛЭ, этот ингибитор создает условия для ограничения очага воспаления и/или деструкции.

Нормальными компонентами иммунной системы любого здорового человека являются естественные аутоантитела практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Естественное содержание антител в сыворотке крови колеблется в определенных пределах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях [63]. В рамках технологии «Нейроиммуно-тест» определяют уровни аутоантител к двум белкам нервной ткани: белку S100B и основному белку миелина (ОБМ). S100B — Ca^{2+} -связывающий белок нервной ткани — является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, влияет на миграторную активность нейробластов [64, 65]. ОБМ участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон [66].

Комплексное определение вышеперечисленных маркеров позволяет оценить уровень активации иммунной системы (УАИС) с учетом взаимодействия клеточных и гуморальных иммунных факторов в ходе воспаления [67].

При патологических состояниях, ассоциированных с воспалительным процессом, направленным на восстановление нарушенного гомеостаза и разрешение воспаления, наблюдается повышение активности как ЛЭ, так и α 1-ПИ, отражающее повышение протеолитической активности. Исследования свидетельствуют, что в ряде случаев с неблагоприятным прогнозом и развитием вторичных нарушений, в крови выявляется невысокая активность ЛЭ (в пределах контрольного диапазона или ниже) на фоне высокой активности α 1-ПИ. Эти состояния могут быть связаны как с функциональным истощением нейтрофилов, так и с их трансмиграцией в паренхиму мозга через нарушенный ГЭБ, что может быть следствием чрезвычайно острого или длительно текущего хронического заболевания [61].

Многочисленными исследованиями с использованием «Нейроиммуно-теста» показано, что развитие психоза сопровождается повышением активности как ЛЭ, так и α 1-ПИ [38, 58]. Помимо этого, получены данные, свидетельствующие о том, что активация приобретенного иммунитета (появление в крови аутоантител) сопровождается преимущественно необратимые патологические процессы в нервной ткани, наиболее характерные для тяжелых и высокопрогредиентных форм психических заболеваний [59]. Установлено, что уровень активации воспалительных реакций коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге при шизофрении, интенсивность которого связана с выраженностью психопатологической симптоматики в соответствии с регистрами тяжести психической патологии — от невротического до галлюцинаторно-бредового [57]. Вместе с тем в рамках отдельных регистров тяжести психопатологических расстройств выявлена большая иммунологическая гетерогенность. Усложнение психопатологической структуры характеризуется количественными и качественными особенностями спектра иммунных маркеров [67, 68].

На этапе ремиссии заболевания или ее становления уровень активации иммунной системы снижается, не достигая, однако, контрольного уровня, что свидетельствует о продолжающемся течении патологического процесса в мозге, несмотря на улучшение психического состояния пациентов по психометрическим шкалам [38].

Было установлено, что изменение вышеперечисленных иммунологических показателей по сравнению с контрольными не только отражает существенные особенности клинического психического состояния, но и может опережать его оценку методом клинического наблюдения [38]. Повышение иммунологических показателей в крови выявляется на этапах заболевания, предшествующих развитию выраженной клинической симптоматики, что может служить объективным

критерием наличия текущего патологического процесса в мозге, а также отражением его особенностей. Показано, что высокий уровень воспалительных, а в ряде случаев и аутоиммунных маркеров, может быть предиктором манифестации психоза у пациентов молодого возраста с депрессией и аттенуированной психотической симптоматикой [69].

Важнейшим направлением исследований стало установление особенностей спектра иммунных маркеров при наиболее тяжелых синдромах шизофрении и расстройств шизофренического спектра — кататонических расстройствах, а также бредовых расстройствах при параноидной шизофрении. Установлено, что эти симптомокомплексы являются клинически и иммунологически гетерогенными [67, 68].

При сопоставлении иммунологических показателей с клинически выделенными психопатологическими формами кататонических (стереотипная и паракинетическая кататония) и бредовых расстройств (бред преследования и бред воздействия) было показано, что выделенные психопатологические формы как кататонических, так и бредовых расстройств различаются по уровню активации иммунной системы.

Максимально высокий уровень активации иммунной системы соответствовал наиболее тяжелым формам этих расстройств — паракинетической кататонии и бреда воздействия. Отличительной особенностью этих состояний оказалась недостаточно высокая активность ЛЭ, которая находилась в диапазоне контрольных значений или даже за пределами нижней границы этого диапазона, на фоне высокого уровня других иммунных маркеров [67, 68].

Эта особенность спектра иммунных маркеров может быть объяснена трансмиграцией нейтрофилов из крови в ткани мозга вследствие критического увеличения проницаемости ГЭБ, которая в значительной степени контролируется лейкоцитарной эластазой [61], а миграция нейтрофилов и других иммунных клеток в мозг определяется повышенным уровнем хемокинов, синтезируемых активированной микроглией [70]. Косвенным подтверждением этого предположения могут служить данные исследований последних лет, свидетельствующие о том, что хроническое системное воспаление ассоциировано с нарушением проницаемости ГЭБ [71]. Отметим, что ранее нарушение ГЭБ рассматривалось только в связи с патологическими процессами в мозге [32]. Следует признать, что феномен проникновения форменных элементов крови, в первую очередь нейтрофилов, в ткани мозга, не описан при эндогенных психических заболеваниях. Вместе с тем в научной литературе приводятся документированные свидетельства проникновения нейтрофилов в мозг, полученные на экспериментальных моделях, а также на пациентах с ишемическим инсультом и такими нейродегенеративными заболеваниями как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [72, 73].

Исследования авторов показывают прямую связь между притоком нейтрофилов в мозг и тяжестью его

повреждения, что позволяет рассматривать нейтрофилы в связи с вторичными необратимыми повреждениями головного мозга [74]. В пользу высказанного предположения могут свидетельствовать также результаты собственных исследований, демонстрирующих снижение количества нейтрофилов и низкую активность ЛЭ у пациентов с эндогенными психозами, развившимися на протяжении первых двух месяцев после перенесенного COVID-19. Наличие такого иммунологического профиля было ассоциировано с преобладанием в структуре депрессивно-бредовых состояний проявлений негативной аффективности (апатия, астения, адинамия) и относительно неразвернутым характером бредовых расстройств, что, предположительно, может быть связано с токсическим влиянием периферических нейтрофилов и их протеаз на функционирование мозга пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [75].

Наши исследования свидетельствуют, что значительная доля пациентов с длительным течением болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона характеризуется аналогичным спектром иммунных маркеров — низкой активностью ЛЭ на фоне высокого уровня активации иммунной системы [76, 77].

Очевидно, что для уточнения природы наблюдаемого в крови снижения уровня ЛЭ в динамике воспалительного процесса при развитии паракинетики кататонических расстройств или бреда воздействия при параноидной шизофрении необходимы дополнительные исследования. Вместе с тем полученные данные позволяют существенно дополнить представления о патогенезе психопатологически неоднородных кататонических и бредовых расстройств и предположить, что наиболее тяжелые формы этих расстройств определяются единым патофизиологическим механизмом, особенности которого связаны с чрезмерным напряжением иммунитета, гиперактивацией нейтрофилов, критическим нарушением проницаемости ГЭБ и, возможно, трансмиграцией нейтрофилов в паренхиму мозга. В развитии этих расстройств, вероятно, ключевую роль играет взаимодействие неспецифических воспалительных механизмов с определенной генетической предрасположенностью, определяющей риск развития этих тяжелых расстройств [78].

Таким образом, выявленные клинко-биологические закономерности не только подтверждают патогенетическую роль иммунных механизмов и в первую очередь воспаления в развитии шизофрении и расстройств шизофренического спектра, но также вносят значительный вклад в понимание природы этих расстройств.

Важным аспектом является также использование новых знаний об иммунных механизмах шизофрении в клинической практике.

Выявленные взаимосвязи между уровнем активации иммунной системы (по показателям «Нейроиммуно-теста») и тяжестью психопатологической симптоматики позволяют проводить иммунологический

мониторинг состояния пациентов с целью прогнозирования вероятностной траектории течения заболевания, оптимизации терапии, оценки качества ремиссии, фиксации окончания/продолжения активного течения на отдаленных этапах заболевания [79]. Определение динамики иммунных показателей на доклинических этапах заболевания позволяет выделить группу высокого риска манифестации психоза для своевременного начала терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенного анализа данных литературы показано, что развитие научных представлений о связи иммунной системы и шизофрении привело к пониманию ключевой роли хронического воспаления в патогенезе данного заболевания. Об этом свидетельствует появление различных воспалительных гипотез шизофрении, сформулированных на основе результатов ряда клинических и экспериментальных исследований. Показано, что активация рецепторов врожденного и приобретенного иммунитета — Toll-рецепторов — различными факторами может приводить к развитию в мозге нейровоспаления, ассоциированного с повышением уровня воспалительных маркеров в крови пациентов. Показано, что такие изменения связаны с особенностями клинической симптоматики пациентов и тяжестью течения шизофрении, что подтверждает вовлеченность воспалительных механизмов в развитие заболевания.

Результаты многолетних клинко-биологических исследований ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» свидетельствуют, что уровень воспалительных и аутоиммунных маркеров, входящих в медицинскую технологию «Нейроиммуно-тест», коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге при шизофрении, интенсивность которого определяется выраженностью психопатологической симптоматики. Выявлена значительная иммунологическая гетерогенность синдромов шизофрении (в том числе наиболее тяжелых — кататонии и бредовых расстройств при параноидной шизофрении), определяемая количественными и качественными особенностями спектра иммунных маркеров. Идентификация иммунного профиля пациентов важна для выделения биологически различных подтипов заболевания в целях диагностики и персонализированной терапии.

Будущие исследования будут направлены на углубленное изучение связи иммунофенотипов шизофрении с динамикой течения заболевания, ответом пациентов на фармакотерапию и прогнозом, а также на поиск свидетельств, подтверждающих гипотезу трансмиграции нейтрофилов в мозг при развитии психоза. Помимо этого, важными представляются вопросы о возможной аугментации психофармакотерапии противовоспалительными препаратами. Для решения этих вопросов, вероятно, необходимо не только выделение групп пациентов, для которых такая терапия может оказаться

эффективной, но также разработка способов доставки таких препаратов в мозг.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Хорошко ВК. Реакции животного организма на введение нервной ткани (невротоксины, анафилаксия, эндотоксины). М.: Типография МГУ, 1912:273. Horoshko VK. Reakcii zhivotnogo organizma na vvedenie nervnoj tkani (nevrotoksiny, anafilaksiya, endotoksiny). M.: Tipografiya MGU, 1912:273. (In Russ.).
2. Dameshek W. White blood cells in dementia praecox and dementia paralytica. *Arch Neurol Psychiatry*. 1930;24:855.
3. Lehmann-Facius H. Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klinische Wochenschrift*. 1937;16:1646–1648.
4. Малашиха ЮА. Иммунный барьер мозга (иммунология и иммунопатология спинномозговой жидкости). М.: Медицина, 1986:160. Malashkhiya YuA. Immunnyj bar'er mozga (immunologiya i immunopatologiya spinnomozgovoju zhidkosti). M.: Medicina, 1986:160. (In Russ.).
5. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826–837. doi: 10.1038/nri2873 Epub 2010 Nov 19. PMID: 21088683; PMCID: PMC3114424.
6. Ratajczak MZ, Pedziwiatr D, Cymer M, Kucia M, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J. Sterile Inflammation of Brain, due to Activation of Innate Immunity, as a Culprit in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:60. doi: 10.3389/fpsy.2018.00060 PMID: 29541038; PMCID: PMC5835766.
7. Корнева ЕА. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2020;22(3):405–418. doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974 Korneva EA. Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(3):405–418. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974
8. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):297–306. doi: 10.1002/da.22084
9. Гоголева ВС, Друцкая МС, Атретханы КС-Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении. *Молекулярная биология*. 2019;53(5):790–798. doi: 10.1134/S0026898419050057 Gogleva VS, Drutskaya MS, Atratkhan KS. The role of microglia in the homeostasis of the central nervous system and neuroinflammation *Molecular Biology*. 2019;53(5):790–798. (In Russ.). doi: 10.1134/S0026898419050057
10. Синякин ИА, Баталова ТА. Микроглия как ключевой компонент регуляции синаптической активности. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2020;4:53–58. doi: 10.17513/srbs.1215 Sinyakin IA, Batalova TA. Microglia as a key component of synaptic activity regulation *Scientific Review. Biological science* 2020;4:53–58. (In Russ.). doi: 10.17513/srbs.1215
11. Frost JL, Schafer DP. Microglia: Architects of the Developing Nervous System. *Trends Cell Biol*. 2016;26(8):587–597. doi: 10.1016/j.tcb.2016.02.006
12. Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;165–166:1–14. doi: 10.1016/j.addr.2019.11.009
13. Torrey EF. Functional psychoses and viral encephalitis. *Integrative Psychiatry*. 1986;4:224–236.
14. Ойфа АИ. Мозг и вирусы: Вирусогенетическая гипотеза происхождения психических заболеваний. М.: Русский мир, 1999:191. ISBN 5-85810-046-5. Oifa AI. Mozg i virusy: Virusogeneticheskaja gipoteza proiskhozhdeniia psikhicheskikh zabolevanii. M.: Russkii mir, 1999:191; ISBN 5-85810-046-5. (In Russ.).
15. DeLisi LE, Crow TJ. Is schizophrenia a viral or immunologic disorder? *Psychiatr Clin North Am*. 1986;9:115–132. doi: 10.1016/S0193-953X(18)30638-5
16. Bártová L, Rajcáni J, Pogády J. Herpes simplex virus antibodies in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Acta Virol*. 1987;31(5):443–446.
17. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(7):660–669. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800190080012
18. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012;139(1–3):161–168. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.023
19. Blomström A, Karlsson H, Wicks S, Yang S, Yolken RH, Dalman C. Maternal antibodies to infectious agents and risk for non-affective psychoses in the offspring — a matched case-control study. *Schizophr Res*. 2012;140(1–3):25–30. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.035
20. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, McKeague IW, Brown AS. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry*. 2014;171(9):960–968. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121579
21. Cartisano T, Kicker J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in 7-month old infant following influenza vaccination. *Neurology*. 2016;86(16 Supplement):5–136.
22. Bao M, Hofstink N, Plösch T. LPS versus Poly I:C model: comparison of long-term effects of bacterial and viral maternal immune activation on the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2022;322(2):99–111. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2021

23. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann. NY Acad. Sci.* 2012;1262:56–66.
24. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016;530(7589):177–183. doi: 10.1038/nature16549
25. Вартанян МЕ. Этиология и патогенез шизофрении. В кн.: Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1983;1:390–394. Vartanyan ME. Etiologiya i patogenez shizofrenii. V kn.: Rukovodstvo po psikiatrii / pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1983;1:390–394. (In Russ.).
26. Коляскина ГИ, Кушнер СГ. О некоторых закономерностях появления противомозговых антител в сыворотке крови больных шизофренией. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1969;69(2):1679–1683. Kolyaskina GI, Kushner SG. O nekotorykh zakonmernostiakh poiyavleniya protivomozgovykh antitel v syvorotke krovi bol'nykh shizofreniei. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1969;69(2):1679–1683. (In Russ.).
27. Pathmanandavel K, Starling J, Dale RC, Brilot F. Autoantibodies and the immune hypothesis in psychotic brain diseases: challenges and perspectives. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:257184. doi: 10.1155/2013/257184
28. Heath RG, Krupp IM, Byers LW, Liljekvist JI. Schizophrenia as an immunologic disorder. Effects of serum protein fraction on brain function. *Arch Gen Psychiatry.* 1967;16:10–23.
29. Коляскина ГИ, Секирина ТП. Иммунология шизофрении. Современные проблемы и перспективы (Обзор). *Медицинский реферативный журнал. Раздел 14, Психиатрия.* 1990;3:6–9. Kolyaskina GI, Sekirina TP. Immunologiya shizofrenii. Sovremennye problemy i perspektivy (Obzor). *Meditsinskij referativnyj zhurnal. Razdel 14, Psikiatriia.* 1990;3:6–9. (In Russ.).
30. Vartanyan ME, Kolyaskina GI, Lozovsky DV, Burbueva GS, Ignatov SA. Humoral and cellular immunity in schizophrenia. In: *Neurochemical and cellular components in schizophrenia.* N.Y., 1978:339–364.
31. Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 1992;39(3):248–257. doi: 10.1016/0306-9877(92)90117-u
32. Maino K, Gruber R, Riedel M, Seitz N, Schwarz M, Müller N. T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Res.* 2007;152(2–3):173–180. doi: 10.1016/j.psychres.2006.06.004
33. Horváth S, Mirnics K. Immune system disturbances in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):316–323. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.06.01
34. Munn NA. Microglia dysfunction in schizophrenia: an integrative theory. *Med Hypotheses.* 2000 Feb;54(2):198–202. doi: 10.1054/mehy.1999.0018. PMID: 10790752.
35. Shnayder NA, Khasanova AK, Strel'nik AI, Al-Zamil M, Otmakhov AP, Neznanov NG, Shipulin GA, Petrova MM, Garganeeva NP, Nasyrova RF. Cytokine imbalance as a biomarker of treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11324. doi: 10.3390/ijms231911324
36. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry.* 2008;63(8):801–808. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024
37. Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenine acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav.* 2007;92(1–2):203–209. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.025
38. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столярова СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(2):37–42. Kliushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarov SA, Shpilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–42. (In Russ.).
39. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Zhang H. Proinflammatory cytokines and their membrane-bound receptors are altered in the lymphocytes of schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2015;164(1–3):193–198. doi: 10.1016/j.schres.2015.02.004
40. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2020;18(4):391–401. doi: 10.1176/appi.focus.20200015
41. Чехонин ВП, Рябухин ИА, Гурина ОИ, Анин АН, Антонова ОМ, Белопасов ВВ. К вопросу о механизмах аутоагрессии антител к нейроспецифическим белкам через гематоэнцефалический барьер. *Российский психиатрический журнал.* 1997;1:43–45. Chekhonin VP, Ryabuhin IA, Gurina OI, Anin AN, Antonova OM, Belopasov VV. K voprosu o mekhanizmah autoagressii antitel k nejrospecificheskim belkam cherez gematoencefalicheskiy bar'er. *Rossiiskij psikiatricheskij zhurnal.* 1997;1:43–45. (In Russ.).
42. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;108(1–3):3–10. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.021

43. Лебедева ИС, Томишев АС, Ахадов ТА, Каледа ВГ. О корреляциях особенностей серого и белого вещества головного мозга при шизофрении. *Психиатрия*. 2017;(75):22–25.
Lebedeva IS, Tomyshev AS, Akhadov TA, Kaleda VG. On the correlations between brain grey and white matter peculiarities in schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2017;75(3):22–25. (In Russ.).
44. Уранова НА, Вихрева ОВ, Рахманова ВИ. Особенности взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12):128–137. doi: 10.17116/jnevro2022122121128
Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Specific interactions between microglia and oligodendrocytes in white matter in continuous schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(12):128–137. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122121128
45. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973–982. doi: 10.1093/schbul/sby024
46. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle: structure et fonction des Toll-like receptors [Innate immunity: structure and function of TLRs]. *Med Sci (Paris)*. 2007;23(1):67–73. doi: 10.1051/medsci/200723167
47. Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med*. 2010;14(11):2592–2603. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x
48. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):719–721. doi: 10.1586/14737175.2015.1049999
49. Ветлугина ТП, Невидимова ТИ, Лобачева ОА, Никитина ВБ. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. Томск: Издательство Томского университета, 2010:167.
Vetlugina TP, Nevidimova TI, Lobacheva OA, Nikitina VB. Tekhnologiya immunokorrekcii pri psicheskikh rasstrojstvah. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta, 2010:167. (In Russ.).
50. Al-Hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF α proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J Affect Disord*. 2015;182:106–114. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.044
51. Zubin J, Spring B. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977;86(2):103–126. doi: 10.1037/0021-843X.86.2.103
52. Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4–6):323–330. doi: 10.1159/000156474
53. Chen S, Tan Y, Tian L. Immunophenotypes in psychosis: is it a premature inflamm-aging disorder? *Mol Psychiatry*. 2024. doi: 10.1038/s41380-024-02539-z
54. Ушаков ВЛ, Малашенкова ИК, Костюк ГП, Захарова НВ, Крынский СА, Карташов СИ, Огурцов ДП, Бравве ЛВ, Кайдан МА, Хайлов НА, Чекулаева ЕИ, Дидковский НА. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):70–78.
Ushakov VL, Malashenkova IK, Kostyuk GP, Zakharova NV, Krynskiy SA, Kartashov SI, Ogurtsov DP, Bravve LV, Kaydan MA, Hailov NA, Chekulaeva EI, Didkovsky NA. The relationship between inflammation, cognitive disorders and neuroimaging data in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):70–78. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202012011170
55. Zhou L, Ma X, Wang W. Immune dysregulation is associated with symptom dimensions and cognitive deficits in schizophrenia: accessible evidence from complete blood count. *BMC Psychiatry*. 2024;24:48. doi: 10.1186/s12888-023-05430-3
56. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, Ivanova SA. Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 25;13:880568. doi: 10.3389/fpsy.2022.880568 PMID: 35546942; PMCID: PMC9082498.
57. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В кн.: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. академика РАН Н.А. Бохана, профессора С.А. Ивановой. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017:34–46.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Olejchik IV. Markery aktivacii immunnoj sistemy v monitoringe techeniya endogennyh psicheskikh zabojevanij. V kn.: Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primenenie / pod red. akademika RAN N.A. Bohana, professora S.A. Ivanovoj. Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN, 2017:34–46. (In Russ.).
58. Ключник ТП, Бархатова АН, Шешенин ВС, Андросова ЛВ, Зозуля СА, Отман ИН, Почуева ВВ. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):53–59.
Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Pochueva VV. Specific features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):53–59. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112102153
59. Зозуля СА, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Клинико-психопатологические и иммунологические

- особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафренических) состояний, протекающих с бредом величия. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(4):5–13.
- Zozulya SA, Sizov SV, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinical, psychopathological and immunological features of manic-delusional (including manic-paraphrenic) states occurring with delusions of grandeur. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019;29(4):5–13. (In Russ.).
60. Якимец АВ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Особенности динамики клинко-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммунотропной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(3):70–76.
Yakimets AV, Zozulya SA, Oleichik IV, Klyushnik TP. Dynamics of clinical and biological indices of the asthenic symptom-complex during immunotropic therapy of patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181183170-76
 61. Rossi B, Constantin G, Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology*. 2020;225(1):151865. doi: 10.1016/j.imbio.2019.10.014
 62. Ferrarotti I, Thun GA, Probst-Hensch NM, Luisetti M. α_1 -Antitrypsin level and pheno/genotypes. *CHEST Journal*. 2013;144(5):1732–1733. doi: 10.1378/chest.13-1464
 63. Jankovic BC, Djordjijevic D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int J Neurosci*. 1991;60(12):119–127.
 64. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*. 2013;13(1):24–57.
 65. Milleit B, Smesny S, Rothermundt M, Preul C, Schroeter ML, von Eiff C, Ponath G, Milleit C, Sauer H, Gaser C. Serum S100B Protein is specifically related to white matter changes in schizophrenia. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:33. doi: 10.3389/fncel.2016.00033
 66. Shenfeld A, Galkin A. Role of the MBP protein in myelin formation and degradation in the brain. *Bio Comm*. 2022;67(2):127–138. doi: 10.21638/spbu03.2022.206
 67. Ключник ТП, Смулевич АВ, Зозуля СА, Борисова ПО, Лобанова ВМ. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). *Психиатрия*. 2022;20(1):17–25. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Borisova PO, Lobanova VM. Catatonia: immunological aspect (on the model of motor symptom complexes in the clinic of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):17–25. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25
 68. Ключник ТП, Смулевич АВ, Зозуля СА, Романов ДВ. Бредовые расстройства при параноидной шизофрении (иммунологические аспекты). *Психиатрия*. 2023;21(2):6–16. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Romanov DV, Lobanova VM. Clinical and Immunological Aspects of Delusional Disorders in Paranoid Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(2):6–16. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16
 69. Зозуля СА, Омелченко МА, Сарманова ЗВ, Мигалина ВВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2021;19(2):29–38. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38
Zozulya SA, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Migalina VV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Features of inflammatory response in juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenic spectrum. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):29–38. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38
 70. Kveštak D, Mihalčić A, Jonjić S, Brizić I. Innate lymphoid cells in neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2024;18:1364485. doi: 10.3389/fncel.2024.1364485
 71. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(1):36–47. doi: 10.1111/cns.13569
 72. Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):136–144. doi: 10.1038/nn.4475
 73. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):38. doi: 10.1186/s40478-022-01347-2
 74. Chen R, Zhang X, Gu L, Zhu H, Zhong Y, Ye Y, Xiong X, Jian Z. New insight into neutrophils: a potential therapeutic target for cerebral ischemia. *Front Immunol*. 2021;14:12:692061. doi: 10.3389/fimmu.2021.692061
 75. Зозуля СА, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Клинико-иммунологические корреляты при эндогенных психозах, развившихся после перенесенного COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6-2):71–77. doi: 10.17116/jnevro202212206271
Zozulya SA, Sizov SV, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinical and immunological correlates in endogenous psychoses developed after COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2022;122(6-2):71–77. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202212206271
 76. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Кольхалов ИВ, Зозуля СА, Дупин АМ. Системные воспалительные маркеры при возрастном

когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(7):74–79. doi: 10.17116/jnevro20171177174-79

Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(7):74–79. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20171177174-79

77. Ключник ТП, Симонов АН, Андросова ЛВ, Пономарёва НВ, Иллариошкин СН. Кластерный анализ иммунологических показателей сыворотки крови пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(3):5–10. doi: 10.25692/ACEN.2019.3.1
Klyushnik TP, Simonov AN, Androsova LV, Ponomareva NV, Illarioshkin SN. Cluster analysis of immunological serum markers in patients with Parkinson's disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(3):5–10. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2019.3.1
78. Ключник ТП, Смулевич АБ, Голимбет ВЕ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. К созданию клинико-биологической

концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13

Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VYe, Zozulya SA, Voronova EI. The creation of clinical and biological concept of schizophrenia: participation of chronic inflammation and genetic predisposition in the formation of psychopathological disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):6–13. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13

79. Ключник ТП, Зозуля СА. Иммунология шизофрении. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренного спектра (мультидисциплинарное исследование) / под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. М.: ИД Городец, 2024:355–372.
Klyushnik TP, Zozulya SA. Immunology of Schizophrenia In: *Schizophrenia and Schizophrenia spectrum disorders (Multidisciplinary study)* / ed. Academician RAS A.B. Smulevich. M.: ID Gorodets, 2024:355–372. ISBN 978-5-907762-45-9 (In Russ.).

Сведения об авторах

Татьяна Павловна Ключник, профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Information about the authors

Tatyana P. Klyushnik, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 12.05.2024
Received 12.05.2024

Дата рецензирования 02.06.2024
Revised 02.06.2024

Дата принятия 24.06.2024
Accepted for publication 24.06.2024

© Копейко Г.И. и др., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89-008, 616.895.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-26-33>

Систематика форм течения шизофрении в концепции А.В. Снежневского

Григорий Иванович Копейко, Анна Григорьевна Алексеева
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Григорий Иванович Копейко, gregory_kopeyko@mail.ru

Резюме

Обоснование: несмотря на существующие современные международные классификации шизофрении, до настоящего времени не теряет своей значимости клинический подход к систематике шизофрении, разработанный отечественными учеными. Основная роль в становлении учения о шизофрении в национальной психиатрической школе принадлежит выдающемуся российскому психиатру А.В. Снежневскому и его ученикам. **Цель обзора:** анализ представлений о формах течения шизофрении согласно концепции А.В. Снежневского. **Материалы и методы:** обзор основных публикации А.В. Снежневского и его учеников в вопросе о формах течения шизофрении. **Заключение:** в обзоре приведены основные результаты исследований национальной психиатрической школы под руководством академика А.В. Снежневского в становлении учения о шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, формы течения, психопатология, А.В. Снежневский

Для цитирования: Копейко Г.И., Алексеева А.Г. Систематика форм течения шизофрении в концепции А.В. Снежневского. *Психиатрия*. 2024;22(4):26–33. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-26-33>

REVIEW

UDC 616.89-008, 616.895.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-26-33>

Systematics of the Forms of Schizophrenia in the Concept of A.V. Snezhnevsky

Grigoriy I. Kopeyko, Anna G. Alekseeva
FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Grigoriy I. Kopeyko, gregory_kopeyko@mail.ru

Summary

Background: Although there are international classifications of schizophrenia, the clinical approach to the systematization of schizophrenia developed by Russian scientists has not lost its significance to date. The main role in the development of the schizophrenia of the national psychiatric school belongs to the famous Russian psychiatrist A.V. Snezhnevsky and his colleagues. **The aim of review:** to analyze the forms of the course of schizophrenia according to the concept of A.V. Snezhnevsky. **Materials and methods:** review of the main publications of A.V. Snezhnevsky and colleagues on the question of the doctrine of forms of schizophrenia course. **Conclusion:** The review summarizes the main research results of the national psychiatric school under the leadership of academician A.V. Snezhnevsky in the formation of the doctrine of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, forms of course, psychopathology, A.V. Snezhnevsky

For citation: Kopeyko G.I., Alekseeva A.G. Systematics of the Forms of Schizophrenia in the Concept of A.V. Snezhnevsky. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):26–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-26-33>

В изучении шизофрении, начиная с первых нозологических этапов исследования этого заболевания, был вовлечен широкий круг видных представителей отечественной психиатрии (Жислин С.Г., Бруханский Н.П., Сухарева Г.Е., Юдин Т.И., Симпсон Т.П., Осипов В.П., Гиляровский В.А., Гуревич М.О., Мелихов Д.Е. и многие другие) [1–8]. Однако систематический анализ проблем шизофрении, принявший форму крупного мультидисциплинарного исследования, был инициирован

А.В. Снежневским и сотрудниками руководимого им коллектива. Широкое изучение клиники шизофрении началось в 1951 г. на кафедре психиатрии ЦОЛИУВ, которой руководил А.В. Снежневский, и продолжалось с 1962 г. в значительно больших масштабах в Институте клинической психиатрии АМН СССР (впоследствии НЦПЗ РАМН). Исследования позволили выделить группу психопатологических синдромов, свойственных этому заболеванию, и описать отдельные формы течения

шизофрении, которые были положены в основу классификации, принятой в Научном центре психического здоровья РАМН и на кафедре психиатрии Российской медицинской академии последипломного образования. Детальное уточнение характеристик заболевания с использованием мультидисциплинарного подхода, предложенного А.В. Снежневским, было направлено на получение результатов, имеющих значение для уточнения патогенеза заболевания, персонализированного прогноза течения болезни и разработку терапевтических и превентивных мер. Положенные в основу концепции А.В. Снежневского многочисленные исследования психопатологии и клиники шизофрении отражают не только важный исторический этап развития отечественной психиатрической науки, но и получили дальнейшее развитие в трудах его учеников — Р.А. Наджарова, А.С. Тиганова, А.Б. Смулевича и др. [9–11].

Андрей Владимирович поднял на новый уровень учение о шизофрении, создав целое направление клинического исследования — «психиатрию течения», — которое далеко не исчерпано до настоящего времени и служит созданию современных классификаций эндогенных заболеваний. Существенно важным в концепции А.В. Снежневского представляется установление клинко-патогенетической значимости синдрома, развитие которого обусловлено особенностями патогенеза и патокинеза заболевания. Каждый синдром при шизофрении является не только сиюминутным выражением состояния больного, но и содержит признаки, свидетельствующие о предшествующем и дальнейшем течении, т.е. о прогнозе заболевания. На основании мультидисциплинарного изучения шизофрении были четко прослежены взаимоотношения между типом течения шизофрении, его синдромальной характеристикой и степенью прогрессивности процесса.

Исключительное разнообразие психопатологии и клиники шизофрении привело к попыткам поисков *основного (первичного) расстройства*, которое объединяло бы различные формы заболевания, несмотря на полиморфизм проявлений шизофрении. История учения о шизофрении насчитывает немало число определений так называемого основного расстройства; это «интрапсихическая атакия», «ослабление ассоциативной напряженности», «расстройство сознания Я», «снижение интенциональности Я», «гипотония сознания», «ослабление интенциональной дуги», «редукция энергетического потенциала», «динамическое опустошение», «расщепление» и «дискордантность», «дезинтеграция личности». Впоследствии стало очевидным, что болезнь определяется не одним признаком, а несколькими взаимосвязанными симптомами (синдромом), при этом развитие синдрома обусловлено особенностями патогенеза и патокинеза.

Важным аспектом работ, осуществленных под руководством академика А.В. Снежневского, являлись исследования соотношения взаимосвязи позитивных и негативных расстройств, формирующихся в рамках

прогредиентной шизофрении. Проводимые А.В. Снежневским, его учениками и последователями научные изыскания позволили создать модель «не тождественных, но совмещенных в клиническом пространстве шизофрении негативных и позитивных расстройств», двух самостоятельных размерных структур, в дальнейшем сформулировать новую психопатологическую парадигму шизофрении и расстройств шизофренического спектра, разработанную на базе клинко-биологической модели шизофрении, которая была удостоена Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники [12, 13].

Академик А.В. Снежневский внес огромный вклад в разработку форм течения шизофрении. Наряду с непрерывным и рекуррентным типами течения заболевания был выделен приступообразно-прогредиентный (шубообразный) тип течения [14–16].

Непрерывно протекающая шизофрения демонстрирует различную степень прогрессивности — от вялого, медленного течения с малой прогрессивностью и нерезкими изменениями личности до грубо прогрессивных форм, при которых через один-два года после манифестации болезни следует катастрофический распад личности с развитием стабильного конечного состояния. Столь большие различия в степени прогрессивности болезни находят свое клиническое выражение в синдромальном полиморфизме, свойственном этому типу течения. При непрерывно протекающей шизофрении встречаются неврозоподобные, психопатоподобные, бредовые, псевдогаллюцинаторные, галлюцинаторно-параноидные и кататонические синдромы. В систематике форм течения шизофрении А.В. Снежневского кататония может иметь место не только при непрерывном, но и при рекуррентном и приступообразно-прогредиентном (шубообразном) вариантах течения. Столь же разнообразны симптомы негативного ряда — от неглубоких изменений психического строя без падения психической продуктивности до глубокого опустошения, распада личности. Основным признаком, позволяющим дифференцировать различные типы непрерывно текущей шизофрении, является степень прогрессивности, находящая свое клиническое выражение в структуре как негативных, так и позитивных проявлений болезни. Эти основные характеристики заболевания легли в основу систематики, подтверждая, по мнению А.В. Снежневского, существование континуума форм течения шизофрении.

Непрерывно текущая шизофрения включает широкий диапазон форм заболевания от юношеской злокачественной (ядерной) шизофрении, гебефренической шизофрении, параноидной шизофрении — до вялотекущей шизофрении.

Рано начавшаяся юношеская злокачественная (ядерная) шизофрения отличается целым рядом особенностей. Дебют заболевания приходится на юношеский возраст у лиц, которые нередко отличаются гармоничностью, несомненными способностями. Эта форма шизофрении всегда начинается с негативных

расстройств, чаще всего с редукции энергетического потенциала, иногда с эмоциональной дефицитарности больных. В этих случаях заболевание протекает очень быстро, интенсивно. Прогрессиентность выражена максимально. В течение двух-трех лет пациент предстает с апатическим или апато-абулическим вариантом конечного состояния. Имеет место не только тяжесть конечных состояний, но и практически отсутствуют терапевтические возможности. В настоящее время этот вариант течения юношеской злокачественной (ядерной) шизофрении встречается крайне редко, став клиническим раритетом.

При гебефренической шизофрении на фоне симплекс-синдрома возникает психоз с крайне полиморфной и разнообразной симптоматикой (бред, галлюцинации, аффективные расстройства, синдром Кандинского–Клерамбо, кататония), не достигающей полного развития. Кататония иногда выступает в степени развернутого возбуждения с дурашливым поведением или ступором. Все заканчивается апатическим или апатико-абулическим синдромом, который расцвечен теми или иными позитивными расстройствами, колеблющимися в своей интенсивности.

Изучение параноидной шизофрении, проводившееся в Институте клинической психиатрии АМН СССР [17–20], основывалось на разработанной V. Magnan (1893) [21] модели развития хронического бреда с этапным течением и последовательной сменой интерпретативного бреда синдромом Кандинского–Клерамбо, парафренией. Последняя может быть систематизированной, экспансивной, псевдогаллюцинаторной или конфабуляторной, и далее завершаться шизофазией. Представление о развитии стадий хронического психоза по V. Magnan сохраняет определенную актуальность до настоящего времени, но тем не менее не является универсальным. Исследования параноидной шизофрении в настоящее время показали уменьшение частоты классического стереотипа течения болезни, в клинической практике далеко не всегда обнаруживается последовательная смена этапов болезни.

Вялотекущая шизофрения [22, 23], по данным исследований, проводившихся под руководством А.В. Снежневского, в одних случаях определяется преимущественно позитивным симптомокомплексом в виде обсессивно-фобических расстройств, деперсонализационных, ипохондрических, соматоформных, конверсионных, диссоциативных, непсихотических аффективных расстройств, сверхценных образований, в других случаях в рамках негативной, или бедной симптомами шизофрении (вялотекущая простая, астеническая шизофрения). В ряде случаев вялотекущая шизофрения оказывается этапным диагнозом — больной с вялотекущей шизофренией потенциально может оказаться в группе больных с приступообразно-прогрессиентным течением. Если имеет место вялотекущий процесс, который в последующем трансформируется в синдром Кандинского–Клерамбо и далее в картину парафрении, то в таком случае это состояние

расценивают как затяжной инициальный этап параноидной шизофрении. Таким образом, в группе вялотекущей шизофрении могут формироваться случаи параноидной шизофрении и шизофренического психоза с приступообразно-прогрессиентным течением.

Рекуррентная шизофрения протекает в виде приступов определенной структуры с ремиссиями высокого качества. Иногда возможно установление интермиссий. Эта форма шизофрении проявляется онейроидно-кататоническими, депрессивно-параноидными и аффективными приступами, причем в большинстве случаев у одного и того же больного возможна манифестация приступов различных перечисленных выше модальностей. По данным исследований сотрудников А.В. Снежневского [24, 25], приступы онейроидной кататонии, определяющиеся онейроидным помрачением сознания, включают бредовые идеи инсценировки, а также антагонистический фантастический бред. Депрессивно-параноидные состояния наряду с аффективными расстройствами включают чувственный бред с идеями осуждения и преследования. Для динамики течения рекуррентной шизофрении характерна регрессиентность проявлений психопатологической симптоматики. Если вначале речь идет о полной гамме состояний, которые развертываются вплоть до картины онейроидной кататонии, то дальнейшее течение характеризуется отсечением определенных этапов развития болезни (онейроид становится abortивным, редуцируется или не возникает антагонистический бред, остается лишь синдром инсценировки, или наблюдаются чисто аффективные приступы). Особенностью рекуррентной шизофрении является критическое отношение пациентов к приступу болезни. Говорить об изменениях личности у этих больных чрезвычайно трудно.

Приступообразно-прогрессиентная (шубообразная) шизофрения определяется большим разнообразием как психопатологической структуры, так и продолжительности приступов. Для приступообразно-прогрессиентной шизофрении характерно сочетание непрерывного и приступообразного течения, при этом свойственные непрерывному течению синдромы: неврозоподобный, психопатоподобный, сенисто-ипохондрический, паранойяльный (с интерпретативным бредом) объединяются с очерченными аффективными, аффективно-бредовыми и кататоническими приступами. Исследованиями, проводившимися под руководством А.В. Снежневского [26–28], было установлено, что степень прогрессиентности болезненного процесса при этой форме течения шизофрении колеблется в широких пределах, приводя в одних случаях к быстрому нарастанию дефекта от приступа к приступу, а в других — к относительно нерезко выраженным изменениям личности. При этом исход сопоставимых по психопатологической структуре приступов может оказаться в одних случаях достаточно благоприятным (фаза заболевания) и не отразиться существенным образом на дальнейшем течении болезни, а в других — при сходной клинической картине — может

завершиться формированием выраженного дефекта со значительными нажитыми патохарактерологическими расстройствами. Эту форму течения шизофрении иногда называют «шубообразной» (от нем. Schub — сдвиг), подразумевая наступление сдвига, «надлома» личности после приступа. Кроме того, возможна манифестация приступов с негативной симптоматикой, создающих впечатление внезапного развития шизофренического дефекта, сходного с состояниями «острой курабельной деменции», описанной в XIX в. Изучение приступов обнаружило значительную атипичность их структуры, что проявляется диссоциацией в структуре приступа. В одних случаях эта диссоциация выражается в том, что у больного, несмотря на массивную психопатологическую симптоматику, поведение остается почти адекватным. С другой стороны, эта диссоциация касается несовместимости психопатологических расстройств (сочетание маниакальных расстройств с сенестопатическими нарушениями, депрессивных проявлений с идеями величия, навязчивых расстройств с нарушениями влечения). Темп прогрессивности при приступообразно-прогредиентном типе течения, как показали исследования Р.А. Наджарова, может варьироваться в широких пределах [19]. При этом возможна приостановка процесса на любом этапе, когда последующие приступы не усложняются (тип клише) и дефект практически не нарастает. В одних случаях клинические проявления ограничиваются единичным приступом, а в других следует прогрессирующее развитие заболевания с повторными более тяжелыми приступами и ухудшением качества ремиссии в результате углубления дефекта и нарастания резидуальных бредовых и галлюцинаторных расстройств. В части случаев болезнь принимает непрерывное течение по типу параноидной шизофрении.

Данные клинико-эпидемиологических исследований, проведенных под руководством академика А.В. Снежневского в НЦПЗ РАМН [29, 30], показали, что рекуррентная и приступообразно-прогредиентная шизофрения в целом составляют примерно две трети от общего числа больных шизофренией.

Широкий круг исследований школы, возглавляемой А.В. Снежневским, включал изучение шизофрении в сравнительно-возрастном аспекте. Прицельно исследовались особенности психопатологии и клиники детских, подростково-юношеских и поздних вариантов течения болезни. Как показали исследования сотрудников НЦПЗ [31–39], в этих случаях наблюдается сложное сочетание симптомов эндогенного заболевания с продолжающимся физиологическим развитием (в детско-подростковом и юношеском возрасте) или с возрастными инволюционными изменениями психической деятельности (в пожилом и старческом возрасте). Речь идет о патопластическом и патогенетическом влиянии возрастного фактора, реализующемся не только видоизменениями клинических проявлений шизофренического процесса и формированием свойственных только этому возрастному периоду

психопатологических синдромов, но и видоизменением течения и исхода заболевания.

Изучение шизофрении с началом заболевания в детском возрасте [3, 5, 32–33] показало, что для этой возрастной категории наиболее типичны злокачественный и близкий к злокачественному приступообразно-прогредиентный типы течения. Злокачественная шизофрения, как правило, манифестирует на 4–5-м году жизни; в клинической картине преобладают негативные нарушения: остановка психического развития, дизонтогенез, нарастающие явления аутизма, снижение познавательной активности, фобии. Продуктивная симптоматика определяется преимущественно кататоническими расстройствами в виде возбуждения и ступора, импульсивности, вычурных стереотипий и выкриков, застывании в необычных позах, мутизма, вербигерации, эхолалии, бессвязности речи. В первые годы заболевания формируется стойкий олигофреноподобный дефект, который на отдаленном этапе заболевания близок к псевдоорганическому: познавательная деятельность резко ограничена, имеет место регресс речи и поведения с выраженным эмоциональным оскудением.

Для вялотекущей шизофрении у детей характерны прежде всего негативные симптомы, ослабление эмоциональных привязанностей, снижение психической активности, расстройства мышления в сочетании с такими продуктивными симптомами как «заумные» вопросы, необычные игры и интересы, аутистическое фантазирование, страх, навязчивости, рудиментарные двигательные расстройства, недоброжелательность и подозрительность. Значительное место в клинической картине занимают аффективные расстройства и патологические влечения. Наряду с «типичными» сравнительно благоприятными вариантами вялотекущей детской шизофрении встречаются случаи с более выраженной прогрессивностью процесса, когда болезнь сопровождается сдвигами, приближающимися к психотическим приступам (шубам). В клинической картине более отчетливо выступают продуктивные симптомы, особенно аффективные расстройства (страх и др.), сенесто-ипохондрические, рудиментарные галлюцинаторно-параноидные состояния и даже отдельные кататонические симптомы. Подобные наблюдения занимают промежуточное положение между формами с непрерывным вялым и приступообразно-прогредиентным течением. Дальнейшее изучение детской шизофрении было направлено на исследование степени и выраженности дефекта при различных формах течения, а также на проблему возможного обратного развития и компенсации отдельных проявления болезни. Важным направлением стало изучение расстройств аутистического спектра, клиническая дифференцировка которых используется в современных клинико-генетических и клинико-биологических исследованиях [34, 35].

В рамках юношеской шизофрении были выделены атипичные пубертатные приступы как специфическая

возрастная форма шизофрении, дебютирующая в юношеском возрасте в виде затяжного (часто единственного) относительно благоприятно протекающего приступа. В клинической картине проявления пубертатного криза патологически видоизменяются вплоть до психотического уровня и полностью определяют клиническую картину (приступы с картиной гебоидных расстройств, с симптомокомплексом юношеской метафизической интоксикации и др.). Такие приступы полностью ограничиваются этапами юношеского возраста и по миновании его завершаются стойкой ремиссией с отчетливым редуцированием болезненных нарушений, высоким уровнем социально-трудовой адаптации с профессиональным ростом и формированием постпроцессуальных личностных изменений, таких как психический инфантилизм (или ювенилизм), углубление шизоидного склада личности, некоторая эмоциональная нивелировка, психическая ригидность [36, 37].

При поздней шизофрении преобладают приступообразные формы с достаточно разнообразной психопатологической картиной приступов. В структуре аффективных приступов преобладают тревога и агитация с возможным развитием депрессивно-параноидных состояний, маниакальной или депрессивной парафрении. Приступы галлюцинаторно-бредовой структуры, развивающиеся в позднем возрасте, демонстрируют разнообразие клинических форм, протекающих с синдромом параноида жилья (паранойальный с преобладанием бреда малого масштаба и галлюцинаторный преимущественно со слуховыми галлюцинациями). Отмечается малый масштаб бредовых переживаний, обыденный их характер с возрастной тематикой в виде бреда ущерба, притеснения, ревности. При приступообразной шизофрении нарастает частота приступов, сужается диапазон клинических проявлений, вместе с этим депрессивно-параноидные приступы приобретают затяжной характер. В ремиссии сохраняется резидуальная бредовая симптоматика, субдепрессивные и психопатоподобные расстройства [38, 39].

Несомненной заслугой А.В. Снежневского является детальное изучение патогенеза шизофрении с использованием мультидисциплинарного клинико-биологического подхода с применением генетических, нейроиммунологических, биохимических, нейроморфологических, патофизиологических и психологических методов [40–43]. Результаты, полученные на основе многолетних клинико-биологических исследований под руководством М.Е. Вартамяна, позволили создать и развить новое направление для отечественной психиатрической науки — биологическую психиатрию.

Под непосредственным руководством академика АМН СССР, Героя Социалистического Труда, лауреата Государственной премии Андрея Владимировича Снежневского, награжденного Орденом Ленина, выросла целая плеяда выдающихся ученых-клиницистов, психопатологов, биологов: академик РАМН М.Е. Вартанян, член-корр. РАМН В.М. Морозов, член-корр. РАН

Р.А. Наджаров, академик РАН А.С. Тиганов, академик РАН А.Б. Смулевич.

Важно подчеркнуть, что систематика форм шизофрении в концепции, предложенной А.В. Снежневским, будучи четкой и доказательной, вместе с этим не является догмой. Положенные в основу концепции А.В. Снежневского многочисленные исследования психопатологии и клиники шизофрении продолжают и развивают его последователи, подтверждая неразрывную связь симптоматики заболевания и его течения. Систематика форм шизофрении на основе динамики развития заболевания послужила основой для дальнейшего более широкого исследования форм течения других эндогенных психических расстройств [44, 45] и создания классификации психических болезней с учетом успехов клинической и биологической психиатрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Жислин СГ. Группа шизофрений и наркоманий. К учению Бумке о шизофренических реакциях. *Вопросы наркологии*. 1926;1:39–44. Zhislin SG. Gruppya shizofrenij i narkomanij. K ucheniyu Bumke o shizofrenicheskikh reakciyakh. *Voprosy narkologii*. 1926;1:39–44. (In Russ.).
2. Бруханский НП. К теории шизофрении. М.: Медгиз, 1934:36. Bruhanskij NP. K teorii shizofrenii. M.: Medgiz, 1934:36. (In Russ.).
3. Сухарева ГЕ. Клиника шизофрении у детей и подростков. Харьков, 1937:107. Suhareva GE. Klinika shizofrenii u detej i podrostkov. Har'kov, 1937:107. (In Russ.).
4. Юдин ТИ. Смертельные формы шизофрении. *Советская психоневрология*. 1939;4(5):2–23. Judin TI. Smertel'nye formy shizofrenii. *Sovetskaja psihonevrologija*. 1939;4(5):2–23. (In Russ.).
5. Симпсон ТП. Шизофрения раннего детского возраста. М.: Медгиз, 1948:134. Simpson TP. Shizofreniya rannego detskogo vozrasta. M.: Medgiz, 1948:134. (In Russ.).
6. Гиляровский ВА. Старые и новые проблемы психиатрии. М.: Медгиз, 1946:197. Gilyarovskij VA. Starye i novye problemy psikhiiatrii. M.: Medgiz, 1946:197. (In Russ.).
7. Гуревич МО. Психиатрия. М.: Медгиз, 1949:502. Gurevich MO. Psikhiiatriia. M.: Medgiz, 1949:502. (In Russ.).
8. Мелехов Д.Е. Клинические основы трудоспособности при шизофрении. М.: Медгиз, 1963:198. Melexov DE. Klinicheskie osnovy trudosposobnosti pri shizofrenii. M.: Medgiz, 1963:198. (In Russ.).
9. Наджаров РА, Смулевич АБ. Клинические проявления шизофрении. Формы течения. В кн.: Руководство по психиатрии: в 2 т. / под ред. А.В. Снежневского. Т. 1. М.: Медицина, 1983:304–355. Nadzharov RA, Smulevich AB. Klinicheskie projavleniya shizofrenii. Formy techeniya. V kn.: Rukovodstvo

- по psihiatrii: v 2 t. / pod red. A.V. Snezhnevskogo. T. 1. M.: Medicina, 1983:304–355. (In Russ.).
10. Тиганов АС. Психопатология и клиника шизофрении: итоги и перспективы. *Психиатрия*. 2018;(78):7–16.
Tiganov AS. Psychopathology and the clinical picture of schizophrenia: results and prospects. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;(78):7–16. (In Russ.).
 11. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (мультидисциплинарное исследование) / под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. М.: ИД «Городец», 2024:480. ISBN 978-5-907762-45-9
Schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders (multidisciplinary study). Edited by acad. A.B. Smulevich. M.: ID "Gorodets", 2024:480. ISBN 978-5-907762-45-9 (In Russ.).
 12. Ключник ТП, Смулевич АБ, Голимбет ВЕ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. К созданию клинко-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VE., Zozulya SA, Voronova EI. The Creation of Clinical and Biological Concept of Schizophrenia: Participation of Chronic Inflammation and Genetic Predisposition in the Formation of Psychopathological Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):6–13. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
 13. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинко-психопатологические корреляты (к построению клинко-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
 14. Руководство по психиатрии: в 2 т. / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1983:480.
Rukovodstvo po psikhiatrii: v 2 t. / pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Meditsina, 1983:480. (In Russ.).
 15. Снежневский АВ. Клиническая психиатрия (избранные труды). М.: Медицина, 2004: 272. ISBN: 978-5-225-04102-1.
Snezhnevskij AV. Klinicheskaya psikhiatriya (izbrannye trudy). M.: Medicina, 2004:272. (In Russ.). ISBN: 978-5-225-04102-1.
 16. Снежневский АВ. Общая психопатология: курс лекций. Валдай, 1970:190.
Snezhnevskij AV. Obshhaya psikhopatologiya: kurs lekciy. Valdaj, 1970:190. (In Russ.).
 17. Шмаонова ЛМ. О некоторых промежуточных вариантах приступообразно-протекающей шизофрении по данным эпидемиологического изучения. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1972;(8):1209–1217.
Shmaonova LM. O nekotorykh promezhutochnykh variantakh pristupoobrazno-protekayushchej shizofrenii po dannym ehpidemiologicheskogo izucheniya. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1972;(8):1209–1217. (In Russ.).
 18. Шумский НГ, Курашов СВ. К клинике парафренной (фантастически-параноидной) шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1958;58(4):462–470.
Shumsky NG, Kurashov SV. K klinike parafrennoj (fantasticheski-paranoidnoj) shizofrenii. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1958;58(4):462–470. (In Russ.).
 19. Наджаров Р.А. Формы течения шизофрении. В кн.: Шизофрения: мультидисциплинарное исследование / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972:31–76.
Nadzharov RA. Formy techeniya shizofrenii. V kn.: Shizofreniya: multidisciplinarnoe issledovanie / pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicine, 1972:31–76. (In Russ.).
 20. Руководство по психиатрии: в 2 т. А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. / под ред. академика РАМН А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999:784 с. ISBN 5-225-04394-1.
Rukovodstvo po psikhiatrii: v 2 t. A.S. Tiganov, A.V. Snezhnevskij, D.D. Orlovskaja i dr. / pod red. akademika RAMN A.S. Tiganova. M.: Meditsina, 1999:784 s. ISBN 5-225-04394-1. (In Russ.).
 21. Magnan V. Leçons cliniques sur les maladies mentales. Paris. Bureaux du Progrès Médical, 1890.
 22. Смулевич АБ. Вялотекущая шизофрения. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренического спектра. М., 1999:45–61.
Smulevich AB. Vyalotekushhaya shizofreniya. In: Shizofreniya i rasstrojstva shizofrenicheskogo spektra. Moskva, 1999:45–61. (In Russ.).
 23. Смулевич АБ. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М., 1987:240.
Smulevich AB. Maloproгредиernaya shizofreniya i pogranichnye sostoyaniya. M., 1987:240. (In Russ.).
 24. Пападопулос ТФ. Острые эндогенные психозы. М.: Медицина, 1975: 184.
Papadopoulos TF. Ostrye ehndogennnye psikhozy. M.: Medicina, 1975:184. (In Russ.).
 25. Ануфриев АК. О промежуточной группе шизофренических психозов. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1969;69(2):242–249.
Anufriev AK. O promezhutochnoj gruppe shizofrenicheskix psixozov. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1969;69(2):242–249. (In Russ.).
 26. Видманова ЛН. О некоторых особенностях течения шизофрении у больных с отягощенной наследственностью. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1963;63(8):1229–1238.

- Vidmanova LN. O nekotorykh osobennostyakh techeniya shizofrenii u bolnykh s otyagoshchennoy nasledstvennostyu. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1963;63(8):1229–1238. (In Russ.).
27. Пантелеева ГП. Клинико-диагностические оценки острых бредовых синдромов при шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1989;89(1):63–68.
Panteleeva GP. Kliniko-diagnosticheskie ocenki ostrykh bredovykh sindromov pri shizofrenii. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1989;89(1):63–68. (In Russ.).
 28. Концевой ВА. Шизофрения с приступообразно-прогредиентным течением (психопатология и типология приступов). *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1974;4(1):112–118.
Kontsevoi VA. Shizofreniya s pristupoobrazno-progredientnym techeniem (psikhopatologiya i tipologiya pristupov). *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1974;4(1):112–118. (In Russ.).
 29. Жариков НМ. Эпидемиология. В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972:186–224.
Zharikov NM. Ehpide-miologiya. V kn.: Shizofreniya. Multidisciplinarnoe issledovaniye / pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1972:186–224. (In Russ.).
 30. Шмаонова ЛМ, Либерман ЮИ, Ротштейн ВГ. Популяционные закономерности возникновения и течения эндогенных психозов как отражение их патогенеза. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;85(8):1184–1191.
Shmaonova LM, Liberman YI, Rothstein VG. Populyatsionnye zakonomernosti vozniknoveniya i techeniya ehndogennykh psikhozov kak otrazhenie ikh patogeneza. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1985;85(8):1184–1191. (In Russ.).
 31. Наджаров РА, Штернберг ЕЯ. Клиника и течение шизофрении в возрастном аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1975;75(10):1374–1385.
Nadzharov RA, Shternberg EYa. Klinika i techenie shizofrenii v voznrastnom aspekte. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1975;75(10):1374–1385. (In Russ.).
 32. Вроно МШ. Шизофрения у детей и подростков. М.: Медицина, 1971: 127.
Vrono MSh. Shizofreniya u detej i podrostkov. M.: Medicina, 1971:127. (In Russ.).
 33. Башина ВМ. Ранняя детская шизофрения (статика и динамика). М.: Медицина, 1980:248.
Bashina V.M. Rannjaja detskaja shizofreniya (statika i dinamika). M.: Medicina, 1980:248. (In Russ.).
 34. Башина ВМ. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999:236.
Bashina VM. Autizm v detstve. M.: Medicina, 1999:236. (In Russ.).
 35. Симашкова НВ, Якупова ЛП, Башина ВМ. Клинические и нейрофизиологические аспекты тяжелых форм аутизма у детей. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(7):12–19.
Simashkova NV, Jakupova LP, Bashina VM. Klinicheskie i nejrofiziologicheskie aspekty tjazhelyh form autizma u detej. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006;106(7):12–19. (In Russ.).
 36. Цуцульковская МЯ. Некоторые особенности развития юношеской шизофрении в свете отдаленного анамнеза. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1979;79(4):604–611.
Cucul'kovskaja MJa. Nekotorye osobennosti razvitiya junosheskoj shizofrenii v svete otdalennogo katamneza. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1979;79(4):604–611. (In Russ.).
 37. Цуцульковская МЯ, Пантелеева ГП. Клиника и дифференциальная диагностическая оценка некоторых психопатологических синдромов пубертатного возраста. В кн.: Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. М., 1986:13–28.
Cucul'kovskaja MJa., Panteleeva GP. Klinika i differencial'naja diagnosticheskaja ocenka nekotoryh psihopatologicheskikh sindromov pubertatnogo vozrasta. V kn.: Problemy shizofrenii detskogo i podrostkovogo vozrasta. M., 1986:13–28. (In Russ.).
 38. Штернберг ЭЯ. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте. М.: Медицина, 1981:192.
Shternberg JeJa. Techenie i ishody shizofrenii v pozdnem vozraste. M.: Medicina, 1981:192. (In Russ.).
 39. Руководство по гериатрической психиатрии / под ред. проф. С.И. Гавриловой. М.: МЕДпресс-информ, 2020:440.
Rukovodstvo po geriatricheskoj psihiatrii / pod red. prof. S.I. Gavrilovoj. M.: MEDpress-inform, 2020:440. (In Russ.).
 40. Поляков ЮФ. Патологии познавательной деятельности при шизофрении. М.: Медицина, 1974:168.
Poljakov JuF. Patologii poznavatel'noj dejatel'nosti pri shizofrenii. M.: Medicina, 1974:168. (In Russ.).
 41. Вартамян М.Е. Генетика психических болезней. В кн.: Руководство по психиатрии: в 2 т. / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1983;(1):115–133.
Vartanjan ME. Genetika psihicheskikh boleznej. V kn.: Rukovodstvo po psihiatrii: v 2 t. / pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1983;(1):115–133. (In Russ.).
 42. Вартамян М.Е. Нейронауки. Их место в современной медицине. *Вестник РАМН*. 1993;7:3–6.
Vartanjan M.E. Nejrонаuki. Ikh mesto v sovremennoj medicine. *Vestnik RAMN*. 1993;7:3–6. (In Russ.).
 43. Орловская ДД, Уранова НА. Нейроанатомия шизофрении на современном этапе. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1990;90(10):114–120.

Orlovskaja DD, Uranova NA. Nejroanatomija shizofrenii na sovremennom jetap. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1990;90(10):114–120. (In Russ.).

44. Пантелеева ГП. О классификации в психиатрии. Систематика эндогенных психических заболеваний. *Психиатрия*. 2005;3(15):10–19.
Panteleeva GP. O klassifikacii v psikiatrii. Sistematika jendogennyh psichicheskikh zabolevanij. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2005;3(15):10–19. (In Russ.).

45. Копейко ГИ. Концепция А.В. Снежневского — формы течения шизофрении В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренического спектра» (мультидисциплинарное исследование) / под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. М.: ИД Городец, 2024:39–46. ISBN 978-5-907762-45-9.
Kopeiko GI. A.V. Snezhnevsky's concept forms of schizophrenia. In: Schizophrenia and Schizophrenia spectrum disorders (Multidisciplinary study) / ed. Academician RAS A.B. Smulevich. M.: ID Gorodets, 2024:39–46. ISBN 978-5-907762-45-9. (In Russ.).

