

*На правах рукописи*

**Горюнов Александр Владимирович**

**ШИЗОТИПИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО В ДЕТСКОМ И  
ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

**(психопатологические, катамнестические, патогенетические аспекты)**

3.1.17. «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2023

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

**Научный консультант:**

**доктор медицинских наук**

**Каледа Василий Глебович**

**Официальные оппоненты:**

**Шевченко Юрий Степанович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра детской психиатрии и психотерапии, профессор кафедры

**Гречаный Северин Вячеславович** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра детской психиатрия, заведующий, главный внештатный детский специалист психиатр Санкт-Петербурга

**Малинина Елена Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра психиатрии, заведующая, главный детский специалист психиатр УФО РФ

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава РФ.

Защита состоится «09» октября 2023 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.188.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

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

Автореферат разослан «\_\_» июля 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Никифорова Ирина Юрьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Высокая частота развития шизотипического расстройства (ШТР) в детском и подростковом возрасте, начиная с младшего школьного возраста, обуславливает необходимость прицельного изучения этой патологии в данной возрастной группе [Макушкин Е.В. с соавт., 2019; Панкова О.Ф. с соавт. 2019; Иванова С.М., и соавт., 2021; Jones H., 2015; Fonseca-Pedrero E. et al., 2018].

Остаются не изученными вопросы семейной отягощенности, перинатальной патологии, нарушений раннего психического развития, доминирующей психопатологической симптоматики и их влияния на характер течения, клинический и социальный прогноз заболевания [Горюнова А.В. с соавт., 2019; Панкова О.Ф. с соавт. 2021, Fonseca-Pedrero E. et al., 2014, Jones H. et al., 2015; Litin S. et al., 2019].

Большинство современных исследований ШТР в детском возрасте проводилось только на пациентах старшего подросткового возраста, в связи с этим до настоящего времени в детской психиатрии нет единства во взглядах на возможный возраст начала ШТР, а также данных о более ранних проявлениях ШТР [Giakoumaki S.G., 2012; Fonseca-Pedrero E. et al., 2018, Yamamoto H., 2019; Premkumar P., 2020].

Значительные отличия в клинической картине заболевания на разных возрастных этапах, требуют проведения исследований с учетом возраста начала ШТР и степени зрелости высших психических функций больного в этот период, длительности персистирования психопатологической симптоматики, наличия и степени прогрессивности, преобладания негативных или продуктивных расстройств, коморбидной психопатологии и многих других факторов [Ефремова Е.Н. 2017; Панкова О.Ф. с соавт. 2021; Jones H. 2015; Fonseca-Pedrero E. 2018; Brainch N. 2019].

Несмотря на преимущественно незначительную выраженность продуктивных расстройств и невысокий темп прогрессивности, достаточно распространены случаи процессуальной трансформации с формированием типичного для шизофрении дефекта [Козлова И.А. 2012, Мазаева Н.А. 2020]. Широкий

диапазон частоты перехода ШТР в шизофрению, по разным исследованиям, колеблющийся в границах 20% - 40%, отражает не только серьезность заболевания, но и отсутствие единых оценочных стандартов, что требует дальнейшего изучения [Панкова О.Ф. и соавт. 2019; Fonseca-Pedrero E. et al. 2018].

Для определения места ШТР в психопатологическом пространстве расстройств шизофренического спектра и доказательной связи с шизофренией необходимо изучить структуру, глубину и динамику формирования дефицитарных изменений при ШТР, выявление которых в детском возрасте представляет особую сложность, так как в большинстве случаев симптомы нарастающего дефицита перекрываются постоянной эволютивной динамикой, формируя, так называемый, шизотипический дизонтогенез.

Существующие разночтения в современных систематиках психических заболеваний по вопросам диагностики ШТР в детском возрасте, клинических проявлений в разные возрастные периоды, степени прогрессивности и возрасту возможной манифестации, а также связи с шизофренией создают большие сложности при сопоставлении зарубежных и отечественных позиций по этим вопросам и диктуют необходимость проведения и лонгитудинальных клинических исследований ШТР в детском и подростковом возрасте [Козлова И.А. 2008; Тиганов А.С. 2012; Смулевич А.Б. 2020; Зверева Н.В. 2022; Fonseca-Pedrero E. 2017; Wong K.K. et al. 2020].

Таким образом, на текущий момент отсутствует целостная картина ШТР, основанная на междисциплинарном подходе, включающем клиничко-психопатологические, эпидемиологические, неврологические, генетические, иммунологические, нейропсихологические, нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования. Проведение мультидисциплинарного лонгитудинального исследования ШТР в детском возрасте и подростковом возрасте позволит определить вариант динамики, установить предикторы процессуальной трансформации и разработать персонифицированные терапевтические стратегии.