Сведения об авторах

Григорий Иванович Копейко, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

gregory_kopeyko@mail.ru

Анна Григорьевна Алексеева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

agalexeeva@yandex.ru

Information about the authors

Grigoriy I. Kopeyko, Cand. Sci. (Med.), Leading Research, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

gregory_kopeyko@mail.ru

Anna G. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia,

<https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

agalexeeva@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 11.05.2024 Received 11.05.2024	Дата рецензирования 13.06.2024 Revised 13.06.2024	Дата принятия 25.06.2024 Accepted for publication 25.06.2024
--	--	---

© Шмуклер А.Б. и др., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-34-42>

Клиническая картина и социальное поведение пациентов с шизофренией

Александр Борисович Шмуклер, Светлана Вячеславовна Шпорт

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Александр Борисович Шмуклер, shmukler.a@serbsky.ru

Резюме

Обоснование: шизофрения до настоящего времени остается одним из наиболее инвалидизирующих заболеваний. Ее клинические проявления, течение и исход чрезвычайно разнообразны, при этом отсутствует строгий параллелизм между формальной выраженностью расстройств и нарушениями поведения. **Цель** обзора — анализ имеющихся данных о взаимосвязи клинико-психопатологических расстройств и когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией и выявляемых у них нарушений поведения. **Материал и метод:** в нарративном обзоре систематизировано влияние различной психопатологической симптоматики на поведение пациентов с шизофренией в период продрома, активного течения заболевания и в период ремиссии. Специальное внимание уделено роли когнитивных нарушений, а также профилактике общественно опасных действий психически больных. Рассмотрена оригинальная типология поведения пациентов с шизофренией в ремиссии. **Заключение:** анализ рассмотренных исследований определяет возможности таргетного психосоциального воздействия с целью формирования социально адаптивного поведения пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, ремиссия, выздоровление, социальная адаптация, поведение, профилактика общественно опасных действий, постпроцессуальная личность, психосоциальная реабилитация

Финансирование: Статья подготовлена в рамках выполнения темы государственного задания «Разработка комплексной батареи тестов для диагностики нарушений социально-когнитивных функций и тренинга социальных навыков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на основе специально созданного программного обеспечения с использованием технологии виртуальной реальности» (регистрационный № 124020800067-0).

Для цитирования: Шмуклер А.Б., Шпорт С.В. Клиническая картина и социальное поведение пациентов с шизофренией. *Психиатрия*. 2024;22(4):34–42. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-34-42>

REVIEW

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-34-42>

Clinical Features and Social Behavior of Patients with Schizophrenia

Alexander B. Shmukler, Svetlana V. Shport

FSBI "V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Alexander B. Shmukler, shmukler.a@serbsky.ru

Summary

Background: currently schizophrenia remains one of the most disabling diseases. Its clinical manifestations, course and outcome are extremely diverse. At the same time, there is no strict parallelism between the formal severity of illness and behavioral disorders. **The aim** of review is to analyze the available data on the relationship between clinical symptoms and cognitive deficits in patients with schizophrenia and behavioral disorders identified in them. **Material and Method:** the narrative review systematizes the data about influence of various clinical symptoms and their course on the behavior of patients with schizophrenia during the prodromal period, active course of the disease and during remission. Special attention is paid to the role of cognitive impairment, as well as the prevention of socially dangerous actions of mentally ill patients. An original typology of behavior of patients with schizophrenia in remission is considered. **Conclusion:** the analysis of the reviewed studies determines the possibilities of targeted psychosocial influence in order to form socially adaptive behavior in patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, remission, recovery, social adaptation, behavior, prevention of socially dangerous actions, personality disorder after end of disease, psychosocial rehabilitation

Funding: The article has been prepared as a part of the state task “Development of a comprehensive battery of tests for diagnostics of impaired cognitive functions and social skills training in patients with schizophrenia spectrum disorders based on special software using virtual reality technology” (No of registration 124020800067-0).

For citation: Shmukler A.B., Shport S.V. Clinical Features and Social Behavior of Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):34–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-34-42>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения до настоящего времени остается одним из наиболее инвалидирующих заболеваний. При этом ее клинические проявления, течение и исход чрезвычайно разнообразны, что нашло отражение в современных классификациях. Помимо собственно шизофрении в узком понимании данного диагноза, выделены группы расстройств шизофренического спектра. Подобное разнообразие не является «находкой» современных исследователей. Еще Е. Bleuler [1] писал о группе шизофрений, сходство которых он видел в наличии симптомов выпадения — эмоционально-волевых и когнитивных (расщепление ассоциаций, аффективное оупение, аутизм, амбивалентность, абулия, непродуктивность познавательной деятельности). Ранее Е. Краепелин [2], выделив *dementia praecox* (термин, заимствованный у В. Morel [3]), объединил под одним названием описанные до того клинические состояния: хронический бред с систематической эволюцией [4], кататонию [5], гебефрению [6], а в дальнейшем *dementia simplex* [7], которые в значительной степени отличались и по клиническим проявлениям, и, что весьма существенно для обсуждаемой темы, по социальному поведению. М. Bleuler [8, 9] указывал на различные варианты течения и исходов шизофрении, в том числе допускал возможность выздоровления при данном заболевании, что подразумевает особенности функционирования на каждом его этапе. При этом следует отметить отсутствие строгого параллелизма между формальной выраженностью расстройств, оцененной по шкале усложнения симптоматики, и нарушениями поведения: в ряде случаев психопатологически более простые образования оказываются в большей степени дезадаптирующими по сравнению с клиническими проявлениями отдаленных этапов болезни.

Цель нарративного обзора — анализ имеющихся данных о взаимосвязи клинико-психопатологических расстройств и когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией и выявляемых у них нарушений поведения.

Особенности клинической картины при различных формах шизофрении и их влияние на поведение пациентов

Тщательный клинический анализ, проведенный отечественными исследователями, позволил выделить различия функционирования при отдельных формах заболевания уже в продромальном периоде [10, 11]. Для параноидной шизофрении характерен длительный продром (5–6 лет, в ряде случаев достигающий 20 лет), в структуре которого типична псевдоневротическая симптоматика, соответствующим образом окрашивающая поведение таких лиц. В частности,

обсессивно-фобические расстройства довольно быстро «обрастают» нелепыми ритуалами, подчиняющими себе жизнь больных и ограничивающими их социальное функционирование. Отсутствует критика к нелепому поведению, которое больные перестают скрывать. Наоборот, пациенты выдвигают требования к ближайшему окружению соблюдать «предписанные» поведенческие стереотипы, при отказе возможна агрессия. При ипохондрической и дисморфоманической симптоматике можно наблюдать стеничные поиски подтверждения «заболеваний», физических «недостатков» и попыток их коррекции, включая аноректическое поведение, приобретающее нелепый характер. Имеющие место в части случаев сверхценные увлечения, несмотря на выраженную одностороннюю активность, также нередко нелепы и оторваны от продуктивной деятельности. Эпизодически возникающие непродолжительные квазипсихотические эпизоды могут приводить к «неожиданным» поступкам, которые, как правило, оказывают влияние на поведение лишь в короткий промежуток времени. В целом отмечается диссоциация между активностью, обусловленной психопатологической симптоматикой, и постепенным формированием поведения, отражающего нарастание социального опустошения: отгороженности от окружающего, утрату интересов к социальной жизни, контактов и мотивации к ним.

Манифестный приступ начинается с тревожно-боязливой возбудимости с бредом значения, интерметаморфозы, слуховыми псевдогаллюцинациями, чувством овладения, симптомом открытости и другими проявлениями психического автоматизма, бредовыми идеями физического воздействия. После минования начального этапа острых бредовых расстройств формируется типичное параноидное состояние с преобладанием либо систематизированного бреда, либо явления психического автоматизма и псевдогаллюцинаций (при более скудной и занимающей второстепенное место бредовой системе).

При бредовом варианте параноидной формы шизофрении в инициальном периоде отмечается паранойальная настроенность, первоначально импонирующая как заострение преморбидных черт, но постепенно приобретающая все более патологический характер. Исподволь нарастает угрюмость, подозрительность, неуживчивость, ослабевают эмоциональные связи, сужается круг общения, утрачивается чувство привязанности к близким, иногда сменяясь недоброжелательностью или враждебностью к ним (вплоть до нанесения телесных повреждений). Постепенно усиливающиеся бредовые идеи (преследования, ревности) складываются в бредовую систему. Присоединяются явления психического автоматизма в виде ментизма,

симптома открытости, звучания мыслей, бреда воздействия, овладения. При этом псевдогаллюцинации не доминируют и относительно фрагментарны. Поведение в этих случаях зачастую определяется динамикой, описанной P. Serieux и J. Capgras [12], выделявшими три этапа бреда преследования: бегство, защита, атака. Первоначально пациенты пытаются скрыться от своих преследователей (смена места работы, проживания и т.п.). Затем действия приобретают более активный характер с попыткой воздействовать на своих «преследователей» путем обращения непосредственно к ним или в различные инстанции, средства массовой информации. И, наконец, на третьем этапе пациент переходит к нападению, которое может носить как вербальный характер (обвинения, оскорбления «врагов»), так и сопровождаться общественно опасными действиями, физической агрессией по отношению к другим лицам, скандалами в различных ситуациях, в том числе с возможностью нанесения телесных повреждений («преследуемый преследователь»).

При галлюцинаторном варианте параноидной формы шизофрении на инициальном этапе присутствуют психопатоподобные и псевдоневротические расстройства, а также отдельные субпсихотические вспышки. Развернутое психотическое состояние развивается достаточно быстро: после периода предвестников (раздражительность, бессонница, неопределенные страхи) возникают идеаторные нарушения и чувственно-бредовые расстройства. Одновременно возникает чувство овладения (вплоть до тотального) с бредом воздействия и преследования. Характерно обилие псевдогаллюцинаций (вербальный псевдогаллюциноз), который в дальнейшем по миновании острого периода становится доминирующим. Бред не столь выражен и не формируется в завершенную систему. Чем более интенсивны явления психического автоматизма и псевдогаллюцинации, тем менее отчетливо проявляется интерпретативный бред и наоборот.

Нарушения поведения в этих случаях в значительной степени связаны с наличием императивных галлюцинаций и подчинением пациента их содержанию. Большое значение имеет интенсивность галлюцинаторной продукции и аффективная насыщенность переживаний, охваченность пациента ими. При наличии элементов борьбы с психопатологическими переживаниями (их неприемлемости с моральной или социальной точек зрения), последние в меньшей степени отражаются на поступках. Кроме того, массивность псевдогаллюцинаторной продукции, «загруженность» сознания «голосами» может приводить к неспособности пациента соответствовать социальным требованиям и адекватно реагировать на социальные стимулы, создавая потенциальную угрозу личной и общественной безопасности.

В отличие от параноидной формы, кататоническая шизофрения обычно дебютирует в молодом возрасте (17–24 года) [11]. Инициальный период протекает в среднем около года и характеризуется астенической симптоматикой, периодически отмечающейся

ипохондрией, нарастающей аутизацией и эмоциональной нивелировкой. Манифестный приступ начинается с возбуждения, реже со ступора; иногда им может предшествовать транзиторный острый образный бред (напоминающий «железнодорожный параноид» С.Г. Жислина [13]). В структуре заболевания преобладает кататонно-гебефренное возбуждение, чередующееся со ступором вплоть до оцепенения. Возможно сочетание кататонии с фрагментарным бредом воздействия и отдельными проявлениями психических автоматизмов, которые, однако, не доминируют в клинической картине заболевания, отступая на второй план. При оценке нарушений поведения в этих случаях необходимо обращать особое внимание на импульсивные действия, в том числе носящие агрессивный и аутоагрессивный характер с нанесением повреждений себе и/или окружающим. С другой стороны, кататонический ступор может приводить к беспомощности, неспособности удовлетворять основные жизненные (физиологические) потребности, создавая угрозу жизни пациента.

При гебефренической форме имеет место высокая наследственная отягощенность. В анамнезе отмечаются многочисленные, часто тяжелые токсико-инфекционные заболевания [11]. Характерна искаженная или диссоциированная картина раннего развития, бурный и патологически протекающий пубертатный криз. В преморбиде выявляются единичные субпсихотические эпизоды. Развитие заболевания происходит, как правило, исподволь: инициальный период достигает 3–5 лет и характеризуется падением психической продуктивности, эмоциональным опустошением, обеднением круга интересов, философической интоксикацией. На этом этапе характерна значительная деградация социальной жизни, потеря контактов с окружающими, иногда практически полная неспособность продолжения обучения или трудовой деятельности.

Отмечается психопатоподобное поведение с резким расторможением влечений. Прожорливость, агрессивность, склонность к бродяжничеству, повышенная сексуальность, дурашливость, эмоционально-нравственная деградация, резко негативное отношение к родственникам, особенно к матери, подозрительность, иногда доходящая до бредового уровня, сочетаются с беспомощностью в повседневной жизни, депрессивными переживаниями, патологической сензитивностью и идеаторными нарушениями. В значительной степени страдает волевой компонент личности с потерей морально-нравственных ориентиров. В этот период возможны антисоциальные и противоправные действия: воровство, нанесение побоев (зачастую близким родственникам), сексуальные правонарушения и другие общественно опасные деяния.

Экзацербация процесса сопровождается психомоторным возбуждением с полиморфной клинической картиной в виде элементов несистематизированного бреда преследования, отдельных несформированных явлений психического автоматизма, рудиментарной онейроидной и кататонической симптоматики (не достигающей степени выраженного ступора), нестойких

аффективных расстройств. На этом этапе заболевание развивается чрезвычайно быстро, послабления симптоматики редки, отличаются неглубоким уровнем. Стремительно нарастает негативная симптоматика вплоть до грубых апато-абулических состояний и выраженной социальной дезадаптации.

При простой форме преобладают отчетливое падение психической активности, эмоциональное обеднение, редукция энергетического потенциала, склонность к бесплодному мудрствованию, резонерство, «философическая интоксикация» [11]. Возможны отрывочные бредовые идеи отношения, преследования, явления психического автоматизма, носящие характер незавершенных психопатологических феноменов, стертая атипичная аффективная симптоматика. Экзацербации процесса не наблюдаются, по сравнению с гебефренической формой симптоматика рудиментарна и abortивна. Прогрессирование заболевания характеризуется выраженным усилением негативной симптоматики с нарастанием апато-абулических расстройств, нарушением социальных контактов, значительным ухудшением мотивации и продуктивности деятельности, утратой бытовых навыков, что грубо нарушает социальное функционирование пациентов вплоть до полной неспособности к самостоятельной жизни без поддержки окружающих. Угроза окружающим может исходить из асоциального поведения таких пациентов, утраты навыков опрятности, антисанитарии в месте проживания, несоблюдения правил поддержания квартиры в пригодном для жизни состоянии. С другой стороны, такие пациенты легко попадают под влияние антисоциальных элементов, которые могут использовать их для совершения правонарушений.

В целом на этапе активного течения заболевания на поведение пациентов оказывает влияние массивность психопатологической продукции, ее аффективная заряженность, охваченность болезненными переживаниями и вовлеченность в них обстоятельств повседневной жизни (чем более абстрактны переживания, чем меньше они «пересекаются» с реальными событиями, тем вероятнее сохранение внешне социально приемлемого поведения). В этом отношении парафренизация бреда, его фантастичность, отрыв от реальности, которые отмечаются на более поздних этапах развития бредовой системы [4], могут приводить к формально более адаптивному по сравнению с предыдущими этапами болезни поведению, без влияния на него психопатологической продукции (например, пациент, утверждающий, что он возведен в ранг «повелителя вселенной», не предъявляет прав даже на руководство поселком, в котором проживает).

Существенное значение в плане обсуждаемой проблемы имеет наличие и выраженность дезорганизации мышления, утрата контроля импульсивности и психомоторного возбуждения. Также немаловажным оказывается нарушение влечений, особенно в сочетании с эмоционально-волевыми расстройствами и морально-нравственной деградацией.

Поведение пациентов в ремиссии и на этапе регрессионного течения шизофрении

Очевидно, что описанная симптоматика в наибольшей степени сказывается на поведении пациентов в период обострения, однако ее учет необходим и в период ремиссии. Международные критерии ремиссии [14] подразумевают тяжесть психопатологической симптоматики, на протяжении не менее 6 месяцев не превышающей трех баллов (слабая выраженность) по 8 пунктам PANSS (бред, необычное содержание мыслей, галлюцинации, концептуальная (понятийная) дезорганизация, манерность и позирование, притупленный аффект, пассивно-апатическая социальная отгороженность, нарушение спонтанности и плавности речи). В то же время для российской психиатрии традиционно более привычны операционно-описательные критерии ремиссии (в противоположность дименсиональным критериям, предложенным международной рабочей группой). Например, выделены критерии ремиссии, при которых послабление симптоматики сопровождается относительно упорядоченным и социально приемлемым поведением без агрессивных и аутоагрессивных проявлений, а сохраняющиеся психопатологические расстройства не влияют на поступки пациентов или влияют на них лишь в минимальной степени [15].

Возможность упорядоченного поведения при сохраняющихся бредовых и галлюцинаторно-бредовых переживаниях описывалась многими психиатрами. Это может быть связано с потерей аффективной заряженности психопатологических переживаний [16], их дезактуализацией, в результате чего психопатологическая продукция уже «не имеет власти» над пациентом [17], становится как бы его «частным делом» [18] или, по выражению N. Petrilowisch, «психопатологически немими симптомами» [19]. «Старые» авторы описывали варианты компенсации галлюцинаторно-бредовой симптоматики в виде «инкапсуляции» [20, 21], «амальгамирования» [22, 23] «раздвоения сферы сознания» [24]. В этих случаях психопатологическая симптоматика существует наряду с событиями реальной жизни, но отграничена от нее и не смешивается с повседневными обстоятельствами.

E. Bleuler [1] ввел понятие «двойной ориентировки», которая может проявляться в виде пребывания как бы в двух реальностях: объективной и психопатологической, искажающей действительность. Подобные состояния могут наблюдаться как при острой психотической симптоматике, когда даже на этапе аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации [25], апофении [26] наряду с бредовым восприятием возможны эпизоды реального восприятия мира, так и при хроническом систематизированном бреде. В последнем случае описано так называемое «существование в психозе» [22, 27], когда пациент соотносит свое поведение в социуме с его требованиями, корректируя «под норму» поступки, исходно обусловленные психопатологическими переживаниями. Подобная поведенческая «диссимуляция» отражает наличие элементов

критики к проявлениям болезни и позволяет пациенту лучше адаптироваться в обществе. При этом следует учитывать, что в случаях «существования в психозе» может происходить развитие вторичных личностных образований [1], которые, не будучи процессуальными, отражаются в поведении.

Д.Е. Мелехов [28], в свою очередь, писал о возможности патологического развития постпроцессуальной личности, возникновения реактивных состояний у пациентов с шизофренией, подчеркивая их гораздо более выраженную «психологическую устойчивость» в отношении психических травм, что в первую очередь касается лиц со сформированным дефектом (на этапе активного течения процесса внешние воздействия нередко становятся триггером обострения симптоматики). Патологическое развитие «постпроцессуальной личности» возникает в ответ на внешние события и обстоятельства, с которыми такой человек не может справиться, в результате чего фиксируются новые патологические образования — астенические, ипохондрические, сутяжно-паранойяльные, возбудимые и др., с соответствующим социальным поведением.

Нарушения поведения пациентов с шизофренией в значительной степени определяются активностью патологического процесса, который в случае благоприятного течения может прерываться более или менее длительными периодами его приостановки. На практике это проявляется возвратом к прежнему уровню социального функционирования или функционированию на сниженном уровне, определяемым преимущественно выраженностью негативной симптоматики и когнитивным снижением. Кроме того, необходимо отметить возможность регрессионной динамики заболевания после периода активного течения. На этом этапе происходит «разрыхление» сформированных в предшествующий период сложных синдромальных образований (например, «распад» бредовой системы, которая в этих случаях представлена в виде ее «осколков»), переход на более «низкий» уровень расстройств (аффективных, псевдоневротических), носящих отчетливые следы атипичности в виде деградации и выхолащивания содержания переживаний, доминирования выступающей на первый план негативной симптоматики.

При этом Д.Е. Мелехов [28] даже на этапе сформированных дефектных состояний (в условиях полной остановки процесса) выделял структурно-динамические изменения в виде компенсации (положительной или патологической, примером которой может служить сутяжно-бредовое развитие личности), субкомпенсации и декомпенсации дефекта. Он различал реакции, развивающиеся во время активного болезненного процесса от подлинно компенсаторных образований, позволяющих сохранять функционирование в социальной среде. При указанном разграничении важна дифференциация восстановления адаптации за счет уменьшения выраженности психопатологической симптоматики, с одной стороны, и компенсаторных

образований, позволяющих функционировать в условиях сохраняющихся расстройств — с другой.

В этой связи необходимо упомянуть о концепции «рикавери» (от англ. *recovery* — выздоровление) или личностно-социального восстановления, возможность которого не ограничивается ремиссионными состояниями, а может наблюдаться и в период активного течения патологического процесса [29, 30]. Речь идет о внутренней картине болезни с осознанием себя как полноценной личности и формированием своей социальной роли в условиях вызванных заболеванием изменений функционирования, но в то же время о преодолении стигмы (в том числе вследствие самостигматизации), сохранении надежды, восстановлении самоконтроля и активной жизненной позиции, движения к наполненной смыслом жизни.

С другой стороны, до настоящего времени исследователей привлекает феномен ремиссии по типу «новой жизни», когда по миновании психоза формируется стойкое отрицание всех реалий, составлявших содержание жизни до болезни, с возникновением совершенно новых ценностей, интересов, контактов и направленности социального функционирования [31].

РОЛЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Следует отметить, что наряду с позитивной и негативной симптоматикой значительную роль в формировании социального функционирования играют когнитивные нарушения, которые в настоящее время рассматриваются как третья ключевая группа симптомов при шизофрении [32–34]. Это становится особенно очевидным вне периода обострения симптоматики. Доказано, что нарушения базовых когнитивных функций (памяти, внимания, скорости обработки информации и др.) и особенно социальных когниций в преобладающей степени по сравнению с позитивной и даже негативной симптоматикой определяют степень дезадаптации пациентов [35–37]. Нарушения касаются:

- способности делать выводы о намерениях, убеждениях, чувствах других людей (внутренняя модель сознания другого, Theory of Mind, TOM);
- обработки информации, связанной с эмоциональными стимулами;
- способности понимать контекст для расшифровки социальных ситуаций и интерпретации поведения других людей (социальное восприятие);
- способа, которым люди объясняют неоднозначные социальные ситуации или делают выводы о причинах действий окружающих (атрибутивный стиль);
- социальных знаний, определяющих поведение в социальных ситуациях.

В то же время, несмотря на многочисленные концепции, объясняющие дезадаптацию пациентов в социальной среде, исходя из выявляемого у них когнитивного дефицита, до настоящего времени не разработана общепринятая классификация нарушений

поведения больных шизофренией [38]. Попытка разработки типологии нарушений поведения у пациентов с расстройствами шизофренического спектра вне обострения психопатологической симптоматики была предпринята Московским научно-исследовательским институтом психиатрии (МНИИП) — филиалом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. В ее основу положена гипотеза о трех основных механизмах, формирующих адаптивное поведение: волевой компонент, гибкость/ригидность и состояние суперпозиции (многомерность оценки ситуации в противовес полярно-альтернативному ее рассмотрению) [39]. Таким образом, с учетом указанных механизмов выделено несколько ключевых вариантов формирования поведения у пациентов в ремиссии: стенический (адаптивный), односторонне-ригидный (условно дезадаптивный), дисрегуляторный (дезадаптивный), зависимый (условно адаптивный) и социально отстраненный (дезадаптивный). Эти механизмы и варианты поведения пациентов позволяют определить целевые мишени психосоциальной реабилитации пациентов.

Профилактика общественно опасных действий психически больных

В настоящее время особое внимание уделяется оценке состояния пациентов, которое потенциально может приводить к общественно опасным действиям. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 июня 2022 г. № 453н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за лицом, страдающим хроническим и затяжным психическим расстройством с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями» регламентирует выделение групп диспансерного наблюдения, среди которых группа Д-5 (активное диспансерное наблюдение) включает в том числе лиц, у которых в структуре психического расстройства отмечаются симптомы, обуславливающие склонность к совершению общественно опасных действий (императивные галлюцинации, некоторые формы бреда, психопатоподобные состояния с повышенной поведенческой активностью и патологией влечений и пр.).

В ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России была разработана методика структурированной оценки риска опасного поведения (СОРОП) [40]. Среди статистически значимых факторов были выделены:

- выраженные нарушения поведения с агрессивностью, конфликтностью, антисоциальными тенденциями;
- патология эмоциональной сферы в виде эксплозивности, ригидности аффекта, дисфорий, эмоциональной неадекватности, холодности с безразличием к жизни и благополучию других людей, отсутствием чувства вины, эмпатии, сопереживания, жестокостью, парадоксальностью эмоционального реагирования в сочетании с недостаточностью волевого контроля и аффективной переключаемости;
- выраженная прогрессивность психического расстройства при наличии у больных значительных

нарушений когнитивных и критических функций, морально-этического огрубления с антисоциальными и/или аутоагрессивными тенденциями и снижением волевого и/или интеллектуального контроля над поведением;

- бредовые психозы с персекуторным, депрессивным, паранойальным бредом, бредом ревности.

Кроме того, авторами был разработан Протокол структурированного профессионального психологического суждения [41], в котором определены статистически значимые психологические факторы, вносящие вклад в формирование общественно опасного поведения (аффективная ригидность, направленность фрустрационной реакции, эмпатия, локус контроля, когнитивная ригидность, самооценка, эгоцентризм, способность к рефлексии жизненного опыта).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из описанных выше статико-динамических психопатологических и когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией, становится понятной направленность лечебно-реабилитационных мероприятий, необходимых не только для купирования клинических проявлений заболевания, но и для формирования так называемой социальной ремиссии. Безусловно, основой для достижения указанной цели признается отсутствие психопатологической симптоматики. Однако в условиях, когда формирование полной ремиссии не представляется возможным, существенным становится определение описанных выше приоритетных мишеней психофармакологических и нелекарственных биологических воздействий. В то же время прогрессивное течение заболевания с наличием не только позитивной, но и негативной симптоматики, а также когнитивных нарушений делает невозможным социальное восстановление пациентов без проведения психосоциальных лечебно-реабилитационных мероприятий. Их описание может стать предметом отдельного рассмотрения и выходит за рамки данной статьи. Однако следует отметить, что существующие на сегодняшний день методики (психообразование, когнитивная ремедиация, метакогнитивный тренинг, тренинг когнитивных и социальных навыков и ряд других) позволяют не только осуществлять социальную поддержку пациентов с проблемами социального функционирования, но и проводить направленное вмешательство с целью коррекции когнитивных нарушений, обучения совладанию с остаточной психопатологической симптоматикой, снижения враждебности и агрессии, формирования более адекватной внутренней модели сознания другого, атрибутивного стиля, обработки информации, связанной с эмоциональными стимулами, и в целом социального знания [42–46].

Имеющиеся на сегодняшний день нормативно-правовые акты, регламентирующие порядок оказания психиатрической помощи, диспансерного наблюдения и ряд других аспектов диагностики, лечения и реабилитации психически больных, позволяют в полной

мере организовывать оказание бригадной полипрофессиональной помощи пациентам с психическими расстройствами, в том числе с целью восстановления их социального функционирования и качества жизни. Задачей специалистов, оказывающих медицинскую помощь по профилю «психиатрия», является максимально полное использование имеющихся возможностей для достижения клинического выздоровления и социально-личностного восстановления пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig, 1911. 420 s.
2. Крепелин Э. Психиатрия: учебник для студентов и врачей / перевод врачей больницы св. Николая чудотворца: М.В. Игнат'ева, Л.Г. Оршанского, П.И. Павловского [и др.], с согласия и с предисловием автора с немецкого пятого, совершенно переработанного издания: [в 2 частях]. Санкт-Петербург: Гос. тип., 1898.
Krepelin E. Psichiatriia: uchebnik dlia studentov i vrachei / perevod vrachei bol'nitsy sv. Nikolaia chudotvortsia: M.V. Ignat'eva, L.G. Orshanskogo, P.I. Pavlovskogo [i dr.], s soglasii i s predisloviiem avtora s nemetskogo piatogo, sovershenno pererabotannogo izdaniia: [v 2 chastiakh]. Sankt-Peterburg: Gos. tip., 1898. (In Russ.).
3. Morel B. Traité des maladies mentales. Paris: Masson, 1860.
4. Magnan V. Leçons cliniques sur les maladies mentales. Paris: Bureaux du Progrès Médical, 1893.
5. Kahlbaum KL. Die Katatonie oder das Spannungsirresein. Eine klinische Form psychischer Krankheit. Berlin, 1874.
6. Hecker E. Die Hebephrenie Ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. Von Dr Ewald Hecker in Görlitz. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 1871;25:394–429.
7. Diem O. Die einfach demente Form der Dementia praecox (Dementia simplex). *Arch Psychiatr Nervenk*. 1903;37:111–187.
8. Bleuler M. Die Schizophrenen Geistesstörungen im Lichte Inaggarhiger Kranken und Familiengeschichten. Stuttgart. 1972. 673 s.
9. Bleuler M. Schizophrenic disorders, long-term patients and family study. Yale University Press, 1978. 529 p.
10. Снежневский АВ. Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина, 1972. 403 с.
Sneznevsky AV. Schizophrenia. Multidisciplinarnoye issledovanie. M.: Medicina, 1972. 403 p. (In Russ.).
11. Наджаров РА. Клиника, основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях. В кн.: Шизофрения. Клиника и патогенез / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина. 1966:29–119.
Nadzharov RA. Klinika, osnovnye etapy uchenia o schizoprenii i eyo klinicheskikh raznovidnostyach. V kn.: Schizophrenia. Klinika i patogeneez. Pod redakciei AV. Sneznevskogo. M.: Medicina:29–119. (In Russ.).
12. Serieux P, Capgras J. Les Folies raisonnantes, le délire d'interprétation. Paris. J.-F. Alcan, 1909. 387 p.
13. Жислин СГ. Об острых параноидах. Научно-исследовательский невро-психиатрический институт им. проф. П.Б. Ганнушкина. М., 1940. 116 с.
Zhislin SG. Ob ostrych paranoidach. Nauchno-issledovatel'skii nevro-psichiatricheskii institute imeni prof. P.B. Gannushkina. M., 1940. 116 s. (In Russ.).
14. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):441–449. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.441 PMID: 15741458.
15. Гурович ИЯ, Шмуклер АБ, Сторожакова ЯА. Ремиссии и личностно-социальное восстановление (recovery) при шизофрении: предложения к 11-му пересмотру МКБ. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008;28(4):34–39.
Gurovich IYa, Shmukler AB, Storozhakova YaA. Remissions and personal and social recovery in schizophrenia: proposals for ICD-11. *Social and Clinical Psychiatry*. 2008;28(4):34–39. (In Russ.).
16. Вовин РЯ. Комплексное клинко-экспериментальное исследование структуры паранойального и параноидного синдромов. В кн.: Материалы 5-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1969;(1):293.
Vovin RYa. Kompleksnoe kliniko-eksperimentalnoye issledovanie struktury paranoyalnogo i paranoidnogo sindromov. V kn.: Materialy 5-go Vsesoyuznogo s'ezda nevropatologov i psichiatrov. M., 1969;(1):293. (In Russ.).
17. Lemke R, Rennert H. Neurologie und Psychiatrie. Leipzig, 1966. 412 s.
18. Кронфельд АС. Проблемы синдромологии и нозологии в современной психиатрии. В кн.: Труды института им. П.Б. Ганнушкина. М., 1940;(5):5–147.
Kronfeld AS. Problemy sindromologii i nosologii v sovremennoi psichiatrii. V kn.: Trudy instituta im. P.B. Gannushkina. M., 1940;(5):5–147. (In Russ.).
19. Petrilowisch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. Basel; New York, 1966. 114 s.
20. Mauz F. Die Prognostik der endogenen Psychosen. Leipzig, 1930. 121 s.
21. Vie J. Queues terminaisons der délires chroniques. *Ann méd-psychol*. 1939;(4):461–494.
22. Weitbrecht HJ. Was heist multikonditionale Betrachtungsweise bei den Schizophrenien. *Fortschr Neurol Psychiat*. 1972;40(6):287–307.
23. Wetzel A. Die soziale Bedeutung. In: K. Beringer, H. Bürger-Prinz, Hans W. Gruhle, A. Homburger, W. Mayer-Gross, G. Steiner, A. Strauss, A. Wetzel Spezieller Teil. Fünfter Teil die Schizophrenie Springer, Berlin, Heidelberg. 1932: 612–667. doi: 10.1007/978-3-642-92501-6_8

24. Muller M. Über Heilungsmechanismen in der Schizophrenie. 1930. 143 s.
25. Пападопулос ТФ. Острые эндогенные психозы (психопатология и систематика). М.: Медицина, 1975:192 с.
Papadopoulos TF. Ostrye endogennye psikhozy (psikhopatologiya i sistematika). M.: Medicina, 1975:192 s. (In Russ.).
26. Конрад К. Начинаящая шизофрения: опыт гештальт-анализа бреда / Независимая психиатрическая ассоц. России; пер. с нем. П.Ю. Завитаева. М.: Грифон, 2015. 315 с.
Konrad K. Nachinaiushchaya shizofreniya: opyt geshtal't-analiza bredda / Nezavisimaya psikhiatricheskaya assots. Rossii; per. s nem. P.Yu. Zavitaeva. M.: Grifon, 2015. 315 s. (In Russ.).
27. Huber G. Psychiatrie. Stuttgart, 1974. 398 s.
28. Мелехов ДЕ. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М., 1963. 198 с.
Melechov DE. Klinicheskie osnovy prognosa trudosposobnosti pri shizofrenii. M., 1963. 198 s. (In Russ.).
29. Гурович ИЯ, Любов ЕБ, Сторожакова ЯА. Выздоровление при шизофрении. Концепция «recovery». Социальная и клиническая психиатрия. 2008;28(2):7–14.
Gurovich IYa, Lyubov EB, Storozhakova YaA. The concept of recovery in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2008;28(2):7–14. (In Russ.).
30. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen J. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1296–1306. doi: 10.1093/schbul/sbs130 Epub 2012 Nov 20. PMID: 23172003; PMCID: PMC3796077.
31. Смуглевич АБ, Воронова ЕИ, Солохина ТА, Лобанова ВМ, Ильина НА. Некоторые аспекты психопатологии резидуальных состояний при шизофрении (ремиссии по типу «новой жизни» — современные модели). *Психиатрия*. 2022;20(1):46–57.
Smulevich AB, Voronova EI, Solokhina TA, Lobanova VM, Ilyina NA. Some Aspects of Psychopathology of Residual States in Schizophrenia (A “New Life” Type Remissions — Modern Models). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):46–57. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-46-57
32. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinssen R. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1211–1220. doi: 10.1093/schbul/sbm145 Epub 2008 Jan 8. PMID: 18184635; PMCID: PMC2632490.
33. Первый психотический эпизод / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. М.: Медпрактика, 2011. 492 с.
Pervyi psichotocheskii epizod / pod red. IYa Gurovicha, AB Shmuklera. M.: Medpraktika. 2011. 492 s. (In Russ.).
34. Гурович ИЯ, Шмуклер АБ, Зайцева ЮС. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):7–14.
Gurovich IYa, Shmukler AB, Zaitseva YuS. Dynamics of neurocognitive functioning in patients in early stages of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(8):7–14. (In Russ.).
35. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2014;59(1):5–12.
36. Шмуклер АБ. Шизофрения. М: Гэотар-Медиа. 2021. 176 с.
Shmukler AB. Schizophreniya. M.: Geotar-Media. 2021. 176 s. (In Russ.).
37. Абдуллина ЕГ, Савина МА, Рупчев ГЕ, Морозова МА, Почуева ВВ, Шешенин ВС. Уровень автономии и состояние когнитивных функций у пациентов с шизофренией с ранним и поздним началом: пилотное исследование. *Неврологический вестник*. 2020. LII(1):34–37.
Abdullina EG, Savina MA, Rupchev GE, Morozova MA, Pochueva VV, Sheshenin VS. Independent living skills and cognition in early-onset and late-onset of schizophrenia patients: a pilot study. *Neurology Bulletin*. 2020. LII(1):34–37. (In Russ.). doi: 10.17816/nb16461
38. Карякина МВ, Понизовский ПА, Шмуклер АБ. Проблема социального поведения пациентов с шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(2):59–68.
Karyakina MV, Ponizovskiy PA, Shmukler AB. Problem of social behaviour in patients with schizophrenia. The concept of recovery in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(2):59–68. (In Russ.).
39. Шмуклер АБ, Карякина МВ. Типология нарушений поведения пациентов с шизофренией вне обострения психопатологической симптоматики. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(3):5–13.
Shmukler AB, Karyakina MV. Typology of behavioral disorders in patients with schizophrenia without acute psychopathological symptoms. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(3):5–13. (In Russ.).
40. Макушкина ОА. Оценка риска общественно опасного поведения лиц с психическими расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(3):49–55.
Makushkina OA. Risk assessment of socially dangerous behavior of persons with mental disorders. *Social and Clinical Psychiatry*. 2017;27(3):49–55. (In Russ.).
41. Макушкина ОА, Леурда ЕВ. Структурированное профессиональное психологическое суждение в системе оценки риска общественной опасности лиц с психическими расстройствами. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023;57(4):66–74.

Makushkina OA, Leurda EV. Structured professional psychological judgment for assessing the risk of public danger in persons with mental disorders. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023;57(4):66–74. (In Russ.).

42. Холмогорова АБ, Гаранян НГ, Долныкова АА, Шмуклер АБ. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2007;17(4):67–77.

Kholmogorova AB, Garanyan NG, Dolnykova AA, Shmukler AB. The program for cognitive and social skills training in schizophrenic patients. *Social and Clinical Psychiatry*. 2007;17(4):67–77. (In Russ.).

43. Кузнецов СЮ, Афан МВ, Кожевникова МЮ, Мовина ЛГ. Метакогнитивный тренинг: теоретические основы, практические аспекты, эффективность. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(1):97–101.

Kuznetsov SYu, Afyan MV, Kozhevnikova MYu, Movina LG. Metacognitive training: theory, practices, efficacy. *Social and Clinical Psychiatry*. 2020;30(1):97–101. (In Russ.).

44. Папсуев ОО, Мовина ЛГ, Кирьянова ЕМ, Сальникова ЛИ, Шашкова НГ, Мурашко АА, Спектор ВА. К концепции реформы институциональной социальной помощи гражданам с ограниченными возможностями в сфере психического здоровья. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(4):75–87.

Papsuev OO, Movina LG, Kiryanova EM, Salnikova LI, Shahkova NG, Murashko AA, Spector VA. To the concept of the reform of institutional social care for individuals with psychiatric disabilities. *Social and Clinical Psychiatry*. 2022;32(4):75–87. (In Russ.).

45. Рычкова ОВ. Нарушения социальных навыков и социального поведения при шизофрении (анализ подходов для обоснования интервенций). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(2):101–108. Rychkova OV Disturbances of social skills and social behavior in schizophrenia (an analysis of approaches to justify interventions). *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(2):101–108. (In Russ.).

46. Солохина Т.А., Ошевский Д.С., Кузьмина М.В., Тюменкова Г.В., Воронова Е.И., Алиева Л.М., Тюлькина О.Ю., Ибрагимова А.Р. Социально-демографические и клиничко-психологические особенности пациентов с остаточной шизофренией и направления их психосоциальной реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):82–89. Solokhina TA, Oshevsky DS, Kuzminova MV, Tyumenkova GV, Voronova EI, Alieva LM, Tyulkina OY, Ibragimova AR. Socio-demographic and clinical-psychological characteristics of patients with residual schizophrenia and directions of their psychosocial rehabilitation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(11):82–89. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312311182

Сведения об авторах

Александр Борисович Шмуклер, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-7187-9361>

Shmukler.a@serbsky.ru

Светлана Вячеславовна Шпорт, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0739-4121>

Shport.s@serbsky.ru

Information about the authors

Alexander B. Shmukler, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Research, FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology” of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-7187-9361>

Shmukler.a@serbsky.ru

Svetlana V. Shport, Dr. Sci. (Med.), General Director of FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology” of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0003-0739-4121>

Shport.s@serbsky.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 30.04.2024
Received 30.04.2024

Дата рецензирования 04.06.2024
Revised 04.06.2024

Дата принятия 25.06.2024
Accepted for publication 25.06.2024

Этиология когнитивного дефицита при шизофрении: обзор исследований с использованием полигенных показателей риска

Маргарита Валентиновна Алфимова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Маргарита Валентиновна Алфимова, m.alfimova@gmail.com

Резюме

Обоснование: долгое время считалось, что когнитивный дефицит при шизофрении отражает влияние генетической предрасположенности к заболеванию. В последнее десятилетие, благодаря полногеномным исследованиям, представилась возможность проверить эту гипотезу. **Цель обзора:** анализ исследований связи когнитивных нарушений при шизофрении с полигенными показателями риска заболевания (Ш-ППР). Дополнительно рассмотрены связь ППР интеллекта с когнитивным дефицитом больных и связь Ш-ППР с когнитивными функциями у здоровых. **Материал и методы:** поиск публикаций проводили в базе PubMed с помощью ключевых слов: (schizophr* OR schizoaffective* OR psychosis) AND (cogn* OR intelligence OR IQ) AND (GWAS OR polygenic). **Результаты и обсуждение:** из работ, опубликованных с января 2015 г. по февраль 2024 г., 40 публикаций соответствовало критериям включения. Их анализ показал, что у больных шизофренией, в отличие от здоровых, корреляционная связь Ш-ППР с текущим когнитивным дефицитом и с преморбидными когнитивными способностями практически отсутствует. Когнитивные функции больных ассоциированы с полигенными показателями когнитивных способностей, однако основная часть дисперсии когнитивного дефицита при шизофрении, за исключением группы с интеллектуальной недостаточностью, по-видимому, связана с негенетическими причинами. Можно предположить, что наиболее важную роль играют факторы болезненного процесса. Будущие исследования должны быть направлены на установление того, связаны они непосредственно с патофизиологией заболевания, влиянием сопутствующих воздействий (лечения, госпитализации и др.) или когнитивными резервами, что будет способствовать поиску средств коррекции когнитивного дефицита.

Ключевые слова: психоз, когнитивные нарушения, интеллект, полигенный риск, генетические факторы

Для цитирования: Алфимова М.В. Этиология когнитивного дефицита при шизофрении: обзор исследований с использованием полигенных показателей риска. *Психиатрия*. 2024;22(4):43–60. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-43-60>

REVIEW

UDC 616.89-02 + 159.972 + 575.162

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-43-60>

Etiology of Cognitive Deficits in Schizophrenia: a Review of Studies Based on Polygenic Risk Scores

Margarita V. Alfimova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Margarita V. Alfimova, m.alfimova@gmail.com

Summary

Background: cognitive deficits in schizophrenia have long been believed to reflect the influence of genetic predisposition to the disease. Schizophrenia genome-wide association studies of the last decade have made it possible to test this hypothesis. **The aim:** to analyze studies on the relationship between cognitive impairment in schizophrenia patients and polygenic risk scores for schizophrenia (SZ-PRS). Additionally, the associations of PRS for intelligence with cognitive deficits in patients and the associations of SZ-PRS with cognitive functions in healthy people were considered. **Material and methods:** the literature search was carried out in the PubMed database using the following terms: (schizophr* OR schizoaffective* OR psychosis) AND (cogn* OR intelligence OR IQ) AND (GWAS OR polygenic). **Results and discussion:** from papers published between January 2015 and February 2024, 40 publications met the inclusion criteria. Their analysis indicate that in schizophrenia patients, in contrast to healthy people, the correlation of SZ-PRS with cognitive deficits and premorbid cognitive abilities is absent. Cognitive functions of patients are associated with PRS of intelligence, however, the bulk of the variance in cognitive deficits in schizophrenia, except for the group with intellectual disability, appears to be associated with non-genetic causes. It can be assumed that disease process factors play the most important role. Future studies should be aimed at establishing whether they are directly related

to the pathophysiology of the disease, to the influence of concomitant exposures (treatment, hospitalization, etc.) or cognitive reserve, which will contribute to the correction of cognitive deficits.

Keywords: psychosis, cognitive impairments, intelligence, polygenic risk, genetic factors

For citation: Alfimova M.V. Etiology of Cognitive Deficits in Schizophrenia: a Review of Studies Based on Polygenic Risk Scores. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):43–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-43-60>

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивный дефицит — одно из важных проявлений шизофрении. Когнитивные нарушения обнаруживаются уже в продроме, несколько усиливаются после манифестации заболевания и затем в течение многих лет сохраняют относительную стабильность, в значительной степени определяя качество жизни пациентов [1]. При этом отсутствуют эффективные средства терапии этих нарушений. Фундаментальное значение для решения проблемы коррекции когнитивного дефицита имеет раскрытие причин его возникновения и вариативности. Данные указывают на наличие легких когнитивных нарушений до манифестации заболевания у пациентов и у непораженных родственников больных. В многочисленных исследованиях установлен вклад генетических факторов в детерминацию когнитивного дефицита в семьях больных шизофренией с коэффициентами наследуемости от 15 до 74% для разных когнитивных доменов [1, 2]. На этом основании когнитивные нарушения долгое время рассматривали как эндофенотип заболевания, т.е. признак, лежащий между генами, повышающими риск шизофрении, и ее клиническими проявлениями. В последнее десятилетие, благодаря развитию молекулярно-генетических технологий и проведению многоцентровых полногеномных исследований (GWAS) шизофрении Консорциумом по психиатрической геномике (PGC), открылась возможность проверить эту гипотезу, т.е. оценить связь когнитивного дефицита с генетической этиологией заболевания, что должно способствовать раскрытию биологических механизмов формирования когнитивных нарушений и поиску средств их коррекции.

В отсутствие GWAS когнитивного дефицита при шизофрении основным и достаточно мощным инструментом таких исследований являются полигенные показатели риска шизофрении (Ш-ППР). Ш-ППР представляет собой индивидуальный интегральный показатель генетического риска заболевания и рассчитывается как сумма всех аллелей риска в геноме данного человека, взвешенных на силу связи каждого аллеля с шизофренией, определенную с помощью GWAS. Идея такой интеграции общих генетических вариантов в единый индивидуальный количественный показатель была предложена в 2009 г. и обусловлена тем, что генетическая предрасположенность к шизофрении оказалась связанной с тысячами общих полиморфизмов, вклад каждого из которых в риск заболевания очень мал [3].

После появления Ш-ППР было опубликовано по меньшей мере четыре систематических обзора их связи с когнициями [4–7]. Первый [4], с анализом литературы до 2016 г., включал всего два исследования

больных шизофренией и три исследования здоровых, преимущественно основанных на первых PGC GWAS. В одной из работ была обнаружена отрицательная корреляция Ш-ППР с когнициями больных шизофренией, в другой она не достигала порога статистической значимости. В исследованиях общей популяции в целом имела место отрицательная связь Ш-ППР с интеллектом в разных возрастах, с долей объясняемой дисперсии менее 1%. Обзор S.K. Schaupp и соавт. [5] включал 10 исследований больных психозами и 12 исследований лиц из общей популяции, опубликованных до 2018 г. включительно. Авторы рассмотрели данные для отдельных когнитивных доменов и общих когнитивных показателей и пришли к выводу, что Ш-ППР преимущественно не связаны с когнициями у психических больных, в то время как для общей популяции данные противоречивы. Еще два систематических обзора основаны на работах не позднее 2019 г. Метаанализ J. Mallet и соавт. [6] включил три исследования больных шизофренией и шесть исследований общей популяции. Было показано, что в норме существует значимая негативная корреляция между Ш-ППР и общим когнитивным функционированием, а при шизофрении она отсутствует. В систематическом обзоре J. Taylor и соавт. [7] когниции и уровень образования рассматривались вместе, и был сделан вывод об отсутствии доказательств средней или высокой степени достоверности в пользу вклада Ш-ППР в вариативность когнитивного функционирования пациентов. В последние годы получены новые данные, основанные на использовании для вычисления ППР результатов масштабных GWAS шизофрении и когнитивных способностей, обобщение которых поможет ответить на вопрос об источниках когнитивного дефицита больных и причинах его вариативности.

Целью данного обзора был анализ ППР-исследований связи когнитивных нарушений при шизофрении с полигенным риском заболевания, т.е. с Ш-ППР. Главным объектом обзора стали исследования, в которых оценивали ассоциацию Ш-ППР с когнитивными функциями больных. Мы также рассмотрим связь ППР интеллекта с когнитивным дефицитом больных и связь Ш-ППР с когнитивными способностями у здоровых.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводили в базе Medline через PubMed с помощью следующих ключевых слов: (schizophr* OR schizoaffective* OR psychosis) AND (cogn* OR intelligence OR IQ) AND (GWAS OR polygenic). Глубину поиска ограничили 1 января 2015 г. в связи

с тем, что первое мега-GWAS шизофрении достаточной мощности (PGC2 GWAS; 36 989 больных и 11 3075 здоровых) было опубликовано в 2014 г. [8]. Применяли следующие критерии включения: 1) в работе использовали полногеномные Ш-ППР или вычисленные на их основе частные Ш-ППР для отдельных биологических путей; 2) Ш-ППР вычисляли на основе PGC2 GWAS или последующих; 3) не менее половины группы пациентов страдали расстройствами шизофренического спектра; 4) оценка когний проводилась экспериментально-психологическими/нейропсихологическими методами; 5) публикация в рецензируемом журнале. Исключали: 1) обзоры и метаанализы; 2) статьи, опубликованные в виде препринтов; а также исследования, в которых 3) выборка больных насчитывала менее 100 человек; 4) основным объектом исследования была активность мозга; 5) оценивали только социальные когнии; 6) корреляции Ш-ППР с когнициями вычисляли только для объединенной выборки больных и здоровых; 7) использовали методы многомерного анализа (медиаторный, кластерный) без предоставления данных о корреляциях между Ш-ППР и когнитивными фенотипами.

Всего на 25.02.2024 г. было извлечено 828 ссылок, из которых на основании названия и резюме для детального анализа и анализа списков литературы были отобраны 87. Среди соответствующих критериям включения публикаций некоторые представляли одни и те же данные из одних и тех же проектов. В этих случаях использовали только наиболее полную или последнюю публикацию. Список также содержал статьи с выборками из одних и тех же проектов, но с разными методами анализа. В этом случае статьи не исключали. Отобранные для обзора 40 публикаций, отражающие связь Ш-ППР с когнициями у больных шизофренией ($n = 22$) и здоровых ($n = 26$), представлены в табл. 1 и 2 соответственно. В таблицах отмечены статьи, вошедшие в предыдущие обзоры.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось по следующим основным направлениям.

Связь Ш-ППР с когнитивным функционированием больных шизофренией

Как видно из табл. 1, к настоящему времени проведен ряд масштабных исследований связи Ш-ППР с когнициями больных шизофренией, большинство — в последние пять лет. В основном исследования включали выборки пациентов европейского этнического происхождения без коморбидного диагноза интеллектуальной недостаточности. Фенотипом служил обобщенный показатель текущего когнитивного функционирования, представленный либо суммарным/средним показателем выполнения тестов на интеллект (собственно IQ), либо g , т.е. композитным индексом выполнения различных когнитивных тестов, вычисленным с помощью метода главных компонент; реже изучали показатели

отдельных когнитивных доменов. Ряд авторов оценивали также преморбидный интеллект с помощью предназначенных для этого методик на чтение слов (WTAR, WRAT, NART; расшифровку названий тестов см. в Примечаниях к табл. 1 и 2) или тестов для кристаллизованного интеллекта (например, Словарь). В основном изучали линейные (корреляционные) связи, хотя в некоторых работах применяли также категориальный подход — сравнение гомогенных по когнитивному дефициту или значениям Ш-ППР групп пациентов. Ш-ППР вычисляли с помощью различных методов; для включения генетических вариантов в интегральный показатель использовали разные уровни значимости их связи с шизофренией. В ряде этих исследований помимо Ш-ППР вычисляли и анализировали также ППР интеллекта (IQ-ППР). Эти ППР основаны на GWAS здоровых людей с выборками от около 18 тыс. человек для детского интеллекта до ~300 тыс. человек для взрослого интеллекта [9–14]. Кроме того, использовали суррогатный показатель когнитивных способностей — уровень образования, ППР для которого основан на выборках от ~300 тыс. до более миллиона человек (ППР для уровня образования — ОБ-ППР) [12, 15].

Линейные связи текущего интеллекта с полногеномными Ш-ППР изучали в 12 работах на выборках больных, находившихся на разных этапах болезненного процесса, и в девяти из них результат оказался отрицательным [16–24]. Также корреляции текущего интеллекта с частными Ш-ППР, включавшими полиморфизмы генов, относящихся к определенным биологическим путям, были незначимыми [25, 26]. Аналогичные данные получены и для преморбидного интеллекта: за исключением японского исследования [22], т.е. в 9 из 10 работ, он не был связан с полногеномными или частными Ш-ППР [17, 19, 23, 25–30]. Из отдельных когнитивных функций пациентов большинство авторов оценивали скорость обработки информации, вербальную и зрительную эпизодическую и рабочую память, а также управляющие функции (УФ) [19, 20, 23, 25, 26, 28, 31]. За исключением единичных работ с использованием частных Ш-ППР [20, 25] и исследования проекта GROUP [32], которое подробно рассмотрено ниже, значимых ассоциаций выявлено не было. Напротив, ППР интеллекта в четырех из шести исследований значимо положительно коррелировали с текущими когнитивными показателями больных [21, 23, 28, 29] и в пяти из семи — с преморбидным интеллектом пациентов [23, 27–30] (отрицательные результаты [17, 19, 22]).

Таким образом, только в трех исследованиях были получены значимые корреляции Ш-ППР с текущим когнитивным функционированием больных шизофренией [29, 32–33]. Во всех случаях они были отрицательными. При этом К.Г. Jonas и соавт. [33] нашли корреляции как на первых этапах исследования, так и при повторном тестировании через 20 лет, однако их выборка почти наполовину состояла из пациентов с аффективными психозами, что могло повлиять на результат. Также корреляции Ш-ППР с текущим когнитивным

функционированием обнаружены в исследовании S.E. Legge и соавт. [29], включавшем пациентов из коллекции CardiffCOGS ($n = 697$), Ш-ППР для которых были вычислены на основе крупнейшего GWAS шизофрении — PGC3 GWAS [34]. Результат S.E. Legge и соавт. [29] противоречит данным более раннего и мощного исследования с общей выборкой в 3034 больных шизофренией, составленной из 11 групп, включая 648 человек из CardiffCOGS, в котором не было найдено корреляций Ш-ППР с текущим интеллектом, но при использовании Ш-ППР, вычисленных с помощью PGC2 GWAS [21]. Также результаты S.E. Legge и соавт. [29] отличаются от данных H.D.J. Creeth и соавт. [23]; последние использовали ту же выборку CardiffCOGS ($n = 648$) и те же Ш-ППР, что и S.E. Legge и соавт. [29], но при контроле IQ-ППР и нагрузки со стороны других генетических факторов — ультраредких мутаций и вариаций числа копий (CNV) — не нашли корреляции Ш-ППР с текущим интеллектом. Наконец, связь Ш-ППР с когнитивными больных шизофренией обнаружена в лонгитюдном голландском проекте GROUP, включавшем более 1000 больных шизофренией [32]. Ш-ППР номинально значимо отрицательно коррелировали с общим интеллектом и показателями отдельных методик, кроме проб на эпизодическую вербальную память. Можно предположить, что выявлению корреляций способствовал большой размер выборки пациентов, рекрутированных и обследованных в рамках одного национального проекта, однако нужно учитывать, что авторы не применяли поправку на множественность сравнений.

Помимо корреляционных исследований, опубликованы также работы с использованием категориального подхода. В трех из них пациенты были разделены на группы с разным уровнем когнитивного дефицита [32, 35, 36]. W.R. Reay и соавт. [35] не нашли различий по Ш-ППР между группой пациентов с выраженным когнитивным дефицитом и без такового. В рамках уже упоминавшегося проекта GROUP [32] по результатам шестилетнего лонгитюдного исследования было выделено пять кластеров больных шизофренией с разным когнитивным уровнем: тяжелым, средним, мягким дефицитом, а также с нормальным и высоким уровнем когнитивного функционирования. Все кластеры, кроме кластера с умеренным дефицитом, показали некоторую динамику когнитивных показателей, которая заключалась в небольшом улучшении когнитивных функций через три года после первой оценки и тенденцией к возвращению к прежнему уровню через 6 лет. При этом различия между кластерами по уровню когнитивного функционирования сохранялись на всех этапах исследования. Было показано: кластеры пациентов с нарушенными когнитивными функциями (средним и тяжелым дефицитом) имели значимо более высокие Ш-ППР, чем кластеры с нормальным и высоким уровнем когнитивного функционирования, что перекликается с найденными авторами линейными корреляциями Ш-ППР с когнитивными. D. Dickinson и соавт. [36] при выделении кластеров больных учитывали траекторию развития

когнитивных нарушений не в ходе течения болезни, а как изменения по сравнению с преморбидным уровнем. Как показано в предыдущих работах [37], такой подход дает наиболее устойчивое разделение на гомогенные по когнитивному дефициту группы больных шизофренией: самую многочисленную группу составляют лица, у которых после начала заболевания наблюдается отчетливое снижение с нормального преморбидного уровня до степени когнитивного дефицита; еще две группы не имеют выраженной динамики и включают пациентов с высоким/нормальным уровнем преморбидного и текущего интеллекта (сохранные), и пациентов с низкими уровнями преморбидного и текущего интеллекта (стабильно низкие). D. Dickinson и соавт. [36] получили ожидаемые группы с помощью кластерного анализа и сравнили их между собой и со здоровыми по Ш-ППР, ОБ-ППР, IQ-ППР и ППР для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ-ППР). Сохранные пациенты имели самый благополучный полигенный профиль: они отличались от нормы небольшим, хотя и значимым повышением Ш-ППР и ОБ-ППР; группа с формированием когнитивного дефицита после манифестации заболевания отличалась от сохранной и здоровых выраженным повышением Ш-ППР и некоторым снижением IQ-ППР; стабильно низкие пациенты находились между двумя другими группами больных по значениям Ш-ППР, при этом они характеризовались самыми низкими ОБ-ППР и IQ-ППР и самыми высокими СДВГ-ППР, значимо отличаясь от нормы по всем ППР, что может указывать на наличие специфических источников когнитивных нарушений в группе пациентов с преморбидно низким интеллектом относительно общей выборки больных шизофренией.

В двух работах авторы выделяли гомогенные группы больных на основании Ш-ППР. В испанском исследовании первого психотического эпизода больные были разделены на лиц с наиболее высокими Ш-ППР (верхние 25% распределения Ш-ППР) и прочих [38]. Авторы не нашли различий между этими группами по g или отдельным когнитивным доменам ни в начале исследования — после первичной стабилизации состояния, ни через два года. В отличие от этого в японской выборке больные с высокими Ш-ППР (из верхнего дециля распределения Ш-ППР) имели более значительные отличия по когнитивным показателям от здоровых с низкими Ш-ППР, чем больные с низкими Ш-ППР [39].

В целом приведенные данные позволяют заключить, что если эффект Ш-ППР на степень когнитивного дефицита или преморбидное когнитивное функционирование больных шизофренией существует, то он очень мал и требует значительных выборок для своего обнаружения, и состояние когнитивных больных в большей степени определяется генетической вариативностью их когнитивных способностей.

Связь Ш-ППР с когнитивными функциями у здоровых

Для ответа на вопрос о связи Ш-ППР и когнитивных важно оценить эту связь в общей популяции, где она

Таблица 1. Связь когнитивных показателей с ППР шизофрении и ППР интеллекта у больных психозами
Table 1 Relations of cognitive variables with schizophrenia poligenic risk scores (SZ-PRS) and IQ/Education-PRS (IQ/EA-PRS) in psychotic patients

Источник/ Author(s)	Выборка/ Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/ Correlations with SZ-PRS	Связь с IQ/ ОБ-ППР/ Correlations with IQ/ Education-PRS
B. Stepniak и соавт., 2014 ^d [16]	750 БШ, GRAS, ФРГ	Ш-ППР	g из тестов на мышление, УФ, эпизодическую вербальную память	ns	NA
V. Bansal и соавт., 2018 ^{c,d} [27]	917 БШ, GRAS, ФРГ	Ш-ППР ОБ-ППР	IQпремб (Словарь)	ns	Корр. (+)
D. Cosgrove и соавт., 2017 ^{c,d} [25]	808 БП (72% БШ) Ирландия	Ш _{MIR137} -ППР	IQтек (WAIS), IQпремб (WTAR), вербальная и пространственная рабочая память, эпизодическая память	Номинальные корр. (-) с памятью на лица и рабочей у БШ; с логической у БП	NA
E. Corley и соавт., 2021 [26]	908 БП (74% БШ) Ирландия	Ш _{микрогл} -ППР, Ш _{астрогл} -ППР, Ш _{нейрон} -ППР	IQтек (WAIS), IQпремб (WTAR), вербальная и пространственная рабочая память, эпизодическая память	ns у БШ; у БП корр. (-) Ш _{микрогл} - ППР с эпизодической памятью	NA
R. Shafee и соавт., 2018 ^{b,c,d} [17]	314 БП (54% БШ) B-SNIP, США	Ш-ППР ОБ-ППР	IQтек (BACS), IQпремб (WRAT)	ns	Корр. (+) с IQпремб; ns с IQтек
R.M. Xavier и соавт., 2018 ^{b,d} [18]	741 БШ, CATIE, США	Ш-ППР	g из тестов на эпизодическую и рабочую вербальную память, внимание, скорость обработки информации, мышление	ns	NA
A.L. Comes и соавт., 2019 [28]	730 БП (56% БШ) PsyCourse ФРГ — Австрия	Ш-ППР ОБ-ППР БР-ППР	IQпремб (MWT-B), тесты на скорость обработки информации, УФ, эпизодическую и рабочую вербальную память	ns	Корр. (+) с IQпремб, эпизодической и рабочей памятью
K.G. Jonas и соавт., 2019 [33]	249 БП (53% БШ) SCMHP, США	Ш-ППР	g из тестов на скорость обработки информации, УФ, вербальную и зрительную память, кристаллизованный IQ (Словарь WRAT)	Корр. (-) с g на первом этапе и через 20 лет, ns с динамикой g на протяжении 20 лет	NA
D. Dickinson и соавт., 2020 [36]	540 БШ, США	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР СДВГ-ППР	Три кластера БШ: сохранные (высокие IQтек (WAIS) и IQпремб (NART); со снижением (высокий IQпремб и низкий IQтек), стабильно низкие (оба IQ низкие)	Ш-ППР выше в группе со снижением, чем у сохранных и стабильно низких	IQ-ППР и ОБ-ППР выше у сохранных
M.J. Engen и соавт., 2020 [19]	731 БП (71% БШ) Норвегия	Ш-ППР IQ-ППР	Тесты на скорость обработки информации, УФ, эпизодическую и рабочую вербальную память, g, IQпремб (NART)	ns у БШ; у БП корр. (-) с вербальной эпизодической памятью	ns
T.D. Habtewold и соавт., 2020 [32]	1136 БШ, GROUPE, шестилетний лонгитюд, Нидерланды	Ш-ППР	Тесты на скорость обработки информации, эпизодическую вербальную память, внимание, осведомленность, арифметические и пространственные способности; g	Номинальные корр. (-) с g и тестами, кроме эпизодической памяти и внимания; различия между группами с разным уровнем и динамикой g	NA
S.K. Kirchner и соавт., 2020 ^{c,d} [20]	127 БШ, ФРГ	Ш-ППР Ш _{SNAP25} - ППР Ш _{РМА} -ППР	Тесты на вербальную беглость, УФ, вербальную и зрительную эпизодическую и рабочую память	ns для Ш-ППР; корр. (+) Ш _{РМА} -ППР с УФ	NA
W.R. Reay и соавт., 2020 [35]	392 БШ, ASRB, Австралия	Ш-ППР Ш _{ретиноид} - ППР	Дефицитарная и сохранная группы БШ выделены на основе 9 показателей (WTAR, WASI и др.)	ns	NA
A.L. Richards и соавт., 2020 ^c [21]	3034 БШ, PGC2, Irish, EU-GEI, Cardiff-COGS	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР БР-ППР Д-ППР	g из разных тестов в разных выборках	ns	Корр. (-) с ОБ-ППР и IQ-ППР

Источник/ Author(s)	Выборка/ Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/ Correlations with SZ-PRS	Связь с IQ/ ОБ-ППР/ Correlations with IQ/ Education-PRS
S.E. Legge и соавт., 2021 [29]	697 БШ, Cardiff-COGS, Британия	Ш-ППР IQ-ППР БР-ППР Д-ППР СДВГ-ППР РАС-ППР	IQтек (MATRICS), IQпремб (NART)	Корр. (–) с IQтек; ns с IQпремб	Корр. (+) с IQтек и IQпремб; ns с IQтек при учете IQпремб
H.D.J. Creeth и соавт., 2022 [23]	648 БШ, Cardiff-COGS, Британия	Ш-ППР IQ-ППР	IQтек и отдельные домены (MATRICS), IQпремб (NART)	ns (при учете ультраредких мутаций и CNV)	Корр. (+) с обоими IQ; с IQтек при учете IQпремб
K. Ohi и соавт., 2021 [22]	130 БШ, SNARP, Япония	(Ш-БР)-ППР IQ _д - ППР IQ-ППР	IQтек (WAIS), IQпремб (NART), снижение IQ	Корр. (–) (Ш-БР)-ППР с IQпремб	ns с IQпремб; NA с IQтек
K. Ohi и соавт., 2023 [39]	173 БШ vs 196 ЗК, SNARP, Япония	Ш-ППР (Ш-БР)- ППР БР-ППР	Тесты BACS	Различия между ЗК с низкими Ш-ППР и БШ с высокими Ш-ППР больше, чем между ЗК и БШ с низкими Ш-ППР	NA
J. Song и соавт., 2022 [30]	3021 БШ мужчин, шведская когорта	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР БР-ППР	IQпремб (тесты для призывников в 18–19 лет)	ns	Корр. (+) с ОБ-ППР и IQ-ППР
A.G. Segura и соавт., 2023 [38]	232 больных с первым эпизодом (84% с неаффек- тивным), PEPs, Испания	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР БР-ППР Д-ППР	g и 4 домена из 5 тестов на вербальную и рабочую память, УФ, внимание	ns (сравнивали группу с верхними 25% Ш-ППР с остальными)	Корр. (+) ОБ-ППР и IQ-ППР с рабочей памятью в начале и с двухлетней динамикой
L. Sideli и соавт., 2023 [24]	488 больных с первым эпизодом, EU-GEI, Европа	Ш-ППР	IQтек (WAIS)	ns	NA
B. Wang и соавт., 2023 [31]	633 БП (77% БШ) PEIC, Европа- Австралия	Ш-ППР БР-ППР 378 частных Ш/ БР-ППР	Пространственное мышление и рабочая память, эпизодическая вербальная память	ns	NA

Примечание: ^{a, b, c, d} — исследование ранее рассматривалось в обзоре Mistry и соавт. (a), Schaurp и соавт. (b), Mallet и соавт. (c), Taylor и соавт. (d).

Сокращения: БШ — больные шизофренией/шизоаффективным расстройством; БП — больные психозами, включая аффективные; ЗК — здоровый контроль; Ш-ППР — полигенные показатели риска шизофрении, БР-ППР — биполярного расстройства, Д-ППР — депрессии, СДВГ-ППР — синдрома нарушений внимания с гиперактивностью, РАС-ППР — расстройств аутистического спектра, ОБ-ППР — уровня образования, Ш_{MIR137}-ППР — ППР из вариантов риска шизофрении, связанных с MIR-137; Ш_{микрогл}-ППР, Ш_{астрогл}-ППР, Ш_{нейрон}-ППР — из вариантов риска шизофрении в генах, экспрессирующихся в клетках микроглии, астроглии и в нейронах соответственно; Ш_{SNAP25}-ППР — из вариантов риска шизофрении из коннектома SNAP25; Ш_{рмА}-ППР — из вариантов риска шизофрении в генах, регулируемых форболмиристатацетатом; (Ш-БР)-ППР — Ш-ППР, из которых удалены локусы риска БР; IQтек — текущий интеллект; IQпремб — преморбидный интеллект; УФ — управляющие (регуляторные) функции; Корр — корреляция, знак отмечен в скобках; ns — нет значимых связей; NA — неприложимо.

Тесты: WAIS/WASI/WMS — батареи Векслера; WTAR — Wechsler Test of Adult Reading; WRAT — Wide Range Achievement Test; MWT-B — Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz test; MATRICS — Measurement and Treatment Research to Improve Cognition.

Проекты: GRAS — Göttingen Research Association for Schizophrenia; B-SNIP — Bipolar — Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes; CATIE — Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; SCMHP — Suffolk County Mental Health Project; GROUP — Genetic Risk and Outcome of Psychosis; ASRB — Australian Schizophrenia Research Bank; PGC2 — EU-GEI — European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions; CardiffCOGS — Cardiff Cognition in Schizophrenia; SNARP — Schizophrenia Non-Affected Relative Project; PEPs — primer episodio psicótico; PEIC — Psychosis Endophenotypes International Consortium.

не замаскирована и не подавлена другими факторами болезненного процесса. Самые значительные исследования по объемам выборок проведены на материале британского биобанка (UK Biobank, всего 463 тыс. лиц от 40 до 69 лет с генетическими данными). Испытуемые

выполняли модифицированные когнитивные методики для компьютера. В частности, флюидный интеллект измеряли с помощью нескольких оригинальных заданий на вербальное мышление и операции с числами. На подвыборках Биобанка были получены устойчивые

данные об отрицательных корреляциях Ш-ППР и положительных корреляциях IQ-ППР с когнитивными тестами, с наибольшими эффектами для скорости обработки информации и флюидного интеллекта [26, 40–45]. В частности, А. Socrates и соавт. [43] сообщили об отрицательной корреляции Ш-ППР с этими когнитивными показателями у лиц европейского происхождения, не страдающих шизофренией ($n = 99\,466$ для флюидного интеллекта и $n = 307\,395$ для скорости обработки информации).

Негативные корреляции Ш-ППР с общим когнитивным функционированием и отдельными доменами были выявлены и в других когортах здоровых взрослых людей из разных стран [17, 19, 32, 46–51], хотя имеются и отрицательные результаты [24, 30, 31, 52] (табл. 2). При этом существует расхождение относительно того, какие именно когнитивные показатели связаны с Ш-ППР, и не все выявленные связи выдерживали поправку на множественность сравнений. Важно, в частности, отметить несовпадение данных о корреляциях Ш-ППР с общим когнитивным функционированием. Так, сообщается как о негативной связи Ш-ППР с интеллектом у здоровых [17, 19, 47, 49–51], так и об отсутствии значимых корреляций [22, 24, 30–32, 49]. Отсутствие значимых результатов в ряде случаев может объясняться недостаточной мощностью исследования. Так, например, для 850 здоровых лиц из проекта EU-GEI была найдена лишь слабая тенденция к негативной корреляции между Ш-ППР и интеллектом [24], в то время как для выборки в 1208 человек из этого же проекта она достигала номинальной статистической значимости [49].

В некоторых из описанных выше исследований участвовали здоровые взрослые родственники больных шизофренией. R. Safee и соавт. [17] у 243 родственников выявили отрицательные корреляции Ш-ППР с интеллектом только когда учли уровень образования и показатели WRAT. У больных в этом исследовании не было подобных корреляций, а у здорового контроля они были выражены сильнее и проявлялись даже без учета образования и WRAT. Van Os и соавт. [49] изучили две выборки сиблингов ($n = 649$ и $n = 1106$) и нашли значимые отрицательные корреляции Ш-ППР с интеллектом в большей выборке, что соответствовало результатам здоровых испытуемых из того же исследования. В проекте GROUP [32] сиблинги больных ($n = 1045$) были сходны с пробандами и контролем относительно корреляций между Ш-ППР и отдельными когнитивными показателями, однако в отличие от пробандов у них, как и в контроле, Ш-ППР не были связаны с общим когнитивным индексом или с принадлежностью к группе с определенным уровнем и динамикой когнитивного функционирования. Наконец, В. Wang и соавт. [31] не нашли корреляций Ш-ППР с когнитивными ни у больных, ни у здоровых, ни у родственников ($n = 854$).

Отдельно стоит отметить исследования, в которых связь Ш-ППР с когнитивными изучали на ранних

и поздних этапах жизни, используя выборки численностью в несколько тысяч человек из общей популяции. Так, L. Hubbard и соавт. [53] (те же данные представлены L. Riglin и соавт. [54]) у восьмилетних детей из английского проекта (Лонгитюдное исследование родителей и детей Avon; Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC) с использованием набора тестов на оценку разных когнитивных доменов, нарушенных при шизофрении, а также теста Векслера (WISC) нашли отрицательные корреляции Ш-ППР с невербальным интеллектом. Менее надежные данные были получены ими для общего интеллекта, и связей с отдельными когнитивными доменами установлено не было. В другой выборке из Великобритании [55] были найдены отрицательные корреляции Ш-ППР с вербальным мышлением в 11-летнем возрасте. У 16-летних подростков из английского исследования TEDS [56] флюидный и кристаллизованный интеллект, а также их общий фактор не коррелировали с Ш-ППР. В австралийском исследовании 16-летних подростков нашли отрицательные корреляции с невербальным, но не вербальным или общим интеллектом [57]. Было также опубликовано несколько исследований Филадельфийской выборки (проект PNC, США), состоящей из детей и подростков (8–21 год), заполнивших когнитивные тесты из батареи CNB и субтеста Чтение из теста WRAT, который, как уже упоминалось, в случае больных шизофренией рассматривается в качестве индикатора преморбидного интеллекта. В исследовании когнитивных доменов из батареи CNB были выявлены отрицательные корреляции Ш-ППР со скоростью вербального мышления (тест Аналогии) [58]. А. Córdova-Palomera и соавт. [59] сообщили о положительной, а не ожидаемой отрицательной связи Ш-ППР с WRAT, а R. Shafee и соавт. [17] — об ее отсутствии. Затем были опубликованы работы с отрицательными результатами в этой выборке для композитных когнитивных индексов (g). R. Kjelkenes и соавт. [60] не установили корреляций Ш-ППР с g, отражавшим преимущественно вербальное мышление (CNB) и чтение (WRAT). А. Alexander-Bloch и соавт. [61] не обнаружили связи Ш-ППР с точностью выполнения отдельных задач и с g, отражающим точность выполнения всех тестов CNB одновременно. Эти авторы при анализе корреляций учитывали также потенциальное влияние на когниции других генетических (CNV, ППР нарушений нейроразвития) и средовых факторов.

В пожилом возрасте обнаружены корреляции Ш-ППР с когнитивными функциями, но не с их снижением. Так, А.Р. Kępińska и соавт. [62] нашли у мужчин старше 50 лет корреляции Ш-ППР с вербальной беглостью и вербальной памятью, но не с динамикой этих функций на протяжении 10 последующих лет. В 10-летнем исследовании пожилых людей из проекта HRS Ш-ППР коррелировали с нарушением когнитивных функций, преимущественно внимания и ориентировки, но ухудшение когниции с возрастом было связано не с Ш-ППР, а с БР-ППР [63]. Наконец, S.J. Ritchie и соавт.

Таблица 2. Связь когнитивных показателей с ППР шизофрении в общей популяции
Table 2 Relations of cognitive variables with schizophrenia polygenic risk scores (SZ-PRS) in the general population

Источник/ Author(s)	Выборка/Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/Correlations with SZ-PRS
A. Hatzimanolis и соавт., 2015 ^{a,b,c} [46]	1079 молодых мужчин, ASPIS, Греция	Ш-ППР IQ- ППР	Тесты на внимание, вербальную и зрительную рабочую память, невербальный IQ (матрицы Равена)	Номинальные корр. (–) с вниманием и зрительной рабочей памятью
C.E. Benca и соавт., 2016 ^{b,c} [47]	387 взрослых, близнецовые проекты Колорадо, США	Ш-ППР 4 ППР болезней	IQ (тесты Векслера), три компонента УФ из 9 тестов и общий УФ-фактор	Корр. (–) с IQ; ns с УФ
L. Germine и соавт., 2016 ^{b,c} [58]	4303 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР	26 показателей скорости и точности выполнения 14 тестов CNB на мышление, память, УФ, психомоторные функции, социальные когниции	Корр. (–) со скоростью вербального мышления (Аналогии)
A. Córdova-Palomera и соавт., 2018 ^{b,c} [59]	4183 лиц 8–22 лет, PNC, США	Ш-ППР	IQ (WRAT)	Корр. (+) с WRAT
R. Shafee и соавт., 2018 ^{cd} [17]	180 взрослых, B-SNIP, США; 4511 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР ОБ- ППР	B-SNIP: IQ (BACS), IQ (WRAT) PNC: IQ (WRAT)	Корр. (–) с BACS; ns с WRAT
A. Alexander-Bloch и соавт., 2022 [61]	4482 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР IQ-ППР 4 ППР болезней	CNB: 14 тестов, домены и g	ns при контроле CNV и средовых факторов
R. Kjelkenes и соавт., 2023 [60]	3175 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР три ППР болезней	g из CNB и WRAT	ns
L. Hubbard и соавт., 2016 ^{a,b,c} [53]	5109–5556 детей 8 лет, ALSPAC, Британия	Ш-ППР ППР когнитивных доменов	Скорость обработки информации, рабочая и эпизодическая вербальная память, внимание, пространственные способности, IQ (WISC, TEACH, Nonword Repetition Test).	Корр. (–) с невербальным IQ
E. Krapohl и соавт., 2016 ^{b,c} [56]	3152 лица 16 лет, TEDS, Британия	Ш-ППР 12 ППР черт	Матрицы Равена, Mill Hill Словарь, g из этих тестов	ns
D.T. Liebers и соавт., 2016 ^{b,c} [63]	8616 лиц от 50 лет, HRS, США	Ш-ППР 3 ППР болезней.	g из тестов на эпизодическую вербальную память, внимание/ориентацию	Корр. (–) с g, вниманием и памятью
A.P. Miller и соавт., 2018 [48]	429 взрослых, США	Ш-ППР	Факторы УФ — общий, обновления и переключения — из 9 тестов	Корр. (–) с переключением
M.J. Engen и соавт., 2020 [19]	851 взрослых, Норвегия	Ш-ППР IQ- ППР	Тесты на скорость обработки информации, УФ, эпизодическую и рабочую вербальную память, g; NART	Корр. (–) с рабочей памятью; номинально значимые корр (–) с g и NART
T.D. Habtewold и соавт., 2020 [32]	583 взрослых, GROUP, Голландия	Ш-ППР	Тесты на внимание, скорость обработки информации, эпизодическую вербальную память, осведомленность, арифметический тест, пространственные способности, g; шестилетний лонгитюд	Номинальные корр. (–) со скоростью обработки информации, памятью и арифметическим тестом; ns с принадлежностью к группе с определенным уровнем и динамикой g
A.P. Kerpińska и соавт., 2020 [62]	6817 лиц старше 50 лет, ELSA, Британия	Ш-ППР	Эпизодическая вербальная память и вербальная беглость; 10-летний лонгитюд	Корр. (–) с вербальной памятью и беглостью, ns с их снижением у мужчин
S.J. Ritchie и соавт., 2020 [55]	1091 лиц 70 лет, LBC1936, Британия	Ш-ППР ОБ- ППР 12 ППР черт	g из 13 тестов на пространственные способности, кристаллизованный IQ, вербальную память и скорость обработки информации, 9-летний лонгитюд; в 11 лет — тест на вербальное мышление (Moray House Test No. 12)	Корр. (–) с IQ в 11 лет и с g в 70 лет; ns для изменений от 11 до 70 лет и номинально значимые для снижения после 70 лет
J. Van Os и соавт., 2020 ^b [49]	336 взрослых из GROUP; 1208 — из EU- GEI, Европа	Ш-ППР	IQ (WAIS)	Номинальные корр. (–) в EU-GEI; ns в GROUP
E. Corley и соавт., 2021 [26]	330 взрослых, Ирландия; 134 827 лиц из UK Biobank	Ш _{микрогл} -ППР, Ш _{астрогл} -ППР, Ш _{нейрон} -ППР	Ирландия: IQ (WAIS и WRAT), вербальная и пространственная рабочая и эпизодическая память; тесты UK Biobank	ns в выборке Ирландии; корр. (–) всех ППР с g, флюидным IQ и скоростью обработки информации в UK Biobank

Источник/ Author(s)	Выборка/Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/Correlations with SZ-PRS
E. Koch и соавт., 2021 [50]	1459 лиц 25–100 лет, Betula Prospective Cohort Study, Швеция	Ш-ППР IQ- ППР	g, эпизодическая память, вербальная беглость, пространственные способности	Корр. (–) с g, вербальной памятью и беглостью у мужчин; ns для 25-летней динамики
K. Ohi и соавт., 2021 [22]	146 взрослых, SNARP, Япония	(Ш-БАР)-ППР IQ _a -ППР IQ-ППР	IQ (NART), IQ (WAIS)	Корр. (–) с NART; ns с WAIS
A. Socrates и соавт., 2021 [43]	307 395 взрослых, UK Biobank, Британия	Ш-ППР	Тесты UK Biobank	Корр. (–) со скоростью обработки информации и флюидным IQ
B.L. Mitchell и соавт., 2022 [57]	2335 лиц 16 лет, BLTS, Австралия	Ш-ППР IQ-ППР ОБ-ППР 6 ППР болезней	Общий, вербальный, невербальный IQ (MAB)	Корр. (–) с невербальным IQ
J. Song и соавт., 2022 [30]	3052 мужчины, Шведский регистр	Ш-ППР IQ- ППР ОБ-ППР	IQ (тесты для призывников в 18–19 лет)	ns
M. Oraki Kohshour и соавт., 2023 [52]	466 взрослых, PsyStudy, ФРГ– Австрия	Ш-ППР из генов митохондрий	Кристаллизованный IQ (Словарь, MWT-B), УФ, вербальная рабочая память, скорость обработки информации	ns
L. Sideli и соавт., 2023 [24]	850 взрослых, EU-GEI, Европа	Ш-ППР	IQ (WAIS)	ns
J. Tiego и соавт., 2023 [51]	446 взрослых, Австралия	Ш-ППР	кристаллизованный и флюидный IQ (WASI)	Корр. (–) с обоими IQ
B. Wang и соавт., 2023 [31]	2008 взрослых, PEIC, Европа и Австралия	Ш-ППР БР- ППР 378 частных Ш/ БР-ППР	пространственное мышление и рабочая память, эпизодическая вербальная память	ns

Примечание: ^{a, b, c, d} — исследование ранее рассматривалось в обзоре Mistry и соавт. (a), Schaupp и соавт. (b), Mallet и соавт. (c), Taylor и соавт. (d).
Сокращения/Abbreviations:
БШ — больные шизофренией и шизоаффективным расстройством/schizophrenia and schizoaffective patients; БП — больные психозами, включая аффективные/patients with psychoses including affective; Ш-ППР — полигенные показатели риска шизофрении/sch-PRS; БАР-ППР — биполярного расстройства/BD-PRS; ОБ-ППР — уровень образования/level of education-PRS, Ш_{микрогл}-ППР/sch — microglia-PRS, Ш_{астрогл}-ППР/sch — astroglia-PRS, Ш_{нейрон}-ППР/sch neuron — PRS (ППР из вариантов риска шизофрении, в генах, экспрессирующихся в клетках микроглии, астроглии и в нейронах, соответственно); (Ш-БР)-ППР — Ш-ППР, из которых удалены локусы риска БР/PRS of variant of schizophrenia in genes expressed in cells of microglia, astroglia and in neurons from which risk loci of BD are deleted; УФ — управляющие (регуляторные) функции/control (regulatory) functions.
Корр./Corr. — корреляции, знак отмечен в скобках/in parentheses; ns — нет значимых связей/no significant relations; NA — неприложимо/not applicable.
Тесты/Tests: WAIS/WASI/WMS — батареи Векслера, CNB — Penn computerized neurocognitive battery; WRAT — Wide Range Achievement Test; BACS — Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; TEACH — Test of Everyday Attention for Children; NART — National Adult Reading Test; MAB-Multiple Aptitude Battery; MWT-B — Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz test.
Проекты/Projects: ASPIS — Athens First-Episode Psychosis Research Study; PNC — Philadelphia Neurodevelopmental Cohort; B-SNIP — Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes; ALSPAC — Avon Longitudinal Study of Parents and Children; TEDS — Twins Early Development Study; HRS — Health and Retirement Study; GROUP — Genetic Risk and Outcome of Psychosis; ELSA — English Longitudinal Study of Ageing; LBC1936 — Lothian Birth Cohort 1936; EU-GEI — European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions; SNARP — Schizophrenia Non-Affected Relative Project; BLTS — Brisbane Longitudinal Twin study; PEIC — Psychosis Endophenotypes International Consortium.

[55] выявили негативные корреляции Ш-ППР с интеллектом у 70-летних людей, но не нашли доказательств влияния Ш-ППР на динамику когний от 11 до 70 и от 70 до 79 лет, хотя в последнем случае наблюдалась слабая связь между повышением Ш-ППР и степенью когнитивного снижения.

Таким образом, в большинстве работ у здоровых лиц зрелого возраста выявлены отрицательные корреляции Ш-ППР с когнитивными функциями, в то время как в отношении детей и подростков данные противоречивы. Следует также отметить, хотя это не было предметом настоящего обзора, что в общей популяции, как и у больных шизофренией, с когнитивными способностями коррелировали ППР интеллекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние пять лет проведен ряд исследований с высокой мощностью и с использованием для расчета ППР данных многотысячных GWAS для шизофрении и когний. Тем не менее результаты в целом сходны с теми, что были получены на первых этапах использования Ш-ППР, и указывают, что при шизофрении корреляционная (линейная) связь Ш-ППР с текущим когнитивным дефицитом и с преморбидными когнитивными способностями практически отсутствует, в то время как у здоровых связь имеет место. Особый интерес представляет группа здоровых родственников больных шизофренией. Она характеризуется более высокими

Ш-ППР, чем лица из общей популяции [32, 49], и нередко мягкими когнитивными нарушениями, сходными с таковыми у пробандов [2, 31, 32], при этом в ней отсутствует влияние факторов, сопряженных с течением болезненного процесса. В связи с этим можно было бы ожидать, что у родственников связь Ш-ППР с когнитивными будет наиболее отчетливой, т.е. больше, чем у пробандов или в норме. Однако, хотя данные пока можно считать предварительными, такого паттерна не наблюдается, и в целом результаты для родственников более сходны с таковыми для здорового контроля, чем для пациентов.

Фенотипические корреляции Ш-ППР с когнитивными функциями у здоровых являются ожидаемыми ввиду наличия генетических корреляций (rg) между риском шизофрении и когнитивными способностями: rg составляют около 0,2; в основном включают варианты, которые связаны с риском шизофрении и когнитивными способностями в противоположном направлении (т.е. аллели, увеличивающие риск шизофрении, связаны со снижением когнитивных способностей) и, по-видимому, преимущественно затрагивают гены, вовлеченные в раннее нейроразвитие [13, 14, 64, 65].

Различия в данных для шизофрении и общей популяции важно учитывать при интерпретации положительных результатов для выборок, объединяющих больных и здоровых [25, 66–68], так как связь может отражать закономерности только для непораженных индивидов. Следует с осторожностью относиться к данным выборок, в которых объединены больные с расстройствами шизофренического и аффективного спектра [69], поскольку в нескольких работах показано, что корреляции Ш-ППР в общей психотической группе и в подгруппе больных шизофренией различаются [19, 25–26].

Интерес представляют положительные, т.е. указывающие на роль Ш-ППР в вариативности когнитивного дефицита, данные исследований, в которых использовали категориальный подход. Они позволяют предположить, что Ш-ППР все же вносят некоторый вклад в формирование когнитивных нарушений, наряду с другими генетическими факторами. К последним, в частности, могут быть отнесены разные генетические предпосылки когнитивных способностей, возможно, обеспечивающие устойчивость организма к действию патогенетических механизмов шизофрении, а также генетические варианты, нарушающие нейроразвитие. Однако соответствующих данных о группах больных с разной генетической природой когнитивного дефицита пока недостаточно, и выявленные закономерности могут быть опровергнуты в дальнейших исследованиях. В этой связи следует упомянуть недавнюю публикацию L. Ferraro и соавт. [70]. В работе участвовали 802 пациента с первым эпизодом из многоцентрового европейского проекта EU-GEI. Для кластеризации пациентов, помимо текущего интеллекта, были использованы данные о школьной успеваемости (преморбидном академическом функционировании)

и преморбидной социальной адаптации. Полученные четыре кластера напоминали когнитивно сохраненных пациентов, стабильно низких (две группы — с существенными и чуть менее выраженными нарушениями когний) и пациентов со снижением после начала заболевания, выявленных D. Dickinson и соавт. [36]. Однако эти кластеры значимо не различались между собой ни по Ш-ППР, ни по IQ-ППР, хотя относительно нормы все они показали более высокие Ш-ППР, а стабильно низкие пациенты с выраженным дефицитом еще и снижение IQ-ППР.

В целом полученные к настоящему времени данные позволяют предположить, что высокая генетическая отягощенность по шизофрении, видимо, вносит вклад в формирование когнитивного дефицита у больных, однако он значительно меньше вклада других факторов. Так, уровень когнитивного функционирования после начала болезни продолжает зависеть от генетических предпосылок общих когнитивных способностей. Среди других факторов, определяющих наличие когнитивного дефицита при шизофрении, необходимо отметить влияние на когниции больных редких/ультраредких мутаций и CNV, особенно тех, которые связаны с риском заболевания [23, 71–73]. Известно, что ультраредкие мутации играют важную роль в наличии у больных шизофренией коморбидной интеллектуальной недостаточности, но могут вносить некоторый вклад и в умеренно выраженный когнитивный дефицит [71]. Однако H.D.J. Creeth и соавт. [23] показали, что при совместном анализе все генетические факторы, включая Ш-ППР и IQ-ППР, ультраредкие мутации и CNV, объясняют около 10% вариативности показателя преморбидного интеллекта больных и около 2% текущего когнитивного дефицита при учете преморбидного IQ (6% — без учета). При этом наибольший вклад наблюдается со стороны IQ-ППР (преморбидный интеллект — 9%, текущий интеллект — 1%), для остальных генетических факторов он составляет менее 1%, причем вклад Ш-ППР не является статистически значимым. Таким образом, основная часть дисперсии когнитивного дефицита при шизофрении, за исключением группы с интеллектуальной недостаточностью, по-видимому, связана с негенетическими причинами. Хотя имеются данные и гипотезы о вкладе преморбидных средовых вредностей в когнитивные нарушения пациентов [1], можно предположить, что наиболее важную роль играют факторы болезненного процесса. Связаны они непосредственно с патофизиологией заболевания или с влиянием сопутствующих воздействий — лечения, госпитализации, незанятости на конкурентном рынке труда и др., — или выступают в виде когнитивных резервов еще предстоит установить. Такой анализ будет иметь важнейшее значение для перехода к научно-информированному поиску и созданию средств коррекции когнитивных нарушений при шизофрении, установлению баланса между медикаментозными и психокоррекционными методами воздействия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023;28(5):1902–1918. doi: 10.1038/s41380-023-01949-9
2. Blokland GAM, Meshulam-Gately RI, Touloupoulou T, Del Re EC, Lam M, DeLisi LE, Donohoe G, Walters JTR; GENUS Consortium; Seidman LJ, Petryshen TL. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2017;43(4):788–800. doi: 10.1093/schbul/sbw146
3. International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748–752. doi: 10.1038/nature08185
4. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res*. 2018;197:2–8. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.037
5. Schaupp SK, Schulze TG, Budde M. Let's Talk about the Association between Schizophrenia Polygenic Risk Scores and Cognition in Patients and the General Population: A Review. *J Psychiatry Brain Sci*. 2018;3(6):12. doi: 10.20900/jpbs.20180012
6. Mallet J, Le Strat Y, Dubertret C, Gorwood P. Polygenic Risk Scores Shed Light on the Relationship between Schizophrenia and Cognitive Functioning: Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2):341. doi: 10.3390/jcm9020341
7. Taylor J, de Vries YA, van Loo HM, Kendler KS. Clinical characteristics indexing genetic differences in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2023;28(2):883–890. doi: 10.1038/s41380-022-01850-x
8. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427. doi: 10.1038/nature13595
9. Benyamin B, Pourcain B, Davis OS, Davies G, Hansell NK, Brion MJ, Kirkpatrick RM, Cents RA, Franić S, Miller MB, Haworth CM, Meaburn E, Price TS, Evans DM, Timpson N, Kemp J, Ring S, McArdle W, Medland SE, Yang J, Harris SE, Liewald DC, Scheet P, Xiao X, Hudziak JJ, de Geus EJ; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Jaddoe VW, Starr JM, Verhulst FC, Pennell C, Tiemeier H, Iacono WG, Palmer LJ, Montgomery GW, Martin NG, Boomsma DI, Posthuma D, McGue M, Wright MJ, Davey Smith G, Deary IJ, Plomin R, Visscher PM. Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L. *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):253–258. doi: 10.1038/mp.2012.184
10. Trampush JW, Yang ML, Yu J, Knowles E, Davies G, Liewald DC, Starr JM, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, DeRosse P, Lundervold AJ, Steen VM, Espeseth T, Rääkkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Horan M, Chiba-Falek O, Attix DK, Need AC, Cirulli ET, Voineskos AN, Stefanis NC, Avramopoulos D, Hatzimanolis A, Arking DE, Smyrnis N, Bilder RM, Freimer NA, Cannon TD, London E, Poldrack RA, Sabb FW, Congdon E, Conley ED, Scult MA, Dickinson D, Straub RE, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Hariri AR, Weinberger DR, Pendleton N, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Le Hellard S, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK, Lencz T. GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry*. 2017;22(3):336–345. doi: 10.1038/mp.2016.244
11. Sniekers S, Stringer S, Watanabe K, Jansen PR, Coleman JRI, Krapohl E, Taskesen E, Hammerschlag AR, Okbay A, Zabaneh D, Amin N, Breen G, Cesarini D, Chabris CF, Iacono WG, Ikram MA, Johannesson M, Koellinger P, Lee JJ, Magnusson PKE, McGue M, Miller MB, Ollier WER, Payton A, Pendleton N, Plomin R, Rietveld CA, Tiemeier H, van Duijn CM, Posthuma D. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet*. 2017;49(7):1107–1112. doi: 10.1038/ng.3869
12. Lee JJ, Wedow R, Okbay A, Kong E, Maghziyan O, Zacher M, Nguyen-Viet TA, Bowers P, Sidorenko J, Karlsson Linnér R, Fontana MA, Kundu T, Lee C, Li H, Li R, Royer R, Timshel PN, Walters RK, Willoughby EA, Yengo L; 23andMe Research Team; COGENT (Cognitive Genomics Consortium); Social Science Genetic Association Consortium; Alver M, Bao Y, Clark DW, Day FR, Furlotte NA, Joshi PK, Kemper KE, Kleinman A, Langenberg C, Mägi R, Trampush JW, Verma SS, Wu Y, Lam M, Zhao JH, Zheng Z, Boardman JD, Campbell H, Freese J, Harris KM, Hayward C, Herd P, Kumari M, Lencz T, Luan J, Malhotra AK, Metspalu A, Milani L, Ong KK, Perry JRB, Porteous DJ, Ritchie MD, Smart MC, Smith BH, Tung JY, Wareham NJ, Wilson JF, Beauchamp JP, Conley DC, Esko T, Lehrer SF, Magnusson PKE, Oskarsson S, Pers TH, Robinson MR, Thom K, Watson C, Chabris CF, Meyer MN, Laibson DI, Yang J, Johannesson M, Koellinger PD, Turley P, Visscher PM, Benjamin DJ, Cesarini D. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet*. 2018;50(8):1112–1121. doi: 10.1038/s41588-018-0147-3
13. Davies G, Lam M, Harris SE, Trampush JW, Luciano M, Hill WD, Hagenaars SP, Ritchie SJ, Marioni RE, Fawns-Ritchie C, Liewald DCM, Okely JA, Ahola-Olli AV, Barnes CLK, Bertram L, Bis JC, Burdick KE, Christoforou A, DeRosse P, Djurovic S, Espeseth T,

- Giakoumaki S, Giddaluru S, Gustavson DE, Hayward C, Hofer E, Ikram MA, Karlsson R, Knowles E, Lahti J, Leber M, Li S, Mather KA, Melle I, Morris D, Oldmeadow C, Palviainen T, Payton A, Pazoki R, Petrovic K, Reynolds CA, Sargurupremraj M, Scholz M, Smith JA, Smith AV, Terzikhan N, Thalamuthu A, Trompet S, van der Lee SJ, Ware EB, Windham BG, Wright MJ, Yang J, Yu J, Ames D, Amin N, Amouyel P, Andreassen OA, Armstrong NJ, Assareh AA, Attia JR, Attix D, Avramopoulos D, Bennett DA, Böhmer AC, Boyle PA, Brodaty H, Campbell H, Cannon TD, Cirulli ET, Congdon E, Conley ED, Corley J, Cox SR, Dale AM, Dehghan A, Dick D, Dickinson D, Eriksson JG, Evangelou E, Faul JD, Ford I, Freimer NA, Gao H, Giegling I, Gillespie NA, Gordon SD, Gottesman RF, Griswold ME, Gudnason V, Harris TB, Hartmann AM, Hatzimanolis A, Heiss G, Holliday EG, Joshi PK, Kähönen M, Kardina SLR, Karlsson I, Kleindam L, Knopman DS, Kochan NA, Konte B, Kwok JB, Le Hellard S, Lee T, Lehtimäki T, Li SC, Lill CM, Liu T, Koini M, London E, Longstreth WT Jr, Lopez OL, Loukola A, Luck T, Lundervold AJ, Lundquist A, Lyytikäinen LP, Martin NG, Montgomery GW, Murray AD, Need AC, Noordam R, Nyberg L, Ollier W, Papenberg G, Pattie A, Polasek O, Poldrack RA, Psaty BM, Reppermund S, Riedel-Heller SG, Rose RJ, Rotter JJ, Roussos P, Rovio SP, Saba Y, Sabb FW, Sachdev PS, Satizabal CL, Schmid M, Scott RJ, Scult MA, Simino J, Slagboom PE, Smyrnis N, Soumaré A, Stefanis NC, Stott DJ, Straub RE, Sundet K, Taylor AM, Taylor KD, Tzoulaki I, Tzourio C, Uitterlinden A, Vitar V, Voineskos AN, Kaprio J, Wagner M, Wagner H, Weinhold L, Wen KH, Widen E, Yang Q, Zhao W, Adams HHH, Arking DE, Bilder RM, Bitsios P, Boerwinkle E, Chiba-Falek O, Corvin A, De Jager PL, Dobbie S, Donohoe G, Elliott P, Fitzpatrick AL, Gill M, Glahn DC, Hägg S, Hansell NK, Hariri AR, Ikram MK, Jukema JW, Vuoksima E, Keller MC, Kremen WS, Launer L, Lindenberg U, Palotie A, Pedersen NL, Pendleton N, Porteous DJ, Räikkönen K, Raitakari OT, Ramirez A, Reinvang I, Rudan I, Dan Rujescu, Schmidt R, Schmidt H, Schofield PW, Schofield PR, Starr JM, Steen VM, Trollor JN, Turner ST, Van Duijn CM, Villringer A, Weinberger DR, Weir DR, Wilson JF, Malhotra A, McIntosh AM, Gale CR, Seshadri S, Mosley TH Jr, Bressler J, Lencz T, Deary IJ. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun*. 2018;9(1):2098. doi: 10.1038/s41467-018-04362-x
14. Savage JE, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, Bryois J, de Leeuw CA, Nagel M, Awasthi S, Barr PB, Coleman JRI, Grasby KL, Hammerschlag AR, Kaminski JA, Karlsson R, Krapohl E, Lam M, Nygaard M, Reynolds CA, Trampush JW, Young H, Zabaneh D, Hägg S, Hansell NK, Karlsson IK, Linnarsson S, Montgomery GW, Muñoz-Manchado AB, Quinlan EB, Schumann G, Skene NG, Webb BT, White T, Arking DE, Avramopoulos D, Bilder RM, Bitsios P, Burdick KE, Cannon TD, Chiba-Falek O, Christoforou A, Cirulli ET, Congdon E, Corvin A, Davies G, Deary IJ, DeRosse P, Dickinson D, Djurovic S, Donohoe G, Conley ED, Eriksson JG, Espeseth T, Freimer NA, Giakoumaki S, Giegling I, Gill M, Glahn DC, Hariri AR, Hatzimanolis A, Keller MC, Knowles E, Koltai D, Konte B, Lahti J, Le Hellard S, Lencz T, Liewald DC, London E, Lundervold AJ, Malhotra AK, Melle I, Morris D, Need AC, Ollier W, Palotie A, Payton A, Pendleton N, Poldrack RA, Räikkönen K, Reinvang I, Roussos P, Rujescu D, Sabb FW, Scult MA, Smeland OB, Smyrnis N, Starr JM, Steen VM, Stefanis NC, Straub RE, Sundet K, Tiemeier H, Voineskos AN, Weinberger DR, Widen E, Yu J, Abecasis G, Andreassen OA, Breen G, Christiansen L, Debrabant B, Dick DM, Heinz A, Hjerling-Leffler J, Ikram MA, Kendler KS, Martin NG, Medland SE, Pedersen NL, Plomin R, Polderman TJC, Ripke S, van der Sluis S, Sullivan PF, Vrieze SI, Wright MJ, Posthuma D. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat Genet*. 2018;50(7):912–919. doi: 10.1038/s41588-018-0152-6
 15. Okbay A, Beauchamp JP, Fontana MA, Lee JJ, Pers TH, Rietveld CA, Turley P, Chen GB, Emilsson V, Meddens SF, Oskarsson S, Pickrell JK, Thom K, Timshel P, de Vlaming R, Abdellaoui A, Ahluwalia TS, Bacelis J, Baumbach C, Björnsdóttir G, Brandsma JH, Pina Concas M, Derringer J, Furlotte NA, Galesloot TE, Girotto G, Gupta R, Hall LM, Harris SE, Hofer E, Horikoshi M, Huffman JE, Kaasik K, Kalafati IP, Karlsson R, Kong A, Lahti J, van der Lee SJ, deLeeuw C, Lind PA, Lindgren KO, Liu T, Mangino M, Marten J, Mihailov E, Miller MB, van der Most PJ, Oldmeadow C, Payton A, Pervjakova N, Peyrot WJ, Qian Y, Raitakari O, Rueedi R, Salvi E, Schmidt B, Schraut KE, Shi J, Smith AV, Poot RA, St Pourcain B, Teumer A, Thorleifsson G, Verweij N, Vuckovic D, Wellmann J, Westra HJ, Yang J, Zhao W, Zhu Z, Alizadeh BZ, Amin N, Bakshi A, Baummeister SE, Biino G, Bønnelykke K, Boyle PA, Campbell H, Cappuccio FP, Davies G, De Neve JE, Deloukas P, Demuth I, Ding J, Eibich P, Eisele L, Eklund N, Evans DM, Faul JD, Feitosa MF, Forstner AJ, Gandin I, Gunnarsson B, Halldórsson BV, Harris TB, Heath AC, Hocking LJ, Holliday EG, Homuth G, Horan MA, Hottinga JJ, de Jager PL, Joshi PK, Jugessur A, Kaakinen MA, Kähönen M, Kanoni S, Keltigangas-Järvinen L, Kiemeny LA, Kolcic I, Koskinen S, Kraja AT, Kroh M, Kutalik Z, Latvala A, Launer LJ, Lebreton MP, Levinson DF, Lichtenstein P, Lichtner P, Liewald DC; LifeLines Cohort Study; Loukola A, Madden PA, Mägi R, Mäki-Opas T, Marioni RE, Marques-Vidal P, Meddens GA, McMahon G, Meisinger C, Meitinger T, Milaneschi Y, Milani L, Montgomery GW, Myhre R, Nelson CP, Nyholt DR, Ollier WE, Palotie A, Paternoster L, Pedersen NL, Petrovic KE, Porteous DJ, Räikkönen K, Ring SM, Robino A, Rostapshova O, Rudan I, Rustichini A, Salomaa V, Sanders AR, Sarin AP, Schmidt H, Scott RJ, Smith BH, Smith JA, Staessen JA, Steinhaugen-Thiessen E, Strauch K, Terracciano A, Tobin MD,

- Uliivi S, Vaccargiu S, Quaye L, van Rooij FJ, Venturini C, Vinkhuyzen AA, Völker U, Völzke H, Vonk JM, Vozzi D, Waage J, Ware EB, Willemsen G, Attia JR, Bennett DA, Berger K, Bertram L, Bisgaard H, Boomsma DI, Borecki IB, Bültmann U, Chabris CF, Cucca F, Cusi D, Deary IJ, Dedoussis GV, van Duijn CM, Eriksson JG, Franke B, Franke L, Gasparini P, Gejman PV, Gieger C, Grabe HJ, Gratten J, Groenen PJ, Gudnason V, van der Harst P, Hayward C, Hinds DA, Hoffmann W, Hyppönen E, Iacono WG, Jacobsson B, Järvelin MR, Jöckel KH, Kaprio J, Kardia SL, Lehtimäki T, Lehrer SF, Magnusson PK, Martin NG, McGue M, Metspalu A, Pendleton N, Penninx BW, Perola M, Pirastu N, Pirastu M, Polasek O, Posthuma D, Power C, Province MA, Samani NJ, Schlessinger D, Schmidt R, Sørensen TI, Spector TD, Stefansson K, Thorsteinsdottir U, Thurik AR, Timpson NJ, Tiemeier H, Tung JY, Uitterlinden AG, Vitart V, Vollenweider P, Weir DR, Wilson JF, Wright AF, Conley DC, Krueger RF, Davey Smith G, Hofman A, Laibson DI, Medland SE, Meyer MN, Yang J, Johannesson M, Visscher PM, Esko T, Koellinger PD, Cesarini D, Benjamin DJ. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature*. 2016;533(7604):539–542. doi: 10.1038/nature17671
16. Stepniak B, Papiol S, Hammer C, Ramin A, Everts S, Hennig L, Begemann M, Ehrenreich H. Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(6):444–453. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70379-7
 17. Shafee R, Nanda P, Padmanabhan JL, Tandon N, Alliey-Rodriguez N, Kalapurakel S, Weiner DJ, Gur RE, Keefe RSE, Hill SK, Bishop JR, Clementz BA, Tamminga CA, Gershon ES, Pearlson GD, Keshavan MS, Sweeney JA, McCarroll SA, Robinson EB. Polygenic risk for schizophrenia and measured domains of cognition in individuals with psychosis and controls. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):78. doi: 10.1038/s41398-018-0124-8
 18. Xavier RM, Dungan JR, Keefe RSE, Vorderstrasse A. Polygenic signal for symptom dimensions and cognitive performance in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2018;12:11–19. doi: 10.1016/j.scog.2018.01.001
 19. Engen MJ, Lyngstad SH, Ueland T, Simonsen CE, Vaskinn A, Smeland O, Bettella F, Lagerberg TV, Djurovic S, Andreassen OA, Melle I. Polygenic scores for schizophrenia and general cognitive ability: associations with six cognitive domains, premorbid intelligence, and cognitive composite score in individuals with a psychotic disorder and in healthy controls. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):416. doi: 10.1038/s41398-020-01094-9
 20. Kirchner SK, Ozkan S, Musil R, Spellmann I, Kannayian N, Falkai P, Rossner M, Papiol S. Polygenic analysis suggests the involvement of calcium signaling in executive function in schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(4):425–431. doi: 10.1007/s00406-018-0961-8
 21. Richards AL, Pardiñas AF, Frizzati A, Tansey KE, Lynham AJ, Holmans P, Legge SE, Savage JE, Agartz I, Andreassen OA, Blokland GAM, Corvin A, Cosgrove D, Degenhardt F, Djurovic S, Espeseth T, Ferraro L, Gayer-Anderson C, Giegling I, van Haren NE, Hartmann AM, Hubert JJ, Jönsson EG, Konte B, Lennertz L, Olde Loohuis LM, Melle I, Morgan C, Morris DW, Murray RM, Nyman H, Ophoff RA; GROUP Investigators; van Os J; EUGEI WP2 Group; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Petryshen TL, Quattrone D, Rietschel M, Rujescu D, Rutten BPF, Streit F, Strohmaier J, Sullivan PF, Sundet K, Wagner M, Escott-Price V, Owen MJ, Donohoe G, O'Donovan MC, Walters JTR. The Relationship Between Polygenic Risk Scores and Cognition in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):336–344. doi: 10.1093/schbul/sbz061
 22. Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri T. Polygenic Risk Scores Differentiating Schizophrenia from Bipolar Disorder are Associated with Premorbid Intelligence in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(7):562–569. doi: 10.1093/ijnp/pyab014
 23. Creeth HDJ, Rees E, Legge SE, Dennison CA, Holmans P, Walters JTR, O'Donovan MC, Owen MJ. Ultra-rare Coding Variants and Cognitive Function in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(10):963–970. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2289
 24. Sideli L, Aas M, Quattrone D, La Barbera D, La Cascia C, Ferraro L, Alameda L, Velthorst E, Trotta G, Tripoli G, Schimmenti A, Fontana A, Gayer-Anderson C, Stilo S, Seminerio F, Sartorio C, Marrazzo G, Lasalvia A, Tosato S, Tarricone I, Berardi D, D'Andrea G; EU-GEI WP2 Group; Arango C, Arrojo M, Bernardo M, Bobes J, Sanjuán J, Santos JL, Menezes PR, Del-Ben CM, Jongasma HE, Jones PB, Kirkbride JB, Llorca PM, Tortelli A, Pignon B, de Haan L, Selten JP, Van Os J, Rutten BP, Bentall R, Di Forti M, Murray RM, Morgan C, Fisher HL. The relationship between genetic liability, childhood maltreatment, and IQ: findings from the EU-GEI multicentric case-control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(10):1573–1580. doi: 10.1007/s00127-023-02513-0
 25. Cosgrove D, Harold D, Mothersill O, Anney R, Hill MJ, Bray NJ, Blokland G, Petryshen T; Wellcome Trust Case Control Consortium; Richards A, Mantripragada K, Owen M, O'Donovan MC, Gill M, Corvin A, Morris DW, Donohoe G. MiR-137-derived polygenic risk: effects on cognitive performance in patients with schizophrenia and controls. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1012. doi: 10.1038/tp.2016.286
 26. Corley E, Holleran L, Fahey L, Corvin A, Morris DW, Donohoe G. Microglial-expressed genetic risk variants, cognitive function and brain volume in patients

- with schizophrenia and healthy controls. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):490. doi: 10.1038/s41398-021-01616-z
27. Bansal V, Mitjans M, Burik CAP, Linnér RK, Okbay A, Rietveld CA, Begemann M, Bonn S, Ripke S, de Vlamming R, Nivard MG, Ehrenreich H, Koellinger PD. Genome-wide association study results for educational attainment aid in identifying genetic heterogeneity of schizophrenia. *Nat Commun*. 2018;9(1):3078. doi: 10.1038/s41467-018-05510-z
 28. Comes AL, Senner F, Budde M, Adorjan K, Anderson-Schmidt H, Andlauer TFM, Gade K, Hake M, Heilbronner U, Kalman JL, Reich-Erkelenz D, Klöhn-Saghatolislam F, Schaupp SK, Schulte EC, Juckel G, Dannowski U, Schmauß M, Zimmermann J, Reimer J, Reininghaus E, Anghelescu IG, Arolt V, Baune BT, Konrad C, Thiel A, Fallgatter AJ, Nieratschker V, Figge C, von Hagen M, Koller M, Becker T, Wigand ME, Jäger M, Dietrich DE, Stierl S, Scherk H, Spitzer C, Folkerts H, Witt SH, Degenhardt F, Forstner AJ, Rietschel M, Nöthen MM, Wiltfang J, Falkai P, Schulze TG, Papirol S. The genetic relationship between educational attainment and cognitive performance in major psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):210. doi: 10.1038/s41398-019-0547-x
 29. Legge SE, Cardno AG, Allardyce J, Dennison C, Hubbard L, Pardiñas AF, Richards A, Rees E, Di Florio A, Escott-Price V, Zammit S, Holmans P, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters JTR. Associations Between Schizophrenia Polygenic Liability, Symptom Dimensions, and Cognitive Ability in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(10):1143–1151. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1961
 30. Song J, Yao S, Kowalec K, Lu Y, Sariaslan A, Szatkiewicz JP, Larsson H, Lichtenstein P, Hultman CM, Sullivan PF. The impact of educational attainment, intelligence and intellectual disability on schizophrenia: a Swedish population-based register and genetic study. *Mol Psychiatry*. 2022;27(5):2439–2447. doi: 10.1038/s41380-022-01500-2
 31. Wang B, Irizar H, Thygesen JH, Zartaloudi E, Austin-Zimmerman I, Bhat A, Harju-Seppänen J, Pain O, Bass N, Gkofa V, Alizadeh BZ, van Amelsvoort T, Aranz MJ, Bender S, Cahn W, Stella Calafato M, Crespo-Facorro B, Di Forti M; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Study; Giegling I, de Haan L, Hall J, Hall MH, van Haren N, Iyegbe C, Kahn RS, Kravariti E, Lawrie SM, Lin K, Luykx JJ, Mata I, McDonald C, McIntosh AM, Murray RM; Psychosis Endophenotypes International Consortium (PEIC); Picchioni M, Powell J, Prata DP, Rujescu D, Rutten BPF, Shaikh M, Simons CJP, Touloupoulou T, Weisbrod M, van Winkel R, Kuchenbaecker K, McQuillin A, Bramon E. Psychosis Endophenotypes: A Gene-Set-Specific Polygenic Risk Score Analysis. *Schizophr Bull*. 2023;49(6):1625–1636. doi: 10.1093/schbul/sbad088
 32. Habtewold TD, Liemburg EJ, Islam MA, de Zwarte SMC, Boezen HM; GROUP Investigators; Bruggeman R, Alizadeh BZ. Association of schizophrenia polygenic risk score with data-driven cognitive subtypes: A six-year longitudinal study in patients, siblings and controls. *Schizophr Res*. 2020;223:135–147. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.020
 33. Jonas KG, Lencz T, Li K, Malhotra AK, Perlman G, Fochtmann LJ, Bromet EJ, Kotov R. Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):300. doi: 10.1038/s41398-019-0612-5
 34. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Vouloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, Delisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, González Peñas J, González-Pinto A, Gopal S, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, Gutiérrez B, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, Khrunin A, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskis V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE, Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D, Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Meshulam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeyns I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegriano R,

- Periyasamy S, Perkins DO, Pfuhlmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quested D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ, Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, Sim K, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmänn E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T, van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, Xu Z, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR, Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, Hougaard DM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG, Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S; Indonesia Schizophrenia Consortium; PsychENCODE; Psychosis Endophenotypes International Consortium; SynGO Consortium; Adolfsson R, Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH, Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A, Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, Mowry BJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5
35. Reay WR, Atkins JR, Quidé Y, Carr VJ, Green MJ, Cairns MJ. Polygenic disruption of retinoid signalling in schizophrenia and a severe cognitive deficit subtype. *Mol Psychiatry*. 2020;25(4):719–731. doi: 10.1038/s41380-018-0305-0
36. Dickinson D, Zaidman SR, Giangrande EJ, Eisenberg DP, Gregory MD, Berman KF. Distinct Polygenic Score Profiles in Schizophrenia Subgroups with Different Trajectories of Cognitive Development. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):298–307. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19050527
37. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):907–913. doi: 10.1001/archpsyc.57.9.907
38. Segura AG, Mezquida G, Martínez-Pinteño A, Gassó P, Rodríguez N, Moreno-Izco L, Amoretti S, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, García-Alcon A, Roldán-Bejarano A, Vieta E, de la Serna E, Toll A, Cuesta MJ, Mas S, Bernardo M; PEPs Group. Link between cognitive polygenic risk scores and clinical progression after a first-psychotic episode. *Psychol Med*. 2023;53(10):4634–4647. doi: 10.1017/S0033291722001544
39. Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Fujikane D, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri T. Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks: a combined polygenic risk score approach. *Psychol Med*. 2023;53(10):4454–4463. doi: 10.1017/S0033291722001271
40. Hagenaars SP, Harris SE, Davies G, Hill WD, Liewald DC, Ritchie SJ, Marioni RE, Fawns-Ritchie C, Cullen B, Malik R; METASTROKE Consortium, International Consortium for Blood Pressure GWAS; SpiroMeta Consortium; CHARGE Consortium Pulmonary Group, CHARGE Consortium Aging and Longevity Group; Worrall BB, Sudlow CL, Wardlaw JM, Gallacher J, Pell J, McIntosh AM, Smith DJ, Gale CR, Deary IJ. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N = 112 151) and 24 GWAS consortia. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1624–1632. doi: 10.1038/mp.2015.225
41. Richardson TG, Harrison S, Hemani G, Davey Smith G. An atlas of polygenic risk score associations to highlight putative causal relationships across the human phenotype. *Elife*. 2019;8:e43657. doi: 10.7554/eLife.43657
42. Leppert B, Millard LAC, Riglin L, Davey Smith G, Thapar A, Tilling K, Walton E, Stergiakouli E. A cross-disorder PRS-pheWAS of 5 major psychiatric disorders in UK Biobank. *PLoS Genet*. 2020;16(5):e1008185. doi: 10.1371/journal.pgen.1008185
43. Socrates A, Maxwell J, Glanville KP, Di Forti M, Murray RM, Vassos E, O'Reilly PF. Investigating the effects of genetic risk of schizophrenia on behavioural traits. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):2. doi: 10.1038/s41537-020-00131-2

44. Kochunov P, Ma Y, Hatch KS, Gao S, Jahanshad N, Thompson PM, Adhikari BM, Bruce H, Van der Vaart A, Goldwaser EL, Sotiras A, Kvarta MD, Ma T, Chen S, Nichols TE, Hong LE. Brain-wide versus genome-wide vulnerability biomarkers for severe mental illnesses. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(16):4970–4983. doi: 10.1002/hbm.26056
45. Rodrigue AL, Mathias SR, Knowles EEM, Mollon J, Almasy L, Schultz L, Turner J, Calhoun V, Glahn DC. Specificity of Psychiatric Polygenic Risk Scores and Their Effects on Associated Risk Phenotypes. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2022;3(3):519–529. doi: 10.1016/j.bpsgos.2022.05.008
46. Hatzimanolis A, Bhatnagar P, Moes A, Wang R, Roussos P, Bitsios P, Stefanis CN, Pulver AE, Arking DE, Smyrnis N, Stefanis NC, Avramopoulos D. Common genetic variation and schizophrenia polygenic risk influence neurocognitive performance in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168B(5):392–401. doi: 10.1002/ajmg.b.32323
47. Benca CE, Derringer JL, Corley RP, Young SE, Keller MC, Hewitt JK, Friedman NP. Predicting Cognitive Executive Functioning with Polygenic Risk Scores for Psychiatric Disorders. *Behav Genet.* 2017;47(1):11–24. doi: 10.1007/s10519-016-9814-2
48. Miller AP, Gizer IR, Fleming Iii WA, Otto JM, Deak JD, Martins JS, Bartholow BD. Polygenic liability for schizophrenia predicts shifting-specific executive function deficits and tobacco use in a moderate drinking community sample. *Psychiatry Res.* 2019;279:47–54. doi: 10.1016/j.psychres.2019.06.025
49. van Os J, Pries LK, Delespaul P, Kenis G, Luykx JJ, Lin BD, Richards AL, Akdede B, Binbay T, Altınayaz V, Yalınçetin B, Gümüş-Akay G, Cihan B, Soygür H, Ulaş H, Cankurtaran EŞ, Kaymak SU, Mihaljevic MM, Petrovic SA, Mirjanic T, Bernardo M, Cabrera B, Bobes J, Saiz PA, García-Portilla MP, Sanjuan J, Aguilar EJ, Santos JL, Jiménez-López E, Arrojo M, Caracado A, López G, González-Peñas J, Parellada M, Maric NP, Atbaşoğlu C, Uçok A, Alptekin K, Saka MC; Genetic Risk and Outcome Investigators (GROUP); Arango C, O'Donovan M, Rutten BPF, Guloksuz S. Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. The EUGEI study. *Psychol Med.* 2020;50(11):1884–1897. doi: 10.1017/S003329171900196X
50. Koch E, Nyberg L, Lundquist A, Pudas S, Adolfsson R, Kauppi K. Sex-specific effects of polygenic risk for schizophrenia on lifespan cognitive functioning in healthy individuals. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):520. doi: 10.1038/s41398-021-01649-4
51. Tiego J, Thompson K, Arnatkeviciute A, Hawi Z, Finlay A, Sabarodin K, Johnson B, Bellgrove MA, Fornito A. Dissecting Schizotypy and Its Association with Cognition and Polygenic Risk for Schizophrenia in a Nonclinical Sample. *Schizophr Bull.* 2023;49(5):1217–1228. doi: 10.1093/schbul/sbac016
52. Oraki Kohshour M, Schulte EC, Heilbronner U, Budde M, Kalman JL, Senner F, Heilbronner M, Reich-Erkelenz D, Schaupp SK, Vogl T, Adorjan K, Anghelescu IG, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U, Dietrich D, Fallgatter A, Fige C, Jäger M, Lang FU, Juckel G, Konrad C, Reimer J, Reininghaus EZ, Schmauß M, Spitzer C, von Hagen M, Wiltfang J, Zimmermann J, Andlauer TFM, Nöthen MM, Degenhardt F, Forstner AJ, Rietschel M, Witt SH, Fischer A, Falkai P, Papiol S, Schulze TG. Association between mitochondria-related genes and cognitive performance in the PsyCourse Study. *J Affect Disord.* 2023;325:1–6. doi: 10.1016/j.jad.2023.01.013
53. Hubbard L, Tansey KE, Rai D, Jones P, Ripke S, Chamberlain KD, Moran JL, McCarroll SA, Linden DE, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters JT, Zammit S. Evidence of Common Genetic Overlap Between Schizophrenia and Cognition. *Schizophr Bull.* 2016;42(3):832–842. doi: 10.1093/schbul/sbv168
54. Riglin L, Collishaw S, Richards A, Thapar AK, Maughan B, O'Donovan MC, Thapar A. Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):57–62. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30406-0
55. Ritchie SJ, Hill WD, Marioni RE, Davies G, Hagenaars SP, Harris SE, Cox SR, Taylor AM, Corley J, Pattie A, Redmond P, Starr JM, Deary IJ. Polygenic predictors of age-related decline in cognitive ability. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2584–2598. doi: 10.1038/s41380-019-0372-x
56. Krapohl E, Euesden J, Zabaneh D, Pingault JB, Rimfeld K, von Stumm S, Dale PS, Breen G, O'Reilly PF, Plomin R. Phenome-wide analysis of genome-wide polygenic scores. *Mol Psychiatry.* 2016;21(9):1188–1193. doi: 10.1038/mp.2015.126
57. Mitchell BL, Hansell NK, McAloney K, Martin NG, Wright MJ, Renteria ME, Grasby KL. Polygenic influences associated with adolescent cognitive skills. *Intelligence.* 2022;94:101680. doi: 10.1016/j.intell.2022.101680
58. Germine L, Robinson EB, Smoller JW, Calkins ME, Moore TM, Hakonarson H, Daly MJ, Lee PH, Holmes AJ, Buckner RL, Gur RC, Gur RE. Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development. *Transl Psychiatry.* 2016;6(10):e924. doi: 10.1038/tp.2016.147
59. Córdova-Palomera A, Kaufmann T, Bettella F, Wang Y, Doan NT, van der Meer D, Alnæs D, Rokicki J, Moberget T, Sørnderby IE, Andreassen OA, Westlye LT. Effects of autozygosity and schizophrenia polygenic risk on cognitive and brain developmental trajectories. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(7):1049–1059. doi: 10.1038/s41431-018-0134-2
60. Kjelkenes R, Wolfers T, Alnæs D, van der Meer D, Pedersen ML, Dahl A, Voldsbekk I, Moberget T, Tamnes CK, Andreassen OA, Marquand AF, Westlye LT.