## **Степень разработанности проблемы исследования**

В зарубежных исследованиях при диагностике ШТР в настоящее время используется преимущественно модели, основанные на диагностических критериях DSM-5. Так, 3-х факторная модель ШТР базируется на определении трех основных шизотипических факторов - позитивных, негативных симптомов и дезорганизации, которые являются аналогом основных симптомов шизофрении - искажения реальности, психомоторной бедности и дезорганизация [Chemerinski E. 2012]. Расширенная 4-х факторная модель [N. Stefanis et al. 2004], чаще используемая в исследования ШТР в детской популяции, включает когнитивно-перцептивный, параноидный, межперсональный и дезорганизационный факторы [Зверева Н.В. 2022, Fonseca-Pedrero E. et al. 2018, Wong K.Ka-Yee et al. 2020].

В отечественных исследованиях вялотекущей шизофрении исходя из соответствующих диагностических концепций, было показано наличие разной психопатологической симптоматики в различные возрастные периоды детства: аутизма, тревоги, страхов, гиперактивности, проблем социализации, трудностей в обучении, депрессии, нарушений поведения, obsessions [Масихина С.Н., 2001, Гаммацаева Л.Ш. 2003, Козлова И.А., Башина В.М. 2005; Козлова И.А. 2008, Северный А.А. 2020]. Однако специальных исследований, направленных на изучение психопатологических особенностей ШТР в различные возрастные периоды детско-подросткового возраста, не проводилось.

Рядом исследователей было показано, что течение ШТР на протяжении детского возраста характеризуется преимущественно незначительной прогрессивностью [Козлова И.А., Башина В.М. 2008; Jones H. et al. 2015, Fonseca-Pedrero E. et al. 2018], но в то же время есть указания на возможность возникновения субпсихотических расстройств в виде бредаподобного фантазирования, сверхценных идей и фобий с визуализацией представлений, а также наличие случаев с высоким темпом прогрессивности, нарастающей инвалидизацией и переходом в шизофрению [Мазаева Н.А., 2015; Панкова О.Ф. 2021; Fonseca-Pedrero E. et al. 2017; Wong K. et al. 2020]. Поэтому, очень важной представляется максимально ранняя диагностика ШТР и определение уже на ранних этапах предикторов дальнейшей клинической динамики, возможностей

стабилизации болезненного процесса, потенциальных характеристик социальной адаптации [Мазаева Н.А. 2020; Омельченко М.А., Каледа В.Г., 2022; Murru A. et al. 2018; Mohn-Naugen C.R. 2022].

По мнению ряда исследователей, у детей с ШТР, одними из важных, определяющих прогноз симптомов, часто предвещающих развитие шизофренического процесса, являются когнитивный дефицит и нарушения социального функционирования [Строгова С.Е. с соавт., 2016; Коваль-Зайцев А.А. 2020; Jones H. 2015; Lenzenweger M. et al. 2018]. У пациентов с ШТР описаны нарушения произвольного внимания и абстрактного мышления, снижение слухоречевой памяти, при этом показано, что когнитивный дефицит у пациентов с ШТР неравномерно выражен в разные возрастные периоды и имеет тенденцию уменьшаться с возрастом [Кобзова М.П. и соавт. 2015; Зверева Н.В. и соавт. 2022; Dickey C.C. et al. 2005; Siddi S. et al. 2017].

Возможным важным маркером течения и прогноза ШТР могли бы служить неврологические симптомы, которые, как показали исследования заболеваниями шизофренического спектра у детей, занимают значительное место и коррелируют с более ранним началом и тяжестью заболевания [Горюнова А.В., 2019; Gooding, D. 2008; Mittal V., 2014; Lenzenweger M. 2018; Chan R. 2018]. Тем не менее, неврологические аспекты шизотипического расстройства, в том числе и в детском возрасте, мало изучены и освещены в литературе.

Выявленные к настоящему времени иммунологические и нейрофизиологические параметры при психических расстройствах в детском и подростковом возрасте [Клюшник, Т. П. и соавт., 2016; Горбачевская, Н. Л. и соавт., 2018; Симашкова, Н. В. и соавт., 2018] имеют важное значение в плане поиска биологических маркеров ШТР для уточнения разных аспектов его патогенеза и оптимизации лечения. Несмотря на большое количество работ, посвященных особенностям ЭЭГ при шизофрении в детском возрасте [Горбачевская Н.Л., 2013, Oestreich L.K.L., 2015; Hamilton H.K., 2019; Trajkovic J., 2021], биоэлектрическая активность мозга при ШТР у детей и подростков в сравнительно-возрастном аспекте освещена в единичных работах [Грачев В.В., 2005; Симакова И.Н., 2008; Кобзова М.П., 2013].