- Mapping Normative Trajectories of Cognitive Function and Its Relation to Psychopathology Symptoms and Genetic Risk in Youth. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2022;3(2):255–263. doi: 10.1016/j.bpsgos.2022.01.007
61. Alexander-Bloch A, Huguet G, Schultz LM, Huffnagle N, Jacquemont S, Seidlitz J, Saci Z, Moore TM, Bethlehem RAI, Mollon J, Knowles EK, Raznahan A, Merikangas A, Chaiyachati BH, Raman H, Schmitt JE, Barzilay R, Calkins ME, Shinohara RT, Satterthwaite TD, Gur RC, Glahn DC, Almasy L, Gur RE, Hakonarson H, Glessner J. Copy Number Variant Risk Scores Associated with Cognition, Psychopathology, and Brain Structure in Youths in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(7):699–709. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1017
 62. Kępińska AP, MacCabe JH, Cadar D, Steptoe A, Murray RM, Ajnakina O. Schizophrenia polygenic risk predicts general cognitive deficit but not cognitive decline in healthy older adults. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):422. doi: 10.1038/s41398-020-01114-8
 63. Liebers DT, Pirooznia M, Seiffudin F, Musliner KL, Zandi PP, Goes FS. Polygenic Risk of Schizophrenia and Cognition in a Population-Based Survey of Older Adults. *Schizophr Bull.* 2016;42(4):984–991. doi: 10.1093/schbul/sbw001
 64. Lam M, Hill WD, Trampush JW, Yu J, Knowles E, Davies G, Stahl E, Huckins L, Liewald DC, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, DeRosse P, Lundervold AJ, Steen VM, Espeseth T, Rääkkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Hartmann AM, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Chiba-Falek O, Attix DK, Need AC, Cirulli ET, Voineskos AN, Stefanis NC, Avramopoulos D, Hatzimanolis A, Arking DE, Smyrnis N, Bilder RM, Freimer NA, Cannon TD, London E, Poldrack RA, Sabb FW, Congdon E, Conley ED, Scult MA, Dickinson D, Straub RE, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Hariri AR, Weinberger DR, Pendleton N, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Le Hellard S, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK, Lencz T. Pleiotropic Meta-Analysis of Cognition, Education, and Schizophrenia Differentiates Roles of Early Neurodevelopmental and Adult Synaptic Pathways. *Am J Hum Genet.* 2019;105(2):334–350. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.012
 65. Smeland OB, Bahrami S, Frei O, Shadrin A, O'Connell K, Savage J, Watanabe K, Krull F, Bettella F, Steen NE, Ueland T, Posthuma D, Djurovic S, Dale AM, Andreassen OA. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol Psychiatry.* 2020;25(4):844–853. doi: 10.1038/s41380-018-0332-x
 66. Nakahara S, Medland S, Turner JA, Calhoun VD, Lim KO, Mueller BA, Bustillo JR, O'Leary DS, Vaidya JG, McEwen S, Voyvodic J, Belger A, Mathalon DH, Ford JM, Guffanti G, Macciardi F, Potkin SG, van Erp TGM. Polygenic risk score, genome-wide association, and gene set analyses of cognitive domain deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;201:393–399. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.041
 67. Ramlund S, Calafato S, Thygesen JH, Lin K, Cahn W, Crespo-Facorro B, de Zwart SMC, Díez Á, Di Forti M; GROUP; Iyegbe C, Jablensky A, Jones R, Hall MH, Kahn R, Kalaydjieva L, Kravariti E, McDonald C, McIntosh AM, McQuillin A; PEIC; Picchioni M, Prata DP, Rujescu D, Schulze K, Shaikh M, Touloupoulou T, van Haren N, van Os J, Vassos E, Walshe M; WTCCC2; Lewis C, Murray RM, Powell J, Bramon E. A polygenic risk score analysis of psychosis endophenotypes across brain functional, structural, and cognitive domains. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177(1):21–34. doi: 10.1002/ajmg.b.32581
 68. Touloupoulou T, Zhang X, Cherny S, Dickinson D, Bertram KF, Straub RE, Sham P, Weinberger DR. Polygenic risk score increases schizophrenia liability through cognition-relevant pathways. *Brain.* 2019;142(2):471–485. doi: 10.1093/brain/awy279
 69. Harvey PD, Sun N, Bigdeli TB, Fanous AH, Aslan M, Malhotra AK, Lu Q, Hu Y, Li B, Chen Q, Mane S, Miller P, Rajeevan N, Sayward F, Cheung KH, Li Y, Greenwood TA, Gur RE, Braff DL; Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS); Brophy M, Pyarajan S, O'Leary TJ, Gleason T, Przygodzki R, Muralidhar S, Gaziano JM, Concato J, Zhao H, Siever LJ. Genome-wide association study of cognitive performance in U.S. veterans with schizophrenia or bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020;183(3):181–194. doi: 10.1002/ajmg.b.32775
 70. Ferraro L, Quattrone D, La Barbera D, La Cascia C, Morgan C, Kirkbride JB, Cardno AG, Sham P, Tripoli G, Sideli L, Seminerio F, Sartorio C, Szoke A, Tarricone I, Bernardo M, Rodriguez V, Stilo SA, Gayer-Anderson C, de Haan L, Velthorst E, Jongsma H, Bart BBP, Richards A, Arango C, Menezes PR, Lasalvia A, Tosato S, Tortelli A, Del Ben CM, Selten JP, Jones PB, van Os J; WP2 EU-GEI Group; Di Forti M, Vassos E, Murray RM. First-Episode Psychosis Patients Who Deteriorated in the Premorbid Period Do Not Have Higher Polygenic Risk Scores Than Others: A Cluster Analysis of EU-GEI Data. *Schizophr Bull.* 2023;49(1):218–227. doi: 10.1093/schbul/sbac100
 71. Singh T, Walters JTR, Johnstone M, Curtis D, Suvisaari J, Torniainen M, Rees E, Iyegbe C, Blackwood D, McIntosh AM, Kirov G, Geschwind D, Murray RM, Di Forti M, Bramon E, Gandal M, Hultman CM, Sklar P; INTERVAL Study; UK10K Consortium; Palotie A, Sullivan PF, O'Donovan MC, Owen MJ, Barrett JC. The contribution of rare variants to risk of schizophrenia in individuals with and without intellectual disability. *Nat Genet.* 2017;49(8):1167–1173. doi: 10.1038/ng.3903
 72. Hubbard L, Rees E, Morris DW, Lynham AJ, Richards AL, Pardiñas AF, Legge SE, Harold D, Zammit S, Corvin AC, Gill MG, Hall J, Holmans P, O'Donovan MC, Owen MJ, Donohoe G, Kirov G, Pocklington A,

Walters JTR. Rare Copy Number Variants Are Associated with Poorer Cognition in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2021;90(1):28–34. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.11.025

73. Thygesen JH, Presman A, Harju-Seppänen J, Irizar H, Jones R, Kuchenbaecker K, Lin K, Alizadeh BZ, Austin-Zimmerman I, Bartels-Velthuis A, Bhat A, Bruggeman R, Cahn W, Calafato S, Crespo-Facorro B, de Haan L, de Zwarte SMC, Di Forti M, Díez-Revuelta Á, Hall J, Hall MH, Iyegbe C, Jablensky A, Kahn R, Kalaydjieva L, Kravariti E, Lawrie S,

Luykx JJ, Mata I, McDonald C, McIntosh AM, McQuillin A, Muir R, Ophoff R, Picchioni M, Prata DP, Ramlund S, Rujescu D, Rutten BPF, Schulze K, Shaikh M, Schirmbeck F, Simons CJP, Touloupoulou T, van Amelsvoort T, van Haren N, van Os J, van Winkel R, Vassos E, Walshe M, Weisbrod M, Zartaloudi E, Bell V, Powell J, Lewis CM, Murray RM, Bramon E. Genetic copy number variants, cognition and psychosis: a meta-analysis and a family study. *Mol Psychiatry*. 2021;26(9):5307–5319. doi: 10.1038/s41380-020-0820-7

Сведения об авторе

Маргарита Валентиновна Алфимова, доктор психологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0155-8412>

m.alfimova@gmail.com

Information about the author

Margarita V. Alfimova, Dr. of Sci. (Psychol.), Principal Investigator, Clinical Genetics Lab, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0003-0155-8412>

m.alfimova@gmail.com

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 24.04.2024
Received 24.04.2024

Дата рецензирования 18.06.2024
Revised 18.06.2024

Дата принятия 25.06.2024
Accepted for publication 25.06.2024

Структура назначений антипсихотиков больным шизофренией в психиатрическом стационаре

Александр Генрихович Софронов, Алла Евгеньевна Добровольская, Антон Николаевич Гвоздецкий, Иван Сергеевич Кушнерев

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Александр Генрихович Софронов, alex-sofronov@yandex.ru

Резюме

Обоснование: для определения соответствия медицинской помощи больным шизофренией требованиям современных клинических рекомендаций необходимо оценить реальную практику применения антипсихотиков. **Цель работы** — изучение структуры назначений антипсихотиков больным шизофренией в психиатрическом стационаре. **Материалы и методы:** исследование выполнено в СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова». Тенденции потребления антипсихотиков за период с 2017 по 2022 г. были изучены с помощью теста Манна–Кендалла. Для унификации сравнения потребления препаратов количество действующего вещества в упаковке делилось на его среднесуточную дозу. Сравнение потребления антипсихотиков лечебными отделениями проводилось методом бикластерного анализа. Данные о структуре назначений антипсихотиков получены из 315 медицинских карт пациентов с параноидной шизофренией (56,8% — лица мужского пола, средний возраст 32,9 (8,3) лет). **Результаты:** потребление антипсихотиков в больнице за период 2017–2022 гг. характеризовалось снижением доли типичных антипсихотиков (ТАП) до 12,8% за счет увеличения доли атипичных антипсихотиков (ААП) до 61,0% и антипсихотиков длительного действия (АПДД) до 26,2% ($p = 0,002$). Назначение антипсихотиков в разных лечебных отделениях больницы было относительно равномерным. Клоzapин (26,9%), зуклопентиксол (20,0%), галоперидол (10,3%), оланзапин (10,3%), рисперидон (9,3%), кветиапин (8,2%), палиперидон (4,1%) составили 89,1% всех израсходованных антипсихотиков. Суммарная доля карипразина, перициазина, арипипразола, zipразидона, левомепромазина, хлорпротиксена, хлорпромазина, тиаприда и трифлуоперазина, сертиндола, луразидона, сульпирида, флупентиксола и брекспипразола составила 10,9%. Среди назначенных больным шизофренией препаратов лидировали рисперидон (36,2%), галоперидол (17,1%), оланзапин (15,6%), клоzapин (10,8%). Частота назначения остальных препаратов была менее 10,0%. Доля ТАП составила 26,3%, ААП — 73,7%. В подавляющем большинстве случаев (98,1%) пациенты получали монотерапию. **Вывод:** полученные данные о структуре назначений антипсихотиков демонстрируют соответствие представленных подходов мировому тренду преимущественного применения антипсихотиков второго поколения при стационарном лечении шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, стационарное лечение, назначение препарата, лечение шизофрении

Для цитирования: Софронов А.Г., Добровольская А.Е., Гвоздецкий А.Н., Кушнерев И.С. Структура назначений антипсихотиков больным шизофренией в психиатрическом стационаре. *Психиатрия*. 2024;22(4):61–73. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-61-73>

RESEARCH

UDC 616.893; 616.08.035

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-61-73>

Antipsychotic Prescribing Practices for In-patients with Schizophrenia

Aleksandr G. Sofronov, Alla E. Dobrovolskaya, Anton N. Gvozdetckii, Ivan S. Kushnerev

FSBEI HE I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Aleksandr G. Sofronov, alex-sofronov@yandex.ru

Summary

Background: to determine the compliance of medical care for schizophrenia patients with the requirements of modern clinical guidelines, it is necessary to evaluate the actual practice of using antipsychotics. **The aim of the study** was to investigate the prescription patterns of antipsychotics to patients with schizophrenia in a psychiatric hospital. **Materials and Methods:** the study was carried out at the St. Petersburg Psychiatric Hospital # 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov. Patterns in antipsychotic consumption for the period from 2017 to 2022 were examined using the Mann–Kendall test. To unify the comparison of drug consumption, the amount of active substance in the package was divided by its average daily dose. Comparison of antipsychotic consumption among treatment units was carried out using bicluster analysis. Data on the structure of antipsychotic prescriptions were obtained from 315 medical records of patients with paranoid schizophrenia (56.8% males, average age: 32.9 ± 8.3 years).

Results: consumption of antipsychotics in hospital for the period 2015–2022 characterized by a decrease in the proportion of typical antipsychotics (TA) to 12.8% due to an increase in the proportion of atypical antipsychotics (AA) to 61.0% and long-acting antipsychotics (LA) to 26.2%. The administration of antipsychotics by hospital treatment units was relatively uniform. Clozapine (26.9%), zuclopenthixol (20.0%), haloperidol (10.3%), olanzapine (10.3%), risperidone (9.3%), quetiapine (8.2%), paliperidone (4.1%) accounted for 89.1% of all antipsychotics consumed. The total proportion of cariprazine, pericyazine, aripiprazole, ziprasidone, levomepromazine, chlorprothixene, chlorpromazine, tiapride and trifluoperazine, sertindole, lurasidone, sulpiride, flupenthixol and brexpiprazole was 10.9%. Among the medications prescribed to patients with schizophrenia, the leading ones were risperidone (36.2%), haloperidol (17.1%), olanzapine (15.6%), and clozapine (10.8%). The frequency of prescription of other drugs was less than 10.0%. The share of TA was 26.3%, AA — 73.7%. In the vast majority of cases (98.1%), patients received monotherapy. **Conclusion:** the data obtained on the structure of antipsychotic prescriptions indicate that our approaches correspond to the global trend of the predominant use of second-generation antipsychotics in the in-patient treatment of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, in-patient treatment, drug prescription, schizophrenia treatment

For citation: Sofronov A.G., Dobrovolskaya A.E., Gvozdetskii A.N., Kushnerev I.S. Antipsychotic Prescribing Practices for In-patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):61–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-61-73>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в научной литературе активно обсуждаются различные аспекты длительной поддерживающей терапии шизофрении, одной из наиболее сложных задач в практике врача-психиатра [1]. Авторами приводятся многочисленные сведения о частоте назначений отдельных антипсихотиков, их сравнительной терапевтической эффективности, безопасности и стоимости лечения. Для повышения эффективности лечения изучаются нейробиологические основы заболевания [2]. Большое внимание уделяется поиску взаимосвязей между показателями эффективности фармакотерапии и психосоциальных вмешательств, качества жизни и социального функционирования больных шизофренией [3]. Проводимые исследования ориентированы преимущественно на лечение больных во внебольничных условиях, тогда как вопросы оказания медицинской помощи больным шизофренией в условиях стационара рассматриваются гораздо реже. Вместе с тем актуальность стационарного лечения шизофрении очевидна. Рецидивы заболевания встречаются относительно часто, причем показаниями для госпитализации становятся не только нарастающая тяжесть психотической симптоматики, но и появление опасных тенденций в поведении больных [4, 5].

Купирование психоза часто требует назначения высоких доз антипсихотиков, применения их комбинаций и неоднократной замены препаратов в схеме лечения в случае их малой эффективности и индивидуальной непереносимости [6, 7]. Самостоятельной клинической проблемой следует считать случаи резистентной к терапии шизофрении, требующие не только смены антипсихотиков и их комбинаций, но и применения электросудорожной терапии и других немедикаментозных методов лечения [8]. Среди пациентов, получающих помощь в стационарных условиях, выделяется группа больных, отличающаяся более высокой частотой госпитализаций [9]. Повторные госпитализации связаны с обострением симптоматики на фоне нарушений режима приема лекарств, с недостаточным ответом на проводимую терапию, низким уровнем качества

жизни и социального функционирования [10]. Потребность в адаптации к новой социальной среде может привести к нарастанию тяжести симптомов шизофрении в степени, соответствующей критериям госпитализации. В исследовании B. Ünal и соавт. показано, что вероятность суицида в среднем на треть выше у пациентов, менявших место проживания [11]. Известно также, что стационарное лечение шизофрении требует значительных ресурсов и финансовых затрат [12, 13]. Результаты лечения шизофрении, оцененные по Шкале позитивных и негативных синдромов шизофрении (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), показатели социального функционирования и качества жизни больных ассоциированы с оценкой использования ресурсов здравоохранения по методике Health Care Resource Utilization (HCRU), что напрямую указывает на роль доступности качественной медицинской помощи [14]. Эти и другие причины обуславливают внимание исследователей к различным аспектам стационарного лечения больных шизофренией и, в первую очередь, к вопросам психофармакотерапии.

В результате многоцентрового исследования назначений антипсихотиков в 116 стационарах Германии, Швейцарии, Австрии, Бельгии и Венгрии за период 2000–2015 гг. были обследованы 30 908 пациентов с диагнозом шизофрения, средний возраст которых составил 41,6 года; 57,8% из них мужчины. Было установлено, что антипсихотики назначались в подавляющем большинстве случаев (94,8%). За период с 2000 по 2015 г. отмечен рост назначений антипсихотиков второго поколения (атипичные антипсихотики, ААП) с 62,8 до 88,9% с уменьшением назначения антипсихотиков первого поколения (типичные антипсихотики, ТАП) с 46,6 в 2000 г. до 24,7%. Клозапин был наиболее часто используемым антипсихотиком: его применяли у 21,3% всех пациентов. Почти в половине случаев (49,0%) назначалась комбинация двух антипсихотиков. Чаще всего комбинировали галоперидол с клозапином (24,5%), кветиапином (19,4%) и оланзапином (19%). Назначение клозапина оставалось неизменным в течение всего времени, в то время как использование рисперидона, кветиапина и арипипразола заметно

возросло. Частота назначения других антипсихотиков второго поколения, за исключением флупентиксола и зуклопентиксола, с течением времени снизилась. С появлением рисперидона длительного действия в 2002 г. и палиперидона пальмитата в 2011 г. произошел значительный сдвиг в частоте применения инъекционных антипсихотиков длительного действия (АПДД). Сократилось использование галоперидола деканоата (до 1,2% в 2015 г.) и пролонга флупентиксола (до 1,5% в 2015 г.) при значительном росте использования пролонгированных форм рисперидона (до 7,3% в 2009 г.) и пальмитата палиперидона (до 4,7% в 2013 г.) [15].

В исследовании, выполненном в трех государственных психиатрических больницах Бразилии, были изучены схемы лечения 1928 пациентов, страдающих шизофренией. Антипсихотики первого поколения (галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, левомепромазин, трифлуоперазин) были наиболее часто назначаемыми препаратами; среди ААП предпочтение отдавалось рисперидону. Единственным доступным АПДД был галоперидол деканоат, который применялся в 6,7% случаев, тогда как пероральная форма галоперидола использовалась в 64,9% случаев. Комбинирование антипсихотиков было обычной практикой (46,5%) у госпитализированных пациентов, хотя во многом это было связано с применением низких доз хлорпромазина и левомепромазина в качестве седативных средств (34,0%). Сочетанное назначение двух антипсихотиков в эффективных дозировках имело место лишь в 12,5% случаев [4].

N. Jaworska и соавт. (2022) в базах данных MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL и Web of Science провели поиск опубликованных первичных научных исследований, сообщающих о практике назначения антипсихотических препаратов, а также о восприятии этой практики врачами в сфере неотложной помощи. Из 4528 источников, опубликованных со времени создания баз данных до 2021 г., в аналитический обзор вошло 80 публикаций. Данные анкетирования врачей и медицинских карт разошлись. В отделениях неотложной помощи (интенсивная терапия, стационар) врачи при анкетировании чаще всего указывали на предпочтение галоперидола ($n = 36/36$, 100%), в то время как по данным медицинской документации чаще происходило назначение кветиапина ($n = 26/36$, 76%). При этом кветиапин ($n = 18/18$, 100%) чаще всего назначался и при выписке из стационара [16].

M. Zhu и соавт. (2021) изучали схемы первичного назначения антипсихотических препаратов стационарным пациентам с диагнозами расстройств шизофренического спектра, т.е. больным, ранее не принимавшим психотропные препараты. В исследовании также были учтены предписания, отклоняющиеся от клинических рекомендаций, принятых в Китае. Из 602 стационарных пациентов с первым эпизодом шизофрении в 598 случаях (99,3%) были назначены антипсихотики. Один ТАП был назначен всего 24 (4,0%) пациентам, тогда как 590

(98,7%) больных получали, по крайней мере, один ААП. Клозапин был назначен в 45 случаях (7,5%). Большинство пациентов (79,8%) получали монотерапию: назначение более одного антипсихотика отмечалось у 121 (20,2%) больного. В когорте пациентов, получавших лечение несколькими препаратами, наиболее частой была комбинация рисперидона и оланзапина (17,4%) [17].

В другом китайском многоцентровом исследовании были проанализированы назначения антипсихотиков в первые две недели госпитального лечения 847 больных шизофренией, поступивших в больницу с обострением заболевания. Из них в 412 (48,64%) случаях был назначен только один препарат: оланзапин (120 пациентов, 29,13%), рисперидон (101 пациент, 24,51%), клозапин (41 пациент, 9,95%). Комбинацию антипсихотиков получали 435 (51,36%) пациентов. В назначениях комбинировались галоперидол и рисперидон (23,45%), галоперидол и оланзапин (17,01%), оланзапин и зипрасидон (5,30%), галоперидол и клозапин (4,37%), галоперидол и кветиапин (3,90%). В целом паттерн назначений двух антипсихотиков был следующим: два типичных антипсихотика (0,35%), два атипичных антипсихотика (17,12%), комбинация типичного и атипичного антипсихотиков (33,88%). Мужской пол и шизофрения у пожилых людей (возраст ≥ 55 лет) реже ассоциировались с комбинированным назначением антипсихотиков. Наиболее частым выбором способа введения препаратов был пероральный, на него пришлось более половины из 847 назначений. Следующим по распространенности путем введения была комбинация пероральных и внутримышечных инъекций (39,91% назначений) препаратов. Только 47 пациентов (5,55%) получали внутримышечные инъекции антипсихотика. Внутривенный путь введения антипсихотика отсутствовал. Из 302 пациентов 300 человек получали галоперидол внутримышечно, и только два пациента принимали его перорально [6].

В исследовании, проведенном в двух стационарных психиатрических отделениях Дублина (Ирландия), было установлено, что 208 пациентам было назначено 15 различных антипсихотиков. Наиболее часто назначаемым антипсихотиком был оланзапин: его получила почти половина всех участников исследования (46,6%). Далее следовал кветиапин (21,2%), а затем галоперидол (12,0%). Клозапин, палиперидон, рисперидон были назначены 23 (1,1%), 21 (10,1%) и 21 (10,1%) пациентам соответственно, тогда как арипипразол, амисульприд, зуклопентиксол, сульпирид, хлорпромазин, азенапин, пипотиазин, флупентиксол и перфеназин были назначены менее чем 10% пациентов [18].

В ретроспективном исследовании N. Yasui-Furukori и соавт. (2023) были изучены медицинские карты одних и тех же пациентов, периодически лечившихся в одной и той же больнице на протяжении 20 лет. Цель исследования заключалась в определении изменений в медикаментозном лечении шизофрении за этот период. Средний возраст 716 пациентов, обследованных

в 2021 г., составил 61,7 лет, из них 49,0% — женщины. Установлено, что показатель назначения антипсихотиков второго поколения продемонстрировал заметную тенденцию к увеличению с 28,9 до 70,3% за последние 20 лет, так же как возросла частота их применения в качестве монотерапии. В целом за последние 20 лет использование монотерапии антипсихотическими препаратами имело тенденцию к небольшому увеличению (в 2001, 2006, 2011, 2016 и 2021 г. составляла 32,0, 33,7, 32,8, 37,6 и 41,5% соответственно). Авторы отмечают, что этот результат особенно очевиден в Японии, консервативной стране, врачи которой предпочитают комбинированную терапию. Доля пациентов, принимавших три или более антипсихотика, составила 18,7, 18,5, 18,0, 14,0 и 9,4% соответственно. Результаты этого исследования показали медленную, но устойчивую замену антипсихотиков первого поколения на антипсихотики второй генерации с течением времени, даже у одних и тех же пациентов [19].

В работе Л.Б. Васьковой (2019), выполненной в московской психиатрической больнице, показаны изменения в структуре лекарственных назначений больным шизофренией за 2012–2015 гг. Доля назначений антипсихотиков первого поколения уменьшилась в указанный период с 37,6 до 30,8%, доля антипсихотиков второго поколения увеличилась с 42,0 до 52,2%, доля АПДД сократилась с 20,4 до 16,9%. Доля клозапина в структуре назначений возросла с 15,8 до 23,1%, частота назначения галоперидола в 2015 г. сохранялась на уровне 7%. Общий объем потребления антипсихотиков с 2012 по 2015 г. снизился на 20% (с 194,94 до 156,15 DDD/100 койко-дней), при этом на фоне стабильного объема потребления ААП наблюдалось снижение на треть потребления ТАП и АПДД. Отмечено, что с 2012 по 2015 г. объем потребления галоперидола снизился в два раза, тогда как потребление клозапина снизилось на 13% (с 51,8 до 44,86 NDDD/100 койко-дней). Среди ААП отмечен рост потребления аripипразола в три раза. Среди антипсихотиков пролонгированного действия в 9,5 раз возросло потребление зуклопентиксола деканоата, однако в общей структуре назначений его доля крайне мала (0,08 и 0,76 NDDD для 2012 г. и 2015 г. соответственно). Также отмечено, что в 2015 г. по сравнению с 2012 г. выявлено сокращение в два и более раз потребления пероральных лекарственных форм левомепромазина, сульпирида, тиаприда и тиоридазина, а парентеральные формы данных препаратов в 2015 г. вообще не использовались в терапии больных шизофренией. Следует отметить рост потребления хлорпромазина в 5,8 раз, хотя его доля в общей структуре назначаемых препаратов незначительна (0,15 и 0,85% соответственно в 2012 г. и 2015 г.). Все это свидетельствует о постепенном замещении типичных антипсихотиков препаратами второго поколения [20].

В другом многолетнем исследовании изучена структура назначений антипсихотиков в психиатрическом стационаре города Москвы за период с 2013 по 2017 г.

Объем использования антипсихотиков за этот период характеризовался чередующимися спадами и подъемами, при этом потребление атипичных антипсихотиков по сравнению с 2013 г. снизилось в 2017 г. на 7%, а типичных антипсихотиков, напротив, выросло на 25%. Наиболее значимые изменения (снижение на 67% относительно 2013 г.) характерны для АПДД. Лидерами по частоте назначений и объему потребления оказались клозапин (от 62 до 85%) и галоперидол (от 23 до 34%). Рисперидон в среднем получал каждый пятый больной. Частота назначения трифлуоперазина в отдельные годы достигала 15%. Объем использования хлорпромазина повысился к 2015 г. до 13%, затем снизился до 6% в 2017 г. [21].

В психиатрических больницах Саратова за период 2010–2013 гг. отмечено значительное увеличение потребления всех подгрупп антипсихотиков первого поколения, преимущественно за счет галоперидола [22]. В аналогичном исследовании И.А. Вилюм и соавт. (2018), выполненном в Санкт-Петербурге за период с 2002 по 2013 гг., было установлено, что наиболее высокой вероятностью назначения среди ТАП обладали галоперидол (67,7%) и трифлуоперазин (14,9%). Среди референтных (оригинальных) антипсихотиков препаратами выбора были рисперидон (53%) и кветиапин (16,8%). Из числа воспроизводимых антипсихотиков наиболее часто назначались оланзапин (45%) и рисперидон (25%) [23].

К сожалению, сведения о структуре назначения антипсихотиков больным шизофренией в российских больницах ограничены и противоречивы. В одной из трех доступных публикаций анализ лекарственных назначений выполнен по состоянию на 2017 г., а в двух других — на 2013 г. В данных публикациях сообщается о широком использовании ТАП, в первую очередь галоперидола, и о незначительном увеличении доли антипсихотиков второго поколения в исследуемый период [20, 21, 23]. Можно предположить, что в отдельных российских больницах за последние годы структура назначения антипсихотиков изменилась. Так, реформирование психиатрической службы г. Москвы в части льготного лекарственного обеспечения сопровождалось кратным увеличением доли ААП и АПДД [24]. Экстраполяция структуры назначения антипсихотиков в амбулаторном лечении шизофрении на лечение больных в условиях стационара позволяет допустить значимый рост назначений ААП в стационарной практике.

Цель настоящего исследования — изучить структуру назначений антипсихотиков больным шизофренией в психиатрическом стационаре.

В задачи исследования вошли: 1) сбор данных по расходу антипсихотических препаратов в стационаре; 2) выборочное изучение медицинских карт пациентов с параноидной шизофренией; 3) статистический анализ материала; 4) сопоставление результатов с отечественными и зарубежными исследованиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова» (ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова). В ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова функционируют 23 общепсихиатрических отделения; три отделения первого психотического эпизода, мужское отделение для принудительного лечения, отделение реанимации и интенсивной терапии, наркологическое отделение, приемное отделение, а также отделение оказания психиатрической помощи при расстройствах психотического спектра в условиях дневного стационара. Всего в больнице развернуто 1550 коек, которые предназначены для обслуживания территории с населением более 2,7 млн человек. Структура лекарственных назначений антипсихотиков в больнице была изучена за период 2017–2022 гг. За анализируемый период было пролечено 61 469 пациентов. Средний койко-день составил 59,4. Из общего числа пациентов больных с параноидной шизофренией оказалось 18 770. Средний койко-день для шизофрении (включая пациентов, находящихся на принудительном лечении по решению суда) за период 2017–2022 гг. составил 75,8. При этом продолжительность лечения за исследуемый период снизилась до 66,7 койко-дней в 2019 г. Выбор СПб ГКУЗ «ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова» для изучения структуры назначений антипсихотиков был обусловлен среди прочего лекарственным обеспечением больницы, достаточным для полного соблюдения требований клинических рекомендаций и стандарта медицинской помощи взрослым пациентам с диагнозом шизофрении на протяжении всего периода исследования [25]. Врачи больницы не имели административных ограничений в выборе каких-либо лекарственных средств, в том числе современных антипсихотиков.

В настоящем исследовании анализ потребления антипсихотиков предусматривал все случаи их применения независимо от диагнозов пациентов. Потребление антипсихотиков оценивалось по расходу отделениями препаратов, полученных из аптеки больницы. Для унификации сравнения суммарное количество действующего вещества в упаковке делилось на среднесуточную дозу препарата [26]. В подавляющем большинстве случаев антипсихотики применялись в лечении шизофрении, поэтому их потребление в целом отражает структуру лекарственных назначений больным данной категории.

Вместе с тем, в целях достижения максимально корректных результатов и сравнения их с данными других аналогичных исследований, были изучена структура лекарственных назначений именно больным шизофренией, в том числе сочетанного применения психотропных препаратов. Комбинации антипсихотиков с лекарственными средствами других фармакологических групп не учитывались.

Критерии включения в исследование: возраст 18–50 лет, установленный диагноз «Шизофрения,

параноидная форма», давность психических нарушений не менее 5 лет. **Критерии исключения:** острый психоз (общий балл по PANSS > 120), выраженные соматические расстройства, затрудняющие повседневное функционирование, интенсивная фармакотерапия, снижающая внимание и способность воспринимать новую информацию.

Выбор случаев параноидной шизофрении обусловлен тем, что это наиболее часто встречающаяся форма шизофрении в госпитальной практике, а также тем, что отечественные и зарубежные клинические рекомендации имеют общие подходы к назначению антипсихотической терапии.

В выборку вошли 315 больных параноидной шизофренией, госпитализированных в СПб ГКУЗ «ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова». Среди них — 56,8% лиц мужского пола, средний возраст составил 32,9 (8,3) лет. Давность заболевания варьировалась в широких пределах (медиана 4 [1; 10] лет), как и количество госпитализаций в психиатрический стационар (медиана 3 [1; 5]). Средняя продолжительность предыдущих госпитализаций составила 41 [31,0; 61,5] день. Исследование по шкале PANSS проводилось не ранее третьей недели пребывания больного в стационаре и не позднее пятой [27]. Диагноз шизофрении верифицировался с использованием структурированного клинического интервью для DSM-5 [28].

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Протокол № 4 от 04.04.2018).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University (protocol # 4 from 04.04.2018).

Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — n (%). Непрерывные переменные описывались средним и стандартным отклонением (M (σ)), дискретные переменные и упорядоченные данные — медианой, 1–3 квартилями (Md [$Q1$; $Q3$]). При необходимости рассчитывался 99,5% доверительный интервал для долей от целого [29]. Для анализа тренда применялся тест Манна–Кендалла [30]. Для коррекции p -значений на множественное тестирование гипотез использовалась поправка Бенджамини–Хохберга [31]. Формальный критерий отклонения нулевой гипотезы — $p < 0,005$ [32]. Бикластерный анализ [33] выполнялся после дискретизации непрерывной переменной [34].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура потребления антипсихотических препаратов отделениями больницы с 2017 по 2022 г. приведена в табл. 1. Установлено, что статистически значимое увеличение доли потребления зарегистрировано только для луразидона до 1,4%. Несмотря на отсутствие значимого изменения этого показателя для карипразина ($p = 0,010$), можно констатировать рост потребления этого препарата до 6,3%. Оба антипсихотика появились в распоряжении врачей больницы во второй половине 2019 г. и смогли занять свою нишу в структуре назначений. Также следует отметить появление в больнице брекспипразола в конце 2022 г. Отчетливая тенденция уменьшения доли в структуре потребления была отмечена только для сертиндола: с 1,4 до 0,1%. Также отмечается тенденция к снижению доли флупентиксола с 0,6 до 0,0%, хотя данное снижение статистически незначимо ($p = 0,045$). При оценке глобальных групп препаратов (антипсихотики первого и второго поколений, а также их инъекционные пролонгированные формы) можно отметить существенный тренд на снижение удельного веса ТАП, в том числе за счет увеличения доли атипичных АПДД ($p < 0,001$, табл. 2). Однако общий рост потребления АПДД (преимущественно первого поколения, $p = 0,002$) произошел за счет снижения доли пероральных антипсихотиков первого поколения ($p < 0,001$). За период 2017–2022 гг. доля ТАП постепенно снизилась до 12,8%, а доля ААП и АПДД увеличились до 61,0 и 26,2% соответственно (табл. 2).

Для облегчения восприятия структуры потребления лечебными отделениями антипсихотиков данные бикластерного анализа представлены графически на рис. 1. Относительно среднего потребления всех антипсихотиков можно выделить пять неравнозначных групп отделений. В первую группу вошли приемное отделение, отделение реанимации и интенсивной терапии, а также 19-е отделение, в котором оказывается медицинская помощь преимущественно лицам старческого возраста. В этих отделениях отмечено минимальное потребление всех антипсихотиков. Относительно невысокий расход антипсихотиков обоих поколений наблюдался в следующей группе, представленной отделениями, в которых также преимущественно лечатся пациенты пожилого возраста (11-е и 28-е отделения), и инфекционным отделением (31-е отделение). В остальных группах потребление препаратов варьировалось в широких пределах. В третьей группе отделений (3-, 15-, 27- и 29-е отделения) выявлено преобладание ТАП в структуре потребления, но относительно невысокое (53,7 [49,5; 58,1]%). Все отделения этой группы являются общепсихиатрическими и в них больше всего потребляли зуклопентиксол, палиперидон и перициазин. В третьей группе отделений (1-, 2-, 4-, 10-, 12-, 14-, 18-, 20-, 22-, 23-, 24-е отделения) отчетливо выше оказалась частота применения атипичных антипсихотиков (57,7 [52,9; 62,8]%). В данную

группу вошли два отделения, в которых медицинская помощь оказывается преимущественно пациентам молодого возраста с относительно сохранным социальным статусом и реабилитационным потенциалом (1-е, 14-е отделения первого психотического эпизода), однако остальные отделения являются общепсихиатрическими, и в них медицинская помощь оказывается пациентам, поступившим в стационар преимущественно по скорой помощи. В данной группе не было установлено доминирования какого-либо препарата. В пятой группе, представленной шестью общепсихиатрическими отделениями, двумя отделениями первого психотического эпизода, отделением для принудительного лечения и дневным стационаром доминировало потребление атипичных антипсихотиков: оланзапина, рисперидона, карипразина и луразидона (64,1 [60,1; 68,2]%). Однако в этих отделениях довольно часто начался галоперидол.

В целом бикластерный анализ показал относительно равномерное потребление антипсихотиков лечебными отделениями больницы. Лекарственные препараты также были сгруппированы по их потреблению отделениями. Больше всего отделения расходовали клозапин (26,9%), зуклопентиксол (20,0%), галоперидол и оланзапин (по 10,3%), рисперидон (9,3%), кветиапин (8,2%), палиперидон (4,1%) — на них пришлось 89,1% потребления. Вторую группу потребления составили относительно редко назначаемые препараты: карипразин и перициазин (по 1,4%), арипипразол (1,3%), ziprasidon (1,2%), левомепромазин и хлорпротиксен (по 1,0%), хлорпромазин (0,9%), тиаприд и трифлуоперазин (по 0,6%), сертиндол (0,5%), луразидон (0,5%), сульпирид (0,3%), флупентиксол (0,2%) и брекспипразол (менее 0,1%).

В табл. 3 приведено распределение получаемых антипсихотиков в исследуемой выборке 315 больных шизофренией. В ходе инспекции данных установлено, что рисперидон в выборке обладал наибольшим удельным весом среди назначенных препаратов (36,2%). Галоперидол оказался вторым по частоте назначений препаратом среди обследованных пациентов (17,1%). Третье место в ряду занимал оланзапин (15,6%), четвертое — клозапин (10,8%). Остальные препараты характеризовались частотой назначения менее 10,0%. На рис. 2 показаны доли назначения антипсихотиков первого и второго поколений в исследуемой выборке больных шизофренией. Доля антипсихотиков первого поколения составила 26,3%, второго — 73,7%.

Используемые средние дозировки для стандартизации расхода антипсихотиков по S. Leucht и соавт. [26]/ The average dosages used to standardize the consumption of antipsychotics on S. Leucht et al. [26] are: клозапин/Clozapinum — 300 мг, хлорпромазин/Chlorpromazine — 300 мг, галоперидол-пролонг/Haloperidol-prolong — 3,3 мг, галоперидол/Haloperidol — 8 мг, оланзапин/Olanzapine — 10 мг, ziprasidon/Ziprasidone — 80 мг, ziprasidon-лиофилизат/Ziprasidone-lyophilizate — 80 мг,

Таблица 1. Структура потребления антипсихотиков по международному непатентованному наименованию (МНН) в психиатрическом стационаре с 2017 по 2022 г. (%)**Table 1** The structure of antipsychotics consumption on International nonproprietary name (INN) in psychiatric hospital from 2017 to 2022 (%)

МНН/INN	2017 (%)			2018 (%)			2019 (%)			2020 (%)			2021 (%)			2022 (%)			Z (p-value)	
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3		
Арипризол/ Aripiprazole	1,1	1,0	1,1	1,6	1,7	1,3	0,8	2,0	1,5	1,5	0,8	1,7	0,7	2,1	0,5	1,2	1,2	1,3	-0,08	0,987
Галоперидол/ Haloperidol	7,5	4,9	12,1	11,5	8,5	12,0	9,9	10,3	11,1	10,3	10,7	8,9	9,6	11,1	11,5	14,4	10,1	10,0	0,83	0,607
Зипрасидон/ Ziprasidone	1,4	1,1	0,7	1,4	0,8	1,0	2,4	1,7	1,1	1,2	0,8	1,6	1,6	1,7	1,2	1,0	0,4	1,0	-0,45	0,758
Зуклопентиксол/ Zuclopenthixol	21,6	21,7	21,7	20,3	20,0	16,0	17,8	19,4	18,9	16,7	19,3	19,7	20,2	20,6	22,6	25,3	20,8	17,5	0,15	0,972
Кветиапин/ Quetiapine	7,6	10,6	10,0	10,3	11,6	11,0	6,5	7,2	8,8	5,1	9,2	7,3	5,7	6,5	9,1	8,2	7,0	6,8	-1,89	0,153
Клозапин/ Clozapinum	31,6	31,5	25,8	26,7	28,0	31,2	31,2	23,0	19,3	34,1	29,2	26,0	26,8	25,1	16,9	15,4	28,8	35,5	-1,21	0,430
Левомепромазин/ Levomepromazine	1,8	1,3	1,2	0,9	0,9	0,9	1,0	1,2	1,0	0,8	1,1	1,1	1,0	0,8	1,0	0,9	0,9	0,7	-2,42	0,054
Оланзапин/ Olanzapine	7,2	9,4	10,2	10,8	9,7	11,6	10,4	11,0	11,6	9,6	9,8	10,4	9,5	10,1	12,5	12,2	10,4	8,5	0,91	0,587
Палиперидон/ Paliperidon	3,9	5,3	3,3	4,5	3,1	2,3	5,7	5,6	5,6	3,6	4,1	5,2	3,1	3,5	4,0	3,5	3,3	4,0	-0,61	0,673
Перициазин/ Periciazine	2,3	0,8	1,7	1,3	1,8	1,0	1,1	2,6	1,7	0,9	1,7	1,9	1,0	1,0	1,1	0,6	1,2	1,4	-0,91	0,587
Рисперидон/ Risperidone	6,4	8,1	7,1	6,7	9,0	7,2	9,3	11,3	11,5	10,3	9,1	10,7	10,7	11,2	11,7	9,8	9,1	7,7	2,20	0,084
Сертиндол/ Sertindole	0,9	0,6	1,4	0,6	0,5	0,7	0,4	0,6	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4	0,2	0,4	0,3	0,1	-3,79	0,002
Сультририд/ Sulpirid	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3	0,5	0,3	0,3	0,2	-0,61	0,673
Тиоприд/Tiapride	0,3	0,6	0,5	0,6	0,9	0,4	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5	0,6	0,8	0,5	0,8	0,5	0,5	0,76	0,628
Трифлуоперазин/ Trifluoperazine	2,6	0,4	0,8	0,5	1,0	1,0	0,6	0,9	0,5	0,6	0,6	0,6	0,3	0,1	0,4	0,4	0,7	0,2	-2,42	0,054
Флупентиксол/ Flupentixol	0,6	0,5	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,1	0,0	0,0	0,3	0,0	0,1	0,1	0,2	-2,65	0,042
Хлорпромазин/ Chlorpromazine	1,2	0,7	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1	0,9	0,9	1,0	1,1	0,8	0,8	0,7	0,00	0,999
Хлорпротексен/ Chlorprothixen	1,5	1,2	1,0	0,9	1,1	1,0	1,0	1,0	1,1	0,8	0,9	0,7	0,7	0,9	1,0	1,0	1,1	0,9	-1,29	0,415
Карипразин/ Cariprazine	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	0,8	0,2	1,8	6,3	1,9	2,8	2,7	1,8	1,8	3,18	0,010
Луразидон/ Lurasidone	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,2	0,3	0,5	0,9	1,2	1,1	1,4	0,7	3,74	0,002
Брексипразол/ Brexiprazole	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,54	0,287

Примечания/Notes: T1 — 1–4 месяца/1–4 mths; T2 — 5–8 месяца/mths; T3 — 9–12 месяца/mths; Z (p-value) — значение теста Манна–Кендалла (скорректированное p-значение)/The Mann–Kendall test (adjusted p-value); -z — тренд на снижение/the downward trend; +z — тренд на увеличение/the trend to increase; МНН/INN — международное непатентованное наименование/International nonproprietary name.

Арипризол/Aripiprazole — 15 мг, Палиперидон/Paliperidon — 6 мг, палиперидон суспензия/Paliperidon suspension — 2,5 мг, Кветиапин/Quetiapine — 400 мг, Зуклопентиксол-пролонг/Zuclopenthixol prolong — 15 мг, Зуклопентиксол/Zuclopenthixol — 30 мг, Луразидон/Lurasidone — 60 мг, флуфеназин-пролонг/Fluphenazine prolong — 1 мг, Перициазин/Periciazine — 50 мг, Сультририд/Sulpirid — 800 мг, Карипразин/

Cariprazine — 3 мг, брексипразол — 3 мг, Рисперидон/Risperidone — 5 мг, Рисперидон-пролонг/ Risperidone prolong — 2,7 мг, Сертиндол/Sertindole — 16 мг, амисульприд — 400 мг, Тиоприд/Tiapride — 400 мг, Левомепромазин/Levomepromazine — 300 мг, Левомепромазин раствор/Levomepromazine solution — 100 мг, Трифлуоперазин/Trifluoperazine — 20 мг, Хлорпротексен/Chlorprothixen — 300 мг, Флупентиксол-пролонг/

Таблица 2. Структура потребления антипсихотиков первого и второго поколений с учетом пролонгированных лекарственных форм в психиатрическом стационаре с 2017 по 2022 г. (в процентах)
Table 2 The structure of first and second generation antipsychotics consumption including prolongs in psychiatric hospital from 2017 to 2022 (%)

Поколение антипсихотиков/ Generation of antipsychotics	2017 (%)			2018 (%)			2019 (%)			2020 (%)			2021 (%)			2022 (%)			Z (p-value)	
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3		
За 4 месяца/For 4 mths.																				
ТАП/ТАР	27,2	17	20,3	14,1	19,4	16	17	17,9	15,7	13,5	15,5	15,5	13	14,3	16,4	13,4	13	12,4	−3,56	0,001
ААП/ААР	60,2	66,3	58,5	61,9	63,7	65,1	65	58,9	60,4	65,3	61,7	62,8	63,3	59,9	56,8	53,8	61,2	65,5	−0,61	0,544
Типичные АПДД/ Typical AP prolongs	12	14,5	19,4	22,4	14,8	16,9	15,4	18,7	19,6	17,7	19,8	18,3	20,6	21,3	22,5	30	22,6	19,2	3,33	0,002
Атипичные АПДД/Atypical AP prolongs	0,6	2,2	1,9	1,7	2,1	2	2,6	4,5	4,3	3,5	3	3,4	3,1	4,5	4,3	2,8	3,3	3	2,35	0,025
За 12 месяцев/For 12 mths.																				
ТАП/ТАР	21,3			16,5			16,8			14,9			14,5			12,8			−	
ААП/ААР	61,5			63,5			61,2			63,2			60,0			61,0			−	
АПДД, в том числе/AP prolongs, including:	17,2			20,0			22,0			21,9			25,5			26,2			−	
типичные АПДД/ Typical AP prolongs	15,6			18,1			18,1			18,6			21,5			23,2			−	
типичные АПДД/ Atypical AP prolongs	1,6			1,9			3,9			3,3			4,0			3,0			−	

Примечание/Notes: T1 — 1–4 месяца/1–4 mths; T2 — 5–8 месяца/mths; T3 — 9–12 месяца/mths; Z (p-value) — значение теста Манна–Кендалла (скорректированное p-значение)/The Mann–Kendall test (adjusted p-value); -z — тренд на снижение/the downward trend; + z — тренд на увеличение/the trend to increase; ТАП/ТАР — типичные антипсихотики (антипсихотики первого поколения)/typical antipsychotics (first generation antipsychotics); ААП/ААР — атипичные антипсихотики (антипсихотики второго поколения)/atypical antipsychotics (second generation antipsychotics); АПДД/AP prolongs — инъекционные антипсихотики длительного действия/injectable antipsychotics long-acting

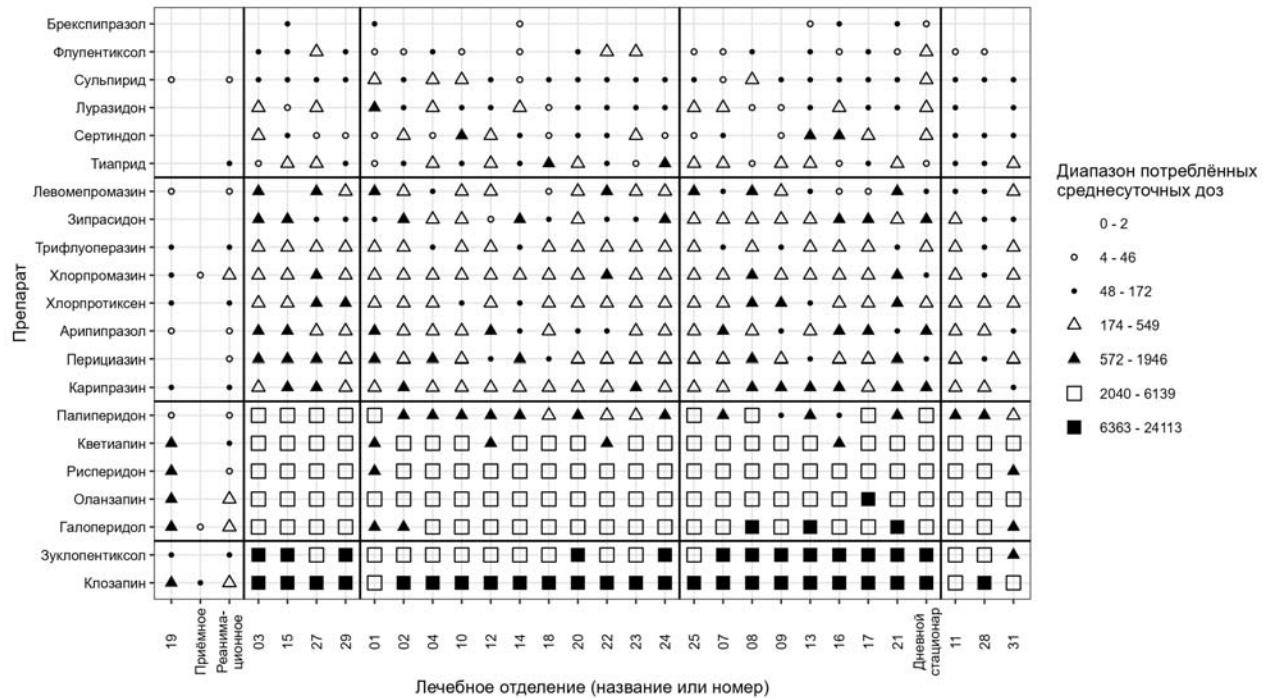


Рис. 1. Карта потребления антипсихотиков отделениями стационара с 2017 по 2022 г.
Fig. 1 The map of antipsychotics consumption by the units of hospital from 2017 to 2022

Таблица 3. Структура назначения антипсихотиков больным шизофренией в психиатрическом стационаре за 2017–2020 гг. ($n = 315$)

Table 3 The structure of antipsychotics administration to patients with schizophrenia in psychiatric hospital from 2017 to 2022 ($n = 315$)

Международное непатентованное наименование (МНН)/ International nonproprietary name (INN)	Общее количество n (%) / Total n (%)
Рisperидон/Risperidone (II)	114 (36,2%)
Оланзапин/Olanzapine (II)	49 (15,6%)
Клозапин/Clozapinum (II)	34 (10,8%)
Кветиапин/Quetiapine (II)	18 (5,7%)
Палиперидон/Paliperidon (II)	10 (3,2%)
Зипрасидон/Ziprasidone (II)	6 (1,9%)
Арипипразол/Arripiprazole (II)	4 (1,3%)
Карипразин/Cariprazine (II)	1 (0,3%)
Луразидон/Lurasidone (II)	1 (0,3%)
Сертиндол/Sertindole (II)	1 (0,3%)
Галоперидол/Haloperidol (I)	54 (17,1%)
Зуклопентиксол/Zuclopenthixol (I)	20 (6,3%)
Трифлуоперазин/Trifluoperazine (I)	4 (1,3%)
Хлорпротиксен/Chlorprothixen (I)	3 (1,0%)
Перициазин/ Periciazine (I)	1 (0,3%)
Хлорпромазин/Chlorpromazine (I)	1 (0,3%)

Примечания: I — первое поколение; II — второе поколение
Notes: I — first generation; II — second generation

Flupentixol prolong — 4 мг, Флупентиксол/Flupentixol — 6 мг.

В подавляющем большинстве случаев при лечении больных (98,1%) была использована монотерапия антипсихотиками. Четверем пациентам был назначен прием одновременно галоперидола и клозапина, двум — галоперидола и трифлуоперазина. Необходимо подчеркнуть, что анализ назначений антипсихотиков в исследуемой выборке проводился на этапе

подбора поддерживающего лечения после завершения купирующей терапии, что возможно объясняет предпочтение в выборе монотерапии антипсихотиками.

Сравнение данных с результатами близкого по дизайну исследования Л.Б. Васьковой и соавт. [20] показывает наличие общего тренда применения антипсихотиков в психиатрических больницах Москвы и Санкт-Петербурга, а именно: сокращение удельного веса потребления антипсихотиков первого поколения с соответствующим замещением их доли антипсихотиками второго поколения. Потребление антипсихотиков первого поколения в ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова в 2017 г. было на 9,5% меньше, чем в московской больнице в 2015 г. (соответственно 30,8% и 21,3%), а потребление АПДД было практически одинаковым (соответственно 16,9% и 17,2%). В течение следующих пяти лет в ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова доля потребления ТАП сократилась почти вдове и составила 12,8%, доля потребления АПДД увеличилась до 26,2%, а доля потребления ААП соответственно составила 61,0%.

Анализ структуры лекарственных назначений в ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова в исследуемой выборке ($n = 315$) показал, что антипсихотики первого поколения используются в лечении шизофрении в четверти случаев. Структура назначений антипсихотиков больным шизофренией в ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова соответствует таковой в европейских и японских психиатрических больницах, но существенно отличается от структуры назначений в больницах Бразилии и Китая. В ГПБ № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова доля назначений ТАП составила 26,3% против 24,7% согласно европейским данным S. Toto и соавт. [15]. Также следует отметить общий с европейскими больницами тренд на увеличение доли АПДД в практике стационарного лечения шизофрении. N. Yasui-Furukori и соавт. установили, что показатель частоты назначения антипсихотиков второго

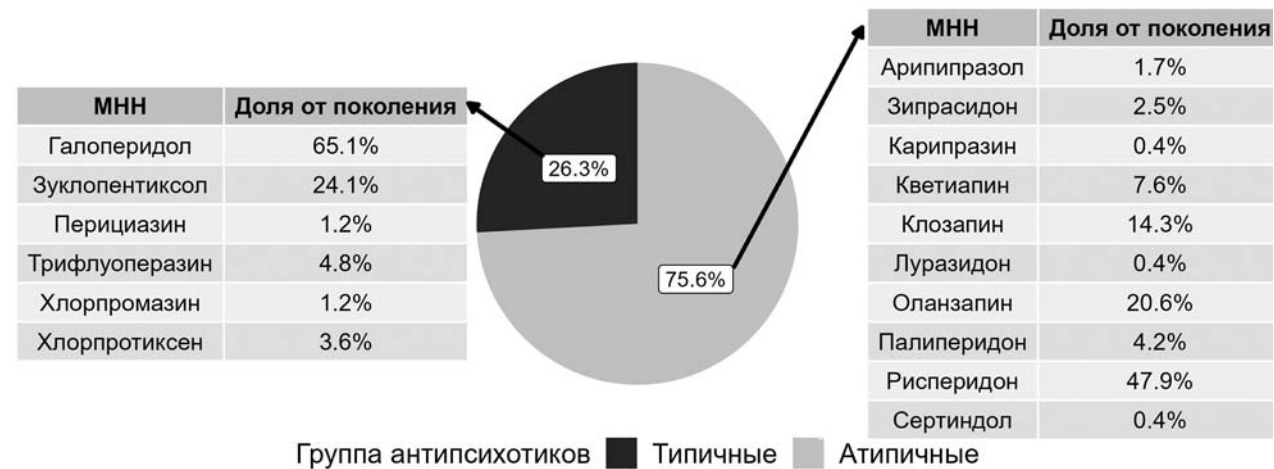


Рис. 2. Структура назначения антипсихотиков первого и второго поколений больным шизофренией ($n = 315$)
Fig. 2 The structure of antipsychotics administration of first and second generations to schizophrenia patients ($n = 315$)

поколения в больницах Японии заметно увеличился за последние 20 лет и составил в 2021 г. 70,3% [19]. В больницах Бразилии антипсихотики первого поколения назначались кратно чаще, чем в анализируемом учреждении. Так, галоперидол использовался в 71,6% случаях стационарного лечения шизофрении. В китайских больницах, согласно данным М. Zhu и соавт. (2021), ТАП назначались только 4% пациентов, однако выборку этого исследования составили стационарные пациенты со всеми расстройствами шизофренического спектра, ранее не принимавшие лекарства [17]. Выборку исследования составили больные параноидной шизофренией, причем давность заболевания варьировалась в широких пределах, равно как и количество госпитализаций. В настоящем исследовании методом бикластерного анализа выявлено существенное преобладание потребления ААП над ТАП в отделениях первого психотического эпизода, однако значимо большее применение ААП отмечено еще в 18-ти отделениях больницы, в том числе в отделении принудительного лечения. Анализ доступных источников литературы показал, что наиболее востребованными в мировой и отечественной практике стационарного лечения шизофрении являются антипсихотики: клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин и галоперидол [4, 6, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 35], что в полной мере соответствует результатам выполненного исследования. Отличительной особенностью лечения больных шизофренией из изученной выборки стало крайне малое число случаев сочетанного применения антипсихотиков, тогда как в мировой практике этот подход распространен [4, 6, 15, 17, 19]. Более того, в 2015 г. в европейских психиатрических больницах доля случаев полипрагмазии (два антипсихотика) составила 49,0% [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление полученных данных о динамике и структуре назначений антипсихотиков больным шизофренией в ГПБ №3 им. И.И. Скворцова-Степанова с данными аналогичных отечественных и зарубежных исследований позволяют сделать вывод о соответствии применяемых подходов мировому тренду стационарного лечения шизофрении, определяющему преимущественное применение антипсихотиков второго поколения. Частота применения ААП в изученном психиатрическом стационаре оказалась сопоставимой с частотой их назначения в психиатрических больницах Европы и Японии. Методы изучения структуры лекарственных назначений в условиях стационара являются относительно простыми и поэтому легко воспроизводимыми. Многоцентровые исследования структуры назначений антипсихотиков могут дать более полную информацию о соответствии практики медикаментозного лечения шизофрении в российских психиатрических больницах требованиям современных клинических рекомендаций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Ying J, Chew QH, Wang Y, Sim K. Global Neuropsychopharmacological Prescription Trends in Adults with Schizophrenia, Clinical Correlates and Implications for Practice: A Scoping Review. *Brain Sci.* 2024;14(1):6. doi: 10.3390/brainsci14010006
2. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинко-психопатологические корреляты (к построению клинко-биологической модели). *Психиатрия.* 2021;19(1):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
3. Софронов АГ, Добровольская АЕ, Трусова АВ, Гетманенко ЯА, Гвоздецкий АН. Связь психосоциального благополучия больных шизофренией с клиническими, социально-демографическими и нейрокогнитивными характеристиками. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6–2):105–112. doi: 10.17116/jnevro2020120062105
Sofronov AG, Dobrovolskaya AE, Trusova AV, Getmanenko IA, Gvozdetzkiy AN. The relationship of psychosocial well-being of patients with schizophrenia with clinical, socio-demographic and neurocognitive characteristics. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(6–2):105–112. (In Russ., In Eng.). doi: 10.17116/jnevro2020120062105
4. Volpe FM, Santos AS, Rodrigues LS, Rocha RR, de Magalhães PG, Ruas CM. Current inpatient prescription practices for the treatment of schizophrenia in public hospitals of Minas Gerais, Brazil. *Braz J Psychiatry.* 2017 Apr-Jun;39(2):190–192. doi: 10.1590/1516-4446-2016-2047 PMID: 28591274; PMCID: PMC7111441.
5. Fitzgerald HM, Shepherd J, Bailey H, Berry M, Wright J, Chen M. Treatment Goals in Schizophrenia: A Real-World Survey of Patients, Psychiatrists, and Caregivers in the United States, with an Analysis of Current Treatment (Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics) and Goal Selection. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;(17):3215–3228. doi: 10.2147/NDT.S330936
6. Zhang SZ, Mu YG, Liu Q, Su-Zhen Zhang, Yong-Gang Mu, Qi Liu, Shi Y, Guo LH, Li LZ, Yang FD, Wang Y, Li T, Mei QY, He HB, Chen ZY, Su ZH, Liu TB, Xie SP, Tan QR, Zhang JB, Zhang CP, Sang H, Mi WF, Zhang HY. Prescription practices in the treatment of agitation in newly hospitalized Chinese schizophrenia patients: data from a non-interventional naturalistic study. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):216. doi: 10.1186/s12888-019-2192-6
7. Taipale H, Tanskanen A, Luykx JJ, Solmi M, Leucht S, Correll CU, Tiihonen J. Optimal Doses of Specific Antipsychotics for Relapse Prevention in a Nationwide

- Cohort of Patients with Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2022;48(4):774–784. doi: 10.1093/schbul/sbac039
8. Оленева ЕВ, Рывкин ПВ, Мосолов СН. Клинические предикторы эффективности применения электро-судорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении. *Современная терапия психических расстройств.* 2021;(2):11–18. doi: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.002
Oleneva EV, Ryvkin PV, Mosolov SN. Clinical predictors of the effectiveness of electroconvulsive therapy in therapeutically resistant schizophrenia. *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]*. 2021;(2):11–18. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.002
 9. Пашковский ВЭ, Софронов АГ, Федоровский ИД, Добровольская АЕ. Сравнительный анализ показателей социальной адаптации больных параноидной шизофренией с различной частотой госпитализаций. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2017;27(3):19–25.
Pashkovskiy VE, Sofronov AG, Fedorovsky ID, Dobrovolskaya AE. Comparative analysis of social adjustment parameters in patients with paranoid schizophrenia with different admission rates. *Social and Clinical Psychiatry.* 2017;27(3):19–25. (In Russ.).
 10. Пашковский ВЭ, Софронов АГ, Колчев СА, Абри-талин ЕЮ, Федоровский ИД, Добровольская АЕ. Предикторы повторных госпитализаций в психиатрическую больницу больных параноидной шизофренией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2019;(1):34–44. doi: 10.31363/2313-7053-2019-1-34-44
Pashkovskiy VE, Sofronov AG, Kolchev SA, Abritalin EIu, Fedorovskiy ID, Dobrovolskaya AE. Prediction of repeated hospitalizations in a psychiatric hospital for patients with paranoid schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2019;(1):34–44. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2019-1-34-44
 11. Ünal B, Akgül Ö, Bînbay T, Alptekin K, Akdede BBK. Association of Wider Social Environment with Relapse in Schizophrenia: Registry Based Six-Year Follow-Up Study. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019;56(4):235–242. doi: 10.29399/npa.23619
 12. Li P, Benson C, Geng Z, Seo S, Patel C, Doshi JA. Antipsychotic utilization, healthcare resource use and costs, and quality of care among fee-for-service Medicare beneficiaries with schizophrenia in the United States. *J Med Econ.* 2023;26(1):525–536. doi: 10.1080/13696998.2023.2189859
 13. Patel C, Emond B, Morrison L, Lafeuille MH, Lefebvre P, Lin D, Kim E, Joshi K. Risk of subsequent relapses and corresponding healthcare costs among recently-relapsed Medicaid patients with schizophrenia: a real-world retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(4):665–674. doi: 10.1080/03007995.2021.1882977
 14. Germain N, Kymes S, Löf E, Jakubowska A, François C, Weatherall J. A systematic literature review identifying associations between outcomes and quality of life (QoL) or healthcare resource utilization (HCRU) in schizophrenia. *J Med Econ.* 2019;22(5):403–413. doi: 10.1080/13696998.2019.1576694
 15. Toto S, Grohmann R, Bleich S, Frieling H, Maier HB, Greil W, Cordes J, Schmidt-Kraepelin C, Kasper S, Stübner S, Degner D, Druschky K, Zindler T, Neyazi A. Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data from the AMSP Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(9):560–573. doi: 10.1093/ijnp/pyz037
 16. Jaworska N, Moss S J, Krewulak KD, Stelfox Z, Niven DJ, Ismail Z, Burry LD, Fiest KM. A scoping review of perceptions from healthcare professionals on antipsychotic prescribing practices in acute care settings. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):1272. doi: 10.1186/s12913-022-08650-7
 17. Zhu M, Ferrara M, Tan W, Shang X, Syed S, Zhang L, Qin Q, Hu X, Rohrbaugh R, Srihari VH, Liu Z. Drug-naïve first-episode schizophrenia spectrum disorders: Pharmacological treatment practices in inpatient units in Hunan Province, China. *Early Interv Psychiatry.* 2021;15(4):1010–1018. doi: 10.1111/eip.13046
 18. Hynes C, McWilliams S, Clarke M, Fitzgerald I, Fee-ney L, Taylor M, Boland F, Keating D. Check the effects: systematic assessment of antipsychotic side-effects in an inpatient cohort. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020 Sep 25;10:2045125320957119. doi: 10.1177/2045125320957119 PMID: 33029344; PMCID: PMC7522839.
 19. Yasui-Furukori N, Kawamata Y, Sasaki T, Yokoyama S, Okayasu H, Shinozaki M, Takeuchi Y, Sato A, Ishikawa T, Komahashi-Sasaki H, Miyazaki K, Fukasawa T, Furukori H, Sugawara N, Shimoda K. Prescribing Trends for the Same Patients with Schizophrenia Over 20 Years. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:921–928. doi: 10.2147/NDT.S390482
 20. Васькова ЛБ, Денисова ТВ, Максимкина ЕА, Тяпкина МВ, Дворяк ДС, Духович ВП. Сравнительный анализ потребления антипсихотических лекарственных препаратов для лечения шизофрении в стационаре. *Фармация.* 2019;68(2):39–44. doi: 10.29296/25419218-2019-02-07
Vaskova LB, Denisova TV, Maksimkina EA, Tyapkina MV, Dvoryak DS, Dukhovich VP. Comparative analysis of antipsychotic drugs consumption for treatment of schizophrenia in the in-patient hospital. *Farmatsiya (Pharmacy).* 2019;68(2):39–44. (In Russ.). doi: 10.29296/25419218-2019-02-07
 21. Васькова ЛБ, Тяпкина МВ, Михайленко ЕВ. Сравнительный анализ объема потребления антипсихотических препаратов для лечения больных шизофренией на стационарном этапе лечения: пятилетнее ретроспективное исследование. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(3):251–261.

- doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.053
Vaskova LB, Tiapkina MV, Mikhaylenko EV. Comparative analysis of antipsychotic drug consumption for inpatient schizophrenia treatment: a retrospective study with 5-year follow-up. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(3):251–261. (In Russ.). doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.053
22. Носова ПС, Решетько ОВ. Анализ объемов потребления психотропных лекарственных средств, применяемых для лечения шизофрении, в стационарах различного типа. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(4):11–15.
Nosova PS, Reshetko OV. Analysis of psychotropic drug consumption for schizophrenia treatment in different type hospitals. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014;7(4):11–15. (In Russ.).
 23. Вилюм ИА, Андреев БВ, Проскурин МА, Балыкина ЮЕ. Клинико-экономический анализ использования антипсихотических лекарственных препаратов в стационаре для лечения шизофрении. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(2):69–76.
Vilyum IA, Andreev BV, Proskurin MA, Balykina JE. Clinical and economic analysis of antipsychotic drugs for the inpatient treatment of schizophrenia. *Clin Pharmacol. Ther*. 2018;27(2):69–76. (In Russ.).
 24. Бурьгина ЛА, Березанцев АЮ, Голубев СА, Шумакова ЕА. Реорганизация психиатрической службы и антипсихотическая терапия больных шизофренического спектра. *Медицина*. 2023;11(3):25–41. doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-25-41
Burygina LA, Berezantsev AYU, Golubev SA, Shumakova EA. Reorganization of the Psychiatric Service and Antipsychotic Therapy of Schizophrenic Spectrum Patients. *Medecine*. 2023;11(3):25–41. (In Russ.). doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-25-41
 25. Приказ Минздрава России от 05.07.2022 № 471н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при шизофрении (диагностика и лечение)». Prikaz Minzdrava Rossii ot 05.07.2022 # 471n “Ob utverzhdenii standarta meditsinskoy pomoshchi vzroslym pri shizofrenii (diagnostika i lecheniye)”. (In Russ.).
 26. Leucht S, Crippa A, Siafis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *AJP*. 2020;177(4):342–353 doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19010034
 27. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
 28. First MB, Williams JBW, Karg RS. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, 1st edition, USA, VA, Arlington. American Psychiatric Publishing. 2016.
 29. Sison CP, Glaz J. Simultaneous Confidence Intervals and Sample Size Determination for Multinomial Proportions. *Journal of the American Statistical Association*. 1995;90(429):366–369. doi: 10.1080/01621459.1995.10476521
 30. Mann HB. Nonparametric Tests Against Trend. *Econometrica*. 1945;13(3):245–249. doi: 10.2307/1907187
 31. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289–300. doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
 32. Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R, Bollen K.A, Brembs B, Brown L, Camerer C, Cesarini D, Chambers CD, Clyde M, Cook TD, Boeck PD, Dienes Z, Dreber A, Easwaran K, Efferson C, Fehr E, Fidler F, Field AP, Forster M, George EI, Gonzalez R, Goodman S, Green E, Green DP, Greenwald AG, Hadfield JD, Hedges LV, Held L, Ho TH, Hoijtink H, Hruschka DJ, Imai K, Imbens G, Ioannidis JPA, Jeon M, Jones JH, Kirchler M, Laibson D, List J, Little R, Lupia A, Machery E, Maxwell SE, McCarthy M, Moore DA, Morgan SL, Munafó M, Nakagawa S, Nyhan B, Parker TH, Pericchi L, Perugini M, Roudner J, Rousseau J, Savalei V, Schönbrodt FD, Sellke T, Sinclair B, Tingley D, Zandt TV, Vazire S, Watts DJ, Winship C, Wolpert RL, Xie Y, Young C, Zinman J, Johnso VE. Redefine statistical significance. *Nature Human Behaviour*. 2018;2(1):6–10. doi: 10.1038/s41562-017-0189-z
 33. Bhatia PS, Iovleff S, Govaert G. blockcluster: An R Package for Model-Based Co-Clustering. *J Stat Soft*. 2017;76(9):1–24. doi: 10.18637/jss.v076.i09
 34. Wang H, Song M. Ckmeans.1d.dp: Optimal *k*-means Clustering in One Dimension by Dynamic Programming. *R J*. 2011 Dec;3(2):29–33. PMID: 27942416; PMCID: PMC5148156.
 35. Иговская АС, Березкин АС, Ахметова ВВ, Тарасова ТП. Комплексный подход к лечению шизотипического расстройства в условиях стационара. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021;(04):205–210. doi: 10.37882/2223-2966.2021.04.21
Igovskaya AS, Berezkin AS, Akhmetova VV, Tarasova TP. An integrated approach to the treatment of schizotypal disorder in a hospital setting. *Modern Science: actual problems of theory and practice. Series “Natural & Technical Sciences”*. 2021;(04):205–210. (In Russ.). doi: 10.37882/2223-2966.2021.04.21

Сведения об авторах

Александр Генрихович Софронов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный врач, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», заведующий кафедрой, кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-6339-0198>
alex-sofronov@yandex.ru

Алла Евгеньевна Добровольская, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», доцент, кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Санкт Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-3582-6078>
maxmmm@yandex.ru

Антон Николаевич Гвоздецкий, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», ассистент, кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>
comisora@yandex.ru

Иван Сергеевич Кушнерев, аспирант, врач-психиатр, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт Петербург, Россия
<https://orcid.org/0009-0006-9477-3566>
splitter887@gmail.com

Information about the authors

Aleksandr G. Sofronov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief physician, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Head of Department, Psychiatry and Narcology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-6339-0198>
alex-sofronov@yandex.ru

Alla E. Dobrovolskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief physician, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Associate Professor, Psychiatry and Narcology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-3582-6078>
maxmmm@yandex.ru

Anton N. Gvozdetckii, MD, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief physician, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Assistant, Psychiatry and Narcology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>
comisora@yandex.ru

Ivan S. Kushnerev, postgraduate student, psychiatrist, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Psychiatry and Narcology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
<https://orcid.org/0009-0006-9477-3566>
splitter887@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 21.05.2024 Received 21.05.2024	Дата рецензирования 17.07.2024 Revised 17.07.2024	Дата принятия 17.07.2024 Accepted for publication 17.07.2024
--	--	---

© Алексеева А.Г. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-74-84>

Тактика ведения больных приступообразной шизофренией на этапе ремиссии с учетом иммунологических показателей

А.Г. Алексеева, Т.П. Ключник, С.А. Зозуля, О.А. Борисова, Г.И. Копейко
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анна Григорьевна Алексеева, agalexeeva@yandex.ru

Резюме

Обоснование: исследование различных аспектов состояния клинической ремиссии при приступообразной шизофрении занимает значительное место на современном этапе развития психиатрической науки. Поддерживающая и профилактическая терапия в виде персонализированного ее варианта приобретает ключевое значение для повышения качества ремиссии, стабилизации и уменьшения вероятности обострения эндогенного процесса. **Цель работы:** разработка патогенетически обоснованной тактики лечения приступообразной шизофрении на этапе ремиссии с применением комплексной оценки клинических, психометрических и иммунологических показателей больных, позволяющей осуществлять контроль качества и стабильности ремиссии, а также обнаружить доклинические признаки обострения заболевания. **Пациенты и методы:** обследован 91 пациент (24 мужчины и 67 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет в состоянии ремиссии после перенесенных приступов эндогенного заболевания с приступообразной формой течения (длительность ремиссии составляла от 6 мес. до 12 лет). Использованы клиничко-психопатологический, психометрический (шкала PANSS), иммунологический («Нейроиммуно-тест»), клиничко-катамнестический и статистический методы (критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена). **Результаты:** определение воспалительных и аутоиммунных маркеров плазмы крови в динамике заболевания и их сопоставление с выраженностью психопатологической симптоматики у больных шизофренией позволило сформировать две группы пациентов, различающихся разнонаправленными корреляционными связями между изменением клинического состояния (по шкале PANSS) и уровнем активации иммунной системы, оцениваемой по совокупности определяемых иммунных маркеров. Для пациентов 1-й группы ($n = 58$, 63,74%) ослабление интенсивности психопатологической симптоматики в ремиссии ассоциировано со снижением уровня активации иммунной системы («положительные» корреляции). У пациентов 2-й группы ($n = 33$, 36,26%) уровень активации иммунной системы в ремиссии не снижается и остается в пределах показателей острой стадии заболевания («отрицательные» корреляции). Показано, что повышение уровня активации иммунной системы может служить прогностическим критерием вероятностного обострения психопатологической симптоматики в ремиссии у пациентов 1-й группы. На основе определения иммунологических показателей крови в ремиссии разработана тактика персонализированной терапии для этих пациентов. Один из приемов предполагает возврат от поддерживающих доз препаратов к лечебным. Другая опция рассматривает дополнительное применение препаратов другой группы для предупреждения обострения эндогенного заболевания. В большинстве случаев эта тактика способствует относительно благоприятной динамике клинической ремиссии без значительного изменения психического состояния. Для пациентов 2-й группы тактика персонализированной терапии означает продолжение длительной активной терапии. **Вывод:** комплексная оценка клинических, психометрических и иммунологических показателей у пациентов с приступообразной шизофренией может быть использована для контроля качества и стабильности ремиссии, а также для обнаружения доклинических признаков обострения эндогенного процесса.

Ключевые слова: шизофрения, приступообразное течение, ремиссия, иммунологический статус, прогнозирование обострения, профилактика, персонализированная терапевтическая тактика, воспаление, «Нейроиммуно-тест», воспалительные и аутоиммунные маркеры

Для цитирования: Алексеева А.Г., Ключник Т.П., Зозуля С.А., Борисова О.А., Копейко Г.И. Тактика ведения больных приступообразной шизофренией на этапе ремиссии с учетом иммунологических показателей. *Психиатрия*. 2024;22(4):74–84. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-74-84>

Treatment Tactics in Remission Stage of Episodic Schizophrenia Taking into Account Immunological Parameters

A.G. Alekseeva, T.P. Klyushnik, S.A. Zozulya, O.A. Borisova, G.I. Kopeyko

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Anna G. Alekseeva, agalexeeva@yandex.ru

Summary

Background: the study of clinical remission in schizophrenia has a significant place at the current stage of development of psychiatric science. Prevention therapy and personalized prophylactic therapy is important to improve the quality of remission, stabilization of the endogenous process and prevention of exacerbation. The **aim** was to develop apathogenetically grounded method of treatment of episodic schizophrenia at the remission stage using complex assessment of clinical, psychometric and immunological parameters of patients, which allows to control the quality and stability of remission, as well as prediction of exacerbation of the endogenous process. **Patients and methods:** 91 patients (24 men and 67 women) aged from 18 to 70 years were examined. They were in remission after suffering attacks of an endogenous disease with episodic course (the duration of remissions ranged from 6 months to 12 years). Clinical-psychopathological, psychometric, immunological, clinical and follow-up, and statistical methods were used. **Results:** determination of inflammatory and autoimmune markers of blood plasma in the dynamics of the disease and their comparison with the severity of psychopathological symptomatology of patients with schizophrenia, made it possible to form 2 groups of patients with differently directed correlations between the change in clinical state (according to the PANSS scale) and the level of activation of the immune system, assessed in the aggregate immune markers determined. For patients of group 1 ($n = 58$; 63.74%) the decrease of the intensity of psychopathological symptoms in remission is associated with a decrease in the level of immune system activation («positive» correlations). For the patients of group 2 ($n = 33$; 36.26%) the level of immune system activation in remission does not decrease and remains at the level of the acute stage of the disease ("negative" correlations). It is shown that the increase in the level of immune system activation in patients of group 1 is a prognostic immunological criterion of possible exacerbation of psychopathological symptoms in remission. Based on the determination of immunological blood parameters in remission, personalized treatment tactics have been developed for these patients, associated with the transition from maintenance doses of drugs to therapeutic ones or additional use of drugs of another group. In most cases, this tactic contributed to relatively favorable dynamics of the existing clinical remission without significant changes in the condition. For patients of group 2, the personalized therapy tactics involves continuation of long-term active therapy. **Conclusions:** complex assessment of clinical, psychometric and immunological parameters of patients with episodic schizophrenia, which allows to control the quality and stability of remission, can be used to control the quality and stability of remission, as well as to detect preclinical signs of exacerbation of the endogenous process.

Keywords: schizophrenia, remission, immunologic status, exacerbation prediction, prophylaxis, personalized therapeutic tactics for schizophrenia, inflammation, NeuroImmuno-Test, inflammation and autoimmune markers

For citation: Alekseeva A.G., Klyushnik T.P., Zozulya, S.A. Borisova O.A., Kopeyko G.I. Treatment Tactics in Remission Stage of Episodic Schizophrenia Taking into Account Immunological Parameters. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):74–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-74-84>

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в психиатрических исследованиях, посвященных различным аспектам шизофрении, все большее внимание уделяется изучению ремиссий [1–3]. Происходящая в настоящее время смена терапевтической парадигмы с купирующей на превентивную обуславливает возможность ранней диагностики эндогенного заболевания, профилактики обострения, а также улучшение качества ремиссии. Одним из факторов увеличения продолжительности ремиссии является широкий выбор современных психофармакологических препаратов, в том числе и антипсихотиков нового поколения, использование которых способствует купированию острой продуктивной симптоматики и стабилизации психического состояния. Благодаря этому пациенты могут наблюдаться амбулаторно, более успешно проходить этапы социальной и трудовой реабилитации, нацеленной на трудоемкий процесс ресоциализации

и реинтеграции в общество. Актуальной проблемой психиатрии на современном этапе остается вторичная профилактика заболеваний шизофренического спектра. Решению этой задачи способствует выявление клинических и биологических маркеров, позволяющих опосредованно служить для прогнозирования возможного обострения эндогенного процесса, а также выработка на основе анализа этих маркеров тактики предупреждения развития обострения болезни.

Несмотря на имеющийся прогресс в области психофармакотерапии, сохраняются трудности в определении сроков проведения поддерживающей и профилактической терапии. До настоящего времени остаются недостаточно разработанными критерии оценки стабильности психического состояния и качества ремиссии после перенесенного психотического приступа. В связи с этим особое значение приобретает использование биомаркеров — объективных биологических показателей, которые отражают активность патологического

процесса в головном мозге. Характер их изменения в динамике заболевания дает возможность предсказать дальнейшую его траекторию, а также служить критерием эффективности проводимой терапии.

Анализ современных научных достижений в области биологической психиатрии свидетельствует о том, что хроническое нейровоспаление, ассоциированное с системным воспалением, рассматривается в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов развития эндогенных психозов [4, 5]. При развитии нейровоспаления активированная микроглия синтезирует повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 β , IL-6 и TNF- α (Tumor necrosis factor- α), а также нейротоксических метаболитов — свободных радикалов кислорода, оксида азота и др., следствием чего становятся нарушения системы нейротрансмиссии и нейродегенеративные изменения [6, 7]. Периферические воспалительные реакции сопровождаются активацией клеток иммунной системы и схожими изменениями уровня провоспалительных цитокинов, а также повышением в крови таких факторов воспаления как белки острой фазы, протеолитические ферменты и др. [8–10].

Проведенными ранее клинико-биологическими исследованиями установлено, что уровень ряда системных воспалительных и аутоиммунных маркеров коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге при шизофрении, интенсивность которого клинически оценивается выраженностью психопатологической симптоматики по психометрическим шкалам. Были обнаружены значимые корреляции средней силы таких показателей врожденного иммунитета (воспаления) как энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность ее ингибитора — α 1-ПИ, являющегося белком острой фазы, а также уровня С-реактивного белка, противовоспалительного цитокина IL-6 с остротой и тяжестью клинического состояния, а показателей приобретенного иммунитета, таких как антитела к нейроантигенам — с тяжестью эндогенного психического заболевания в целом [11, 12].

Выявленные клинико-биологические корреляции свидетельствуют о значительном или умеренном повышении активности вышеперечисленных иммунных маркеров на этапах обострения течения шизофрении. Ремиссия определяется ослаблением выраженности психопатологической симптоматики и сопровождается относительным снижением уровня (активности) иммунных маркеров по сравнению с психозом [13, 14].

На основе многолетних клинико-биологических исследований [14–17] было высказано предположение, что комплексная оценка клинических особенностей ремиссии и активности патологического процесса в мозге на основе определения иммунологических показателей в динамике позволит судить о стабильности ремиссии, а также обнаружить доклинические признаки обострения эндогенного процесса. В свою очередь это расширяет возможности дальнейшей оптимизации психофармакотерапии.

Цель исследования — разработка патогенетически обоснованной тактики лечения приступообразной шизофрении на этапе ремиссии с применением комплексной оценки клинических, психометрических и иммунологических показателей больных, позволяющей осуществлять контроль качества и стабильности ремиссии, а также обнаружить доклинические признаки обострения эндогенного процесса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в группе по изучению особых форм психической патологии (руководитель группы к.м.н. Г.И. Копейко) отдела юношеской психиатрии (руководитель проф. В.Г. Каледа) совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. Т.П. Ключник) в период с 2017 по 2023 г.

Дизайн. Больные включались в исследование в состоянии устойчивой ремиссии и находились под наблюдением в течение 5 лет, вне зависимости от дальнейшего развития заболевания: продолжающейся ремиссии или рецидива с последующим становлением ремиссии.

На протяжении исследования пациенты многократно (с частотой раз в 3–5 мес.) обследовались врачами-психиатрами клинико-психопатологическим и психометрическим методами. Параллельно у пациентов проводился забор крови для определения ряда иммунологических показателей в рамках медицинской технологии («Нейроиммуно-тест») [14]. Многократные повторения иммунологических исследований позволили выстроить так называемый индивидуальный иммунологический профиль больных и исследовать корреляции между клиническими и иммунологическими показателями.

Через 2,5 года после включения в исследование проведена предварительная оценка результатов с целью выявления корреляций между особенностями динамики клинического статуса и иммунологическими показателями, что послужило основанием для проведения промежуточной корректировки терапии.

Пациенты. В исследование были включены пациенты, страдающие приступообразной шизофренией. **Критерии включения:** диагноз шизофрении, соответствующий рубрикам МКБ-10: 1) остаточная (резидуальная) шизофрения (F20.5); 2) эпизодический тип течения параноидной (F20.0)/кататонической (F20.2) шизофрении со стабильным (F20.X2)/нарастающим (F20.XI) дефектом в стадии ремиссии (полной (F 20.XX5)/неполной (F20.XX4)); длительность этапа стабилизации (отсутствие манифестной симптоматики и признаков динамики эндогенного процесса к моменту обследования) не менее 6 мес. на момент включения в исследование, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии не включения:** соматические и неврологические заболевания в стадии декомпенсации; органические поражения ЦНС; эпилепсия; злоупотребление психоактивными веществами.

Таблица 1. Соотношение уровня PANSS и оценки степени остроты психотического состояния (оценка качества ремиссии по PANSS)
Table 1 Correlation between the PANSS level and the assessment of the degree of severity of the psychotic state (assessment of the quality of remission according to PANSS)

Уровень выраженности психических расстройств/Severity level of the psychotic state	Уровень остроты психических расстройств/Severity of the psychotic state	Баллы PANSS/PANSS score	Клиническая оценка/Clinical state
I	1	< 32	Полная ремиссия/Full remission
	2	33–40	Практически полная ремиссия или ремиссия хорошего качества/Complete remission or good quality remission
	3	41–55	Неполная ремиссия/Incomplete or partial remission
	4	56–72	Подострое психотическое состояние/Subacute psychotic state
II	5	73–95	Отчетливое обострение/Acute psychosis exacerbation
	6	96–125	Выраженное обострение/Active psychosis

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 329 от 09.01.2017).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol # 329 from 09.01.2017).

Был обследован 91 пациент (24 мужчины и 67 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет. Средний возраст на момент включения в исследование составил $33,4 \pm 1,5$ лет (у мужчин — $28,3 \pm 1,75$ лет, у женщин — $38,4 \pm 1,8$ лет). Оценка качества ремиссии по психометрическим показателям осуществлялась согласно существующим современным стандартизованным критериям ремиссии, основанным на оценке выраженности восьми показателей (бред, расстройства мышления, галлюцинаторное поведение, необычное содержание мыслей, манерность и позирование, притупленный аффект, социальная отгороженность, нарушение спонтанности и плавности речи) Шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Ремиссия были верифицирована по отсутствию либо очень слабой выраженности всех этих симптомов (1–3-й уровень по шкале PANSS) на протяжении 6 мес. [18].

Методы. В исследовании использованы клинико-психопатологический, психометрический, иммуно-биохимический, клинико-катамнестический и статистический методы.

Оценка психического состояния пациентов проводилась методом клинического наблюдения с использованием международных оценочных шкал (PANSS). При проведении комплексной оценки состояния ремиссии наряду с клиническим наблюдением были

использованы психометрические параметры, включающие оценку степени остроты психотического состояния (шкала оценки стабильности ремиссии по PANSS), представленные ниже.

Таким образом, значение суммарного балла PANSS < 55, уровень от 1 до 3 соответствовали состоянию ремиссии различной полноты и качества (I), а значение > 56 баллов, с 4-го по 6-й уровень отражали состояние обострения психотической симптоматики разной степени выраженности, что соответствовало клинически подострому или острому психотическому состоянию (II).

Для оценки иммунологического статуса больным проводился забор образцов плазмы крови методом «Нейроиммуно-тест» (определение показателей, характеризующих состояние врожденного и приобретенного иммунитета, взаимосвязанных с функционированием мозга: протеолитическая активность лейкоцитарной эластазы, функциональная активность $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора и уровня аутоантител к нейроантигенам — белку S100B и основному белку миелина).

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — сериновая протеаза, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов и выбрасываемая во внеклеточное пространство при дегрануляции этих клеток. Расщепляя коллагеновые и эластиновые волокна базальных мембран сосудистого эндотелия, при определенных условиях ЛЭ может иметь значительный деструктивный потенциал в отношении эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера. $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ) — основной эндогенный регулятор активности ЛЭ, являющийся одновременно острофазным белком. Функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ определяет течение многих воспалительных процессов. Белок S100B — кальций-связывающий белок нервной ткани, обладает нейротрофическим действием в отношении серотонинергических нейронов и влияет на миграционную активность нейробластов. Основной белок миелина участвует в организации сборки и поддержания целостности миелиновой оболочки нервных волокон. Нарастание в крови пациентов уровня аутоантител

Таблица 2. Описательная статистика базы данных общей группы пациентов
Table 2 Statistics of the general patient group database

Показатели/Parameters	PANSS	ЛЭ/LE	α1-ПИ/ α1-PI	антитело к белку S100B/ S-100 to Antibody (B)	а-ОБМ/ а-MBP
Ремиссия/Remission					
Среднее значение/Mean score	49.10	252.88	42.09	0.77	0.71
Стандартное отклонение/Standard deviation	7,20	31.73	9.54	0.16	0.15
Медиана/Median	51,00	257	42.05	0.74	0.69
1-й квартиль/1 st quartile	43,00	231.10	35.70	0.65	0.60
3-й квартиль/3 rd quartile	55,00	276.50	48.70	0.85	0.79
Минимум/Minimal	33,00	145.80	10.40	0.45	0.40
Максимум/Maximum	62,00	326.60	66.20	1.40	1.20
n (общее количество обследований/general number of examinations)	345	352	350	352	352
Обострение/Exacerbation					
Среднее значение/Mean score	72,24	259,41	41,45	0,76	0,668
Стандартное отклонение/Standard deviation	9,75	33,79	8,82	0,18	0,615
Медиана/Median	70,00	260,00	40,75	0,73	0,66
1-й квартиль/1 st quartile	65	240,85	36,05	0,635	0,57
3-й квартиль/3 rd quartile	78	280	48,65	0,845	0,77
Минимум/Minimal	60,00	162,40	25,00	0,45	0,40
Максимум/Maximum	103,00	350,00	63,00	1,21	1,15
n (общее количество обследований/general number of examinations)	95	99	98	99	99
p (статистическая значимость различий/significance of differences)	0,0001*	0,81	0,91	0,96	0,93

Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * — the differences are significant ($p < 0.05$).

к нейроантигенам служит маркером наиболее тяжелых психопатологических состояний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и развитием вторичных нарушений [16].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 10.0 (для Windows, StatSoft., Inc., USA). Для анализа данных применяли методы описательной статистики: среднее и стандартное отклонение, медиана и значения 25 и 75 перцентилей (квартиль 1 и квартиль 3). Уровень статистической значимости определялся как $p < 0,05$. Статистическая значимость различий определялась по U-критерию Манна–Уитни для независимых групп. Для проверки значимости различий зависимых выборок был использован критерий знаков. Критерий был выбран в силу того, что в некоторых группах распределение данных не являлось нормальным и число испытуемых в двух подгруппах не позволяло использовать критерий Уилкоксона (более 25). Для оценки взаимосвязей между показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования были получены данные, которые свидетельствуют о статистически значимом снижении общего балла PANSS

у пациентов с приступообразным течением шизофрении в ремиссии. Вместе с тем не было обнаружено статистически значимых различий в изменении средних значений анализируемых иммунологических показателей между ремиссией и обострением в общей группе обследованных пациентов, что послужило основанием для проведения более детального анализа взаимосвязи иммунологических показателей с изменением клинического состояния пациентов в ремиссии заболевания (табл. 2).

Для каждого пациента оценивали связь представленных показателей в динамике заболевания. Установлено, что для большинства больных, отнесенных к 1-й группе ($n = 58$; 63,74%), получены положительные корреляции между изменением клинического состояния (снижение остроты психопатологической симптоматики в ремиссии, соответствующее значениям 1–3 показателя остроты психопатологической симптоматики и уровню 1 выраженности психических расстройств) и степенью активации иммунной системы, а именно снижению активности ЛЭ. Для пациентов 2-й группы ($n = 33$; 36,26%) были наиболее характерны отрицательные корреляции, т.е. улучшение клинического статуса пациентов в ремиссии не сопровождалось снижением уровня активации иммунной системы (табл. 3). Группы имели различия и по другим клиническим параметрам (табл. 4 и 5)

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от положительных и отрицательных корреляций иммунологических показателей (ЛЭ) с клиническим состоянием
Table 3 Distribution of patients depending on positive and negative correlations of immunological parameters (LE) with the clinical state

Всего пациентов/Total number of patients	Количество положительных корреляций/The number of positive correlations	Количество отрицательных корреляций/The number of negative correlations
91	63 (69%)	28 (31%)
<i>r</i>	<i>r</i> от 0,909 до 0,007	<i>r</i> от –0,81 до –0,0016

Таблица 4. Клинические параметры на момент включения в исследование
Table 4. Clinical parameters at the time of inclusion in the study

Клинические параметры/Clinical parameters	Длительность заболевания (мес.)/Disease duration (months)	Длительность ремиссии (мес.)/Remission duration (months)	Количество приступов в анамнезе/Number of episodes in history
1-я группа (58 больных)/1 st group (58 patients)	57,4 ± 13,5	15 ± 6,5	4 ± 2,5
2-я группа (33 больных)/2 nd group (33 patients)	81,5 ± 19,1	24,5 ± 9,5	5,5 ± 1,5
Статистическая значимость различий/Significance of differences	<i>p</i> < 0,03*	<i>p</i> < 0,08	<i>p</i> < 0,025*

Примечание: * — различия статистически значимы (*p* < 0,05).
Note: * — the differences are significant (*p* < 0.05).

Выделенные группы больных имели статистически значимые отличия по длительности заболевания и продолжительности ремиссии к моменту включения в исследование (табл. 4).

Для оценки значимости различий в силу отсутствия нормального распределения данных был использован критерий Манна–Уитни. По результатам обработки данных можно говорить о наличии значимых различий между группами по показателям длительности заболевания и количеству перенесенных приступов, различия по показателю длительности ремиссии также приближаются к статистически значимому уровню.

Психическое состояние пациентов 1-й группы характеризовалось ремиссией относительно хорошего качества и невысоким или умеренным уровнем активации иммунной системы, более низким по сравнению с показателями в психотическом приступе. В большинстве случаев негативных личностных изменений клинически не обнаруживалось. Имело место заострение доманифестных личностных черт (например, истеро-шизоидных) или их некоторое сглаживание с неярко выраженными чертами психического инфантилизма. Явления астенизации, отдельные эпизоды сверхценной ипохондрии возникали в связи с объективными причинами (соматическое заболевание, развитие побочных эффектов психофармакотерапии и др.) и нивелировались по мере продолжения терапии. Кроме того, у ряда больных можно было говорить о сохранении явлений реактивной лабильности, свойственной больным на доманифестном этапе заболевания. Отдельные отмечающиеся эпизоды невротоподобной симптоматики были нестойкими и легко купировались после амбулаторной коррекции психофармакотерапии. При врачебном обследовании не обнаруживались отчетливые нарушения мышления, выявить их представлялось возможным лишь при проведении патопсихологического обследования. Больные отличались достаточно

высоким уровнем комплаентности в межприступный период. Они критично относились к изменению своего психического состояния, регулярно в назначенное время посещали психиатра и достаточно четко выполняли рекомендации по коррекции психофармакотерапии. Высокие показатели как социально-личностных характеристик, так и оценок когнитивной деятельности позволяют судить об отсутствии негативной личностной динамики после приступа.

У пациентов 2-й группы снижение баллов PANSS в ремиссии заболевания не сопровождалось ослаблением активации иммунной системы. Клинически ремиссия у этих пациентов характеризовалась как стойкая, с негрубыми изменениями личности, нарушением мышления по шизофреническому типу. Длительное клинико-иммунологическое наблюдение (5 лет) пациентов 2-й группы показало, что при сохранении стабильного уровня ремиссии у них отмечалась динамика состояния в виде появления реактивных состояний (синтонная аффективная лабильность), невыраженных личностных изменений, развития ипохондрических расстройств невротического уровня. Никто из больных не имел инвалидности по психическому заболеванию. Больные этой группы в 80% случаев имели высшее образование. До или после манифестации пациентами было окончено высшее учебное заведение, найдена работа по специальности, которая оплачивалась выше среднего. Больные имели высококвалифицированную работу в течение длительного времени, были адаптированы в трудовом коллективе, демонстрировали профессиональный рост за счет повышения своей квалификации. Межличностные отношения характеризовались достаточно узким кругом общения (семья, работа, учеба), но были довольно тесными и прочными. Так, на протяжении периода наблюдения семейный статус изменился только у одного больного (развод), т.е. в 10% случаев. При длительном наблюдении (до 5–7 лет) обращало

Таблица 5. Результаты предварительной оценки корреляции иммунологических характеристик и клинической оценки состояния**Table 5** Results of a preliminary assessment of the correlation of immunological characteristics and clinical assessment of the state

Клинические параметры/Clinical parameters	Положительная корреляция/ Positive correlation		Отрицательная корреляция/ Negative correlation	
	n	%	n	%
1-я группа/1 st group (n = 58; 100%)	57	98,3	1	2,7
2-я группа/2 nd group (n = 33; 100%)	10	30,3	23	69,7
Статистическая значимость различий/Significance of differences	p < 0,00001		p < 0,00001	

Примечание: * — различия статистически значимы (p < 0,05).

Note: * — the differences are significant (p < 0.05).

на себя внимание постепенное нарастание изменений в виде смены личностного радикала (двое больных; 18,2%) — так называемый антиномный личностный сдвиг после перенесенного приступа. Кроме этого, в ремиссиях отмечалась отчетливая тенденция к ипохондрическому развитию (двое больных; 18,2).

Необходимо отметить, что все больные на этапе ремиссии находились на поддерживающей терапии нейрорептиками, либо их сочетании с антидепрессантами.

Разнонаправленные клинико-иммунологические корреляции пациентов 1-й и 2-й группы иллюстрируют

рис. 1 и 2. В сравниваемых группах наблюдали статистически значимые различия показателей ЛЭ в ремиссии и в обострении.

Была проведена предварительная оценка корреляции иммунологических характеристик и клинической оценки состояния по группам (табл. 5), выявлены статистически значимые различия больных сравниваемых групп по данному признаку.

Преобладание того или иного типа корреляции статистически значимо отличает сравниваемые группы больных. В 1-й группе значимо чаще встречается положительный тип корреляций, во 2-й группе — отрицательный. Для оценки взаимосвязи использовался двусторонний точный критерий Фишера.

Для исследования вопроса о возможном использовании иммунологических показателей (уровень активации иммунной системы) для предикции обострения у пациентов 1-й группы была прослежена связь между изменением иммунологических и клинических показателей для каждого пациента. Обнаружено, что в большинстве случаев клиническому ухудшению психопатологического состояния предшествовало изменение иммунологических показателей (повышение), свидетельствующее об увеличении активности патологического процесса в мозге. Обострение клинического состояния наблюдалось в течение последующих 1–3 мес. и сопровождалось развитием приступов с выраженной кататонно-бредовой или аффективно-бредовой симптоматикой (увеличение суммарного балла PANSS до 120) и требовало госпитализации больных для проведения курса интенсивной терапии.

В дальнейших исследованиях повышение уровня активации иммунной системы при мониторинге иммунологического показателя (ЛЭ) в динамике ремиссии рассматривалось в качестве *прогностического фактора* возможного обострения клинического состояния. Больным, несмотря на отсутствие выраженных признаков клинического ухудшения, в индивидуальном порядке предлагалась коррекция психофармакотерапии. На такую коррекцию терапии, основанную на повышении уровня активации иммунной системы, дали согласие 24% больных 1-й группы (n = 14), отличающихся комплаентностью к лечению (табл. 6). Таким образом, в 1-й группе было выделено два подтипа: 1-й подтип с коррекцией терапии при увеличении

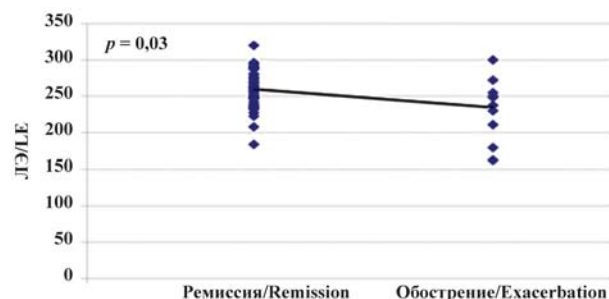


Рис. 1. Повышение активности ЛЭ при обострении психопатологической симптоматики у пациентов 1-й группы (положительная корреляция)

Fig. 1 Increased LE activity during exacerbation of psychopathological symptoms in patients of group 1 (positive correlation)

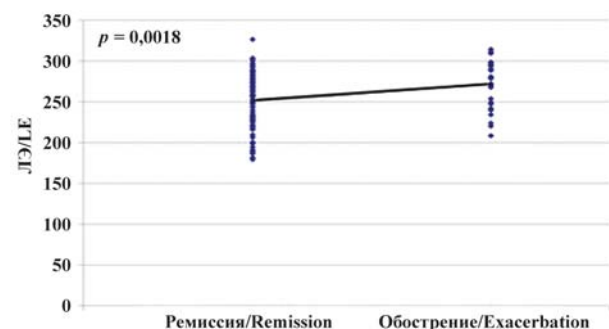


Рис. 2. Снижение активности ЛЭ при обострении психопатологической симптоматики у пациентов 2-й группы (отрицательная корреляция)

Fig. 2 Decrease in LE activity during exacerbation of psychopathological symptoms in patients of group 2 (negative correlation)

Таблица 6. Распределение больных в зависимости от изменения тактики лечения
Table 6 Distribution of patients depending on the change of treatment tactics

Клинические параметры/Clinical parameters		Коррекция терапии при повышении иммунологических показателей/Therapy adjustment when immunological parameters increase абс (%) /abs (%)	Отказ от коррекции/сохранение прежней терапии/Refusal to adjust therapy/continuation of previous therapy абс (%) /abs (%)	Отказ от терапии/Refusal of therapy абс (%) /abs (%)
1-я группа/ 1 st group (n = 58)	подтип 1 с коррекцией терапии/subtype 1 with therapy adjustment (n = 14)	14 (24,1%)	–	–
	подтип 2 без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 44)	–	44 (75,9%)	–
2-я группа/ 2 nd group (n = 33)	подтип 1 с отказом от терапии/subtype 1 with refusal of therapy (n = 5)	–	–	5 (15,2%)
	подтип 2 без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 28)	–	28 (84,8%)	–

иммунологических показателей и 2-й подтип — без коррекции терапии.

Коррекция психофармакотерапии представляла собой либо увеличение доз исходных нейролептиков (постепенное наращивание дозы исходного нейролептика с переходом с поддерживающих на терапевтические дозы), либо дополнительное присоединение препаратов другой группы. Практически никогда не использовалось одномоментное переключение с одного нейролептика на другой, предпринимались попытки избегать полипрагмазии.

В большинстве случаев подобная тактика ведения больных, основанная на коррекции терапии в соответствии с изменением иммунологических показателей, сопровождалась относительно благоприятной динамикой имеющейся клинической ремиссии, без значительного изменения клинического состояния. Таким образом, коррекция поддерживающей терапии, базирующаяся на изменении иммунологических показателей, способствовала более длительному сохранению ремиссии и предотвращению развития повторного эпизода в большем числе случаев. Такую коррекцию терапии, связанную с увеличением дозы препарата или дополнительным использованием другого препарата, можно рассматривать как профилактику возможного обострения эндогенного заболевания.

В отличие от вышеописанного, пациенты 2-й группы с преобладанием «отрицательной» корреляции между изменением клинического состояния и иммунологическими показателями, при изменении показателей ЛЭ коррекции терапии не проводилось. За период проведения исследования, достигавший 5 лет, отдельные больные (n = 5; 15,2%) самостоятельно прекратили прием поддерживающих доз препаратов, основываясь на длительном отсутствии каких-либо субъективных жалоб и клинических проявлений болезни. Таким образом, во 2-й группе больных были выделены два подтипа: подтип 1 — с отменой терапии и подтип 2 — с сохранением прежней терапии (табл. 7). Отмена лечения

осуществлялась либо постепенным титрованием доз препаратов, либо путем одномоментной отмены терапии. Во всех этих случаях в течение последующих 2,5–6 мес. у пациентов регистрировалось нарастание острой продуктивной психотической симптоматики с последовавшей госпитализацией.

Была проведена оценка течения заболевания по критерию количества перенесенных приступов до предварительной оценки (2,5 года с момента включения в исследование) и после коррекции терапии по результатам предварительной оценки (2,5 года до окончания исследования).

В дальнейшем были обнаружены достоверные различия в количестве приступов у пациентов до и после коррекции терапии спустя 2,5 года после включения в исследование (табл. 6). Продолжение длительного приема поддерживающей терапии у больных 2-й группы предотвращало развитие повторного эпизода в большем числе случаев и на более длительное время. Таким образом, продолжение поддерживающей терапии можно рассматривать как фактор, предупреждающий возможное обострение продуктивной симптоматики, а повышение иммунологических показателей оказалось доклиническим признаком необходимости продолжения длительной терапии у пациентов данной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с высказанным предположением, проведенное исследование подтвердило наличие взаимосвязи клинических и иммунологических показателей у большинства пациентов (1-я группа) с приступным течением эндогенного процесса в состоянии клинической ремиссии («положительная» корреляция). Однако была выявлена группа пациентов (2-я группа), у которых установленная закономерность имела существенные отличия («отрицательная» корреляция). Данная группа больных отличалась

Таблица 7. Различия в количестве приступов в 1-й и 2-й группах до и после коррекции терапии спустя 2,5 года после включения в исследование**Table 7** Differences in the number of episodes in groups 1 and 2 before and after correction of therapy 2.5 years after inclusion in the study

Клинические параметры/Clinical parameters		До коррекции терапии/Before therapy adjustment	После коррекции терапии/After therapy adjustment	Статистическая значимость различий/ Statistical significance of differences
1-я группа/1 st group (n = 58)	1-й подтип с коррекцией терапии/subtype 1 with therapy adjustment (n = 14)	3 ± 0,79	1 ± 0,78	p < 0,0005
	2-й подтип без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 44)	2,68 ± 1,31	2,5 ± 0,9	p < 0,86
2-я группа/2 nd group (n = 33)	1-й подтип с отменой терапии/subtype 1 with refusal of therapy (n = 5)	0,20 ± 0,45	2,8 ± 0,84	p < 0,043*
	2-й подтип без коррекции терапии/subtype 2 without therapy adjustment (n = 28)	1 ± 0,72	0,96 ± 0,69	p < 0,98

Примечание: * — различия статистически значимы (p < 0,05).

Note: * — the differences are significant (p < 0.05).

по выходу из острого состояния и по клиническим проявлениям ремиссии. В связи с указанными параметрами были выделены принципы персонализации терапии для пациентов обеих групп. В первом случае при увеличении иммунологических показателей и, соответственно, активности патологического процесса в головном мозге, были повышены дозы исходных препаратов нейролептического ряда или были присоединены препараты другой группы. Во втором случае у больных с устойчивыми длительными ремиссиями и исключительно высокими показателями социально-трудовой и семейной адаптации был обнаружен стабильно повышенный уровень иммунологических показателей (выявлена «отрицательная» корреляция), соответствующий подострому состоянию патологического процесса в головном мозге. С целью профилактики обострения эндогенного заболевания в качестве тактики персонализированной терапии для данной группы больных было рекомендовано продолжение активного лечения.

Таким образом, объективные результаты нейроиммунологических показателей создают возможность эффективно контролировать изменения активности эндогенного психотического процесса в головном мозге. Корреляция между психическим статусом и иммунологическими показателями может являться предиктором эффективности терапии, позволять осуществлять мониторинг проводимого лечения, на практике проводить коррекцию проводимой психотропной терапии, определять ее интенсивность и длительность, ориентируясь на объективные результаты нейроиммунологических показателей. Данное обстоятельство имеет исключительно важное значение, поскольку любое обострение шизофренического процесса приводит к развитию или усилению продуктивной симптоматики, стационарному или интенсивному амбулаторному лечению, временному или длительному снижению трудоспособности, ухудшению социального функционирования человека, появлению или нарастанию негативных расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Смулевич АБ, Андриющенко АВ, Бескова ДА. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;5:4–15. PMID: 18379491.
Smulevich AB, Andryushchenko AV, Beskova DA. The problem of remission in schizophrenia: clinical and epidemiological study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;5:4–15. (In Russ.). PMID: 18379491
- Тихонов Д.В. Психопатологические особенности становления ремиссии после манифестного приступа в юношеском возрасте. *Психиатрия*. 2016;(71):81–82.
Tihonov D.V. Psihopatologicheskie osobennosti stanovleniya remissii posle manifestnogo pristupa v yunosheskom vozraste. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2016;(71):81–82. (In Russ.).
- Lancrenon S, Llorca PM. Predictive factors of functional remission in patients with early to mid-stage schizophrenia treated by long acting antipsychotics and the specific role of clinical remission. *Psychiatry Res*. 2019 Nov;281:112560. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112560 Epub 2019 Sep 7. PMID: 31521843.
- Kogan S, Ospina LH, Kimhy D. Inflammation in individuals with schizophrenia — Implications for neurocognition and daily function. *Brain Behav Immun*. 2018 Nov;74:296–299. doi: 10.1016/j.bbi.2018.09.016 Epub 2018 Sep 12. PMID: 30218782; PMCID: PMC6805148.
- Клюшник ТП. Воспаление и психические заболевания: от фундаментальных исследований к клинической практике. В сб.: Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы. 2018:393–400.
Klyushnik TP. Vospalenie i psihicheskie zabolevaniya: ot fundamental'nyh issledovaniy k klinicheskoy praktike. V sb.: Psihicheskoe zdorov'e cheloveka i

- obshchestva. Aktual'nye mezhdisciplinarnye problemy. 2018;393–400.
6. Dawidowski B, Górniak A, Podwalski P, Lebiecka Z, Misiak B, Samochowiec J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Schizophrenia. *J Clin Med*. 2021 Aug 27;10(17):3849. doi: 10.3390/jcm10173849 PMID: 34501305; PMCID: PMC8432006.
 7. Vallée A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/ β -Catenin Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 4;23(5):2810. doi: 10.3390/ijms23052810 PMID: 35269952; PMCID: PMC8910888.
 8. Hafizi S, Tseng HH, Rao N, Selvanathan T, Kenk M, Bazinet RP, Suridjan I, Wilson AA, Meyer JH, Remington G, Houle S, Rusjan PM, Mizrahi R. Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: A PET Study With [18 F]FEPPA. *Am J Psychiatry*. 2017 Feb 1;174(2):118–124. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171 Epub 2016 Sep 9. PMID: 27609240; PMCID: PMC5342628. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171
 9. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2020 Feb 15;17(1):56. doi: 10.1186/s12974-020-1721-z PMID: 32061259; PMCID: PMC7023707.
 10. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клиникопсихопатологические корреляты (к построению клинко-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
 11. Ключник ТП, Бархатова АН, Шешенин ВС, Андросова ЛВ, Зозуля СА, Отман ИН, Почуева ВВ. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):53–59. doi: 10.17116/jnevro202112102153
Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Pochueva VV. Specific features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):53–59. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112102153
 12. Зозуля СА, Омельченко МА, Отман ИН, Сарманова ЗВ, Мигалина ВВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Особенности воспалительных реакций у пациентов с юношескими депрессиями с клинически высоким риском психоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(11–2):55–61.
Zozulya SA, Omelchenko MA, Otman IN, Sarmanova ZV, Migalina VV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Features of inflammatory reactions in patients with juvenile depression with a clinically high risk of psychosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(11–2):55–61. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312311255
 13. Зозуля СА, Тихонов ДВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):59–66. doi: 10.17116/jnevro202112106159
Zozulya SA, Tikhonov DV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Immune-inflammatory markers in remission after a first-episode psychosis in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):59–66. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112106159
 14. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Абрамова ЛИ, Столяров СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):37–41.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Abramova LI, Stolyarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(2):37–41. (In Russ.).
 15. Ключник ТП, Зозуля СА, Каледа ВГ, Омельченко МА, Сарманова ЗВ, Отман ИН. Клинико-иммунологические предикторы манифестации эндогенных психозов. *Медицинская технология*. М., 2022.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Kaleda VG, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Otman IN. Clinical and immunological predictors of manifestations of endogenous psychoses. *Medical technology*. M., 2022. (In Russ.).
 16. Зозуля СА, Олейчик ИВ, Андросова ЛВ, Отман ИН, Сарманова ЗВ, Столяров СА, Бизяева АС, Юнилайнен ОА, Ключник ТП. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Психическое здоровье*. 2017;1:11–18.
Zozulya SA, Olejchik IV, Androsova LV, Otman IN, Sarmanova ZV, Stolyarov SA, Bizyaeva AS, Yunilajnen OA, Klyushnik TP. Monitoring techeniya endogennyh psichozov po immunologicheskim pokazatelyam. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;1:11–18.
 17. Ключник ТП, Смулевич АБ, Голимбет ВЕ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. К созданию клинко-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VYe, Zozulya SA, Voronova EI. The Creation of Clinical and Biological Concept of Schizophrenia: Participation of Chronic Inflammation and Genetic Predisposition in the Formation of Psychopathological Disorders.

- Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):6–13. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
18. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia:

proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):441–449. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.441 PMID: 15741458.

Сведения об авторах

Анна Григорьевна Алексеева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

agalexeeva@yandex.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Ольга Александровна Борисова, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>

olga.borisova@ncpz.ru

Григорий Иванович Копейко, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы, группа по изучению особых форм психической патологии, отдел юношеской психиатрии, заместитель директора по научной части, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

gregory_kopeyko@mail.ru

Information about the authors

Anna G. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre"

<https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

agalexeeva@yandex.ru

Tatyana P. Klyushnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Olga A. Borisova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre"

<https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>

olga.borisova@ncpz.ru

Grigoriy I. Kopeyko, Cand. Sci. (Med.), Leading Research, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, Deputy Director of Research of the FSBSI Mental Health Research Center, Head of Investigation Group for Research of Special Forms of Psychiatric Pathology

<https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>

gregory_kopeyko@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 04.04.2024
Received 04.04.2024

Дата рецензирования 07.05.2024
Revised 07.05.2024

Дата принятия 24.06.2024
Accepted for publication 24.06.2024

Самооценка импульсивности больных параноидной шизофренией в состоянии ремиссии и обострения

М.А. Морозова¹, Е.Ю. Никонова², Г.Е. Рупчев¹, Т.А. Лепилкина¹, С.А. Беляев³, А.Г. Бениашвили¹, Д.С. Бурминский¹, С.С. Потанин¹, А.А. Кибитов¹

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФГБВОУ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Маргарита Алексеевна Морозова, margmorozova@gmail.com

Резюме

Обоснование: предполагается, что нарушение контроля импульсов является важным признаком шизофрении, тесно связанным с дисфункцией многих нейрофизиологических систем центральной нервной системы, характерных для этого заболевания. Наличие этого симптома в клинической картине требует особого внимания ввиду связанного с ним риска опасного поведения как для самих пациентов, так и для общества. Вопрос выраженности импульсивности на различных этапах заболевания остается недостаточно изученным. **Цель исследования:** оценить наличие признаков значимого уровня импульсивности в самоотчете по шкале Баррата у больных параноидной шизофренией в состоянии обострения и ремиссии. **Пациенты и методы:** в исследование включены две группы пациентов, страдающих параноидной шизофренией, находящихся в состоянии обострения или устойчивой ремиссии. **Группа сравнения:** контрольную группу составили здоровые испытуемые. Для оценки импульсивности использовалась шкала Баррата, адаптированная для российской популяции. **Результаты и заключение:** оказалось, что в обеих группах больных выявлялась повышенная импульсивность в половине случаев (54 и 46% соответственно). В контрольной группе таких случаев было только 22%. Анализ соотношения показателей различных подшкал шкалы Баррата не обнаружил различий между группами больных шизофренией, так же как в сравнении с контрольной группой. **Заключение:** результаты исследования позволяют предположить, что импульсивность как элемент клинической картины, обнаруживаемый в самоотчете больного, может быть информативным признаком и его следует учитывать при формировании психофармакологической схемы лечения и реабилитационных программ. Шкала Баррата может быть использована у больных шизофренией в повседневной практике.

Ключевые слова: шизофрения, импульсивность, шкала Баррата

Для цитирования: Морозова М.А., Никонова Е.Ю., Рупчев Г.Е., Лепилкина Т.А., Беляев С.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Потанин С.С. Самооценка импульсивности у больных параноидной шизофренией в состоянии ремиссии и обострения. *Психиатрия*. 2024;22(4):85–92. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-85-92>

RESEARCH

UDC 616.895.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-85-92>

Self-Assessment of Impulsivity in Patients with Paranoid Schizophrenia in Exacerbation and Remission

M.A. Morozova¹, E.Yu. Nikonova², G.E. Rupchev¹, T.A. Lepilkina¹, S.A. Belyaev³, A.G. Beniashvili¹, D.S. Burminskiy¹, S.S. Potanin¹, A.A. Kibitov¹

¹ FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ SBIHC Psychiatric Clinical Hospital # 4 named P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

Corresponding author: Margarita A. Morozova, margmorozova@gmail.com

Summary

Background: impaired impulse control is thought to be an important hallmark of schizophrenia, which is closely related to the dysfunction of many of the neurophysiological systems of the central nervous system characteristic of the disease. The presence of increased impulsivity requires special attention in view of the risks associated with it, both for the patients themselves and for society. **Aim of the study:** to assess the presence of signs of a significant level of impulsivity in self-reporting on the Barratt scale in patients with paranoid schizophrenia in a state of exacerbation and remission. **Patients and Methods:** the study included two groups of patients suffering from paranoid schizophrenia both in a state of sustained remission with residual psychotic symptoms and patients in a state of exacerbation. **Control group:** consisted of healthy subjects. To assess impulsivity, the Barratt scale, adapted to the Russian population, was used. **Results:** it turned out that in both groups of patients, increased impulsivity

was detected in half of the cases (54% and 46%, respectively). In the control group, only 22% had such cases. There were no differences between the groups of patients. When analyzing the ratio of indicators on different subscales of the Barratt scale, no differences were found both between the groups and in comparison, with the control group. **Conclusion:** the results of the study suggest that impulsivity as an element of the clinical picture, which is found in the patient's self-report, may be an informative sign that should be taken into account when forming a psychopharmacological treatment regimen and rehabilitation programs. The Barratt scale can be used in patients with schizophrenia in everyday practice.

Keywords: schizophrenia, impulsivity, Barratt scale

For citation: Morozova M.A., Nikonova E.Yu., Rupchev G.E., Lepilkina T.A., Belyaev S.A., Beniashvili A.G., Burminskiy D.S., Potanin S.S., Kibitov A.A. Self-Assessment of Impulsivity in Patients with Paranoid Schizophrenia in Exacerbation and Remission. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):85–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-85-92>

ВВЕДЕНИЕ

Оценка и изучение импульсивности в клинической картине шизофрении является крайне сложной задачей, так как этот конструкт включает в себя много аспектов психического функционирования, таких как личностные особенности пациентов, степень и профиль когнитивных нарушений, актуальное психопатологическое состояние [1].

Некоторые исследователи считают импульсивность одним из важных нарушений при шизофрении, так как по их данным ее уровень значимо выше у этих больных, чем у здоровых испытуемых, что объясняется, в том числе и особенностями нейрофизиологических изменений в центральной нервной системе, характерных для шизофрении [2, 3]. Наличие повышенной импульсивности при этом заболевании требует особого внимания в виду связанного с ней риска опасного или социально неприемлемого поведения пациентов [4, 5].

Оценка уровня импульсивности у больных не сводится только к изучению ее проявлений в поведении больного с использованием психометрических инструментов, например, шкалы PANSS [6, 7]. Одним из необходимых приемов в исследовании импульсивности становится использование самоотчетов. Наиболее часто используется опросник (шкала) Баррата (BIS-11) [8, 9]. Шкала Баррата позволяет исследовать импульсивность как особенность личности, включая привычные для данного субъекта формы поведения. В начале исследования шкалы ее создатели выделяли три основных подтипа импульсивности. Первый подтип, «Моторная импульсивность» (Motor Impulsiveness), характеризовал группу лиц с преобладанием моторного компонента импульсивности, когда субъект не может или не склонен к обдумыванию характера своих действий и учета их последствий. Второй подтип импульсивности, названный когнитивным, или «Импульсивностью внимания» (Attentional Impulsiveness), объединял лиц со склонностью чрезвычайно быстро принимать решения. Последний, третий подтип описывал лиц, которые ориентированы исключительно на настоящее и не рассматривают будущее, что мешает им планировать что-либо. Этот подтип авторы шкалы называли «Импульсивностью планирования, или Непланирующей импульсивностью» (Nonplanning Impulsiveness) [8].

В настоящее время используются различные факторные модели для анализа результатов, полученных с использованием шкалы Баррата. Выбор определенной

модели зависит от контингента больных и задач проводимого исследования. Шкала Баррата используется как при изучении здоровой популяции, так и при различных патологических состояниях, таких как разные формы зависимости, аффективные нарушения и расстройства личности. Применяют ее и для оценки больных шизофренией [10].

Несмотря на то что в рутинной клинической практике самоопросники используют нечасто, так как они не считаются надежным источником информации, в исследованиях их применяют регулярно. Например, для оценки эффектов новых антипсихотических средств, качества жизни, негативных нарушений валидирован целый ряд инструментов, направленных на анализ именно самоотчета пациентов [11–16].

Для этой цели считают релевантными не только структурированные опросники, но и визуальные аналоговые шкалы, например, методику Дембо–Рубинштейн [17].

Цель исследования — оценить наличие признаков значимого уровня импульсивности в самоотчетах по шкале Баррата у больных параноидной шизофренией в состоянии обострения и ремиссии.

Гипотеза: значимый уровень импульсивности выше у больных параноидной шизофренией в состоянии обострения. Уровень импульсивности в состоянии стабильной ремиссии выше, чем у здоровых испытуемых, но ниже, чем у больных в обострении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли больные параноидной шизофренией как в состоянии обострения, так и в состоянии ремиссии в период с 2023 по 2024 г. Включали пациентов, находившихся на многолетнем катамнестическом наблюдении в лаборатории психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ с диагнозом «шизофрения параноидная в состоянии ремиссии с резидуальными психотическими симптомами» (F20.04 по МКБ-10), а также больных, госпитализированных в психиатрический стационар (ГАУЗ МО «Психиатрическая больница № 22») в связи с обострением шизофрении с диагнозом «шизофрения параноидная, состояние обострения» (F20.0 по МКБ-10).

Основными критериями включения в исследование были следующие: согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, способность понимать обращенную речь, адекватно отвечать на вопросы, касающиеся

тем, не связанных с актуальным состоянием, а также прочитав текст, напечатанный 12-м кеглем шрифта.

В лаборатории психофармакологии опросник предлагалось заполнить во время очередного визита катamnестического наблюдения. В стационаре больные заполняли опросник во время патопсихологического обследования. В случае отказа от заполнения обследования и лечение больных продолжалось в обычном режиме.

Контрольную группу составили здоровые добровольцы, которые согласились заполнить опросник, присланный им в виде Google-формы. Здоровые добровольцы сообщали об отсутствии каких-либо психических заболеваний или обращений за помощью к психологу.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 916 от 02.03.2023).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of FSBSI MHRC (protocol # 916 from 02.03.2023). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Для оценки уровня импульсивности использовали шкалу Баррата из 30 вопросов, валидированную для русскоязычной популяции [9, 18].

Суммарный балл шкалы колеблется от 30 до 120. Чем выше балл, тем более выражена импульсивность у испытуемого. Повышенной считается импульсивность, когда общий балл по шкале равен или выше 70.

Для оценки особенностей импульсивности использовалась модель, включающая три субшкалы: Моторную импульсивность, Импульсивность внимания и Импульсивность планирования. Эти субшкалы образованы при суммировании баллов, оценивающих шесть факторов, таких как: внимательность (способность концентрироваться на текущей задаче), моторная импульсивность (поступки как немедленная реакция на внешний стимул), самоконтроль (способность тщательно обдумывать план действий), когнитивная сложность (способность получать удовольствие от головоломок), настойчивость (способность к последовательному образу жизни), когнитивная нестабильность (непоследовательность мышления).

Статистический анализ

Количественные показатели представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. Сравнительный анализ количественных показателей проводили с использованием параметрического критерия Стьюдента. Категориальные переменные сравнивали с применением критерия χ^2 . Уровень значимости был

установлен на уровне 0,05. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследованы 76 испытуемых. В клиническую группу вошли 53 больных, из них 18 мужчин (34%) и 35 женщин (66%). Средний возраст составил 48 ± 11 лет. Контрольная группа состояла из 23 здоровых добровольцев (22 женщины), средний возраст составил $48,6 \pm 7,6$ лет.

Клиническая группа была поделена на две подгруппы: первая подгруппа включила в себя 16 больных в состоянии стабильной ремиссии, среди них 4 женщины. Средний возраст в этой подгруппе был равен $47,9 \pm 9,0$ лет. Состояние больных определялось преимущественно остаточными психотическими симптомами в виде рудиментарных идей отношений, ипохондрических идей и явлениями астенического круга, не влияющими на поведение и общее функционирование больных. Во вторую подгруппу вошли 37 больных, госпитализированных в связи с обострением психического заболевания, среди них 31 женщина. Средний возраст составил $47,9 \pm 12,0$ лет. Состояние больных определялось галлюцинаторно-бредовыми и бредовыми расстройствами, ставшими основной причиной дезадаптации больных. Признаков психической дезорганизации, значимого психомоторного возбуждения, агрессивности в клинической картине не обнаруживалось. Больные были доступны для продуктивного психологического тестирования.

Статистически значимых различий по возрасту между группами установлено не было.

Были обнаружены статистически значимые различия в гендерном составе клинической и контрольной групп ($\chi^2 = 5,03, p = 0,02$).

Для оценки потенциального влияния фактора пола на показатели импульсивности было проведено сопоставление частоты выявления случаев повышенной импульсивности (выше 70 баллов по опроснику Баррата) среди пациентов мужского и женского пола, входивших в клиническую группу. Оказалось, что среди 20 мужчин общий балл по шкале Баррата более 70 был обнаружен в 10 случаях, что составило 50%. Среди женщин количество таких случаев составило 16 из 33, что соответствует 48%. При сравнении доли значимой импульсивности между гендерно различными группами статистически достоверных различий не оказалось ($\chi^2 = 0,0, p = 0,95$). На основании этого можно утверждать, что в клинической группе фактор пола не влиял на накопление случаев значимой импульсивности.

Данные по общему баллу и отдельным подшкалам опросника Баррата представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, различий по средним показателям как субшкал, так и общего балла обнаружено не было ни при сравнении с группой контроля ни между подгруппами больных исследуемой группы.

Таблица 1. Суммарные показатели опросника Баррата в сравниваемых подгруппах
Table 1 Summary indicators of the Barratt questionnaire in compared subgroups

№	Факторы/Factors	Средний балл/стандартное отклонение/ Mean score/standard deviation			Уровень значимости, p/Significance level, p		
		подгруппа 1/ subgroup 1	подгруппа 2/ subgroup 2	контроль/ control	подгруппа 1 vs контроль/ subgroup 1 vs control	подгруппа 2 vs контроль/ subgroup 2 vs control	подгруппа1 vs подгруппа 2/ subgroup 1 vs subgroup 2
I	Отвлекаемость/ Distractibility	18,8 ± 2,7	16,6 ± 3,5	18 ± 3	ns	ns	ns
I.1	Внимательность/Attentiveness	12,2 ± 2	10,1 ± 3	10 ± 2	ns	ns	ns
I.2	Когнитивная неустойчивость/ Cognitive instability	6,6 ± 1,3	6,4 ± 1,6	7 ± 1	ns	ns	ns
II	Моторная импульсивность/ Motor impulsivity	23,6 ± 4,3	24,5 ± 5,3	23 ± 4	ns	ns	ns
II.1	Моторный компонент/Motor component	15 ± 4	16,2 ± 4	16 ± 3	ns	ns	ns
II.2	Настойчивость/Perseverance	8,5 ± 2,7	8,3 ± 2,4	7 ± 1	ns (0,05)	ns (0,05)	ns
III	Способность планировать/ Ability to plan	26,7 ± 4,7	26,2 ± 5,4	25 ± 5	ns	ns	ns
III.1	Самоконтроль/Self-control	14 ± 3,7	13,4 ± 3,8	13 ± 3	ns	ns	ns
III.2	Когнитивная сложность/ Cognitive complexity	12,6 ± 2	12,8 ± 3	12 ± 3	ns	ns	ns
	Общий балл по шкале Баррата/Overall Barratt score	69 ± 8,5	67,3 ± 11,4	66 ± 9	ns	ns	ns

Примечание: статистическая значимость определяется при $p < 0,05$.
Note: statistical significance is determined at $p < 0.05$.

На рис. 1 представлены показатели трех факторов в каждой из групп. Как видно из приведенных данных, различий нет. Таким образом, больные независимо от своего психического состояния, обострения или ремиссии, по самоотчету не отличались от контрольной группы как по средним показателям общего балла, так и по выраженности различных аспектов импульсивности, отраженной в показателях трех подшкал.

Отдельно проведен анализ количества случаев в каждой из групп, где по шкале Баррата общий балл был равен или превышал 70, что считается признаком наличия значимой импульсивности. Оказалось, что в первой подгруппе у 9 из 16 человек была выявлена повышенная импульсивность по шкале Баррата (общий балл выше 70), что составило 54% от числа участников, во второй группе таких было 17 из 37 человек, что составило 46%, а в контрольной группе их было 5 из 23, что составило 22%. Обнаружились достоверные различия

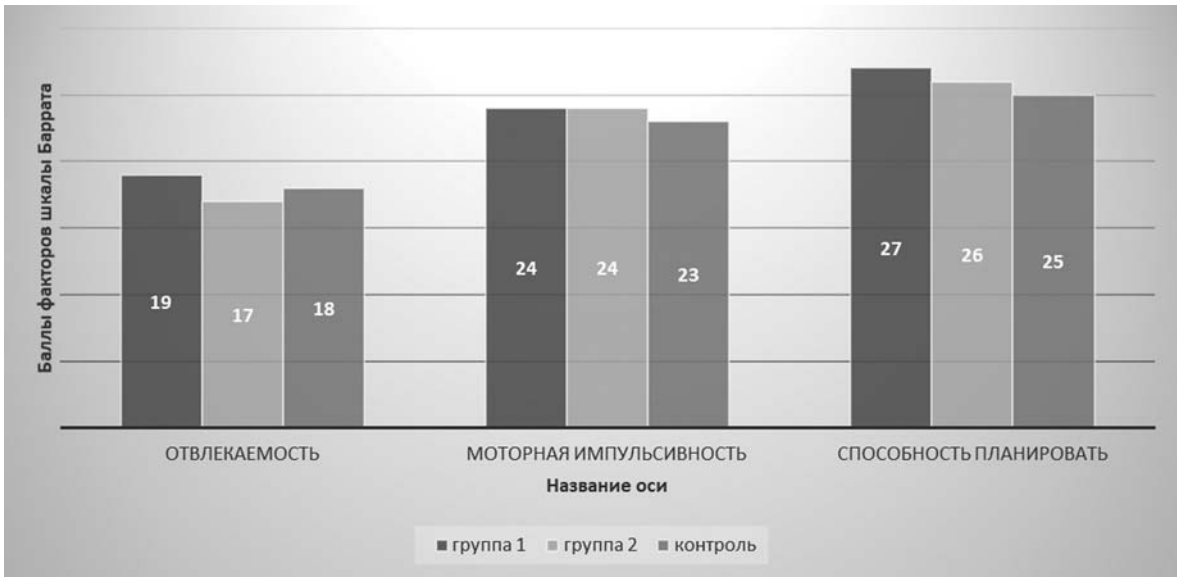


Рис. 1. Сравнительные показатели субшкал опросника Баррата у пациентов трех групп
Fig. 1 Comparative indicators of the Barratt questionnaire subscales in patients of three groups

Таблица 2. Соотношение показателей субшкал по шкале Баррата у испытуемых с повышенной импульсивности и без повышения этого показателя

Table 2 The ratio of subscale scores on the Barratt scale in subjects with and without increased impulsivity

Суммарные баллы по трем факторам/Total scores for three factors	Подгруппа 1/Subgroup 1		Подгруппа 2/Subgroup 2		Контроль/Control	
	Общий балл ≥ 69/ Total score > 69	Общий балл меньше 70/ Total score < 70	Общий балл ≥ 69/ Total score > 69	Общий балл меньше 70/ Total score < 70	Общий балл ≥ 69/ Total score > 69	Общий балл меньше 70/ Total score < 70
Отвлекаемость/Distractibility, %	26	27	24	25	26	27
Моторная импульсивность/Motor impulsivity, %	26	33	38	35	35	35
Способность к планированию/Planning ability, %	38	40	38	40	38	38
Сумма/Sum, %	100	100	100	100	100	100

по этому признаку между группой здоровых и обеими подгруппами больных (между группой здоровых и больными первой подгруппы $\chi^2 = 21,7$ $p = 0,00001$, между группой здоровых и больными из второй подгруппы $\chi^2 = 12,8$ $p = 0,003$). Между группами больных различий не оказалось.

При анализе субшкал импульсивности по шкале Баррата оказалось, что во всех группах, независимо от того, была ли повышена импульсивность или нет, пропорция трех суммарных показателей оказалась приблизительно одинаковой (табл. 2).

Данные табл. 2 показывают, что соотношение отдельных аспектов импульсивности у испытуемых с общим баллом больше 70 и общим баллом меньше 70 между группами не отличалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что вне зависимости от периода заболевания, состояния ремиссии (подгруппа 1) или обострения (подгруппа 2), больные параноидной шизофренией различаются по признаку повышенной импульсивности в самоотчете. Таким образом, изначальная гипотеза подтвердилась лишь частично. Основной находкой настоящего исследования было следующее: больные исследуемой группы и здоровые добровольцы отличаются между собой только количественным накоплением случаев повышенной импульсивности, но не качественными ее характеристиками. Причем эти характеристики остаются стабильными у испытуемых, как здоровых, так и больных, независимо от того, обнаруживается ли у них повышенная импульсивность или нет.

В нашем исследовании не получено различий ни по общему баллу, ни по показателям подшкал шкалы Баррата. Не было обнаружено разницы между больными, находящимися в стационаре в связи с обострением психотической симптоматики, и пациентами, наблюдающимися амбулаторно. Эти данные отличаются от приведенных в других работах. Так, в исследовании S. Zhornitsky и соавт. было показано, что уровень импульсивности у больных шизофренией существенно выше, чем у здоровых лиц [10]. Сходные результаты были получены в исследовании K.A. Nolan и соавт. [19].

Возможно, это связано с тем, что в большинство исследований включались пациенты с различными вариантами шизофрении или с другими расстройствами шизофренического спектра, а также смешанные по возрасту группы.

Есть расхождение с исследованием M. Amr и соавт., где оказалось, что больные шизофренией менее импульсивны по шкале Баррата, чем здоровые лица [20]. В исследовании L.F. Reddy и соавт. было показано, что больные шизофренией так же, как и в нашем исследовании, не отличались от здоровых испытуемых по общему баллу шкалы Баррата, однако обнаружили отличия по подшкале внимательности, где больные проявили большую импульсивность, чем здоровые [5].

Высказываются предположения, что у больных шизофренией наблюдается противоречие в показателях самооценки импульсивности и количестве случаев реальных импульсивных поступков [21].

В нашем исследовании также оказалось, что лица с импульсивностью встречаются как в группе больных, так и в группе здоровых, однако в обеих группах больных накопление таких случаев значимо больше, чем в группе здоровых. Обнаружилось, что в каждой из групп больных импульсивность выявилась у половины пациентов. Не было обнаружено различий в структуре импульсивности по шкале Баррата ни между подгруппами с повышенной импульсивностью в каждой из групп, ни между группами в целом.

Многие исследователи указывают на то, что наличие повышенной импульсивности как личностной черты у больных шизофренией в большей степени, чем при другой психической патологии, связано с повышенным риском агрессивного и антисоциального поведения, а также алкоголизации и развития зависимости от психоактивных веществ [22–25]. В этой связи среди исследователей в области психических расстройств сформировалось соглашение о том, что импульсивность должна рассматриваться как отдельный патологический фактор, который оказывает существенное влияние на формирование терапевтической стратегии в каждом конкретном случае [4]. В заключении недавней работы S. Martin и соавт. резюмируют, что исследования импульсивности при разных заболеваниях показывают ее разную природу при сходных поведенческих проявлениях, однако наличие импульсивности всегда

становится причиной дополнительной стигматизации больных шизофренией [26].

ВЫВОДЫ

Несмотря на всю сложность и субъективность оценки импульсивности в самоотчете больных шизофренией, можно сказать, что этот метод позволяет выделить группу пациентов, требующих особого внимания. Независимо от остроты своего психического состояния больным было доступно понимание формулировки и сути вопросов. Отсутствие различий в оценке импульсивности больных в состоянии обострения и ремиссии может предполагать, что самоотчет об импульсивности не зависит от актуального состояния, но в большей степени связан с заболеванием как таковым.

Возможно, что включение этой валидизированной компактной методики, которую, как оказалось, возможно использовать как в клинике острых состояний, так и у больных в состоянии ремиссии, позволит более полно оценить сохранность или нарушение эмоциональной сферы и осознания контроля импульсов.

Этот элемент клинической картины необходимо учитывать при формировании психофармакологической схемы лечения и реабилитационных программ.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Небольшое количество пациентов в каждой из групп, включенных в исследование.

2. Дисбаланс в отношении полового состава двух групп — группа сравнения представлена в большей степени лицами женского пола.

3. Использование в дизайне исследования только самооценочной методики (самоопросника) вне сопоставления с объективными методами оценки импульсивности. Проведение подобного сопоставления может стать одним из перспективных направлений дальнейшей исследовательской работы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Куликова ОС. Когнитивно-стилевые особенности больных шизофренией. *Вестник СПбГУ*. 2014;(4):101–105.
Kulikova OS. Cognitive style in first-episode schizophrenia. *Vestnik SPbGU*. 2014;(4):101–105. (In Russ.).
- Enticott PG, Ogloff JR, Bradshaw JL. Response inhibition and impulsivity in schizophrenia *Psychiatry Res*. 2008;157(13):251–254. doi: 10.1016/j.psychres.2007.04.007 Epub 2007 Oct 3. PMID: 17916385.
- Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Anton JL, Mazzola-Pomietto P. Impulsivity and neural correlates of response inhibition in schizophrenia. *Psychol Med*. 2011;41(2):291–299. doi: 10.1017/S0033291710000796
- Lau JH, Jeyagurunathan A, Shafie S, Chang S, Samari E, Cetty L, Verma S, Tang C, Subramaniam M. The factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) and correlates of impulsivity among outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders in Singapore. *BMC Psychiatry* 2022;22(1):226. doi: 10.1186/s12888-022-03870-x
- Reddy LF, Lee J, Davis MC, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Green MF. Impulsivity and Risk Taking in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 2014;39(2):456–463. doi: 10.1038/npp.2013.218
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261 PMID: 3616518.
- Ivanova E, Khan A, Liharska L, Reznik A, Kuzmin S, Kushnir O, Agarkov A, Bokhan N, Pogorelova T, Khomenko O, Chernysheva K, Morozova M, Rupchev G, Lepilkina T, Ozornin A, Ozornina N, Govorin N, Malakhova A, Hmara N, Shylova O, Hryhoryeu A, Ivanchikova N, Raevskaya I, Gusak P, Skugarevskaya M, Opler LA. Validation of the Russian Version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Ru) and Normative Data. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(9–10):32–48.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768–774. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1. PMID: 8778124.
- Ениколопов СН, Медведева ТИ. Апробация русскоязычной версии методики «шкала импульсивности Барратта» (BIS-11). [Электронный ресурс] *Психология и право*. 2015;5(3):75–89. doi: 10.17759/psylaw.2015050307
- Enikolopov SN, Medvedeva TI. Approbation of the Russian-language version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *Psychology and Law*. 2015;5(3):75–89. (In Russ.). doi: 10.17759/psylaw.2015050307
- Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson JP, Lipp O, Stip E, Potvin S. Sensation-seeking, social anhedonia, and impulsivity in substance use disorder patients with and without schizophrenia and in non-abusing schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(23):237–241. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.046 Epub 2012 Sep 11. PMID: 22980481.
- Hamera EK, Schneider JK, Potocky M, Casebeer MA. Validity of self-administered symptom scales in clients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Schizophr Res*. 1996;19(2–3):213–239. doi: 10.1016/0920-9964(95)00100-x PMID: 8789920.
- Fleischhacker WW, Rabinowitz J, Kemmler G, Eerdeken M, Mehnert A. Perceived functioning, well-being and psychiatric symptoms in patients with stable schizophrenia treated with long-acting risperidone for 1 year. *Br J Psychiatry*. 2005;187(2):131–136. doi: 10.1192/bjp.187.2.131
- Şenormancı G, Güçlü O, Şenormancı Ö. Resilience and Associated Factors in Schizophrenia. *Türk Psikiyatri*

- Derg.* 2022 Spring;33(1):1–10. English, Turkish. doi: 10.5080/u25738 PMID: 35343576.
14. Sakanaka S, Tsujii N, Morimoto H, Shirakawa O. Aggressiveness is associated with excitement on the five-factor model of the positive and negative syndrome scale and prefrontal function in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2020;290:113054. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113054 Epub 2020 May 22. PMID: 32480116.
 15. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016 Jul;31(4):192–201. doi: 10.1097/YIC.000000000000123 PMID: 26963842.
 16. Chen G, Chen J, Tian H, Lin C, Zhu J, Ping J, Chen L, Zhuo C, Jiang D. Validity and reliability of a Chinese version of the self-evaluation of negative symptoms. *Brain and Behavior.* 2023;13(4):e2924. doi: 10.1002/brb3.2924
 17. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии. М.: ЭКСМО-Пресс, 1999. 448 с. Rubinshtein SIa. Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii. M.: EKSMO-Press, 1999. 448 s. (In Russ.).
 18. Шумская ДС, Трусова АВ, Кибитов АО краткая русскоязычная версия шкалы импульсивности Барратта (BIS-11): разработка и валидизация *Психология. Журнал Высшей школы экономики.* 2023;20(2):211–230. doi: 10.17323/1813-8918-2023-2-211-230 Shumskaia DS, Trusova AV, Kibitov AO, The Short Russian Version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11): Development and Validation. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics.* 2023;20(2):211–230. (In Russ.). doi: 10.17323/1813-8918-2023-2-211-230
 19. Nolan KA, D'Angelo D, Hoptman MJ. Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Res.* 2011;187(1–2):301–303. doi: 10.1016/j.psychres.2010.10.032
 20. Amr M, Elsayed H, Ibrahim IM. Impulsive behavior and its correlates among patients with schizophrenia in a tertiary care psychiatry setting in Mansoura. *Asian J Psychiatry.* 2016;22:111–115. doi: 10.1016/j.ajp.2016.06.009 Epub 2016 Jun 23. PMID: 27520910.
 21. Cheng GLF, Tang JCY, Li FWS, Lau EYY, Lee TMC. Schizophrenia and risk-taking: impaired reward but preserved punishment processing. *Schizophrenia Res.* 2012;136(1–3):122–127. doi: 10.1016/j.schres.2012.01.002
 22. Moulin V, Golay P, Palix J, Baumann PS, Gholamrezaee MM, Azzola A, Gasser J, Do KQ, Alameda L, Conus P. Impulsivity in early psychosis: A complex link with violent behaviour and a target for intervention. *Eur Psychiatry.* 2018;49:30–36. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.12.003 Epub 2018 Jan 30. PMID: 29353178.
 23. Ouzir M. Impulsivity in schizophrenia: A comprehensive update. *Aggression and Violent Behavior.* 2013;18(2):247–254. doi: 10.1016/j.avb.2012.11.014
 24. Liu Y, Liu X, Wen H, Wang D, Yang X, Tang W, Li Y, Zhang T, Yang M. Risk behavior in patients with severe mental disorders: a prospective study of 121,830 patients managed in rural households of western China. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):134. doi: 10.1186/s12888-018-1709-8
 25. Joyal C, Dubreucq JL, Gendron C, Millaud F. Major Mental Disorders and Violence: A Critical Update *Current Psychiatry Reviews.* 2007;3(1):33–50. doi: 10.2174/157340007779815628
 26. Martin S, Graziani P, Del-Monte J. Comparing impulsivity in borderline personality, schizophrenia and obsessional-compulsive disorders: Who is ahead? *J Clin Psychol.* 2021;77(7):1732–1744. doi: 10.1002/jclp.23129

Сведения об авторах

Маргарита Алексеевна Морозова, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

margmorozova@gmail.com

Сергей Сергеевич Потанин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

potanin_ss@mail.ru

Аллан Герович Бениашвили, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

beniashvilia@yandex.ru

Денис Сергеевич Бурминский, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

desbur@gmail.com

Георгий Евгеньевич Рупчев, кандидат психологических наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>

rupchevgeorg@mail.ru

Таисия Алексеевна Лепилкина, кандидат психологических наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-2640-4658>

lepilkina@hotmail.com

Евгения Юрьевна Никонова, младший научный сотрудник, лаборатория психологии профессий и конфликта, факультет психологии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

<https://orcid.org/0000-0001-6338-3764>

eniconova@mail.ru

Андрей Александрович Кибитов, аспирант, лаборатория психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

<https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>

andreykibitov18@gmail.com

Information about the authors

Margarita A. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Psychopharmacology Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

margmorozova@gmail.com

Sergei S. Potanin, Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Psychopharmacology Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

potanin_ss@mail.ru

Allan G. Beniashvili, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Psychopharmacology Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

beniashvilia@yandex.ru

Denis S. Burminskiy, Cand. Sci. (Med.), researcher, Psychopharmacology Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

desbur@gmail.com

George E. Rupchev, Cand. Sci. (Psychol.), researcher, Psychopharmacology Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-4440-095X>

rupchevgeorg@mail.ru

Taissia A. Lepilkina, Cand. Sci. (Psychol.), researcher, Psychopharmacology Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-2640-4658>

lepilkina@hotmail.com

Evgenia Yu. Nikonova, Junior Researcher, Department of Psychophysiology, Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-6338-3764>

eniconova@mail.ru

Andrey A. Kibitov, postgraduate student, Psychopharmacology Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>

andreykibitov18@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 26.03.2024
Received 26.03.2024

Дата рецензирования 14.05.2024
Revised 14.05.2024

Дата принятия 25.06.2024
Accepted for publication 25.06.2024

Оценка полигенного риска шизофрении у пациентов с непсихотическими расстройствами и аттенуированными симптомами психоза. Пилотное исследование

Н.В. Кондратьев, М.А. Омельченко, Т.В. Лежейко, В.Г. Каледа, В.Е. Голимбет
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Вера Евгеньевна Голимбет, golimbet@mail.ru

Резюме

Обоснование: существенный вклад генетических факторов в развитие шизофрении является в настоящее время общепризнанным фактом. Показатель полигенного риска для шизофрении (ППРш) оказался эффективным инструментом, позволяющим провести разделяющую линию между шизофренией и психически здоровым контролем с точки зрения генетики. **Цель исследования** — оценить предиктивную способность показателя полигенного риска шизофрении (ППРш) у пациентов юношеского возраста с первым депрессивным эпизодом и наличием аттенуированных психотических симптомов (АПС). **Пациенты и методы:** обследованы 60 больных юношеского возраста, госпитализированных с первым депрессивным эпизодом. На основании наличия АПС при поступлении пациенты были разделены на две группы: группа с АПС и группа без АПС. По результатам катамнестического наблюдения больных первой группы выделены подгруппы больных с манифестацией психоза и/или низким уровнем социального функционирования и больных без манифестации и с высоким уровнем социального функционирования. Для всех участников исследования проведено полногеномное генотипирование и рассчитаны ППРш. В качестве групп сравнения использовали группу больных с диагнозом шизофрении ($n = 879$) и группу психически здоровых людей ($n = 759$), для которых ранее было проведено полногеномное генотипирование и рассчитаны ППРш. **Результаты:** сравнение группы АПС с группами здорового контроля и пациентов с шизофренией по средним значениям ППРш показало, что она занимает промежуточное положение между этими группами, значимо отличаясь от каждой из них. Группа без АПС не отличалась от контрольной группы, при этом по сравнению с группой больных шизофренией показатель ППРш в этой группе был значимо ниже. Сравнение подгрупп больных обнаружило, что ППРш в группе с АПС без манифестации психоза и снижения социального функционирования значимо ниже, чем в группе с манифестацией шизофрении. Подгруппы с АПС с манифестацией психоза и АПС со снижением функционирования не различались как между собой, так и с группой больных шизофренией. **Выводы:** результаты, впервые полученные для российской популяции в представленном исследовании, показали, что ППРш может рассматриваться в качестве инструмента для оценки риска развития психоза или снижения социального функционирования у пациентов с АПС.

Ключевые слова: психоз, шизофрения, высокий клинический риск, полигенный риск шизофрении, аттенуированные позитивные симптомы, юношеская депрессия

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 22-15-00437.

Для цитирования: Кондратьев Н.В., Омельченко М.А., Лежейко Т.В., Каледа В.Г., Голимбет В.Е. Оценка полигенного риска шизофрении у пациентов с непсихотическими расстройствами и аттенуированными симптомами психоза. Пилотное исследование. *Психиатрия*. 2024;22(4):93–101. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-93-101>

RESEARCH

UDC 575.162; 616.89-02-056

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-93-101>

Polygenic Risk Assessment for Schizophrenia in Patients with Nonpsychotic Disorders and Attenuated Symptoms of Psychosis: A Pilot Study

N.V. Kondratyev, M.A. Omelchenko, T.V. Lezheiko, V.G. Kaleda, V.E. Golimbet
Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Vera E. Golimbet, golimbet@mail.ru

Summary

Background: significant contribution of genetic factors in the development of schizophrenia is a generally recognized fact. Polygenic risk index for schizophrenia turned out to be an effective tool allowing to draw a dividing line between schizophrenia

and mentally healthy control in terms of genetics. **Objective:** to assess the predictive ability of the polygenic risk score for schizophrenia (SZ-PRS) in adolescent patients with a first depressive episode and attenuated psychotic symptoms (APS). **Patients and Methods:** sixty adolescent inpatient with a first depressive episode were examined. Based on the presence of APS at admission, patients were divided into two groups: a group with APS and a group without APS. Subgroups of patients in the first group were identified through follow-up observations: those with psychosis manifestation and/or low social functioning and those without manifestation and with high social functioning. Whole-genome genotyping was performed for all participants, and SZ-PRS were calculated. For comparison, a group of patients diagnosed with schizophrenia ($n = 879$) and a group of mentally healthy individuals ($n = 759$), who had previously undergone whole-genome genotyping and had their SZ-PRS calculated, were used. **Results:** SZ-PRS of the APS group occupy an intermediate position between the healthy control and schizophrenia patients, significantly differing from each of them. The group without APS did not differ from the control group, but compared to the group of schizophrenia patients, the SZ-PRS in this group was significantly lower. Comparing subgroups of patients showed that the SZ-PRS in the APS group without psychosis manifestation and social functioning impairment was significantly lower than in the group with schizophrenia manifestation. The APS subgroups with psychosis manifestation and with functioning impairment did not differ significantly from each other or from the schizophrenia group. **Conclusion:** the results obtained for the first time for the Russian population showed that SZ-PRS can be considered as a tool for assessing the risk of developing psychosis or reduced social functioning in patients with APS.

Keywords: psychosis, schizophrenia, high clinical risk, polygenic risk of schizophrenia, attenuated positive symptoms, juvenile depression

Funding: The study was supported by RSF Grant No. 22-15-00437.

For citation: Kondratyev N.V., Omelchenko M.A., Lezheiko T.V., Kaleda V.G., Golimbet V.E. Polygenic Risk Assessment for Schizophrenia in Patients with Nonpsychotic Disorders and Attenuated Symptoms of Psychosis: A Pilot Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):93–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-93-101>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой тяжелое хроническое психическое заболевание, для которого характерны высокая частота случаев неблагоприятного прогноза в долгосрочном катамнезе и снижение продолжительности жизни больных. Экономические затраты, связанные с инвалидизацией больных, превышают прямые затраты на их лечение, такое соотношение наблюдается в различных странах и системах здравоохранения. Преодоление этой проблемы невозможно без выявления признаков заболевания на ранних стадиях с помощью клинических и биологических маркеров для раннего начала лечения пациента и снижения риска хронического течения и тяжелого функционального исхода [1, 2].

Существенный вклад генетических факторов в развитие шизофрении в настоящее время общепризнанный факт, многократно подтвержденный как результатами генетико-эпидемиологических исследований близнецовых пар и семей с отягощением по этому заболеванию, так и на уровне популяционных исследований генома [3]. В последнем случае это стало возможным за счет использования полногеномного анализа ассоциаций¹. Одним из результатов такого исследования стала возможность получить индивидуальную интегративную оценку генетической предрасположенности к заболеванию, выраженную в показателе полигенного риска. Показатель полигенного риска для шизофрении (ППРш) оказался эффективным инструментом, позволяющим провести разделяющую линию между шизофренией и психически здоровым контролем с точки зрения генетики [4]. По данным наиболее масштабных полногеномных анализов шизофрении отношение шан-

сов при сравнении индивидуумов в крайних децилях ППРш составило около 20 (в зависимости от когорты) и около 40 для крайних процентилей [5, 6]. В работе [6] общая предиктивная способность ППРш составила $AUC = 0,72$ (площадь под ROC-кривой, которая отражает качество классификации), однако в отдельных исследованиях сообщалось о лучших результатах на отдельных выборках и/или при использовании новых методов расчета ППРш [7, 8].

На данный момент предиктивная способность ППРш не позволяет применять его в клинике для скринирования общей популяции. Однако относительно большой размер эффекта ППРш позволяет предположить, что предиктивной способности ППРш будет достаточно для оценки риска заболевания у лиц, уже относящихся к группе высокого риска по клиническим показателям. В двухлетнем наблюдении за индивидуумами с высоким риском развития психоза было установлено, что ППРш был выше в группе людей, у которых имела место манифестация шизофрении [9]. В ретроспективном исследовании пациентов с первичным диагнозом депрессии, поставленным 20 лет назад, ППРш оказался наиболее высоким в группе, в которой впоследствии наиболее часто отмечалось развитие психотических расстройств [10]. В другой работе установлено, что с помощью ППРш можно провести разграничение между группой высокого риска по этому заболеванию и группой психически здоровых людей [11]. В то же время имеются сообщения об отсутствии связи между ППРш и манифестацией психоза в группах высокого риска [12–14].

Неоднозначность полученных результатов может быть связана с тем, что перечисленные выше работы были неоднородны в плане формирования групп для исследования. В частности, использовали различные критерии включения: включали людей, которые удовлетворяли, по крайней мере, одному из критериев

¹ В отечественной литературе часто используют английскую аббревиатуру GWAS (genome-wide association studies).

специализированной шкалы комплексной оценки риска психических нарушений (The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States, CAARMS), среди которых наличие кровного родственника с шизофренией или шизотипическим расстройством личности, обнаружение аттенуированных психотических симптомов (АПС), выявление короткого (менее двух недель) эпизода с симптомами психоза, который регрессировал в течение недели без применения каких-либо антипсихотических препаратов [11]. В ряде работ группу высокого риска выделяли по выраженности или наличию психотического опыта, который оценивали на основании интервью или данных психометрических опросников [14]. Также имели место различия в подходе к формированию группы: психически здоровые люди [9, 11], непогрязненные родственники больных шизофренией [15], пациенты с непсихотическими расстройствами [10]. Важно отметить, что предиктивная способность ППРш зависела также от однородности исследуемой выборки по генетическому происхождению, лучшие результаты были получены для людей из европейских популяций, поскольку изначально ППРш вычисляется с использованием данных, полученных преимущественно для этой популяции [9]. Таким образом, неоднозначность подходов к формированию групп высокого риска может служить возможной причиной противоречивых результатов по оценке предсказательной способности ППРш в отношении развития психоза у пациентов из этой группы, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований.

Целью настоящей пилотной работы была оценка предиктивной способности показателя полигенного риска шизофрении у пациентов юношеского возраста с первым депрессивным эпизодом и наличием аттенуированных психотических симптомов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Формирование и характеристика выборки

Выборка для проведения пилотного исследования первоначально включала в себя 62 пациента мужского пола, обратившихся за помощью в клиническое отделение отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ по поводу депрессивного эпизода в 2015–2022 гг. Формирование выборки проводилось сплошным методом. В исследование включали тех пациентов, состояние которых соответствовало критериям включения и они добровольно соглашались на забор крови для генотипирования. **Критерии включения:** юношеский возраст (16–25 лет)²; первый депрессивный эпизод (диагноз по МКБ-10 F32.0, F32.1) общей продолжительностью не более 5 лет³ с уровнем преморбидного функциониро-

вания, соответствующим юношескому возрасту на основании социально-учебных характеристик больных; принадлежность к европейской популяции. **Критерии не включения:** наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития; отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию с конгруэнтным (F32.33) и неконгруэнтным (F32.34) аффекту бредом; очерченный дефицитарный синдром; сопутствующая психическая, соматическая и неврологическая патология, затрудняющая исследование; принадлежность к азиатской популяции. Для оценки психического состояния применялись клиничко-психопатологический и психометрический методы (шкала продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms, SOPS)), для оценки уровня функционирования на катамнез использовали Шкалу личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance scale, PSP).

Этические аспекты

От всех участников получено письменное информированное согласие на сдачу биологического материала и генетический анализ. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 98 от 11.09.2007).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol # 98 from 11.09.2007). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

После удаления образцов, не прошедших контроль качества по критериям полногеномного анализа (см. подраздел Оценка полигенного риска), выборка составила 60 пациентов, которые были разделены на две группы. Первая группа включала в себя пациентов, у которых при поступлении отмечены АПС в структуре депрессии ($n = 48$). АПС регистрировали при наличии трех и более баллов, по крайней мере, одному из пунктов подшкалы позитивных симптомов SOPS. Вторая группа (группа без АПС) включала в себя пациентов, не имеющих АПС ($n = 12$). Специальное катамнестическое исследование всех пациентов выборки не проводилось, однако для части из них была доступна информация об изменении диагноза на шизофрению или шизоаффективное расстройство. Сроки от регистрации АПС до манифестации психоза составляли от 4-х месяцев до 6 лет. Показателем снижения социального функционирования было уменьшение суммарного балла PSP в течение нескольких лет до значения менее 55. Манифестация психоза отмечена у 11 пациентов, которые составили группу с АПС и манифестацией психоза, а снижение социального функционирования

² Выбор верхней возрастной границы основан на многолетних клинических наработках отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ [16].

³ Критерий включения «длительность депрессии не более 5 лет» учитывает период появления неспецифических психопатологических симптомов и снижения уровня социального функционирования, т.е. инициальный этап депрессии, а также позволяет исключить случаи

раннего начала эндогенного заболевания с нарастанием прогрессивности и негативных расстройств.

Таблица 1. Возраст пациентов и возраст к началу манифестации заболевания в исследуемых группах
Table 1 Age of patients and age of disease onset in the study groups

Группы пациентов/Patients' groups	Средний возраст (годы)/ Mean age (years)	Средний возраст начала заболевания (годы)/Mean age of disease onset (years)
Группа с АПС/APS group	19,57 (2,12) ²	18,06 (1,91)
Группа без АПС/Non-APS group	20,77 (3,03)	18,31 (3,82)
Группа с АПС и манифестацией психоза/APS group with psychosis manifestation	20,7 (3,3)	17,5 (2,8)
Группа с АПС и ухудшением функционирования/APS group with social functioning impairment	19,38 (1,67)	17,23 (2,09)

наблюдалось у 13 пациентов (группа с АПС и ухудшением функционирования).

Данные о наследственной отягощенности психическими расстройствами в общей выборке были доступны для 54 человек. Из них у 20 не было сведений о родственниках с какими-либо психическими отклонениями. Другие 16 пациентов сообщили о диагностике среди родственников второй степени родства случаев шизофрении или шизоаффективного расстройства ($n = 3$), алкоголизма ($n = 4$), психопатических и патохарактерологических черт ($n = 7$), суицидов ($n = 2$). Среди родственников первой степени родства у 18 обследованных выявлены случаи шизофрении и расстройств шизофренического спектра у четырех человек, аффективные расстройства — у восьми, алкоголизм или наркомания — у четырех, патохарактерологические особенности и аутизм — по одному случаю.

В качестве групп сравнения использовали группу больных с диагнозом шизофрения ($n = 879$) и группу психически здоровых людей ($n = 759$) без наследственной отягощенности по шизофрении или расстройствам шизофренического спектра из базы данных лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ. У этих лиц было проведено полногеномное генотипирование и рассчитаны ППРШ.

Молекулярно-генетическое исследование

Из биологического материала (кровь из локтевой вены, смывы из ротовой полости) выделяли ДНК с применением фенол-хлороформного метода или наборов для выделения ДНК. Образцы ДНК были подготовлены к генотипированию согласно стандартным требованиям (приведение к одинаковой концентрации, оценка чистоты по соотношению OD (A260/A280) (OD — оптическая плотность для раствора ДНК при длинах волн 260 и 280 нм)), оценка целостности ДНК, а также проверка пола (ген *SRX* на Y-хромосоме) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотипирование проводили с использованием чипов Infinium Global Screening Array v3.0 (Illumina, США). Генотипирование заказывали в компании MacroGen Ltd. (Южная Корея).

Оценка полигенного риска

Полученные сырые данные были обработаны для дальнейшего анализа. Контроль качества сырых данных генотипирования в координатах p10 GC/Call Rate показал приемлемый уровень качества для

большинства образцов ДНК. Затем сырые данные анализировали с использованием программы PLINK 1.9 по стандартному алгоритму контроля качества данных для полногеномного анализа ассоциаций. Проведены контроль на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга и фильтрация образцов и генотипов по доле потерянных данных (параметры: --hwe 1e-6 --geno 0.01 --mind 0.05). Далее проведен контроль на гетерозиготность (--het на ld-независимых генотипах). Распределение F-статистики для теста на гетерозиготность в проанализированной выборке находилось в приемлемом диапазоне трех стандартных отклонений. Далее был сделан контроль на соответствие данных анкетному полу (--check-sex на ld-независимых генотипах, отклонений от анкетных данных не обнаружено). Контроль на дубликаты и родственные связи (--genome на ld-независимых генотипах) показал, что все люди в выборке, по крайней мере до четвертой степени родства, не имели родственных связей друг с другом. Контроль на популяционную структуру с использованием данных проекта 1000 геномов (The 1000 Genomes Project) продемонстрировал, что не все образцы принадлежат европейской суперпопуляции, выявленные этнические аутлаеры были удалены из дальнейшего анализа. Далее данные были подготовлены для импутирования с использованием панели референтных генотипов Haplotype Reference Consortium (европейская суперпопуляция) с помощью Eagle v2.4. Вычисление ППРШ проводили на основе суммарной статистики GWAS для шизофрении [6]. Полигенный риск определяли методом LDpred2 в автоматическом режиме.

Анализ данных

Для межгрупповых сравнений количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента (двусторонний тест для независимых выборок). Для установления связи между категориальными переменными использовали таблицы сопряженности с оценкой различий с помощью критерия Пирсона с поправкой Йетса. Различия считали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выделенные группы статистически значимо не различались по возрасту пациентов и их возрасту на момент начала заболевания (табл. 1).

Таблица 2. Психические расстройства и отклонения у родственников первой степени родства
Table 2 Mental disorders and abnormalities in the first-degree relatives in the study groups

Группы пациентов/Patients' groups	Психические расстройства у родственников первой степени родства/Mental disorders in first-degree relatives				
	Сведения отсутствуют/Information is absent	Шизофрения и расстройства спектра/Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders	Аффективные расстройства/Affective disorders	Другие психические расстройства и отклонения/Other mental disorders and abnormalities	Всего/Total
Группа с АПС/APS group (n = 42)	15	3	7	4	14
Группа без АПС/Non-APS group (n = 12)	5	1	1	2	4
Группа с АПС и манифестацией психоза/APS group with psychosis manifestation (n = 10)	2	2	1	3	6
Группа с АПС и ухудшением функционирования/APS group with social functioning impairment (n = 13)	7	2	1	1	4

Таблица 3. Психические расстройства и отклонения у родственников второй степени родства в исследуемых группах
Table 3 Mental disorders and abnormalities in the second-degree relatives in the study groups

Группы пациентов/Patients' groups	Психические расстройства у родственников второй степени родства/Mental disorders in second-degree relatives				
	Сведения отсутствуют/Information is absent	Шизофрения и расстройства спектра/Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders	Аффективные расстройства/Affective disorders	Другие/Other	Всего/Total
Группа с АПС/APS group (n = 42)	15	3	0	10	13
Группа без АПС/Non-APS group (n = 12)	5	0	0	3	3
Группа с АПС и манифестацией психоза/APS group with psychosis manifestation (n = 10)	2	1	0	1	2
Группа с АПС и ухудшением функционирования/APS group with social functioning impairment (n = 13)	7	0	0	2	2

Данные о наследственной отягощенности в этих группах представлены в табл. 2 и 3. Психические отклонения у родственников 1-й или 2-й степени родства имели место у 65,9% пациентов с АПС, а в группе пациентов без АПС эта величина составляла 58,3%. В группах с манифестацией психоза и снижением функционирования показатели наследственной отягощенности составляли 80,0 и 46,2% соответственно.

Схожее распределение наблюдалось при рассмотрении родственников только 1-й степени родства — 33,3; 33,3; 60,0 и 30,7 соответственно. Несмотря на то что в группе с манифестацией психоза доля семейной отягощенности была выше в количественном выражении, межгрупповые различия не достигали статистической значимости, что может быть связано с небольшой численностью групп.

Сравнение группы пациентов с АПС с группами здорового контроля и пациентов с шизофренией по средним значениям ППРш показало, что она занимает промежуточное положение между группами сравнения, при этом значительно отличается от каждой из них — 0,57 (1,1)⁴ vs 0,21 (0,84), $p = 0,0009$ и 0,57 (1,1) vs 1,23 (1,05),

$p = 0,0002$ соответственно. Группа пациентов без АПС не отличалась от контрольной группы (0,17 (0,87) vs 0,21 (0,84)), при этом по сравнению с группой больных шизофренией показатель ППРш в этой группе был значительно ниже ($p = 0,0014$).

Мы предположили, что значимые различия по ППРш между группой больных шизофренией и группой пациентов с АПС обусловлены тем, что последняя может включать в себя пациентов, у которых наличие АПС не приведет к развитию шизофрении. Для проверки этого предположения мы сравнили все три группы пациентов — с АПС и манифестацией шизофрении, с АПС и снижением функционирования в сопоставлении с группой пациентов с АПС, но без манифестации психоза и снижения социального функционирования ($n = 24$). Оказалось, что в последней группе ППРш значительно ниже, чем в группе с манифестацией шизофрении (0,34 (0,89) vs 0,57 (0,84), $p = 0,041$). Также отмечена тенденция к уменьшению ППРш по сравнению с группой со снижением социального функционирования ($p = 0,067$). Группа пациентов с АПС без манифестации психоза и снижения социального функционирования не отличалась по средним ППРш от группы без АПС, но на уровне тенденции ($p = 0,077$) наблюдалось ее

⁴ Здесь и далее в скобках приведено стандартное отклонение.

отличие от группы психически здоровых людей. Отмечены различия при высоком уровне значимости ($p = 6,4e-05$) между группой с АПС без манифестации психоза и снижения социального функционирования и группой больных шизофренией. Группы с АПС с манифестацией психоза и с АПС со снижением функционирования не различались как между собой, так и с группой больных шизофренией. Данные приведены на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании группа высокого риска была сформирована на основании наличия аттенуированных психотических симптомов у больных юношеского возраста с депрессивным эпизодом. Гомогенизация группы высокого риска по одному критерию отличает данную работу от других [9, 11], где группа риска могла одновременно включать в себя лиц, имеющих родственника, больного шизофренией, и пациентов с АПС. С помощью ППРш мы показали, что группа пациентов с АПС отличается по этому показателю от больных шизофренией и психически здоровых людей, т.е. гетерогенна по своей структуре и может включать пациентов как с высокой, так и с низкой генетической предрасположенностью к развитию этого заболевания. При этом, после исключения из нее пациентов, у которых имела место манифестация шизофрении

и пациентов со снижением функционирования, отличия от группы здоровых сохранились, хотя и на уровне тенденции, что указывает на то, что в этой группе могут быть пациенты с повышенным риском развития шизофрении.

Мы также сделали попытку проследить, как ППРш влияют на траекторию развития заболевания у пациентов с депрессией и АПС. В исследованной выборке манифестация шизофрении была выявлена у 23% пациентов из группы высокого риска. Эта величина сопоставима с имеющимися в литературе данными. В частности, последний метаанализ, включающий в себя 130 работ и более 9 тыс. человек из группы высокого риска, показал, что манифестация психоза в течение трех лет наблюдалась в среднем в 25% случаев [17]. Как оказалось, в изученной нами группе пациентов, у которых в дальнейшем имела место манифестация шизофрении, ППРш были выше, чем у психически здоровых и не отличались от этого показателя в группе больных шизофренией. Ту же закономерность мы отметили и в группе пациентов с АПС и снижением функционирования. Нужно отметить, что такого рода группу ранее не выделяли для оценки предиктивной способности ППРш.

Полученные нами результаты расширяют возможности предиктивной способности ППРш в отношении нарастания неблагоприятных признаков течения заболевания без манифестации психоза. В этом аспекте

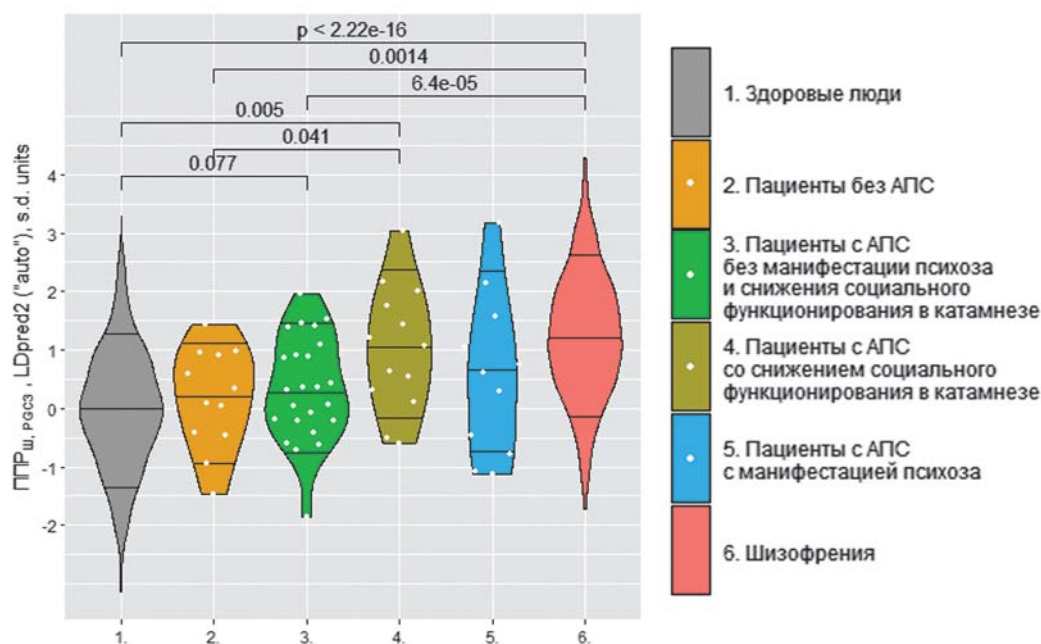


Рис. 1. Распределение значений ППРш для исследуемых групп

Примечания: указаны p-уровни для двустороннего теста Стьюдента, все остальные не подписанные сравнения не достигают стандартного уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Горизонтальными чертами обозначены медиана и крайние децили, белые точки в группах 2–5 означают отдельные наблюдения.

Fig 1 Distribution of PRS values for the study groups

Notes: P-levels for two-tailed Student's t tests are indicated; all other unsigned comparisons did not reach the standard level of statistical significance ($p > 0.05$). Horizontal lines indicate the median and extreme deciles, white dots in groups 2–5 indicate individual observations. Groups from left to right (1–6) are healthy controls, non-APS group, APS group without psychosis manifestation and social functioning impairment, APS group with social functioning impairment, APS group with psychosis manifestation, schizophrenia group.

важно подчеркнуть отсутствие различий по семейной отягощенности между группами больных из сформированной для исследования выборки, что также свидетельствует в пользу того, что ППРш лучше дифференцируют генетическую предрасположенность к развитию шизофрении, чем наличие родственников с психическими расстройствами.

Исследование имеет существенное ограничение, связанное с размером выборки. Небольшой объем выборки (в особенности это касалось группы пациентов без АПС) не позволяет провести количественную оценку предиктивной способности ППРш, поэтому полученные на этом этапе исследования данные нужно рассматривать как предварительные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что группа пациентов с АПС значительно отличается по ППРш от группы психического здорового контроля и пациентов с депрессивным эпизодом без АПС, что подтверждает имеющиеся клинико-эпидемиологические данные о том, что пациентов с непсихическими расстройствами, у которых выявлены АПС, следует рассматривать как группу ультравысокого риска шизофрении. На основании первых полученных для российской популяции результатов можно сделать заключение, что ППРш является эффективным инструментом для оценки риска развития психоза или снижения социального функционирования у пациентов с АПС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Westhoff MLS, Ladwig J, Heck J, Schülke R, Groh A, Deest M, Bleich S, Frieling H, Jahn K. Early Detection and Prevention of Schizophrenic Psychosis — A Review. *Brain Sci.* 2021;12(1):11. doi: 10.3390/brainsci12010011
- Worthington MA, Cannon TD. Prediction and Prevention in the Clinical High-Risk for Psychosis Paradigm: A Review of the Current Status and Recommendations for Future Directions of Inquiry. *Front Psychiatry.* 2021;12:770774. doi: 10.3389/fpsyt.2021.770774
- Baselmans BML, Yengo L, van Rheenen W, Wray NR. Risk in Relatives, Heritability, SNP-Based Heritability, and Genetic Correlations in Psychiatric Disorders: A Review. *Biol Psychiatry.* 2021;89(1):11–19. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.05.034
- International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460(7256):748–752. doi: 10.1038/nature08185
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421–427. doi: 10.1038/nature13595
- Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Denison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Vouloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Bege- mann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, González Peñas J, González-Pinto A et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature.* 2022;604(7906):502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5
- Albiñana C, Zhu Z, Schork AJ, Ingason A, Aschard H, Brikell I, Bulik CM, Petersen LV, Agerbo E, Grove J, Nordentoft M, Hougaard DM, Werge T, Børghlum AD, Mortensen PB, McGrath JJ, Neale BM, Privé F, Vilhjálmsson BJ. Multi-PGS enhances polygenic prediction by combining 937 polygenic scores. *Nat Commun.* 2023;14(1):4702. doi: 10.1038/s41467-023-40330-w
- Zheng Z, Liu S, Sidorenko J, Wang Y, Lin T, Yengo L, Turley P, Ani A, Wang R, Nolte IM, Snieder H; Lifelines Cohort Study; Yang J, Wray NR, Goddard ME, Visscher PM, Zeng J. Leveraging functional genomic annotations and genome coverage to improve polygenic prediction of complex traits within and between ancestries. *Nat Genet.* 2024 May;56(5):767–777. doi: 10.1038/s41588-024-01704-y
- Perkins DO, Olde Loohuis L, Barbee J, Ford J, Jeffries CD, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Matheron DH, McGlashan TH, Seidman LJ, Tsuang M, Walker EF, Woods SW. Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. *Am J Psychiatry.* 2020;177(2):155–163. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18060721
- Musliner KL, Krebs MD, Albiñana C, Vilhjálmsson B, Agerbo E, Zandi PP, Hougaard DM, Nordentoft M, Børghlum AD, Werge T, Mortensen PB, Østergaard SD. Polygenic Risk and Progression to Bipolar or Psychotic Disorders Among Individuals Diagnosed with Unipolar Depression in Early Life. *Am J Psychiatry.* 2020;177(10):936–943. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19111195

11. Lim K, Lam M, Huang H, Liu J, Lee J. Genetic liability in individuals at ultra-high risk of psychosis: A comparison study of 9 psychiatric traits. *PlosOne*. 2020;15(12):e0243104. doi: 10.1371/journal.pone.0243104 eCollection 2020.
12. He Q, Jantac Mam-Lam-Fook C, Chaignaud J, Danset-Alexandre C, Iftimovici A, Gradels Hauguel J, Houle G, Liao C; ICAAR study group; Dion PA, Rouleau GA, Kebir O, Krebs MO, Chaumette B. Influence of polygenic risk scores for schizophrenia and resilience on the cognition of individuals at-risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):518. doi: 10.1038/s41398-021-01624-z
13. Nenadić I, Meller T, Schmitt S, Stein F, Brosch K, Mosebach J, Ettinger U, Grant P, Meinert S, Opel N, Lemke H, Fingas S, Förster K, Hahn T, Jansen A, Andlauer TFM, Forstner AJ, Heilmann-Heimbach S, Hall ASM, Awasthi S, Ripke S, Witt SH, Rietschel M, Müller-Myhsok B, Nöthen MM, Dannlowski U, Krug A, Streit F, Kircher T. Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects. *Psychol Med*. 2022;52(6):1069–1079. doi: 10.1017/S0033291720002822
14. Mas-Bermejo P, Papiol S, Via M, Rovira P, Torrecilla P, Kwapił TR, Barrantes-Vidal N, Rosa A. Schizophrenia polygenic risk score in psychosis proneness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(8):1665–1666. Jun 10. doi: 10.1007/s00406-023-01633-7
15. Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Fujikane D, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri. Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks: a combined polygenic risk score approach. *Psychol Med*. 2023;53(10):4454–4463. doi: 10.1017/S0033291722001271
16. Цуцельковская МЯ, Копейко ГИ, Олейчик ИВ, Владимирова ТВ. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенностях терапии. *Психиатрия*. 2003;1(5):21–23. Tsutsulkovskaya MYa, Kopeiko GI, Oleychik IV, Vladimirova TV. The role of psychobiological characteristics of adolescence in the formation of the clinical picture of depression and characteristics of therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2003;1(5):21–23. (In Russ.).
17. Salazar de Pablo G, Radua J, Pereira J, Bonoldi I, Arienti V, Besana F, Soardo L, Cabras A, Fortea L, Catalan A, Vaquerizo-Serrano J, Coronelli F, Kaur S, Da Silva J, Shin JI, Solmi M, Brondino N, Politi P, McGuire P, Fusar-Poli P. Probability of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk: An Updated Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9):970–978. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0830

Сведения об авторах

Николай Витальевич Кондратьев, научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5134-6007>

nikolay.quadrat@gmail.com

Мария Анатольевна Омельченко, доктор медицинских наук, заведующий отделом по подготовке специалистов в области психиатрии (отдел ординатуры и аспирантуры), ведущий научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

omelchenko-ma@yandex.ru

Татьяна Викторовна Лежейко, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7873-2039>

lezheiko@list.ru

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела, отдел юношеской психиатрии, заместитель директора, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@yandex.ru

Вера Евгеньевна Голимбет, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

golimbet@mail.ru

Information about the authors

Nikolay V. Kondratyev, Researcher, Clinical Genetics Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-5134-6007>

nikolay.quadrat@gmail.com

Maria A. Omelchenko, Dr. Sci. (Med.). Head of Psychiatric Education department (residency and postgraduate study), Leading researcher, Department of youth psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

omelchenko-ma@yandex.ru

Tatyana V. Lezheiko, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, Clinical Genetics Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-7873-2039>

lezheiko@list.ru

Vasilii G. Kaleda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of youth psychiatry, Deputy Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@yandex.ru

Vera E. Golimbet, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Clinical Genetics Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

golimbet@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 11.05.2024 Received 11.05.2024	Дата рецензирования 31.05.2024 Revised 31.05.2024	Дата принятия 24.06.2024 Accepted for publication 24.06.2024
--	--	---

© Томышев А.С. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 612.825 + 616.89-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

Структурные особенности головного мозга у больных хронической шизофренией с различными типами функциональных исходов

А.С. Томышев¹, С.А. Голубев^{1,2}, А.Н. Дудина¹, О.В. Божко¹, Д.В. Тихонов¹, В.Г. Каледа¹, И.С. Лебедева¹¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия² ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Александр Сергеевич Томышев, alexander.tomysh_ev@gmail.com

Резюме

Обоснование: исследования, позволяющие изучать нейробиологические особенности длительно текущего шизофренического процесса, обладают высокой значимостью как для клинической практики, так и биологической психиатрии. **Цель исследования:** определение морфометрических особенностей головного мозга хронически больных шизофренией с различными типами функционального исхода. **Пациенты и методы:** осуществлен анализ морфометрических МРТ показателей коры головного мозга и подкорковых образований у 46 пациентов с диагнозом шизофрении с большой продолжительностью болезни (средняя длительность $20,5 \pm 6,7$ лет), и у 35 подобранных по полу и возрасту психически здоровых испытуемых из контрольной группы. **Результаты и их обсуждение:** у больных в целом выявлена меньшая толщина серого вещества в ряде областей коры больших полушарий. При оценке исхода с использованием клинико-психопатологического, клинико-катамнестического и клинико-эпидемиологического методов предположительным маркером худшего функционального исхода и плохого качества ремиссии оказалось билатеральное увеличение объемов бледного шара и скорлупы. В то же время при оценке исхода на основе текущих психометрических показателей социального функционирования и клинической симптоматики оказалось, что у пациентов с неблагоприятным вариантом исхода толщина серого вещества снижена в двух областях поясной коры в отличие от здорового контроля и в сравнении с пациентами с благоприятным исходом. Однако отсутствие корреляций с клиническими шкалами и показателями функционирования ограничивает возможность сделать вывод о специфичности указанного снижения как маркера исхода. **Выводы:** полученные результаты могут только предварительно предполагать существование различных нейроанатомических подтипов (биотипов), ассоциированных с различными функциональными исходами у больных хронической шизофренией.

Ключевые слова: хроническая шизофрения, функциональный исход, МРТ, морфометрия, толщина коры, скорлупа, бледный шар

Для цитирования: Томышев А.С., Голубев С.А., Дудина А.Н., Божко О.В., Тихонов Д.В., Лебедева И.С., Каледа В.Г. Структурные особенности головного мозга у больных хронической шизофренией с различными типами функциональных исходов. *Психиатрия*. 2024;22(4):102–114. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

RESEARCH

UDC 612.825 + 616.89-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

Structural Brain Characteristics of Chronic Schizophrenia Patients with Different Types of Functional Outcome

A.S. Tomyshev¹, S.A. Golubev^{1,2}, A.N. Dudina¹, O.V. Bozhko¹, D.V. Tikhonov¹, I.S. Lebedeva¹, V.G. Kaleda¹¹ FSBSI "Mental Health Research Center", Moscow, Russia² SBHI "Gannushkin Psychiatric Clinical Hospital # 4", Moscow, Russia

Corresponding author: Alexander S. Tomyshev, alexander.tomyshhev@mail.ru

Summary

Background: studies allowing to explore the neurobiological characteristics of the long-term schizophrenic process are of high significance for both clinical practice and biological psychiatry. **Objective:** to examine morphometric brain characteristics in chronic schizophrenia patients with different types of functional outcomes. **Patients and methods:** morphometric MRI characteristics of the cerebral cortex and subcortical structures are analysed in 46 patients with schizophrenia with a long disease durations (20.5 ± 6.7 years), and in 35 mentally healthy subjects matched by sex and age. **Results and discussion:** the whole group of patients showed decreased gray matter thickness in some cerebral cortex regions. When outcome was assessed using clinical-psychopathologic, clinical-catamnestic, and clinical-epidemiologic methods, bilateral increases in pallidum and putamen volumes were found to be a presumptive marker of worse functional outcome and remission poor quality. At the same time, when

outcome was assessed on the basis of the current psychometric measures of social functioning and clinical symptomatology, patients with an unfavorable outcome were characterized by decreased gray matter thickness in the two cingulate cortex regions compared to both healthy controls and patients with a good outcome. However, the absence of correlations with clinical scales and functioning doesn't allow a conclusion on the specificity of this decrease as a marker of outcome. **Conclusion:** the results may only presume beforehand the existence of different neuroanatomical subtypes (biotypes) associated with different functional outcomes in patients with chronic schizophrenia.

Keywords: chronic schizophrenia, functional outcome, MRI, morphometry, cortical thickness, putamen, pallidum

For citation: Tomyshev A.S., Golubev S.A., Dudina A.N., Bozhko O.V., Tikhonov D.V., Lebedeva I.S., Kaleda V.G. Structural Brain Characteristics of Chronic Schizophrenia Patients with Different Types of Functional Outcome. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):102–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

ВВЕДЕНИЕ

Катамнестические исследования, позволяющие изучать исходы шизофренического процесса, обладают высокой значимостью как для клинической, так и биологической психиатрии. Разные формы течения патологического процесса могут иметь в своей основе различные патогенетические механизмы. Использование методов нейровизуализации в этой связи предполагает возможность выявить биомаркеры исхода, определить биотипы шизофрении, соответствующие различным вариантам клинического течения, что в перспективе могло бы оказать существенное влияние на разработку персонифицированных линий терапии. Кроме того, обнаружение биомаркеров клинического исхода в перспективе могло бы стать дополнительным инструментом сопоставления с особенностями социально-трудового функционирования пациентов, что важно для таких экономически значимых вопросов как определение степени утраты профессиональной трудоспособности.

В исследованиях, направленных на поиск биологических особенностей, характерных для различных типов исхода и течения при хронической шизофрении, выделяют группы пациентов, в том числе по выраженности дефицитарной симптоматики [1, 2], степени когнитивного дефицита [3], а также по разным вариантам функционального исхода [4–6]. Показано, что пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями характеризовались снижением объема серого вещества в ряде областей префронтальной и островковой коры, а также общим снижением толщины серого вещества обоих полушарий по сравнению с когнитивно относительно сохранными больными [3]. В целом пациенты с более выраженной дефицитарной симптоматикой в сравнении с сохранными больными демонстрировали на отдаленных этапах катамнеза более существенное снижение толщины коры, особенно в области височно-теменного сочленения [2].

Отмечено, что у хронически больных с благоприятным функциональным исходом объем серого вещества во фронто-лимбических областях коры больше, размеры мозговых желудочков меньше [4], чем у пациентов с неблагоприятным исходом. Аналогичные результаты получены в отношении большего объема дорсального стриатума и таламуса у более сохранных больных [6]. Различия в локализации обнаруженных особенностей могут быть связаны с использованием различных подходов к сбору и обработке МРТ данных, клинической

типологизации и определению типа исходов, а так же с тем, что в эти исследования в основном включали пациентов смешанных возрастных групп и с разным возрастом начала болезни, что является значимым фактором течения и исхода болезненного процесса [7].

Таким образом, исследования на более гомогенных когортах пациентов определенного возраста и возрастных рамок манифестации заболевания представляют особый интерес. Кроме того, одним из элементов новизны настоящей работы стало использование типологии с применением клинко-психопатологического, клинко-катамнестического и клинко-эпидемиологического методов. В работе представлено подробное клиническое описание трех исследуемых типов отдаленного катамнеза, включая характеристики инициального этапа и манифестных психотических состояний, соотношение позитивных и негативных расстройств, анализ постпроцессуальной динамики личности и когнитивных нарушений [8, 9].

Целью исследования стало определение морфометрических особенностей головного мозга у пациентов мужского пола с хронической шизофренией, манифестировавшей в юношеском возрасте, и поиск структурных показателей, характерных для клинических подгрупп, выделенных по функциональному исходу согласно двум используемым подходам (см. «Разделение пациентов по функциональному исходу»).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выборку пациентов, прошедших МРТ исследование, составили 46 мужчин с хронической шизофренией (возраст $42,0 \pm 6,1$ лет, длительность заболевания $20,5 \pm 6,7$ лет, возраст манифестации 16–25 лет). Больные были включены в исследование при условии отсутствия психомоторного возбуждения и дезорганизации поведения. Все пациенты принимали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию. Психометрическое обследование включало оценку по шкале позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и Шкале личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale, PSP).

Группа психически здорового контроля включала 35 испытуемых, подобранных по полу, возрасту (возраст $42,7 \pm 9,2$ лет) и профилю латеральной организации. Общими для всех испытуемых критериями не включения были леворукость, наличие в анамнезе

Таблица 1. Демографические и клинические показатели выборки**Table 1** Demographical and clinical characteristics of the sample

	Пациенты/ Patients	Контроль/ Control	Типология 1 [8, 9]/Typology 1 [8, 9]			Типы исхода 2/Outcome types 2/(PSP + PANSS)/	
			тип 1/ type 1	тип 2/ type 2	тип 3/ type 3	благоприят- ный/good	неблагопри- ятный/poor
Количество/Number	46	35	14	19	13	22	24
Возраст (лет)/Age (years)	42,0 ± 6,1	42,7 ± 9,2	43,4 ± 6,0	41,2 ± 6,7	41,6 ± 5,5	41,6 ± 5,5	40,7 ± 5,1
PANSS сумма/PANSS total	88,1 ± 16,1	—	54,9 ± 12,9	69,2 ± 12,3	78,3 ± 15,7	56,5 ± 11,1	77,5 ± 13,1
PANSS позитивные/PANSS Positive	14,4 ± 3,9	—	13,1 ± 3,8	14,2 ± 3,9	15,9 ± 3,9	12,8 ± 3,6	15,8 ± 3,7
PANSS негативные/PANSS Negative	20,9 ± 5,4	—	15,7 ± 4,7	22,2 ± 3,4	24,5 ± 4,4	17,3 ± 4,7	24,1 ± 3,7
PSP/PSP	45,3 ± 11,6	—	57,0 ± 10,2	42,1 ± 5,4	37,4 ± 10,2	53,6 ± 10,1	37,7 ± 6,6
Длительность заболевания*/Illness duration	20,0 ± 6,8	—	21,6 ± 7,1	19,5 ± 7,0	19,0 ± 6,4	21,4 ± 6,5	18,5 ± 6,9
ХЭ (мг)/CPZE**	602 ± 487	—	367 ± 380	456 ± 261	429 ± 384	375 ± 335	467 ± 333

Примечания: * — данные на 4 участников отсутствовали; ** — ХЭ — хлорпромазиновый эквивалент, дневная доза антипсихотических препаратов в хлорпромазиновом эквиваленте (в мг), рассчитанная по [10]; данные на 5 человек отсутствовали.

Notes: * — data for 4 persons are absent; ** — CPZE — chlorpromazine equivalent, day dose of antipsychotic (mg) equivalent chlorpromazine [10]; data for 5 persons are absent.

наркотической или алкогольной зависимости, тяжелых нейроинфекций или ЧМТ с потерей сознания более 5 минут, соматические заболевания в стадии обострения на момент обследования.

Этические аспекты

Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 05-19 от 16.05.2019). Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethic aspects

This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical committee of Mental Health Research Centre (protocol # 05-19 from 16.05.2019). All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study.

Основные демографические и клинические данные представлены в табл. 1.

Разделение пациентов по функциональному исходу

Для выделения клинических подгрупп по функциональному исходу применялось два подхода:

1. Использование типологии с применением клинко-психопатологического, клинко-катамнестического и клинко-эпидемиологического методов [8, 9].

Тип 1 (14 больных, 43,4 ± 6,0 лет) характеризовался преобладанием личностных изменений, заболевание часто носило односторонний и регрессирующий характер с быстрым затуханием болезненного процесса и формированием преимущественно благоприятных и относительно благоприятных клинко-функциональных исходов.

Тип 2 (19 больных, 41,2 ± 6,7 лет) включал пациентов с преобладанием на момент обследования негативных симптомов, высокой частотой прогрессивных форм течения и большим, в сравнении с Типом 1,

накоплением случаев относительно неблагоприятных исходов.

Тип 3 (13 больных, 41,6 ± 5,5 лет) характеризовался выраженными позитивными и негативными расстройствами, наблюдалось большое количество рецидивов на всем протяжении заболевания, относительно неблагоприятные и неблагоприятные исходы и частый переход болезни в непрерывную форму.

2. Определение групп «благоприятного» (22 больных, 41,6 ± 5,5 лет) и «неблагоприятного» (24 больных, 40,7 ± 5,1 лет) исходов на основе текущих психометрических показателей социального функционирования и клинической симптоматики (по данным шкал PSP и PANSS) с использованием кластерного анализа (см. раздел «Кластерный анализ»).

Магнитно-резонансная томография и обработка изображений

Обследование проводили на МР-томографе Philips Ingenia 3T (Голландия). T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо: TR = 8 мс; TE = 4 мс, угол поворота 8 градусов, размер вокселя 0,98 × 0,98 × 1,0 мм, 170 срезов, межсрезовое расстояние 0.

T1-взвешенные изображения обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) [11] для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Алгоритмы FreeSurfer включали в том числе устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление не мозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу [12, 13]. Были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины серого вещества коры с использованием алгоритмов [14, 15]. В итоге для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины, площади и объема серого вещества (в мм) для двух полушарий согласно атласу [16], а также показатели объема серого вещества (в мм³)

для семи подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, миндалина и прилежащее ядро) в каждом полушарии.

Проверка качества изображений

Сначала была проведена визуальная оценка сырых T1-взвешенных DICOM данных на предмет несовместимых с последующей обработкой данных артефактов движения. Таких артефактов обнаружено не было. После обработки T1-взвешенных данных в FreeSurfer и получения анатомических реконструкций была проведена визуальная экспертная и программная оценка качества полученных сегментаций согласно протоколам (отдельно для коры и подкорковых образований) консорциума ENIGMA (<https://enigma.ini.usc.edu/protocols/imaging-protocols/>). После такой оценки из дальнейшего анализа (межгрупповые сравнения и корреляционный анализ) было исключено незначительное количество отдельных сегментов коры и подкорковых образований ряда испытуемых.

Статистический анализ

Межгрупповые сравнения проводили в R (версия 4.2.1). Множественный ковариационный анализ (или его непараметрический аналог, вычисленный в пакете R *sm* 2.2–5.6) включал фактор возраста в качестве ковариаты, а в случае сравнений по показателям объемов в качестве ковариаты дополнительно учитывали индекс интракраниального объема. При сравнении пациентов по типам исхода как ковариаты дополнительно использовали показатели хлорпромазинового эквивалента и продолжительности заболевания (5 из 46 пациентов, у которых отсутствовали данные об антипсихотическом лечении, были исключены из анализа). Так как сравниваемые показатели коррелировали друг с другом, коррекция на множественность сравнений проводилась с использованием поправки Бонферрони, скорректированной на коэффициент внутриклассовой корреляции по методу, предложенному в [17]. Корректировка была рассчитана с помощью пакета R *psych* (версия 2.0.7).

Для проведения корреляционного анализа в каждой клинической подгруппе были выбраны показатели MPT, по которым были зафиксированы различия между данной и сравниваемыми с ней клиническими подгруппами. Кроме того, корреляции со всеми такими показателями были проанализированы в группе пациентов в целом. Для анализа использовались показатели шкалы PANSS (суммы баллов по шкалам позитивных (PANSSPOS), негативных (PANSSNEG) и общих синдромов (PANSSGEN), а также общий суммарный балл (PANSSTOT)) и шкалы PSP. Применялся метод линейной регрессии, расчеты проводились в R (версия 4.2.1). Все исследуемые показатели были центрированы, нормированы и преобразованы методом Бокса-Кокса с автоматическим определением параметра λ (пакет R *caret* версия 6.0-81). Показатели возраста, хлорпромазинового эквивалента и интракраниального объема (в случае волюметрических показателей) включались в модели как дополнительные независимые переменные. Так как исследуемые в множественных линейных

моделях показатели коррелировали между собой, для коррекции на множественность тестируемых гипотез также использовалась поправка Бонферрони, скорректированная на коэффициент внутриклассовой корреляции по методу, предложенному в [17].

Кластерный анализ

На начальном этапе пациенты были разделены на две подгруппы согласно шкале PSP (пациенты с ≥ 50 баллами — 15 человек и пациенты с < 50 баллами — 31 человек). Так как при таком разделении в группу с «неблагоприятным» исходом попала часть людей с относительно (общей выборки) низкими показателями PANSS, было проведено несколько вариантов кластерного анализа по методу k-средних с целью учета вклада психопатологической симптоматики (оцененной по шкале PANSS) в разделение групп «благоприятного» и «неблагоприятного» исходов. Кластерный анализ осуществляли с помощью пакетов R *cluster v.2.1.0* и *stats v.3.6.3*, с разбиением на два кластера и включением следующих наборов параметров: 1) PSP и PANSSPOS; 2) PSP и PANSSNEG; 3) PSP и PANSSGEN; 4) PSP и PANSSTOT. В группу с «благоприятным» исходом были включены пациенты, которые при разделении по шкале PSP, а также по четырем вариантам кластерного анализа (итого пять вариантов разделения) были отнесены к «благоприятной» группе три и более раз из пяти.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кластерный анализ

По итогам кластерного анализа в группу пациентов с «благоприятным» исходом были включены 22 пациента, в группу с «неблагоприятным» исходом — 24 пациента.

Что касается сопоставления двух подходов к типологии исходов, то 13 из 14 пациентов Типа 1 составили больные с «благоприятным» исходом, а наибольшие доли Типов 2 и 3 составили пациенты с «неблагоприятным» исходом (рис. 1).

Толщина серого вещества коры

У больных шизофренией в целом (без разделения по типу исходов) по сравнению с психически здоровым контролем было показано снижение толщины серого вещества коры в 15 областях левого и 12 областях правого полушарий (рис. 2).

Сравнение трех типов пациентов (типология по [8, 9]) с группой контроля также выявило ряд областей сниженной толщины коры (рис. 3).

При сравнении трех клинических типов исхода друг с другом статистически значимых различий между Типами 1 и 2 не выявлено, в то время как оба эти типа статистически значимо отличались от Типа 3 меньшей толщиной коры в ряде областей (рис. 4).

Сравнение подгрупп пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (разделение по PSP + PANSS) с группой контроля выявило сходные изменения в виде снижения толщины серого вещества в ряде областей коры (рис. 5 А, Б).

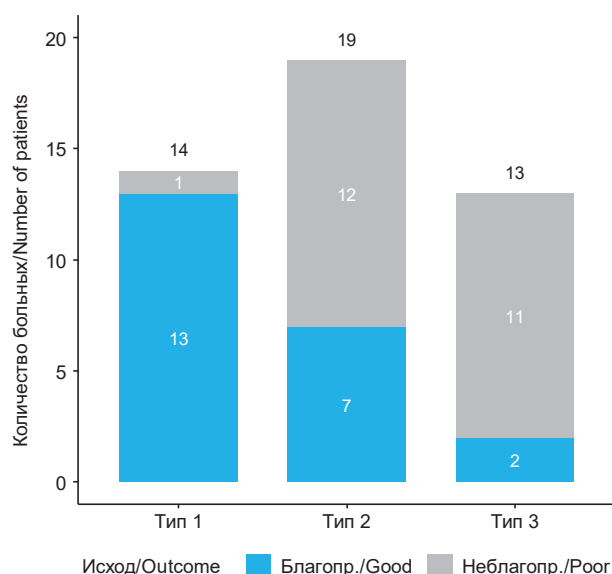


Рис. 1. Распределение пациентов по функциональному исходу в соответствии с двумя применяемыми подходами

Fig. 1 Breakdown of patients by functional outcomes according to two approaches

При этом группа неблагоприятного исхода отличалась как от группы контроля, так и от группы благоприятного исхода меньшей толщиной серого вещества в задней части поясной коры слева и передней части передней поясной коры справа (рис. 5В).

Объемы подкорковых образований

В группе пациентов в целом по сравнению с группой контроля различий в объемах подкорковых образований, прошедших коррекцию на множественные сравнения, не выявлено. При сравнении трех клинических типов исхода [8, 9] друг с другом и с группой контроля обнаружены большие объемы бледного шара и скорлупы билатерально у пациентов Типа 3 как по сравнению с группой контроля (Бледный шар слева: $p = 0,0006$; Cohen's $d = 1,2$, 95% CI: 0,5–1,9. Бледный шар справа: $p = 0,0009$; Cohen's $d = 1,1$, 95% CI: 0,4–1,8. Скорлупа слева: $p = 0,008$; Cohen's $d = 0,8$,

95% CI: 0,2–1,5. Скорлупа справа: $p = 0,004$; Cohen's $d = 0,9$, 95% CI: 0,2–1,6, табл. 2) так и по сравнению с пациентами Типа 1 (Бледный шар слева: $p = 0,005$; Cohen's $d = 1,3$, 95% CI: 0,4–2,2. Бледный шар справа: $p = 0,0002$; Cohen's $d = 2,0$, 95% CI: 1,0–2,9. Скорлупа слева: $p = 0,002$; Cohen's $d = 1,3$, 95% CI: 0,4–2,2. Скорлупа справа: $p = 0,002$; Cohen's $d = 1,4$, 95% CI: 0,5–2,3, табл. 2). Различия между Типом 1 и Типом 2 не прошли коррекцию на множественные сравнения.

Сравнение подгрупп пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (разделение по PSP + PANSS) и с группой контроля не выявило различий в объемах подкорковых образований.

Корреляционный анализ

Для проведения корреляционного анализа в каждой клинической подгруппе были выбраны показатели MPT, по которым были зафиксированы различия между данной и сравниваемыми с ней клиническими подгруппами. Кроме того, корреляции со всеми такими показателями были проанализированы в группе пациентов в целом.

По результатам анализа были выявлены отдельные корреляции между структурными показателями и баллами PSP (табл. 3) у пациентов Типа 1 и Типа 3, а также в группе пациентов в целом. В то же время при использовании метода кластерного анализа (PSP + PANSS) исхода заболевания, корреляций типов исхода с показателями структуры областей мозга выявлено не было и при проведении коррекции на множественные сравнения.

Корреляций между MPT показателями, участвовавшими в корреляционном анализе и хлорпромазиновым эквивалентом принимаемых на момент обследования антипсихотиков, так же как с продолжительностью заболевания не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с хронической шизофренией по сравнению со здоровым контролем была выявлена меньшая

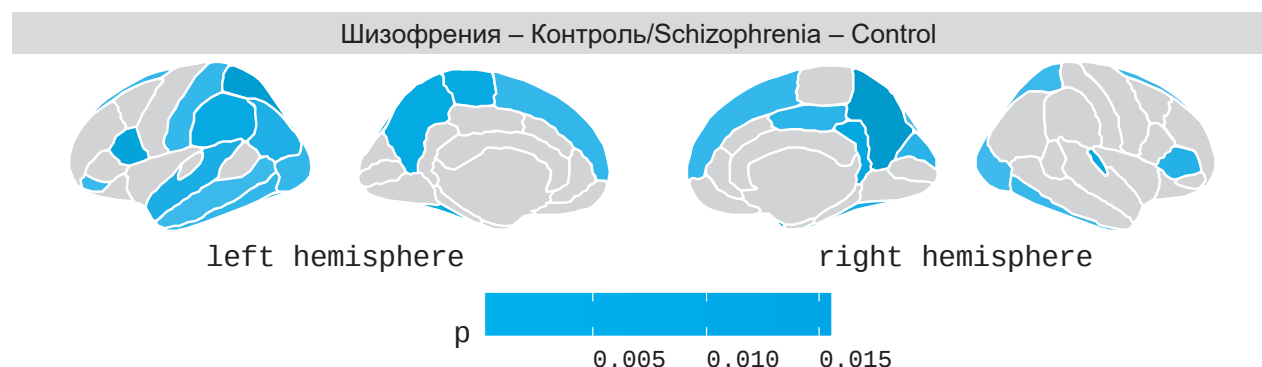


Рис. 2. Результаты межгрупповых сравнений по толщине серого вещества коры. Р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой. Показаны области снижения толщины коры согласно атласу Desikan [16]

Fig. 2 Between-group comparisons of cortical thickness. P-values are plotted according to the color scale. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

Таблица 2. Объемы бледного шара и скорлупы (мм³)
Table 2 Volumes of pallidum and putamen (mm³)

Область мозга/Brain area	Пациенты/ Patients	Контроль/ Control	Типология 1 [8, 9]/Typology 1 [8, 9]			Типы исхода 2/ Outcome types 2 / (PSP + PANSS)/	
			Тип 1/ Type 1	Тип 2/ Type 2	Тип 3/ Type 3	благоприят- ный/good	неблагоприят- ный/poor
Бледный шар слева/Globus pallidus left	2162 ± 272	2032 ± 235	2062 ± 206	2158 ± 357	2276 ± 118	2156 ± 242	2168 ± 302
Бледный шар справа/Globus pallidus right	2170 ± 306	2074 ± 255	2028 ± 168	2164 ± 407	2332 ± 140	2131 ± 225	2206 ± 366
Скорлупа слева/Putamen left	5107 ± 582	4925 ± 528	4814 ± 439	5169 ± 723	5334 ± 339	5048 ± 591	5162 ± 581
Скорлупа справа/Putamen right	5156 ± 566	4985 ± 510	4872 ± 468	5190 ± 691	5411 ± 281	5099 ± 589	5208 ± 551

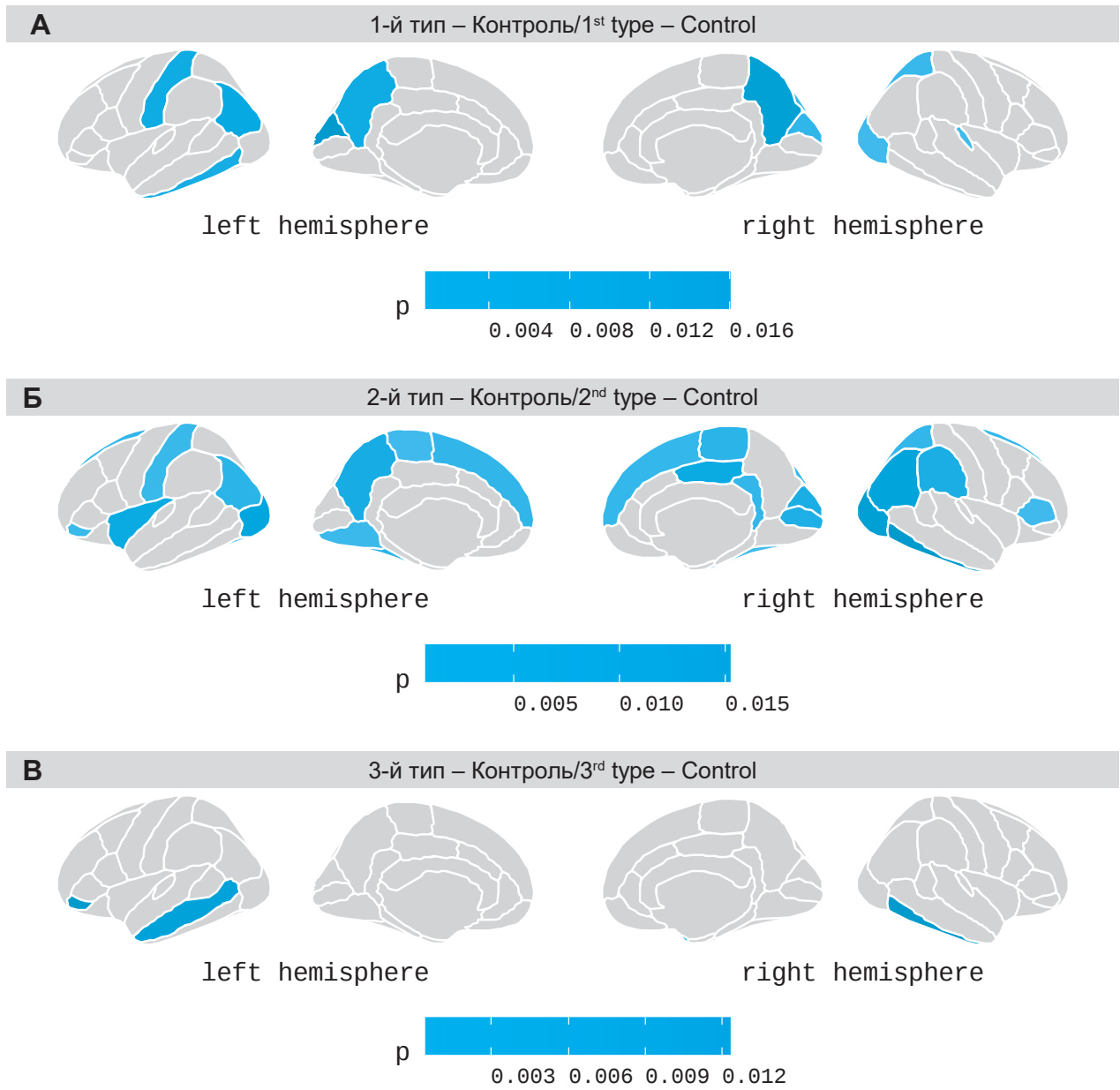


Рис. 3. Сравнение трех клинических типов исхода [8, 9] с группой контроля. Р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой. Показаны области снижения толщины коры согласно атласу Desikan [16]
Fig. 3 Comparison of three clinical outcome types [8, 9] with control group. P-values are plotted according to the color scale. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа функционального исхода (PSP) и изменений в мозге (MPT)
Table 3 Correlation analysis results of functional outcome (PSP) and brain structure changes (MRI)

Корреляция/Correlation	Пациенты/Patients	Тип 1/Type 1	Тип 3/Type 3
PSP — бледный шар слева/PSP — pallidum left	R = -0.25 p = 0,059	R = 0.04 p = 0,84	R = -0.61 p = 0,003*
PSP — бледный шар справа/PSP — pallidum right	R = -0.38 p = 0,003*	R = -0.22 p = 0,46	R = -0.64 p = 0,011
PSP — скорлупа слева/PSP — putamen left	R = -0.27 p = 0,017	R = 0.06 p = 0,86	R = -0.60 p = 0,005
PSP — скорлупа справа/PSP — putamen right	R = -0.32 p = 0,008	R = 0.04 p = 0,94	R = -0.66 p = 0,008
PSP — извилина Гешля справа/PSP — Heschl gyrus right	R = 0.08 p = 0,575	R = 0.83 p = 0,0008*	R = 0.53 p = 0,053

Примечание: * — отмечены уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественные сравнения.
Note: * — statistical differences after correction for multiple comparisons.

толщина коры лобной, височной, теменной, поясной областях и в затылочной коре обоих полушарий (см.: рис. 1). Этот результат согласуется с данными других исследований и трактуется как отражение накапливаемых патогенетических процессов вследствие как исходно искаженного онтогенеза, так и отдельных нейродегенеративных феноменов, возникающих на его более поздних стадиях [18–25].

По результатам анализа трех клинических типов (согласно типологии [8, 9]) было показано, что наибольшее снижение толщины коры как с точки зрения

локализации, так и с точки зрения размера эффекта, наблюдается у пациентов Типа 2, а наиболее сохранными с точки зрения кортикальной анатомии оказались пациенты Типа 3. С одной стороны, этот результат может свидетельствовать о том, что у больных с превалированием негативной и псевдоорганической симптоматики (Тип 2 [8]) присутствует более выраженный неспецифический дефицит коры по сравнению с больными других клинических типов, что согласуется с исследованиями хронической шизофрении [1, 2]. С другой стороны, такой результат может отражать большую

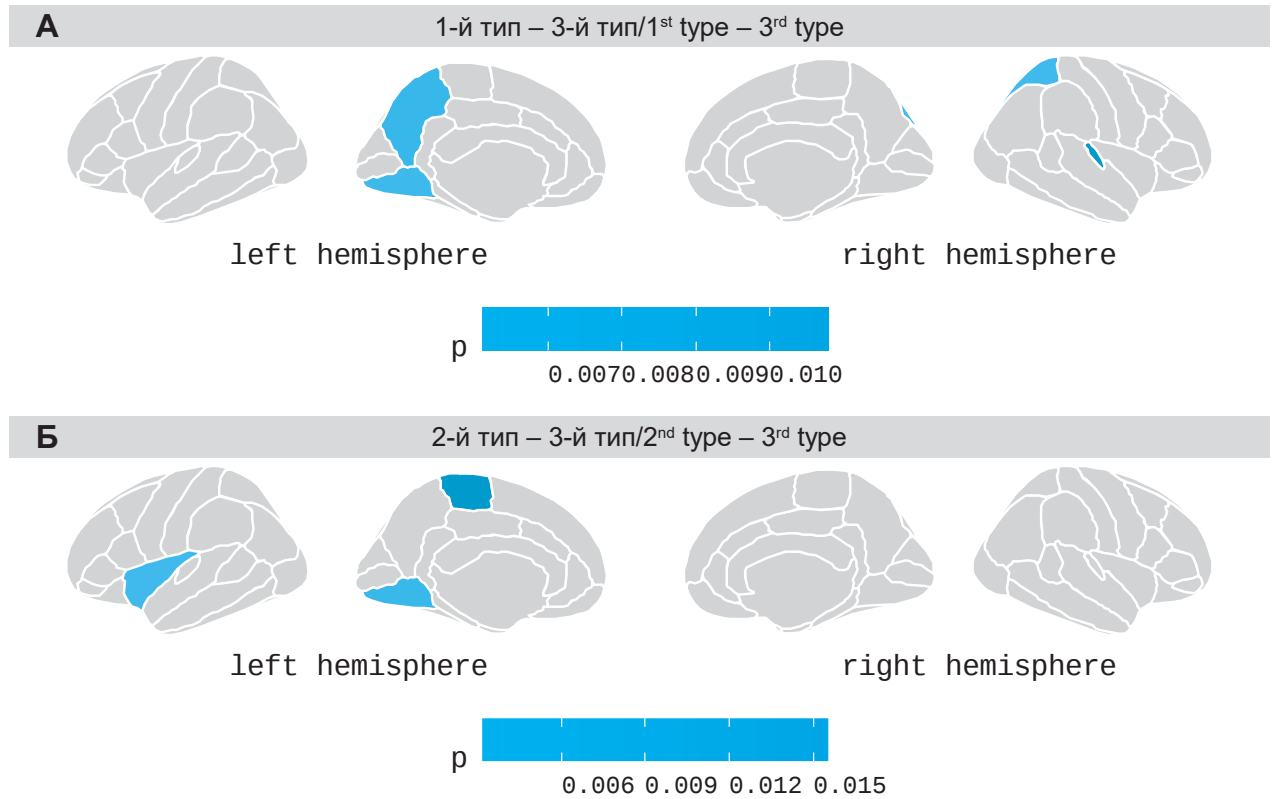


Рис. 4. Результаты межгруппового сравнения трех типов клинического исхода. Р-значения нанесены на кластеры в соответствии с цветовыми шкалами. Области снижения толщины коры показаны согласно атласу Desikan [16]
Fig. 4 Comparison between three clinical outcome types. P-values are plotted according to the color scales. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

клиническую гомогенность Типа 2 в сравнении с двумя другими, что выражается в большем сходстве структурных изменений. Стоит отметить, что полученные данные об относительно большей сохранности коры пациентов Типа 3 отчасти расходятся с результатами исследований, показавшими, что хронические пациенты с худшим функциональным исходом характеризовались бóльшим дефицитом серого вещества коры [4]. Такие расхождения могут быть объяснены, в том числе разными подходами к определению клинко-функциональных исходов, а также различиями в исследуемых клинических группах [4], включая разницу в возрасте манифестации и длительности катамнестического интервала. Помимо этого, полученный результат может быть связан с ограниченным размером выборки

и статистической мощностью анализа (13 пациентов Типа 3).

По результатам корреляционного анализа функционального исхода заболевания с показателями коры была обнаружена положительная корреляция между толщиной серого вещества в правой извилине Гешля и баллами шкалы PSP у пациентов Типа 1 (см.: табл. 3). Эта извилина располагается в верхней височной области и содержит первичную слуховую кору [26], снижение толщины которой было показано при шизофрении [23] и, по данным ряда исследований, связано с наличием вербальных галлюцинаций в анамнезе [27, 28]. Примечательно, что по результатам настоящего исследования толщина серого вещества в правой извилине Гешля была снижена у пациентов

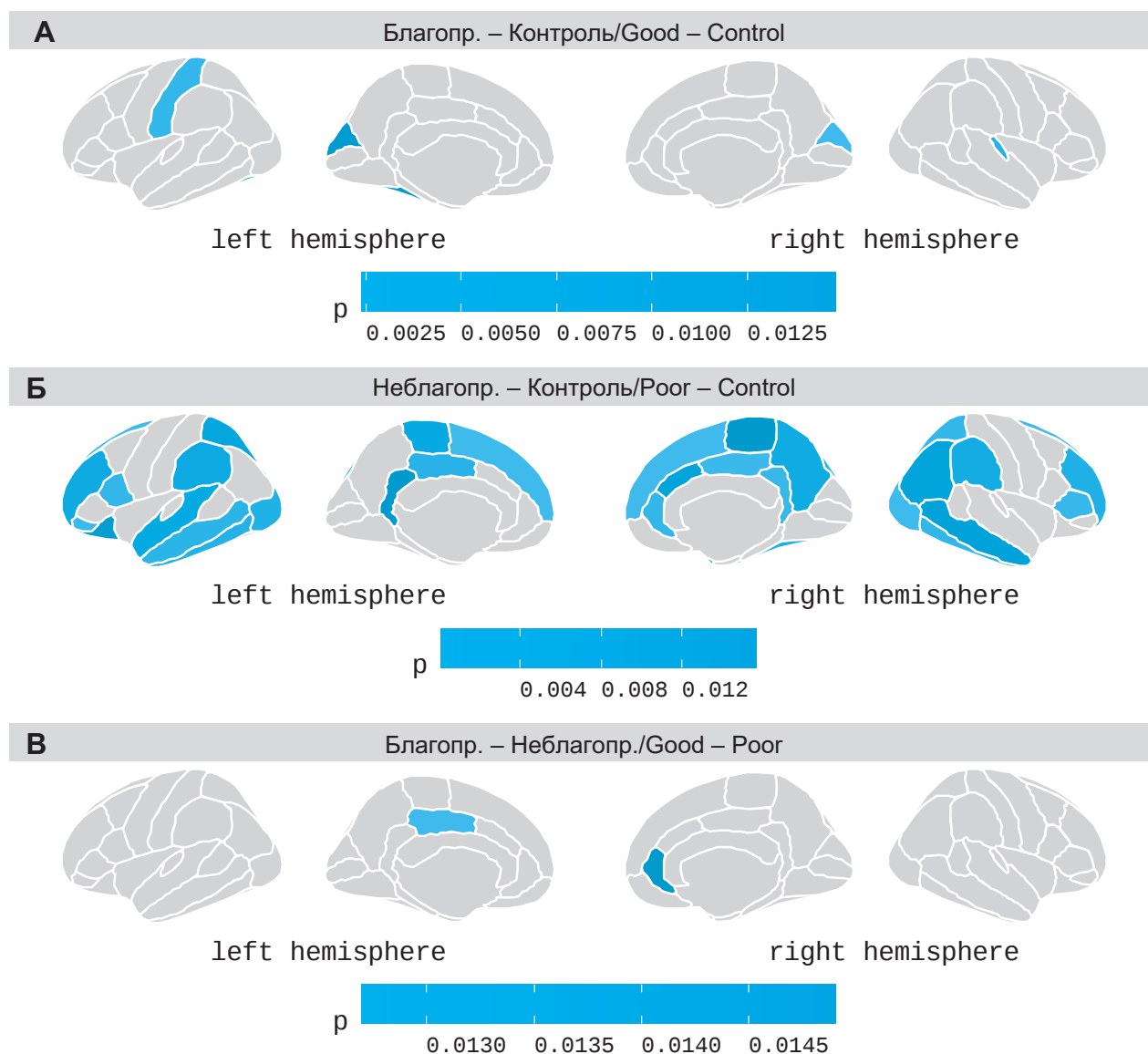


Рис. 5. Результаты межгруппового сравнения благоприятного и неблагоприятного исходов. Р-значения нанесены на кластеры в соответствии с цветовыми шкалами. Области снижения толщины коры показаны согласно атласу Desikan [16]

Fig. 5 Comparison between good and poor outcome. P-values are plotted according to the color scales. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

Типа 1 как по сравнению с группой здорового контроля (рис. 3 А), так и по сравнению с пациентами Типа 3 (рис. 4 А) (снижение этого показателя по сравнению с пациентами Типа 2 не прошло коррекцию на множественные сравнения). Таким образом, исходя из знака корреляций с PSP и контраста изменений толщины правой извилины Гешля в Типе 1 (снижение по сравнению с Типом 3 и контролем), в настоящий момент невозможно сделать однозначный вывод об ассоциации структурных нарушений первичной слуховой коры с формированием благоприятного клинико-функционального исхода и ремиссии высокого или среднего качества.

В отличие от результатов анализа коры больших полушарий, при исследовании подкорковых образований изменения были обнаружены только у больных Типа 3. Продемонстрировано увеличение объемов бледного шара и скорлупы билатерально как по сравнению со здоровым контролем, так и по сравнению с пациентами Типа 1. У пациентов Типов 1 и 2 отличий от здорового контроля не обнаружено. Скорлупа является частью дорсального стриатума, обладает высокой концентрацией дофаминергических нейронов и вовлечена в обеспечение широкого спектра когнитивных и моторных функций [29]. Согласно одной из точек зрения, аномальная активация дофаминергических нейронов нигростриального пути и увеличение объема скорлупы могут сопровождаться развитием расстройств шизофренического спектра [29]. Бледный шар, как считается, участвует в обеспечении сложных двигательных реакций, а его функциональная связанность, как показано рядом авторов, может быть определенным маркером прогноза шизофрении [30]. Кроме того, увеличение размеров данных структур представляет собой одно из наиболее выраженных подкорковых отклонений при шизофрении [31, 32].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что изменения подкорковых образований, свойственные шизофрении, наблюдаются именно у пациента с расстройством Типом 3. Это согласуется с обратными корреляциями, обнаруженными между объемом бледного шара и показателем шкалой PSP у этих пациентов и в группе больных шизофренией в целом, в то время как эти корреляции не обнаружены у пациентов с заболеванием Типа 1 (см. табл. 3). Что касается предположения о вовлечении скорлупы в клиническое течение и исход, то оно косвенно подтверждается тем, что у пациентов с заболеванием Типа 1 и ремиссиями высокого и среднего качества показатели объема скорлупы не отличались от контроля и были значимо ниже этих показателей у пациентов с заболеванием Типа 3, для которых характерны ремиссии низкого качества. Таким образом, результаты настоящего исследования предположительно свидетельствуют о вовлечении структурной вариативности бледного шара и скорлупы в биологические механизмы, опосредующие клиническое течение и функциональный исход шизофрении, в том

числе в механизмы, ассоциированные с аномалиями дофаминергической системы.

При сравнении групп благоприятного и неблагоприятного исходов, выделенных кластерным анализом (PSP + PANSS), было показано, что подгруппа неблагоприятного исхода характеризуется более выраженным снижением толщины серого вещества коры. В этой подгруппе обнаружено 32 области снижения толщины коры по сравнению с группой здорового контроля, а в группе благоприятного исхода — всего 5 областей (см.: рис. 5 А, Б). Более того, были обнаружены две области, в которых в подгруппе неблагоприятного исхода наблюдалось снижение толщины коры как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой благоприятного исхода. Речь идет о задней поясной коре слева и передней части передней поясной коры справа (см.: рис. 5 В). Такой результат согласуется с данными исследований, показывающими, что пациенты с хронической шизофренией и худшим функциональным исходом характеризуются большим дефицитом серого вещества коры [4]. В то же время отсутствие корреляций между толщиной поясной коры и показателями функционирования не позволяет сделать вывод о специфичности указанных нарушений именно как маркера исхода. Что касается сравнения благоприятного и неблагоприятного исходов по объемам подкорковых образований, то по результатам анализа не было выявлено различий как между подгруппами исходов, так и по сравнению с группой здорового контроля.

Корреляционный анализ пациентов, разделенных методом кластерного анализа (PSP + PANSS), также не выявил ассоциаций, прошедших коррекцию на множественные сравнения. Одним из объяснений таких результатов корреляционного анализа является то, что клинические шкалы, применявшиеся в настоящем исследовании, вероятно, не обладают достаточной чувствительностью для выявления нейробиологических коррелятов. Таким образом, в качестве одного из перспективных направлений дальнейших исследований представляется использование инструментов оценки поведенческих, когнитивных и функциональных нарушений, разрабатываемых в рамках таких подходов как PRISM (*англ.* Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers) и RDoC (*англ.* Research Domain Criteria) [33–35], с целью определения поведенческих и когнитивных маркеров, которые теснее связаны с инструментально регистрируемыми нейроморфологическими показателями [33], нежели рутинные клинические шкалы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам исследования методами структурной МРТ обнаружен ряд анатомических характеристик, ассоциированных с вариантами функционального исхода у пациентов с хронической шизофренией. Так, при определении исхода с использованием клинико-психопатологического, клинико-катамнестического

и клинико-эпидемиологического методов [8, 9] специфическим маркером, потенциально вовлеченным в ухудшение функционального исхода и качества ремиссии, оказалось билатеральное увеличение объемов бледного шара и скорлупы, обнаруженное у пациентов с заболеванием Типа 3. В тоже время при определении исхода на основе текущих психометрических показателей социального функционирования и клинической симптоматики (кластерный анализ PSP + PANSS) биологическим маркером, потенциально связанным с качеством исхода, оказалось снижение толщины серого вещества в двух областях поясной коры. Однако отсутствие корреляций с клиническими баллами и показателями функционирования не дает возможности сделать вывод о специфичности указанных нарушений как маркера исхода. Таким образом, полученные результаты могут рассматриваться как отражение существования различных нейроанатомических подтипов (биотипов), ассоциированных с различными функциональными исходами у больных хронической шизофренией. Также, исходя из результатов проведенного исследования, можно сделать вывод о важности учета не только текущих психометрических клинико-функциональных показателей, но и характеристик инициальных и манифестных этапов и особенностей катамнеза для поиска биологических маркеров исхода и биотипов при хронической шизофрении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG. Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Nov;150(2–3):484–490. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.036 Epub 2013 Sep 12. PMID: 24035178; PMCID: PMC4076020.
2. Xie T, Zhang X, Tang X, Zhang H, Yu M, Gong G, Wang X, Evans A, Zhang Z, He Y. Mapping Convergent and Divergent Cortical Thinning Patterns in Patients with Deficit and Nondeficit Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2019 Jan 1;45(1):211–221. doi: 10.1093/schbul/sbx178 PMID: 29272543; PMCID: PMC6293229.
3. Yasuda Y, Okada N, Nemoto K, Fukunaga M, Yamamori H, Ohi K, Koshiyama D, Kudo N, Shiino T, Morita S, Morita K, Azechi H, Fujimoto M, Miura K, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R. Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Mar;74(3):191–203. doi: 10.1111/pcn.12963 Epub 2019 Dec 27. PMID: 31793131; PMCID: PMC7065166.
4. Wojtalik JA, Smith MJ, Keshavan MS, Eack SM. A Systematic and Meta-analytic Review of Neural Correlates of Functional Outcome in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1329–1347. doi: 10.1093/schbul/sbx008
5. Mitelman SA, Canfield EL, Chu K-W, Brickman AM, Shihabuddin L, Hazlett EA, and Buchsbaum MS. Poor outcome in chronic schizophrenia is associated with progressive loss of volume of the putamen. *Schizophr Res.* 2009;113(2–3):241–245. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.022
6. Molina V, Hernández JA, Sanz J, Paniagua JC, Hernández AI, Martín C, Matías J, Calama J, and Bote B. Subcortical and cortical gray matter differences between Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia patients identified using voxel-based morphometry. *Psychiatry Res.* 2010;184(1):16–22. doi: 10.1016/j.psychres.2010.06.006
7. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts”: What we know in 2008. *Schizophr Res.* 2008;100(1–3):4–19. doi: 10.1016/j.schres.2008.01.022
8. Голубев СА. Клинико-психопатологические особенности шизофрении с манифестацией в юношеском возрасте на этапе отдаленного катамнеза. *Психиатрия.* 2019;17(4):25–37. doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-25-37
9. Голубев СА, Каледа ВГ. Особенности длительного течения юношеской шизофрении (клинико-катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(6–2):23–30.
10. Golubev SA, Kaleda VG. Features of the long-term course of young-onset schizophrenia: a clinical and follow-up study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(6–2):23–30. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20201200622310
11. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorriño F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry.* 2010 Jun;167(6):686–693. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802 Epub 2010 Apr 1. PMID: 20360319.
12. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage.* 2012;62(2):774–781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
13. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Segonne F, Quinn BT, and Dale AM. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage.* 2004;23 Suppl 1:S69–84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.016
14. Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, and Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage.* 2004;22(3):1060–1075. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.032
15. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage.* 1999;9(2):195–207. doi: 10.1006/nimg.1998.0396
16. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B,

- and Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11–22. doi: 10.1093/cercor/bhg087
16. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, and Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
 17. Shi Q, Pavey ES, Carter RE. Bonferroni-based correction factor for multiple, correlated endpoints. *Pharm Stat*. 2012;11(4):300–309. doi: 10.1002/pst.1514
 18. Bartholomeusz CF, Cropley VL, Wannan C, Di Biase M, McGorry PD, Pantelis C. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(5):455–476. doi: 10.1177/0004867416670522
 19. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(5):500–508. doi: 10.1177/0004867417699473
 20. Калед ВГ, Божко ОВ, Ахадов ТА, Тomyшев АС, Тихонов ДВ, Лебедева ИС, Савватеева НЮ. Нейроанатомические особенности головного мозга при юношеской приступообразной шизофрении: морфометрия серого вещества префронтальной коры и подкорковых структур. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):7–11. Kaleda VG, Bozjko OV, Akhadov TA, Tomyshev AS, Tikhonov DV, Lebedeva IS, Savvateeva NYu. Neuroanatomical brain profile of juvenile shiftlike schizophrenia: morphometry of grey matter in the prefrontal cortex and subcortical structures. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):7–11. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20191190817
 21. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020;30(1):73–83. doi: 10.1016/j.nic.2019.09.007
 22. Манюхина ВО, Тomyшев АС, Калед ВГ, Лебедева ИС. Структурные особенности таламо-кортикальной системы и спектральные характеристики альфа-ритма у психически здоровых людей и больных шизофренией. *Физиология человека*. 2020;46(6):50–59. doi: 10.31857/s0131164620050082
Manyukhina VO, Tomyshev AS, Kaleda VG, Lebedeva IS. Structural Characteristics of Thalamocortical System and Alpha Rhythm in Healthy People and in Schizophrenia Patients. *Human Physiology*. 2020;46(6):50–59. doi: 10.31857/s0131164620050082
 23. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Bustillo JR, Clark VP, Agartz I, Mueller BA, Cahn W, de Zwarte SMC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Dale AM, Doan NT, Gurholt TP, Hartberg CB, Haukvik UK, Jorgensen KN, Lagerberg TV, Melle I, Westlye LT, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Zilles D, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santanez R, Tordesillas-Gutierrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Cropley VL, Fullerton JM, Green MJ, Henskens FA, Jablensky A, Lenroot RK, Mowry BJ, Michie PT, Pantelis C, Quide Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Morris DW, Hong E, Kochunov P, Beard LM, Gur RE, Gur RC, Satterthwaite TD, Wolf DH, Belger A, Brown GG, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, O'Leary DS, Potkin SG, Preda A, Voyvodic J, Lim KO, McEwen S, Yang F, Tan Y, Tan S, Wang Z, Fan F, Chen J, Xiang H, Tang S, Guo H, Wan P, Wei D, Bockholt HJ, Ehrlich S, Wothusen RPF, King MD, Shoemaker JM, Sponheim SR, De Haan L, Koenders L, Machielsen MW, van Amelsvoort T, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Corvin A, Donohoe G, Kelly S, Whelan CD, Dickie EW, Rotenberg D, Voineskos AN, Cifoloni S, Radua J, Dazzan P, Murray R, Reis Marques T, Simmons A, Borgwardt S, Egloff L, Harrisberger F, Riecher-Rossler A, Smieskova R, Alpert KI, Wang L, Jonsson EG, Koops S, Sommer IEC, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Stephen JM, Kwon JS, Yun JY, Cannon DM, McDonald C, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhadov T, Kaleda V, Fatouros-Bergman H, Flyckt L, Karolinska Schizophrenia P, Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenaars SP, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, Knochel C, Oertel-Knochel V, Stablein M, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, McMahon A, Faskowitz JI, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644–654. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023
 24. Алфимова МВ, Тomyшев АС, Лебедева ИС, Ахадов ТА, Семенова НА, Калед ВГ. Связь управляющих функций и скорости обработки информации со структурными особенностями коры головного мозга в норме и на начальных этапах шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.В. Павлова*. 2016;66(4):448–457. doi: 10.7868/s0044467716040031
Alfimova MV, Tomyshev AS, Lebedeva IS, Akhadov TA, Semenova NA, Kaleda VG. Relationship of Executive Functions and Processing Speed with Cortical Gray Matter Morphometry in Healthy Adults and at The Early Stages of Schizophrenia. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I.P. Pavlova*. 2016;66(4):448–457. doi: 10.7868/s004446771604003125
 25. Лебедева ИС, Тomyшев АС, Ахадов ТА, Омельченко МА, Семёнова НА, Меньшиков ПЕ, Богданова ЕД,

- and Каледа ВГ. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении *Физиология человека*. 2017;43(4):35–41. doi: 10.7868/s0131164617040087
- Lebedeva IS, Tomyshev AS, Akhadov TA, Omeltchenko MA, Semenova NA, Mentschikov PE, Bogdanova ED, Kaleda VG. O Correlations between Some Structural and Functional Brain Parameters in Subjects with High Risk of Schizophrenia. *Human Physiology* 2017;43(4):35–41. doi: 10.7868/s0131164617040087
26. Khalighinejad B, Patel P, Herrero JL, Bickel S, Mehta AD, Mesgarani N. Functional characterization of human Heschl's gyrus in response to natural speech. *NeuroImage*. 2021;235:118003. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118003
 27. Mørch-Johnsen L, Nesvåg R, Jørgensen KN, Lange EH, Hartberg CB, Haukvik UK, Kompus K, Westerhausen R, Osnes K, Andreassen OA, Melle I, Hugdahl K, Agartz I. Auditory Cortex Characteristics in Schizophrenia: Associations With Auditory Hallucinations. *Schizophr Bull*. 2017 Jan;43(1):75–83. doi: 10.1093/schbul/sbw130 Epub 2016 Sep 7. PMID: 27605526; PMCID: PMC5216858.
 28. Chen X, Liang S, Pu W, Song Y, Mwansisya TE, Yang Q, Liu H, Liu Z, Shan B, and Xue Z. Reduced cortical thickness in right Heschl's gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2015;15:152. doi: 10.1186/s12888-015-0546-2
 29. Luo X, Mao Q, Shi J, Wang X, Li CR. Putamen gray matter volumes in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *World J Psychiatry Ment Health Res*. 2019;3(1):1020. Epub 2019 May 30. PMID: 31328186; PMCID: PMC6641567.
 30. Tarcijonas G, Foran W, Haas GL, Luna B, Sarpal DK. Intrinsic Connectivity of the Globus Pallidus: An Uncharted Marker of Functional Prognosis in People With First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46(1):184–192. doi: 10.1093/schbul/sbz034
 31. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koeners L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Maciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoe-maker JM, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, and Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):547–553. doi: 10.1038/mp.2015.63
 32. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, and Hashimoto R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1460–1466. doi: 10.1038/mp.2015.209
 33. Pacheco J, Garvey MA, Sarampote CS, Cohen ED, Murphy ER, Friedman-Hill SR. Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022 Apr;63(4):360–376. doi: 10.1111/jcpp.13543 Epub 2022 Jan 3. Erratum in: *J Child Psychol Psychiatry*. 2022 Nov;63(11):1449. doi: 10.1111/jcpp.13655 PMID: 34979592; PMCID: PMC8940667.
 34. Kozak MJ, Cuthbert BN. The NIMH Research Domain Criteria Initiative: Background, Issues, and Pragmatics. *Psychophysiology*. 2016;53(3):286–297. doi: 10.1111/psyp.12518
 35. Kas MJ, Penninx B, Sommer B, Serretti A, Arango C, Marston H. A quantitative approach to neuropsychiatry: The why and the how. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Feb;97:3–9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.008 Epub 2017 Dec 12. PMID: 29246661.

Сведения об авторах

Александр Сергеевич Томышев, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6688-4329>

alexander.tomyшев@gmail.com

Сергей Александрович Голубев, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по первичной медико-санитарной помощи, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ», ведущий научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

Анастасия Николаевна Дудина, младший научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-3997-1782>

andudina95@gmail.com

Ольга Васильевна Божко, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, отделение лучевых и компьютерно-томографических исследований, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

bozhko_olga@mail.ru

Денис Витальевич Тихонов, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

denvt@list.ru

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом, отдел юношеской психиатрии, заместитель директора, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Ирина Сергеевна Лебедева, доктор биологических наук, заведующий лабораторией, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

irina.lebedeva@ncpz.ru

Information about the authors

Alexander S. Tomyshev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-6688-4329>

alexander.tomyshev@gmail.com

Sergey A. Golubev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Primary Health Care, FSIH Gannushkin Psychiatric Clinical Hospital No4 Leading Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

color1982@bk.ru

Anastasia N. Dudina, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-3997-1782>

andudina95@gmail.com

Olga V. Bozhko, Cand. Sci. (Med.), radiologist, Unit of Ray and Computed Tomography, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

bozhko_olga@mail.ru

Denis V. Tikhonov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

denvt@list.ru

Vasiliy G. Kaleda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Youth Psychiatry, deputy director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Irina S. Lebedeva, Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

irina.lebedeva@ncpz.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There are no conflicts of interests.

Дата поступления 10.04.2024
Received 10.04.2024

Дата рецензирования 03.07.2024
Revised 03.07.2024

Дата принятия 23.07.2024
Accepted for publication 23.07.2024

Карипразин в госпитальной терапии острых психотических состояний при коморбидности шизофрении и химических аддикций

Г.Ю. Селиванов^{1,3,4,5}, Н.А. Бохан^{1,2}, А.П. Отмахов⁴, О.В. Сёмина⁶, К.А. Блонский⁷, А.А. Сальников⁸

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

³ Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

⁵ СПб ГКУЗ Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», Томск, Россия

⁷ БУ ХМАО-Югры «Нижевартовская психоневрологическая больница», Нижневартовск, Россия

⁸ ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер», Ноябрьск, Россия

Автор для корреспонденции: Георгий Юрьевич Селиванов, gergy89selivanov@gmail.com

Резюме

Обоснование: эндогенные психозы, осложненные различными аддикциями, имеют особую психопатологическую структуру с включением в нее делириозных эпизодов, истинных галлюцинаций в сочетании с типичной для шизофрении позитивной симптоматикой и представляют известные трудности лечения, учитывая низкую комплаентность этого контингента больных и плохую переносимость ими антипсихотической терапии. **Цель** — изучить результаты использования карипразина в психотерапии острых психотических состояний в структуре обострений параноидной шизофрении, сочетанной с химическими аддикциями. **Пациенты и методы:** исследование выполнено в период с 2018 по 2024 г. на базе нескольких психиатрических больниц Томской области, Санкт-Петербурга, Нижневартовска и Ноябрьска. Обследованы 208 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих параноидной шизофренией и зависимых от психоактивных веществ (ПАВ). В основную группу вошли 104 больных, которые принимали карипразин в виде монотерапии или в комбинации с галоперидолом или хлорпромазином, в части случаев с транквилизатором. Контрольную группу составили 104 пациента, получавшие другие нейролептики (арипипразол, рисперидон, оланзапин). **Методы исследования:** клиничко-психопатологический, психометрический (PANSS, SANS, CGI, GAF), статистический (Python 3.11.0; R version 3.2.4; SPSS Statistics Base 22.0). **Результаты:** при сравнении эффективности терапии в основной и контрольной группах отмечено сходство показателей шкал CGI и GAF на 2-й неделе лечения, в то время как на 4-й неделе в основной группе, т.е. при приеме карипразина, наблюдалось улучшение показателей по шкалам PANSS, SANS, CGI, GAF. **Заключение:** карипразин по сравнению с другими атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) показал отчетливый антипсихотический эффект при терапии острых психотических состояний у больных шизофренией, зависимых от ПАВ. К концу 2-й недели после госпитализации, при лечении карипразином в средней дозе от 3 до 6 мг/сут в комбинации с типичными нейролептиками (галоперидол, хлорпромазин) или транквилизатором, достигается наиболее выраженный антипсихотический эффект. Последующее изолированное применение карипразина в терапевтической дозировке 3–4,5 мг/сут оказывает схожий с атипичными антипсихотиками эффект к концу 4-й недели лечения. В отличие от других атипичных антипсихотиков карипразин оказался более эффективным в лечении негативных симптомов шизофрении, что позволило достичь улучшения показателей глобального функционирования, увеличить длительность ремиссий, снизить риск регоспитализаций и развития госпитализма.

Ключевые слова: коморбидность, шизофрения, аддикция, наркотики, психоактивные вещества, ассоциированные заболевания, карипразин, нейролептики

Финансирование: Работа выполнена в рамках основных тем НИР НИИ психического здоровья Томского НИМЦ «Разработка и внедрение новых методов и технологий диагностики, терапии и профилактики психических расстройств и расстройств поведения» и «Разработка научных основ организации и совершенствования специализированной психиатрической, наркологической, психотерапевтической и медико-психологической помощи населению Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера» и темы основного плана НИР «Разработка адаптивных методов комплексной терапии больных с гетерогенными психическими и поведенческими нарушениями при аддиктивных и непсихотических психических расстройствах». Номер госрегистрации 1022121900001-5-3.2.24.

Для цитирования: Селиванов Г.Ю., Бохан Н.А., Отмахов А.П., Сёмина О.В., Блонский К.А., Сальников А.А. Карипразин в госпитальной терапии острых психотических состояний при коморбидности шизофрении и химических аддикций. *Психиатрия*. 2024;22(4):115–128. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-115-128>

RESEARCH

UDC 616.895.87:616.015.6:663.99:2-276.64:616-071

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-116-128>**Cariprazine in Hospital Treatment of Acute Psychotic Conditions Due to Comorbid Schizophrenia and Chemical Addictions**G.Yu. Selivanov^{1,3,4,5}, N.A. Bokhan^{1,2}, A.P. Otmakhov⁴, O.V. Semina⁶, K.A. Blonsky⁷, A.A. Salnikov⁸¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³ Saint Petersburg University of State Fire Service of The Ministry of Emergency Situations (Emercom of Russia), Saint Petersburg, Russia⁴ Psychiatric hospitals of St. Nicholas the Wonderworker life, Saint Petersburg, Russia⁵ S.S. Mnukhin Rehabilitation Treatment Center "Child Psychiatry", Saint Petersburg, Russia⁶ Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Tomsk, Russia⁷ Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital, Nizhnevartovsk, Russia⁸ Noyabrsk Psychoneurological Dispensary, Noyabrsk, RussiaCorresponding author: Georgy Yu. Selivanov, gergy89selivanov@gmail.com**Summary**

Background: endogenous psychoses complicated with different addictions have special psychopathological structure including delirious episodes, true hallucinations combined with typical positive symptoms of schizophrenia. These cases are difficult for treatment due to non-compliance of patients and their bad tolerance to drugs. **The aim** was to study the most effective psychopharmacological treatment using cariprazine for acute psychotic states in paranoid schizophrenia combined with chemical addictions. **Patients and Methods:** the study was conducted at psychiatric hospitals of Tomsk region, St. Petersburg, Nizhnevartovsk and Noyabrsk from 2018 to 2024. 208 men aged 18 to 45 years suffering from paranoid schizophrenia and dependent on psychoactive substances were examined. The main group made up 104 in-patients, who took cariprazine alone or in combination with haloperidol or chlorpromazine. The control group included 104 in-patients treated with other antipsychotics (aripiprazole, risperidone, olanzapine). **Research methods:** clinical and psychopathological, psychometric (PANSS, SANS, CGI, GAF), statistical (Python 3.11.0; R version 3.2.4; SPSS Statistics Base 22.0). **Results:** It was revealed that when comparing the control group with the main group, similar indicators were observed on the CGI and GAF scales on the 2nd week of the study, and on the 4th week of the study, compared with the control group, an improvement in indicators on the PANSS, SANS, CGI, GAF scales was observed. **Conclusions:** Cariprazine, compared with other atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, aripiprazole), showed a distinct antipsychotic effect in the treatment of acute psychotic states in patients with schizophrenia dependent on psychoactive substances. By the end of the 2nd week after hospitalization, when treating with cariprazine at an average dose of 3 to 6 mg/day in combination with typical neuroleptics (haloperidol, chlorpromazine) or a tranquilizer, the most pronounced antipsychotic effect is achieved. Subsequent isolated use of cariprazine at a therapeutic dose of 3–4.5 mg/day has an effect similar to that of leading atypical antipsychotics by the end of the 4th week of treatment. Unlike other atypical antipsychotics, cariprazine was more effective in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, which made it possible to achieve an improvement in overall functioning, increase the duration of remission, and reduce the risk of rehospitalization and the development of hospitalism.

Keywords: comorbidity, schizophrenia, addiction, drugs, psychoactive substances, associated diseases, cariprazine, neuroleptics

Funding: The work has been carried out within the main research topics of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center "Development and implementation of new methods and technologies for diagnostics, therapy and prevention of mental and behavioral disorders" and "Development of scientific foundations for the organization and improvement of specialized psychiatric, narcological, psychotherapeutic and medical-psychological assistance to the population of Siberia, the Far East and the Far North" and the main research plan topic "Development of adaptive methods of complex therapy for patients with heterogeneous mental and behavioral disorders in addictive and non-psychotic mental disorders". State registration number 1022121900001-5-3.2.24.

For citation: Selivanov G.Yu. Bokhan N.A., Otmakhov A.P., Semina O.V., Blonsky K.A., Salnikov A.A. Cariprazine in Hospital Treatment of Acute Psychotic Conditions Due to Comorbid Schizophrenia and Chemical Addictions. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):115–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-115-128>

ВВЕДЕНИЕ

С 2010-х гг. наблюдается резкий скачок в росте числа больных шизофренией, зависимых от различных психоактивных веществ (ПАВ), а с появлением новых дизайнерских наркотиков, количество которых увеличивается ежедневно за счет подпольных химических лабораторий, наблюдается деформация структуры их потребления [1–3].

Злоупотребление больными эндогенными психическими расстройствами психоактивными веществами (ПАВ) ведет за собой череду труднопреодолимых проблем, быстрых и однозначных решений которых

не существует [4, 5]. Одно из таких решений касается выбора стратегии и тактики лечения коморбидных психических расстройств. Немаловажным фактором является внедрение современных антипсихотиков с наименьшим количеством нежелательных эффектов, наибольшей степенью переносимости в практику терапии таких больных [6–8]. Задачей первостепенной важности ставится достижение выраженного антипсихотического эффекта за короткие сроки с предотвращением агрессивных действий, что может способствовать сокращению времени пребывания больного в стационаре и тем самым снижению показателей госпитализма [9, 10]. Второй по значимости стоит проблема поиска

нейролептиков, способных сгладить выраженность негативной психопатологической симптоматики. Эти вопросы занимают центральное место в исследованиях последнего десятилетия [11, 12].

Не менее важная проблема лечения состоит в низкой комплаентности этих больных. Зачастую неправильная диагностика первичного психического расстройства приводит к нерационально назначенной терапии, а далее к выыванию больных из поля зрения врачей-психиатров и наркологов [3, 6, 11]. Отчасти это связано с регламентом длительности сроков пребывания в стационаре таких больных. Помимо этого, приходится признать отсутствие подразделений психиатрических служб, занимающихся терапией коморбидной наркологической патологии. Нельзя не отметить и сохраняющуюся тенденцию к унификации подходов при оказании помощи этому сложному контингенту пациентов [13, 14].

Представляется актуальным разработать одну из малоизученных в зарубежной и отечественной специализированной литературе проблем. Речь идет об изучении наиболее эффективных методик психофармакотерапии психозов при шизофрении, сочетанной с химическими аддикциями, и определении места новых атипичных антипсихотиков в лечении этих коморбидных расстройств [15–17].

Цель исследования — установление наиболее эффективных психофармакологических схем купирования острых психотических состояний при параноидной шизофрении, сочетанной с химическими аддикциями, и оценка результатов назначения карипразина в этих клинических ситуациях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось в период с 2018 по 2024 г. на базе нескольких психиатрических стационаров, среди них ФГБУ «СибФНКЦ ФМБА России» (Северск), НИИ психического здоровья ФГБНУ Томского НИМЦ РАН (Томск), ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (Томск), ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи» (Томск), БУ ХМАО-Югры «Нижеварттовская психоневрологическая больница» (Нижеварттовск), ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер» (Ноябрьск), СПб ГБУЗ «Психоневрологический диспансер № 5» (Санкт-Петербург), СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» (Санкт-Петербург).

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ПЗ» ФГБНУ «ТНИМЦ РАН» (протоколы № 114 от 22.10.2018, № 133 от 19.06.2020, дело № 133/4.2020; протокол № 172 от 15.04.2024, дело № 172/2.2024).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol #114 from 22.10.2018, #133 from 19.06.2020, case #133/4.2020; protocol #172 from 15.04.2024, case #172/2.2024). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Обследованы 208 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $29,5 \pm 1,5$), страдающих параноидной шизофренией и зависимых от ПАВ. Вся выборка включала равные группы пациентов по 52 человека в каждой с диагнозом шизофрении и разными видами зависимости (от алкоголя — F20.0xx + F10.2xx; от каннабиноидов — F20.0xx + F12.2xx; от опиоидов — F20.0xx + F11.2; от психостимуляторов — F20.0xx + F15.2xx).

Далее вся выборка была разделена на группы сравнения — основную и контрольную. В основную группу вошли 104 человека (по 50% из каждой наркологической нозологической категории), которые принимали карипразин (paranoid schizophrenia + chemical addiction + Cariprazine, F20.0xx + F1x.2xx + C) как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими допустимыми в данной клинической ситуации антипсихотиками (не усиливающими действие опиоидов, алкоголя, психостимуляторов и других). Контрольную группу составили 104 человека (paranoid schizophrenia + chemical addiction, F20.0xx + F1x.2xx), которые в качестве купирующей терапии получали другие нейролептики с выраженным антипсихотическим эффектом (рисперидон, арипипразол, оланзапин). Карипразин в острой фазе купирующей терапии мог назначаться в сочетании с галоперидолом или хлорпромазином, в части случаев с транквилизатором. При возникновении нежелательных нейролептических эффектов терапии применяли бипериден ($2 \pm 1,55$ мг/сут).

Критерии включения в исследование: 1) возраст 18–50 лет; 2) диагноз шизофрении; 3) зависимость от одного из психоактивных веществ из группы: алкоголь, каннабиноиды, опиоиды, психостимуляторы; 4) давность заболеваний более 5 лет; 5) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании и проведение необходимых обследований; 6) мужской пол. Диагноз шизофрении и вида зависимости кодировали по МКБ-10.

Критерии не включения/исключения из исследования: 1) клинически значимое когнитивное снижение; 2) отказ от участия в исследовании на любом из этапов исследования; 3) психические и поведенческие расстройства, не входящие в диагностические группы: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением ПАВ, а также шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F00-F09; F30-F39; F40-F48; F50-F59; F60-F69; F70-F79; F80-F89; F90-F98; F99-F99).

Социально-демографические показатели больных параноидной шизофренией, зависящих от психоактивных веществ, представлены на рис. 1–4.

Как следует из рис. 1–4, выборка представлена в большей степени лицами, не состоящими в браке или имеющими квазисемьи с аддиктами, как правило, с построением созависимых отношений в этих случаях. Образование участников исследования варьировалось: не ниже общего среднего (школьного), но и чаще всего не выше среднего специального. В большинстве своем это неработающие люди, получающие пособие по инвалидности (II–III группы), реже имеющие непостоянное или временное место работы и в основном занятые неквалифицированным трудом.

Исследование проводилось с применением таких клинических методов как клинико-психопатологический и катamnестический. Для психометрической оценки результатов лечения использовали Шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impressions Scale, CGI) (Busner J., Targum S.D., 2007). Оценку социальной, психологической и профессиональной адаптации проводили по показателям Шкалы оценки общего функционирования (Global Assessment of Functioning

Scale, GAF) (Luborsky L., 1962; Endicott J. et al., 1976). В настоящем исследовании было отдано предпочтение использованию Шкалы оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) (Andreasen N.C., 1982; Мосолов С.Н., 2001), а не Шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987; Мосолов С.Н., 2001). Аргументом в пользу SANS стала ее более выраженная дискриминирующая способность в отношении негативной симптоматики, возможность детально выявить в 4 раза больше симптомов в отличие от PANSS.

Дизайн исследования предусматривал два этапа его проведения. На первом этапе оценку результатов терапевтического вмешательства проводили через 2 недели лечения с использованием шкал CGI и GAF — I контрольная точка. На втором этапе исследования состояние пациентов оценивали спустя 4 недели наблюдения по показателям шкал CGI, GAF, PANSS и SANS — II контрольная точка.

Методами систематизации были: создание базы данных и обработка с помощью программы R (R version 3.2.4) SPSS-Statistics IBM (SPSS Statistics Base 22.0) и Python

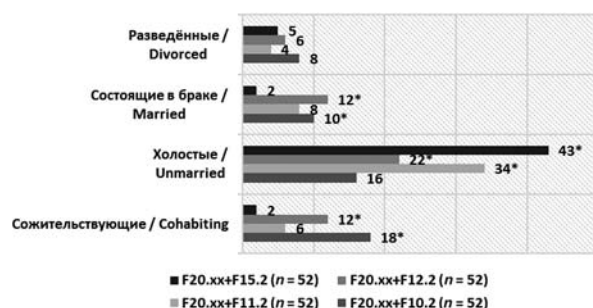


Рис. 1. Сравнительные показатели семейного статуса больных параноидной шизофренией, зависящих от различных психоактивных веществ

Примечания к рис. 1–5: *статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Fig. 1 Comparative indicators of the family status of patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

Notes in fig. 1–5: * significant difference ($p < 0.05$)

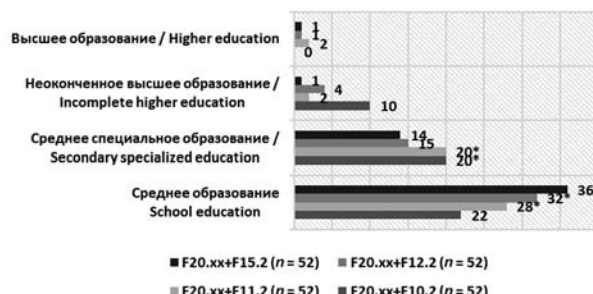


Рис. 2. Сравнительные показатели уровня образования больных параноидной шизофренией, зависящих от различных психоактивных веществ

Fig. 2 Comparative indicators of education level of patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

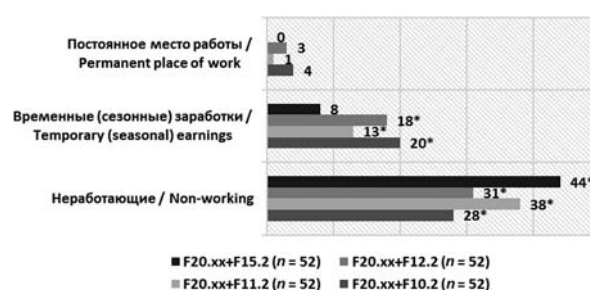


Рис. 3. Сравнительные показатели профессиональной занятости больных параноидной шизофренией, зависящих от различных психоактивных веществ

Fig. 3 Comparative indicators of professional employment of patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

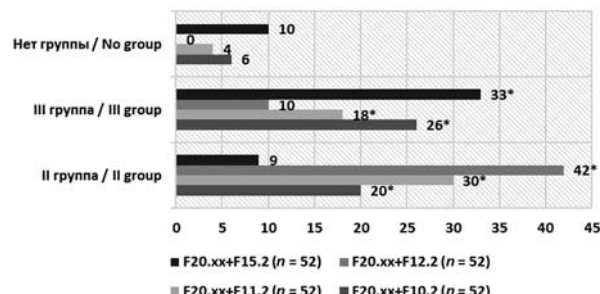


Рис. 4. Сравнительные показатели наличия группы инвалидности у больных параноидной шизофренией, зависящих от различных психоактивных веществ

Fig. 4 Comparative indicators of disability group presence in patients with paranoid schizophrenia dependent on different psychoactive substances

(Python 3.11.0) с применением «описательной» статистики, корреляционного анализа (Spearman Rank Order). Оценка нормальности распределения результатов проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического (М) и ошибки среднего арифметического (m).

При исследовании психозов, наиболее вероятно обусловленных употреблением ПАВ, ввиду отсутствия стандартизованных методик, определяли степень выраженности номинативных (дискриминирующих) признаков, определяющих то или иное состояние, что в свою очередь исключало фактор субъективности. Затем оценивали количество случаев с учетом клинических вариантов этих состояний, а также время редукции психотической симптоматики при проведении антипсихотической терапии. Эти способы оценки динамики расстройств ранее описаны нами и другими исследователями [18–21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования все пациенты ($n = 208$) были разделены на группы с уточнением соответствующей диагностической категории (F1x.xxx), указывающей на острое психотическое состояние, вызванное зависимостью от ПАВ, сочетанной с параноидной шизофренией. Это распределение отражено на рис. 5.

Это соотношение коморбидной патологии (рис. 5) свидетельствует о том, что в выборке преобладали больные с экзогенными синдромами, обусловленными зависимостью от психоактивных веществ. Зрительные обманы восприятия варьировались от иллюзорных до сценopodobных (делириозных или онейроидных). Эти психотические симптомы, в отличие от шизофренических расстройств, обнаруживали тенденцию

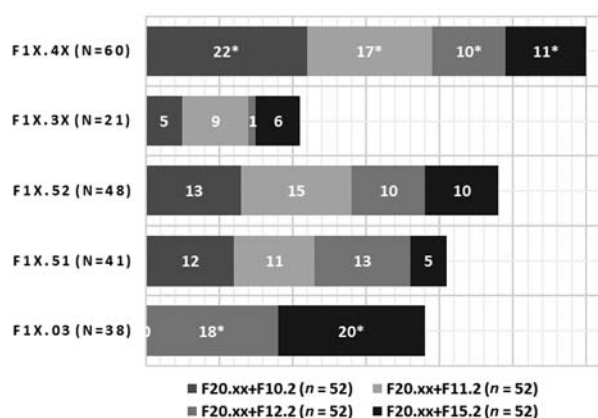


Рис. 5. Соотношение пациентов с острыми психотическими состояниями, инициированными различными психоактивными веществами и приведшими к госпитализации

Fig. 5 Ratio of patients with acute psychotic episodes induced by different psychoactive substances and leading to hospitalization

к стремительной и почти полной редукции, что подтверждало предыдущие наблюдения [2, 18, 19]. Коморбидные симптомы шизофрении могли иметь непостоянный характер, но не исчезали полностью [20, 21].

В лечении исследуемых больных для купирующей терапии острого периода (с начала госпитализации в психиатрический стационар) использовали различные комбинации нейролептиков или назначение одного препарата из имеющихся в наличии в лечебном учреждении (что могло зависеть от территориальной оснащенности).

Лечение острой фазы психоза не исключало назначения комбинации типичных нейролептиков с последующим переходом на атипичные антипсихотики или терапию двумя нейролептиками (типичными и атипичными) для снижения вероятности ауто- и аллоагрессивных действий и суицидальных тенденций, а также риска других общественно опасных форм поведения. Монотерапия конвенциональными нейролептиками не рассматривалась, поскольку задачей исследования было изучение эффективности включения нового атипичного антипсихотика карипразина в комбинацию с другими антипсихотиками.

При проведении более чем пятилетнего проспективного наблюдения не было выявлено отдаленных негативных последствий изученной антипсихотической терапии с применением карипразина. Не зарегистрированы кардиотоксические нежелательные эффекты, нарушения сердечного ритма и проводимости (удлинение интервала QT и т.п.), непредсказуемые коллапсы и смертельные исходы [22].

Ниже рассмотрим наиболее эффективные схемы психофармакотерапии, применявшиеся в зависимости от ведущего синдрома психотического состояния, приведшего к госпитализации. Следует отметить, что инфузионная дезинтоксикационная терапия в условиях стационара продолжалась, как правило, не более 1–1,5 недель.

I. Острое психотическое состояние с делириозными и шизофреническими симптомами (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x; $n = 49$)

В исследовании использовали следующие схемы терапии с применением карипразина с перечислением от наиболее эффективных до менее результативных.

1. *Антипсихотическая терапия с применением комбинации антипсихотиков (галоперидол 7,5 (от 5 до 10) мг/сут + карипразин 3 (от 3 до 6) мг/сут)* назначалась 17 больным и приводила к обрыву психотического состояния в течение первых четырех (от трех до шести) дней лечения. Галоперидол вводили внутривенно или внутримышечно, дозу карипразина наращивали с шагом 1,5 мг/сут, в среднем до 3 мг/сут (от 3 до 6). У больных наблюдалось резкое снижение уровня пропатоической тревоги, восстановление плановости и направленности мышления, ослабление актуальности болезненных переживаний, в первую очередь обусловленных зависимостью от ПАВ. Шизофреническая симптоматика утрачивала актуальность и аффективную насыщенность, выраженный седативный эффект

наблюдался в течение одной-двух недель терапии. По достижению купирующего антипсихотического эффекта и редукции делириозных расстройств отмечалось восстановление длительности сна до 6–8 ч и формирование критики к болезненному состоянию (*конец первого этапа исследования*).

После окончания полутора-двух недель комбинированной терапии, снижали дозу *галоперидола* в среднем на 2,5 (от 2,5 до 5) мг/сут, вплоть до полной отмены препарата. Одновременно корректировали дозу *карипразина* на 3 (от 3 до 6) мг/сут с учетом дозозависимого антипсихотического эффекта.

Затем после формирования неполной медикаментозной ремиссии, на 3–4-й неделе лечения, больным предоставляли лечебный домашний отпуск в обязательном сопровождении родственников или близких, не имеющих зависимости от ПАВ. В последующем пациент оставался в стационаре до формирования более стойкой медикаментозной ремиссии и антинаркотических установок или выписывался из стационара на амбулаторный этап лечения в конце 4-й недели терапии (*конец второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и удовлетворительного комплаенса таких больных ($n = 7$) переводили на терапию *галоперидолом* пролонгированного действия в дозировке 50 мг 1 раз в 21–24 дня.

При этой схеме лечения была отмечена тенденция к артериальной гипотензии в течение первых двух недель, слабо выраженная, но требующая контроля артериального давления.

2. *Антипсихотическая терапия с применением комбинации хлорпромазина в средней дозе 50 (от 2 до 75) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 6) мг/сут* проводилась в 16 случаях и приводила к выраженному седативному эффекту в течение первых недель наблюдения, а также к выраженному гипотензивному эффекту (что требовало дополнительного контроля гемодинамики при ведении больных). Внутримышечное введение *хлорпромазина* предусматривало рутинный контроль формирования постинъекционных мышечных инфильтратов. При этом виде терапии у больных наблюдалось резкое уменьшение выраженности тревоги и агрессивных тенденций, обусловленных делириозной симптоматикой. Ближе к концу 2-й недели лечения отмечалось восстановление целенаправленности мышления, однако сохранялась неразвернутая шизофреническая симптоматика в виде формальных нарушений мышления. Отмечалось снижение аффективной насыщенности болезненных переживаний, седативный эффект был более длительным — от 6 до 10 ч. К концу 2-й недели наступала полная редукция зрительных обманов восприятия с формированием критики к ним, фабула шизофренической симптоматики не претерпевала выраженных изменений, кроме потери аффективной окраски и тенденции к инкапсуляции бреда (*конец первого этапа исследования*).

После окончания обычно 1–1,5 недель комбинированной терапии, снижали дозу *хлорпромазина*, с шагом

25 (от 25 до 50) мг/сут, вплоть до полной отмены препарата. Одновременно проводили коррекцию средней дозы *карипразина* 3 (от 3 до 6) мг/сут до наиболее эффективной. Дальнейшее ведение больных было таким же, как описано выше в схеме 1 в конце 4–5-й недели терапии (*окончание второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также при отсутствии комплаентности у больных некоторых из них ($n = 10$) переводили на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Общеизвестным нежелательным эффектом была выраженная тенденция к артериальной гипотензии в течение первых недель, что требовало рутинного контроля артериального давления в течение 30 мин после каждого введения *хлорпромазина*.

3. *Антипсихотическая терапия с применением атипичного антипсихотика III поколения карипразина в средней дозе 4,5 (от 3 до 6) мг/сут и эпизодическим введением транквилизатора бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в средней дозе 2,5 (от 2 до 4) мг/сут* (при недостаточном седативном действии *карипразина*) назначалась в 16 случаях. Эта комбинация вызывала выраженный снотворный эффект уже в первые часы терапии, однако обрыва психотической симптоматики, как правило, не возникало в течение первых 1,5 недель терапии. Это в большей степени обусловлено менее выраженным антипсихотическими и седативными свойствами *карипразина*, а также недостаточным накоплением препарата в организме, несмотря на довольно агрессивное наращивание средней дозы антипсихотика до 4,5 (от 4,5 до 6) мг/сут и сохранение максимальных терапевтических доз до конца 2-й недели. В этих случаях у больных наблюдалось более медленное снижение уровня тревоги по сравнению с другими схемами терапии. Целенаправленность мышления восстанавливалась, как правило, к концу 2–2,5 недель, как и снижение актуальности болезненных переживаний. Выраженного седативного эффекта на фоне монотерапии *карипразином* не наблюдалось, что собственно и требовало эпизодического введения транквилизатора. Сон к концу второй недели приема *карипразина* оставался нестойким и длился от 4–6 ч (*конец первого этапа исследования*).

После окончания обычно 2,5–3 недель комбинированной терапии *карипразином* и бромдигидрохлорфенилбензодиазепином дозу транквилизатора снижали с шагом 2 (от 1 до 4) мг/сут, вплоть до полного исключения транквилизатора из терапии, параллельно титровали дозу *карипразина* до наиболее эффективной средней дозы 4,5 (от 3 до 6) мг/сут.

Дальнейшее ведение пациента осуществлялось по алгоритму, ранее описанному в первых схемах (*конец второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также комплаентности ряд больных ($n = 12$) переводили на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Отрицательным моментом этой схемы терапии было назначение транквилизаторов, нежелательное

при некоторых видах зависимости (алкогольная, опиоидная) ввиду возможного нахождения этих ПАВ в крови пациентов. Это могло инициировать отрицательные последствия для здоровья пациентов, требовало повышенного внимания к больным ввиду возможного гипотензивного эффекта, остановки дыхания при первых инфузиях транквилизатора. В общей сложности в 10 случаях зарегистрированы коллаптоидные состояния, удлинение седативного эффекта или замедление редукции психотических расстройств.

II. Острое психотическое состояние с симптомами слуховых галлюцинаций и шизофреническими расстройствами (F20.0xx + F1x.52; $n = 24$)

В этих случаях использовали следующие схемы терапии, перечисленные от наиболее эффективных к менее результативным.

1. *Антипсихотическая терапия с применением комбинации галоперидола 7,5 (от 5 до 10) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 4,5) мг/сут* назначалась в восьми наблюдениях и приводила в течение первой недели к обрыву психотической симптоматики, преимущественно обусловленной зависимостью от ПАВ. Фасадом заболевания оставалась шизофреническая симптоматика, требующая более длительной терапии. В течение 2-х недель от начала терапии у больных резко снижался уровень протопатической тревоги, мышление становилось более целенаправленным, однако формальные шизофренические нарушения мышления оставались прежними. Дезактуализация обманов восприятия и других болезненных переживаний способствовала увеличению продолжительности сна до 9–10 ч, формировалась критика к симптоматике психоза, обусловленного ПАВ (*конец первого этапа исследования*).

После окончания одной-полутора недель комбинированной терапии дозу галоперидола снижали в среднем на 2,5 (от 2,5 до 5) мг/сут, затем этот препарат отменяли. Одновременно проводили коррекцию дозы карипразина в среднем на 3 (от 3 до 4,5) мг/сут в зависимости от достигаемого антипсихотического эффекта.

Дальнейшее ведение больных до конца 4-й недели терапии (*конец второго этапа исследования*) осуществлялось в соответствии с алгоритмом, описанным в уже рассмотренных терапевтических схемах.

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также комплаентности отдельных больных ($n = 2$) переводили на терапию галоперидолом пролонгированного действия в дозе 50 мг 1 раз в 21–24 дня.

При использовании этой схемы лечения в течение первых 2-х недель была отмечена слабая тенденция к возникновению артериальной гипотензии, что требовало контроля артериального давления.

2. *Антипсихотическая терапия с назначением комбинации хлорпромазина в средней дозе 50 (от 25 до 75) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 4,5) мг/сут* применялась у восьми больных и приводила к выраженному седативному эффекту (до 8–12 ч после введения) в течение первой недели наблюдения, а также к снижению артериального давления, что

требовало повышенной бдительности при ведении таких пациентов. Кроме того, внутримышечное введение хлорпромазина вызывало необходимость регулярного наблюдения и контроля образования постинъекционных мышечных инфильтратов. Выраженного антипсихотического эффекта на первых неделях лечения не отмечалось, данная схема терапии в большей степени применялась при наличии психомоторного возбуждения с общественно опасными тенденциями в поведении, обусловленными обманами восприятия. В ходе терапии у больных умеренно снижалась протопатическая тревога до полной редукции, восстанавливалась целенаправленность мышления, редуцировались транзиторные шизофренические расстройства мышления. Уже на первой-второй неделе, не дожидаясь конца первого этапа терапии, оказывалось возможным снизить дозу хлорпромазина с шагом на 25 (от 25 до 50) мг/сут, вплоть до его исключения из терапии. Параллельно велась коррекция дозы карипразина в среднем на 3 (от 3 до 4,5) мг/сут.

Полная редукция психотической симптоматики, обусловленной употреблением ПАВ, происходила к концу полутора-двух недель лечения в больнице. К этому времени обнаруживалось формирование критики к проявлениям аддикции. По завершению 2-й недели лечения (*конец первого этапа исследования*) фабула шизофренической симптоматики претерпевала изменения в виде потери аффективной окраски и частичной утраты актуальности болезненных переживаний, но не полной их дезактуализации.

После формирования неполной медикаментозной ремиссии на 3–4-й неделе госпитальной терапии больного переводили для наблюдения и продолжения лечения в дневной стационар. Далее при формировании более стойкой ремиссии шизофрении и зависимости от ПАВ следовало амбулаторное лечение (*конец второго этапа исследования*). При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и приверженности лечению некоторых больных ($n = 5$) переводили на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Выраженный гипотензивный эффект по действию хлорпромазина, на протяжении всего периода его применения делал необходимым контроль артериального давления после каждого введения препарата в течение 30 мин после инъекции и обуславливал невозможность его внутривенного применения.

3. *Антипсихотическая терапия с применением атипичного антипсихотика III поколения карипразина в средней дозе 4,5 (от 4,5 до 6) мг/сут и эпизодического введения транквилизатора бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в средней дозе 2,5 (от 2 до 4) мг/сут* применялась в восьми случаях. Недостаточность седативного эффекта карипразина определяла показания к назначению транквилизатора в первую неделю после госпитализации. Эта комбинированная терапия приводила к выраженному снотворному эффекту, обусловленному преимущественно действием транквилизатора в течение 6–8 ч после введения. Купирование психотических симптомов, обусловленных зависимостью от ПАВ, как

правило, происходило в течение первых полутора недель терапии, Несмотря на довольно активное наращивание дозы антипсихотика до 4,5 (от 4,5 до 6) мг/сут и ее сохранение в максимальных терапевтических значениях до конца 2-й недели, антипсихотический эффект карипразина не достигал своего максимума, предположительно вследствие недостаточно быстрого накопления препарата в организме. У больных наблюдалось более медленное снижение уровня тревоги по сравнению с предыдущими схемами терапии, целенаправленность мышления восстанавливалась, как правило, к концу 2–2,5 недель, как и ослабление актуальности болезненных переживаний. В ходе монотерапии *карипразином* седативный эффект (длительностью 6–8 ч после очередного приема) становился более выраженным к концу 2-й недели (*конец первого этапа исследования*).

После окончания обычно двух-трех недель терапии дозу *карипразина* снижали в среднем до 3 (от 3 до 4,5) мг/сут. При наличии клинических признаков неполной медикаментозной ремиссии на 3–4-й неделе лечения больному назначали лечебный домашний отпуск с сопровождением родственников, а при формировании стойкой ремиссии шизофрении и зависимости от ПАВ выписывали из больницы с переводом на амбулаторное лечение (*конец второго этапа исследования*).

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и комплаентности отдельных больных ($n = 5$) переводили на терапию нейролептиками *продолжительного действия*.

Нежелательное сочетание назначения транквилизатора больным с некоторыми видами зависимости (алкогольная, опиоидная), ввиду возможного сохранения этих ПАВ в крови пациентов, влекло за собой возникновение у отдельных пациентов ($n = 2$) коллаптоидного состояния на первых неделях терапии, замедление наступления седативного эффекта, пролонгирование психотического состояния.

III. Острое психотическое состояние с бредовыми симптомами, вызванными употреблением или отменой психоактивных веществ, и шизофреническими расстройствами (F20.0xx + F1x.3/F1x.5, $n = 31$)

Описаны следующие схемы терапии в порядке перечисления от наиболее эффективных до менее результативной.

1. *Антипсихотическая терапия с применением комбинации галоперидола в средней дозе 7,5 (от 5 до 10) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 4,5) мг/сут*, назначалась в 11 случаях и приводила к частичной редукции психотических симптомов обоих заболеваний в течение одной-полутора недель. Полная редукция бредовых построений, обусловленных ПАВ, и быстрое наступление длительной седации (до 9–10 ч) позволяли уже к концу 2-й недели терапии продолжить лечение больного в условиях дневного стационара. У больных наблюдалось резкое снижение уровня тревоги, восстановление целенаправленности мышления с сохранением патогномоничных для шизофрении формальных расстройств мышления

(символизмов, особого значения, соскальзываний, паранояльности). Далее после окончания первых полутора недель комбинированной терапии дозу галоперидола снижали в среднем на 2,5 (от 2,5 до 5) мг/сут, вплоть до полного исключения галоперидола из терапии. Одновременно коррекция дозы *карипразина* в среднем на 3 (3–4,5) мг/сут обеспечивала устойчивый дозозависимый антипсихотический эффект препарата (*конец первого этапа исследования*).

К концу 4-й недели исследования при нахождении больного в условиях дневного стационара или в режиме лечебных домашних отпусков наблюдалось формирование медикаментозной ремиссии обоих заболеваний. Бредовые конструкции шизофренического спектра инкапсулировались и теряли актуальность к концу стационарного лечения (*конец второго этапа исследования*).

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта и комплаентности в одном случае ($n = 1$) понадобился перевод на терапию галоперидолом пролонгированного действия в дозировке 50 мг 1 раз в 21–24 дня.

В представленной схеме в редких случаях и только в начале комбинированной терапии зарегистрирован гипотензивный эффект.

2. *Антипсихотическая терапия с применением комбинации хлорпромазина в средней дозе 50 (от 25 до 75) мг/сут и карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 6) мг/сут*, проводилась у 10 пациентов и приводила к выраженному седативному эффекту (длительностью до 8–12 ч) в течение первой недели наблюдения. Выраженное гипотензивное действие хлорпромазина требовало дополнительного контроля гемодинамики при ведении этих случаев, а его внутримышечное введение вызывало необходимость наблюдения и контроля образования мышечных инфильтратов в местах инъекций.

Выраженного антипсихотического эффекта на первых неделях лечения не наблюдалось. Показанием к назначению этого вида терапии было в первую очередь наличие психомоторного возбуждения с общественно опасными поведенческими проявлениями, обусловленными бредовыми построениями и синдромом отмены ПАВ. Уже к концу первой недели и середине второй у больных уменьшалась выраженность тревоги — от умеренного ослабления до полной редукции. Восстанавливалась собранность мышления, сглаживалась актуальность бредовых конструкций и выраженность шизофренических расстройств мышления. Становилось возможным снизить дозу хлорпромазина с шагом 25 (от 25 до 50) мг/сут, вплоть до полного его исключения из терапии. Одновременно осуществлялась коррекция дозировки *карипразина* до 3 (от 3 до 4,5) мг/сут. Полная редукция психотической симптоматики, обусловленной зависимостью от ПАВ, наступала к концу 2-й недели, как и формирование критики к ней. К этому же времени (*конец первого этапа исследования*) отмечалась потеря аффективной окраски и актуальности бредовых построений, хотя и не полная их редукция.

Затем больного переводили в дневной стационар или на режим лечебных домашних отпусков в обязательном сопровождении родственников, у которых не было зависимости от ПАВ. Далее следовал этап амбулаторного лечения при формировании более стойкой ремиссии шизофрении и зависимости от ПАВ (*конец второго этапа исследования*).

При отсутствии выраженного антипсихотического эффекта, а также комплаентности один больной ($n = 1$) был переведен на терапию нейролептиками пролонгированного действия.

Гипотензивный эффект хлорпромазина мог быть выраженным на протяжении всего периода его применения, что требовало контроля артериального давления в течение 30 минут после каждой инъекции хлорпромазина и исключало возможность его внутривенного введения.

3. *Антипсихотическая терапия с применением атипичного антипсихотика III поколения карипразина в средней дозе 3 (от 3 до 6) мг/сут) и эпизодического введения транквилизатора бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в дозе 2,5 (от 2 до 4) мг/сут.*

Сочетание этих препаратов предполагало преодоление недостаточности седативного эффекта *карипразина* и нашло применение в 10 случаях. Комбинированная терапия в течение первой недели приводила к выраженному снотворному эффекту (до 6–8 ч), обусловленному преимущественно действием транквилизатора. Бредовые построения, патогенетически определявшиеся зависимостью от ПАВ, претерпевали редукцию в течение первых полутора недель терапии. Дозу *карипразина* активно наращивали до 4,5 (4,5–6) мг/сут и сохраняли в максимальных терапевтических значениях до конца второй недели. У больных наблюдалось более медленное снижение уровня тревоги и седации (6–8 ч) по сравнению с ранее описанными схемами терапии. Восстановление целенаправленности мышления, как и снижение актуальности бреда, происходило, как правило, к концу первых двух недель (*конец первого этапа исследования*), однако оставались неименными клинически неоформленные шизофренические расстройства мышления.

После окончания второй недели терапии дозу *карипразина* снижали в среднем до 3 (от 3 до 4,5) мг/сут. Больные продолжали лечиться в больнице, но с назначением лечебных домашних отпусков, или в условиях дневного стационара. К концу 4-й недели лечения при достижении ремиссии обоих заболеваний больного выписывали из отделения на амбулаторное лечение (*конец второго этапа исследования*).

Только один больной ($n = 1$) был переведен на терапию нейролептиками пролонгированного действия в связи с отсутствием выраженного антипсихотического эффекта и приверженности лечению.

Как уже указывалось, назначение транквилизаторов нежелательно больным с некоторыми видами зависимости (алкогольная, опиоидная) ввиду возможного нахождения вышеописанных ПАВ в крови пациентов.

Среди обследованных больных в одном случае ($n = 1$) наблюдалось коллаптоидное состояние, замедление наступления седативного эффекта и пролонгирование психотического расстройства.

Катамнестическое исследование показало, что вовлечение пациентов в общественные группы не употребляющих наркотики или с социально приемлемым аддиктивным поведением увеличивало длительность медикаментозной ремиссии коморбидных заболеваний с 1,5 до 5 месяцев [19].

В настоящем исследовании на каждом этапе терапии оценивали ее эффективность в зависимости от применявшейся схемы лечения антипсихотиками. Одной из задач было сравнение эффективности вышеописанной комплексной терапии с использованием *карипразина* и монотерапии ведущими атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) на первом и втором этапе лечения, т.е. спустя 2 и 4 недели с момента госпитализации.

А. Первый этап антипсихотической терапии (2-я неделя с момента госпитализации)

Представленные на рис. 6 среднегрупповые оценки по шкале CGI-I свидетельствуют о том, что через 2 недели терапии антипсихотиками улучшение вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии — от наиболее эффективных к менее эффективным): 1) галоперидол + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,25 \pm 1,55$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,15 \pm 1,65$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,0 \pm 1,45$); 2) оланзапин ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,35 \pm 1,20$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,20 \pm 2,50$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,15 \pm 1,50$); 3) хлорпромазин + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,30 \pm 1,45$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,25 \pm 1,35$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,50 \pm 2,65$); 4) рисперидон ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 4,00 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,85 \pm 0,75$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,65 \pm 1,85$); 5) *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,55 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 3,45 \pm 1,65$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,55 \pm 1,00$); 6) арипипразол ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 4,55 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 4,50 \pm 1,50$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 3,90 \pm 2,55$).

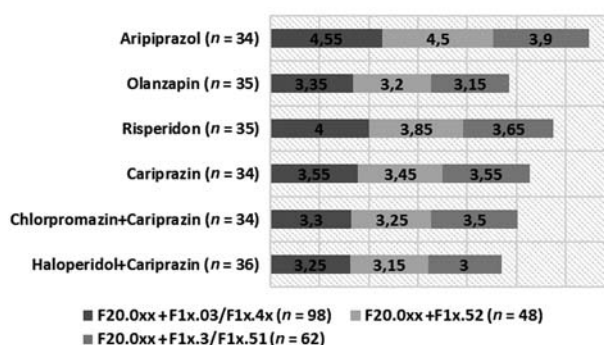


Рис. 6. Эффективность антипсихотической терапии через 2 недели по шкале CGI-I

Fig. 6 Effectiveness of antipsychotic treatment after 2 weeks according to the CGI-I scale

Представленные выше данные исследования по шкале GAF свидетельствуют (рис. 7), что через 2 недели терапии антипсихотиками улучшение общего психического функционирования в наибольшей степени вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 55,55 \pm 0,55$; $F20.0xx + F1x.52 = 60,45 \pm 1,65$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 65,35 \pm 0,45$); 2) *хлорпромазин* + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 56,85 \pm 0,35$; $F20.0xx + F1x.52 = 58,25 \pm 1,35$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 60,85 \pm 0,45$); 3) *оланзапин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 54,45 \pm 0,65$; $F20.0xx + F1x.52 = 57,15 \pm 1,45$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 63,85 \pm 0,45$); 4) *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 52,80 \pm 1,50$; $F20.0xx + F1x.52 = 55,25 \pm 1,25$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 59,85 \pm 1,65$); 5) *рисперидон* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 51,25 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 55,35 \pm 1,45$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 57,65 \pm 1,55$); 6) *арипипразол* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 49,25 \pm 1,35$; $F20.0xx + F1x.52 = 46,55 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 43,85 \pm 0,85$).

В заключение первого этапа исследования (2 недели с момента госпитализации) можно сделать вывод, что монотерапия *карипразином* не успевает за это время проявить необходимые антипсихотические свойства при терапии острых психотических состояний, вызванных шизофренией, сочетанной с зависимостью от ПАВ. Однако комбинированная терапия *карипразином* в сочетании с конвенциональными нейролептиками достигает искомого выраженного антипсихотического эффекта, идентичного по своей силе с ведущими атипичными антипсихотиками (*рисперидон*, *оланзапин*, *арипипразол*), о чем свидетельствует общая оценка улучшения психического состояния и функционирования.

В. Второй этап антипсихотической терапии (4 недели с момента госпитализации)

Представленные выше данные исследования по шкале CGI-I свидетельствуют (рис. 8), что через 4 недели терапии антипсихотиками общее впечатление клинического улучшения психического состояния в наибольшей степени вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,35 \pm 0,95$; $F20.0xx + F1x.52 = 1,25 \pm 0,85$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,20 \pm 1,15$); 2) *хлорпромазин* + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,45 \pm 1,45$; $F20.0xx + F1x.52 = 1,35 \pm 1,35$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,30 \pm 1,65$); 3) *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,55 \pm 1,25$; $F20.0xx + F1x.52 = 1,45 \pm 1,35$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,35 \pm 1,45$); 4) *оланзапин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 1,57 \pm 1,25$; $F20.0xx + F1x.52 = 1,45 \pm 2,55$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 1,45 \pm 1,15$); 5) *рисперидон* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 2,55 \pm 1,85$; $F20.0xx + F1x.52 = 2,45 \pm 2,75$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 2,45 \pm 1,85$); 6) *арипипразол* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 3,00 \pm 1,75$; $F20.0xx + F1x.52 = 2,95 \pm 1,50$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 2,90 \pm 2,55$).

Представленные выше данные исследования по шкале GAF свидетельствуют (рис. 9), что через 4 недели терапии антипсихотиками улучшение общего психического функционирования в наибольшей степени вызывает применение следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) галоперидол + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 78,55 \pm 0,65$; $F20.0xx + F1x.52 = 82,45 \pm 1,75$; $F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 85,35 \pm 0,65$); 2) *хлорпромазин* + *карипразин* ($F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 76,85 \pm 0,45$;

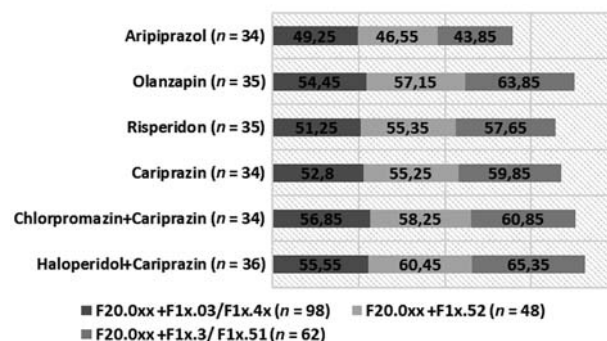


Рис. 7. Динамика показателей оценки по шкале GAF через 2 недели антипсихотической терапии

Fig. 7 Dynamics of GAF scale indicators after 2 weeks of antipsychotic therapy

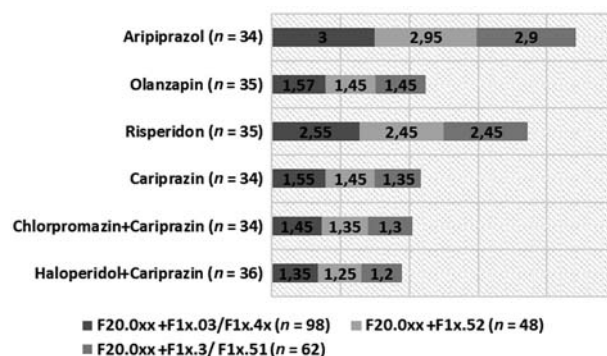


Рис. 8. Эффективность антипсихотической терапии через 4 недели по шкале CGI-I

Fig. 8 Efficacy of antipsychotic treatment after 4 weeks according to the CGI-I scale

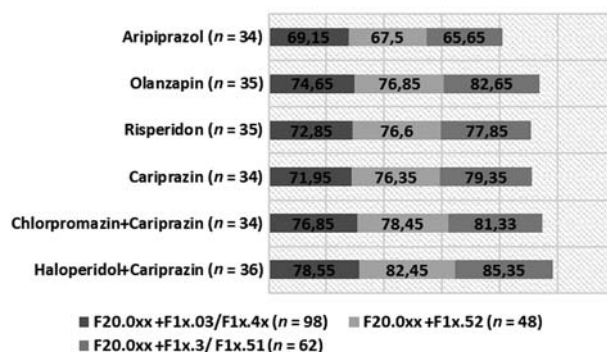


Рис. 9. Динамика показателей оценки по шкале GAF через 4 недели антипсихотической терапии

Fig. 9 Dynamics of GAF scale indicators after 4 weeks of antipsychotic therapy

F20.0xx + F1x.52 = 78,45 ± 1,35; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 81,33 ± 0,65); 3) оланзапин (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 74,65 ± 0,55; F20.0xx + F1x.52 = 76,85 ± 1,25; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 82,65 ± 0,55); 4) *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 71,95 ± 1,35; F20.0xx + F1x.52 = 76,35 ± 1,65; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 79,35 ± 1,45); 5) *рисперидон* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 72,85 ± 1,95; F20.0xx + F1x.52 = 76,60 ± 1,55; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 77,85 ± 1,55); 6) *арипипразол* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 69,15 ± 1,55; F20.0xx + F1x.52 = 67,50 ± 1,45; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 65,65 ± 0,25).

В заключение первой части второго этапа исследования (4 недели с момента госпитализации) можно сделать вывод, что изолированно *карипразин* оказывает наиболее выраженный антипсихотический эффект позже, чем ведущие атипичные антипсихотики при терапии шизофрении, сочетанной с зависимостью от ПАВ. Однако включение конвенциональных нейролептиков в комплексную терапию на первых двух неделях терапии с последующей их отменой позволяет обнаружить наиболее выраженный антипсихотический эффект *карипразина*, идентичный с ведущими атипичными антипсихотиками (*рисперидон*, *оланзапин*, *арипипразол*) и обеспечивает улучшение психического состояния и общего функционирования.

Представленные выше данные исследования по шкале PANSS свидетельствуют (рис. 10), что через 4 недели терапии антипсихотиками наблюдается улучшение психического состояния, обусловленное снижением проявлений позитивной, негативной и дополнительной симптоматики, которое в наибольшей степени связано с применением следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) *галоперидол + карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 75,45 ± 0,78; F20.0xx + F1x.52 = 73,88 ± 0,95; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 68,85 ± 1,85); 2) *хлорпромазин + карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 77,62 ± 0,48; F20.0xx + F1x.52 = 75,34 ± 0,58; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 73,25 ± 0,75); 3) *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/

F1x.4x = 79,22 ± 1,52; F20.0xx + F1x.52 = 78,65 ± 1,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 76,75 ± 1,95); 4) *оланзапин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 79,25 ± 2,85; F20.0xx + F1x.52 = 78,55 ± 2,50; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 76,85 ± 1,35); 5) *рисперидон* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 83,0 ± 1,45; F20.0xx + F1x.52 = 81,45 ± 0,35; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 79,85 ± 1,35); 6) *арипипразол* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 88,95 ± 0,55; F20.0xx + F1x.52 = 86,85 ± 1,45; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 84,25 ± 1,35).

Представленные выше данные исследования по шкале SANS (рис. 11) свидетельствуют, что через 4 недели терапии антипсихотиками наблюдается улучшение психического состояния, обусловленное избирательным снижением негативной симптоматики, которое в наибольшей степени связано с применением следующих исследуемых схем терапии (по иерархии): 1) *галоперидол + карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 37,85 ± 2,25; F20.0xx + F1x.52 = 36,25 ± 1,25; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 36,00 ± 0,25); 2) *хлорпромазин + карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 40,35 ± 1,65; F20.0xx + F1x.52 = 38,30 ± 0,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 37,85 ± 1,55); 3) *карипразин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 44,55 ± 0,65; F20.0xx + F1x.52 = 43,40 ± 1,85; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 40,25 ± 2,55); 4) *оланзапин* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 44,95 ± 2,85; F20.0xx + F1x.52 = 44,25 ± 2,55; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 43,65 ± 0,55); 5) *рисперидон* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 48,45 ± 1,65; F20.0xx + F1x.52 = 45,10 ± 0,55; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 44,20 ± 1,35); 6) *арипипразол* (F20.0xx + F1x.03/F1x.4x = 50,45 ± 2,65; F20.0xx + F1x.52 = 48,15 ± 2,75; F20.0xx + F1x.3/F1x.51 = 47,1 ± 3,45).

В заключение последней части второго этапа исследования (4 недели с момента госпитализации) можно сделать вывод, что изолированное применение *карипразина* к 4-й неделе терапии продолжает оказывать свое антипсихотическое действие, а также отмечается выраженное влияние на негативную шизофреническую симптоматику в отличие от ведущих атипичных антипсихотиков (*рисперидон*, *оланзапин*, *арипипразол*).

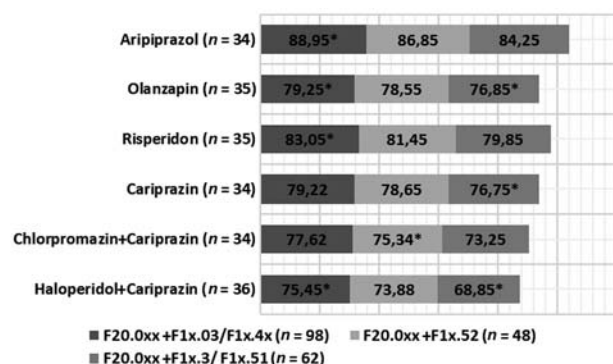


Рис. 10. Динамика выраженности симптомов шизофрении по шкале PANSS через 4 недели терапии
Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Fig. 10 Dynamics of schizophrenia symptoms severity on the PANSS scale after 4 weeks of therapy
Note: * — significant difference ($p < 0.05$).

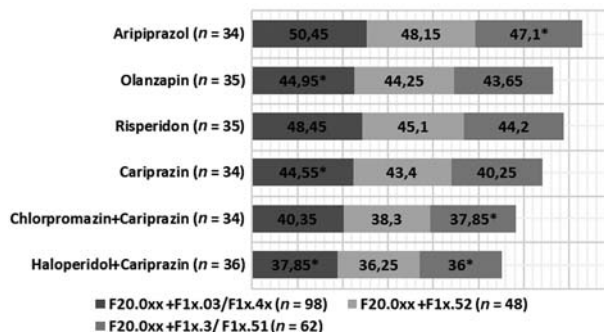


Рис. 11. Динамика выраженности негативных симптомов шизофрении по шкале SANS через 4 недели антипсихотической терапии
Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Fig. 11 Dynamics of negative symptoms of schizophrenia on SANS scale after 4 weeks of antipsychotic treatment
Note: * — significant difference ($p < 0.05$).

Продолжение приема карипразина на втором этапе терапии значимо уменьшает выраженность негативных симптомов ($p < 0,05$), что подтверждает положительная корреляционная взаимосвязь умеренной силы ($r = 0,43$).

Далее был проведен корреляционный анализ данных катamnестического наблюдения в течение двух лет. Была установлена связь между описанными схемами психофармакотерапии и длительностью ремиссии. При условии отсутствия самостоятельного прекращения поддерживающей терапии отмечено увеличение длительности ремиссии в среднем до четырех месяцев (от трех до пяти). Положительная сильная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,56$) характеризует сочетание галоперидол + карипразин ($n = 20$). Аналогичный результат ($r = 0,51$) получен для комбинации хлорпромазин + карипразин ($n = 12$), монотерапии карипразином ($n = 10$) и оланзапином ($n = 10$). В отношении рисперидона ($n = 10$) наблюдается положительная корреляция умеренной силы ($r = 0,43$), а для арипипразол ($n = 5$) — слабой силы ($r = 0,31$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карипразин по сравнению с другими ведущими атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол) обладает сходными антипсихотическими свойствами, но наиболее сильный эффект при терапии больных шизофренией, сочетанной с химическими аддикциями, достигается в первые недели после госпитализации в комбинации с типичными нейролептиками.

Монотерапия карипразином в поддерживающих дозировках к концу 4 недели терапии оказывает схожий с ведущими атипичными антипсихотиками антипсихотический эффект. Отличием является более выраженное воздействие на негативную дефицитарную симптоматику шизофрении и опосредованное влияние на улучшение общего психического состояния и функционирования, снижение риска регоспитализаций и развития госпитализма при удлинении ремиссии в среднем до $3,4 \pm 1,5$ месяцев).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- World Drug Report 2023. *Booklet 1 — Executive summary*. Policy implications. (United Nations publication, Sales No. E.23.XI.7). https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf (accessed 07.07.2024).
- Булейко АА, Солдаткин ВА. Влияние злоупотребления алкоголем на риск суицида у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):144–148. doi: 10.17116/jnevro2021121101144 EDN QDBFEE
Buleyko AA, Soldatkin VA. Impact of alcohol abuse on suicide risk in schizophrenic patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):144–148. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2021121101144
- Бохан НА, Семке ВЯ. Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009:510. ISBN 978-5-7511-1922-6
Bochan NA, Semke VYa. Co-morbidity in Addiction Psychiatry. Tomsk: Publishing House of Tomsk University, 2009:510. (In Russ.). ISBN 978-5-7511-1922-6.
- Bokhan NA, Selivanov GYu. Psychiatric Comorbidity and Synthetic Cannabinoid (Spice) Abuse Syndrome. *Journal of Concurrent Disorders*. 2023;5(2):12–33. doi: 10.54127/FDAE6631
- Толмачева ВА, Киселева МГ, Чернов НВ, Костюк ГП. Особенности когнитивных нарушений у лиц с параноидной шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):73–76. doi: 10.17116/jnevro202112111173
Tolmacheva VA, Kiseleva MG, Chernov NV, Kostyuk GP. Features of cognitive impairment in individuals with paranoid schizophrenia combined with alcohol dependence syndrome S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):73–76. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112111173
- Иванец НН, Винникова МА, Ежкова ЕВ, Титков МС, Булатова РА. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):63–69.
Ivanets NN, Vinnikova MA, Ezhkova EV, Titkov MS, Bulatova RA. Clinical presentations and therapy of polysubstance dependence in patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(4):63–69. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112104163
- Фролова ВИ. Опыт применения карипразина при лечении шизофрении и биполярного аффективного расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2023;25(6):28–33.
Frolova V.I. The experience of using cariprazine in the treatment of schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2023;25(6):28–33. (In Russ.).
- Иванов СВ, Воронова ЕИ. Новейший антипсихотик Карипразин (Реагила): возможности применения на разных этапах терапии шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):139–144. doi: 10.17116/jnevro2021121091139
Ivanov SV, Voronova EI. The newer antipsychotic cariprazine (Reagila): perspectives for use in different stages of schizophrenia therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):139–144. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2021121091139
- Бохан НА, Селиванов ГЮ, Блонский КА. Превентивная терапия скорой медицинской помощи при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами.

- Наркология*. 2022;21(5):16–24. doi: 10.25557/1682-8313.2022.05.16-24
- Bokhan NA, Selivanov GYu, Blonsky KA. Preventive emergency therapy for psychiatric disorders comorbid with synthetic cannabinoid abuse. *Narcology*. 2022;21(5):16–24. (In Russ.). doi: 10.25557/1682-8313.2022.05.16-24
10. Бохан НА, Селиванов ГЮ. Аутоагрессия при психических расстройствах, коморбидных со злоупотреблением синтетическими каннабиоидами (спайсами). *Российский психиатрический журнал*. 2023;3:76–90.
Bokhan NA, Selivanov GYu. Aggression aimed at oneself in cases of mental disorders comorbid with abuse of synthetic cannabinoids (spices). *Rossiiskij Psihiatricheskij Zhurnal*. 2023;3:76–90. (In Russ.).
 11. Медведев ВЭ. Карипразин — современный препарат для лечения шизофрении и биполярного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;3:51–57. doi: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006
Medvedev VE. Cariprazine — a New Drug for Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Current Therapy of Mental Disorders* 2022;3:51–57. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2022.46.63.006
 12. Чумаков ЕМ. Современные немедикаментозные и медикаментозные стратегии лечения шизофрении, направленные на повышение приверженности к терапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;3:58–66. doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007
Chumakov EM. Current non-pharmacological and pharmacological treatment strategies for schizophrenia aimed at improving compliance. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;3:58–66. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2022.97.90.007
 13. Alegría M, Frank RG, Hansen HB, Sharfstein JM, Shim RS, Tierney M. Transforming Mental Health And Addiction Services. *Health Aff (Millwood)*. 2021 Feb;40(2):226–234. doi: 10.1377/hlthaff.2020.01472 Epub 2021 Jan 21. PMID: 33476189.
 14. Karno MP, Rawson R, Rogers B, Spear S, Grella C, Mooney LJ, Saitz R, Kagan B, Glasner S. Effect of screening, brief intervention and referral to treatment for unhealthy alcohol and other drug use in mental health treatment settings: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116(1):159–169. doi: 10.1111/add.15114
 15. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance Treatment with Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2022 Jun 21;48(4):738–740. doi: 10.1093/schbul/sbac041 PMID: 35556140; PMCID: PMC9212092.
 16. Hjorth S. The More, the Merrier...? Antipsychotic Polypharmacy Treatment Strategies in Schizophrenia from a Pharmacology Perspective. *Front Psychiatry*. 2021 24;12:760181. doi: 10.3389/fpsyt.2021.760181 PMID: 34899422; PMCID: PMC8652414.
 17. Lähteenvuo M, Batalla A, Luykx JJ, Mittendorf-Rutz E, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Morbidity and mortality in schizophrenia with comorbid substance use disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(1):42–49. doi: 10.1111/acps.13291 Epub 2021 Mar 8. PMID: 33650123; PMCID: PMC8359349.
 18. Овчинников АА, Султанова АН, Станкевич АС, Наров МЮ, Чут УЮ, Иоаниди ДК, Луговенко ВА. Особенности аддиктивных расстройств и аффективной симптоматики при шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021;2(111):23–31. doi: 10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31
Ovchinnikov AA, Sultanova AN, Stankevich AS, Narov MYu, Chut UYu, Ioanidi DK, Lugovenko VA. Features of addictive disorders and affective symptoms in schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021;2(111):23–31. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2021-2(111)-23-31
 19. Бохан НА, Селиванов ГЮ. Параноидная шизофрения и зависимость от синтетических каннабиноидов. Томск: ООО «Интегральный переплет». 2024: 252. ISBN 978-5-907509-52-8
Bokhan NA, Selivanov GYu. Paranoid schizophrenia and dependence on synthetic cannabinoids. Tomsk: Printing House Integrated Casework. 2024:252. (In Russ.). ISBN 978-5-907509-52-8
 20. Шамрей ВК, Марков АВ, Курасов ЕС, Колчев АИ. Феноменологические особенности психотических расстройств у потребителей синтетических катинонов. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022;32(1):102–109.
Shamrey VK, Markov AV, Kurasov ES, Kolchev AI. Phenomenology of mental disorders in users of synthetic cathinones. *Social and clinical psychiatry*. 2022;32(1):102–109. (In Russ.).
 21. Самойлова ДД, Барыльник ЮБ. Комплексная оценка состояния и результатов лечения пациентов с параноидной шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(1):59–64. doi: 10.17116/jnevro202112101159
Samoylova DD, Baryl'nik YuB. The complex assessment of state and treatment results of patients with paranoid schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(1):59–64. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112101159
 22. Насырова РФ, Незнанов НГ, Шнайдер НА, Петрова ММ. Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии. СПб.: Издательство ДЕАН. 2024:592. ISBN 978-5-6051473-9-8.
Nasyrova RF, Neznanov NG, Schneider NA, Petrova MM. Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. SPb.: DEAN Publishing House. 2024:592. (In Russ.). ISBN 978-5-6051473-9-8.

Сведения об авторах

Георгий Юрьевич Селиванов, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение аддитивных состояний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Томск, Россия; доцент, кафедра педагогики и психологии экстремальных ситуаций, СПб УГПС МЧС России; СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»; СПб ГКУЗ Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8555-3987>.

gergy89selivanov@gmail.com

Николай Александрович Бохан, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор, руководитель отделения аддитивных состояний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Андрей Павлович Отмахов, главный врач, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5490-4898>

otmakhov_a@mail.ru

Ольга Валериевна Сёмина, психиатр, заведующая отделением, ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», Томск, Россия, <http://orcid.org/0009-0000-3201-0500>

olga.tomsk2014@yandex.ru

Кирилл Андреевич Блонский, психиатр, нарколог, БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская психоневрологическая больница», Нижневартовск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7777-5918>

darkknight.90@yandex.ru

Алексей Александрович Сальников, психиатр, нарколог, ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер», Ноябрьск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7097-7779>

salnikovspb@gmail.com

Information about the authors

Georgy Yu. Selivanov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Addictive States, Addictive States Department, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; Associate Professor, Department of Pedagogy and Psychology of Extreme Situations, St. Petersburg State Fire Service, Ministry of Emergency Situations of Russia (Emercom of Russia), Psychiatric hospital of Saint Nicholas the Wonderworker life; S.S. Mnukhin Rehabilitation Treatment Center "Child Psychiatry", St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8555-3987>.

gergy89selivanov@gmail.com

Nikolay A. Bokhan, Academician of RAS, Professor, Dr. Sci. (Med.), Director, Head of Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Andrey P. Otmakhov, psychiatrist, chief physician, Psychiatric hospital of Saint Nicholas the Wonderworker life, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5490-4898>

otmakhov_a@mail.ru

Olga V. Semina, psychiatrist, head of unit, Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0009-0000-3201-0500>

olga.tomsk2014@yandex.ru

Kirill A. Blonsky, psychiatrist, narcologist, Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital, Nizhnevartovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7777-5918>

darkknight.90@yandex.ru

Alexey A. Salnikov, psychiatrist, narcologist, Noyabrsk Psychoneurological Clinic, Noyabrsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7097-7779>

salnikovspb@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 29.07.2024
Received 29.07.2024

Дата рецензирования 01.08.2024
Revised 01.08.2024

Дата принятия 02.08.2024
Accepted for publication 02.08.2024