Таким образом, несмотря на имеющиеся исследования ШТР в детско-подростковом возрасте, остаются не до конца решенными вопросы о его клинических проявлениях, закономерностях течения, возрастной динамике, психофармакологических подходах, значении неврологических симптомов, патопсихологических особенностей и нейрофизиологических параметров в разные возрастные периоды и их влияния на прогноз заболевания, когнитивное и социальное функционирование во взрослом возрасте.

**Цель работы** – выявление в сравнительно возрастном аспекте психопатологических особенностей ШТР в детском и подростковом возрасте, условий формирования и траектории течения, клинико-патогенетических закономерностей, установление предикторов прогрессивности, определение дифференциально-диагностических критериев ранней нозологической оценки заболевания, обоснование системы терапевтической тактики.

**На разрешение были поставлены следующие задачи:**

1. Изучить клинико-психопатологические особенности и условия развития ШТР в детском и подростковом возрасте;
2. Разработать типологию ШТР в детском и подростковом возрасте с определением её клинической валидности и обоснованием целесообразности выделения;
3. Выявить особенности преморбидного периода с оценкой раннего психического и моторного развития, наследственной отягощенности, социальной адаптации;
4. Изучить клинические особенности дебютных психопатологических нарушений с определением влияния возрастного фактора на глубину дизонтогенеза, структуру негативных расстройств, дальнейшее течение заболевания, особенности социальной и учебной адаптации;
5. Проследить клиническую динамику ШТР, а также структуру, этапы формирования и трансформации процессуального дефекта в процессе течения заболевания;
6. Выявить клинико-патогенетические, клинико-патопсихологические параметры и неврологические нарушения у больных ШТР значимые для прогноза и дифференциальной диагностики;

7. Разработать систему комплексной терапии ШТР, включающую алгоритм выбора психотропных средств различных фармакологических групп и сопутствующих целевых психосоциальных воздействий, направленных на улучшение социального прогноза.

#### **Научная новизна исследования**

В противовес имеющимся данным о стабильных во времени клинических проявлениях ШТР [Giakoumaki S. et al. 2012; Yamamoto H. et al. 2019; Litin S. 2019; Premkumar P. 2020], установлены различия клинической картины в детском, раннем или позднем подростковом возрасте, а также показано, что ШТР является гетерогенным расстройством, имеющим различия, как по ведущей симптоматике, так и по прогрессивности и прогнозу заболевания. В отличие от предшествующих работ [Fonseca-Pedrero E. et al., 2018, Wong K. et al. 2020], в которых применялись единые со взрослым возрастом диагностические критерии, а ШТР трактовалось как непрогрессивное расстройство шизофренического спектра, впервые были определены прогрессивный, малопрогрессивный и регрессивный варианты течения ШТР, сформулированы критерии постановки диагноза ШТР в детском и подростковом возрасте. В то время как авторы ранее проведенных работ [Jones H. 2015; Litin S. 2019] отмечали, что ШТР, как правило, возникает в позднем подростковом или юношеском возрасте, было показано, что это расстройство может развиваться в дошкольном возрасте и доступно диагностике, начиная с младшего школьного возраста. При этом выявленная ретроспективно психопатологическая симптоматика в ряде случаев позволяет уверенно утверждать о еще значительно более раннем начале ШТР. Впервые на репрезентативном клиническом материале, получены новые данные о клинических разновидностях, частоте, динамике шизотипического расстройства в детском возрасте, структуре и этапах формирования процессуального дефекта, проведен сравнительный анализ когнитивных нарушений, описаны неврологические симптомы, определены предикторы прогноза и варианты адаптации пациентов. Впервые проведен сравнительно-возрастной анализ больных ШТР детского и подросткового возраста, с выделением наиболее характерных симптомов ШТР в детском, младшем и старшем подростковом возрасте. Впервые выявлены особенности



количественных параметров ЭЭГ и дизонтогенетический характер их возрастной динамики у больных ШТР детского и подросткового возраста с учетом выделенных трех разновидностей. Ранее в детской популяции ШТР изучалось как гомогенное расстройство без клинической дифференциации [Грачев В.В. 2005; Симакова И.Н. 2008; Кобзова М.П. 2014; Raine A. 2006; Broyd S. 2016]. В отличие от проведенных ранее исследований, предполагающих наличие связи между неврологическими нарушениями и расстройствами шизофренического спектра, включая ШТР [Горюнова А.В. и соавт. 2015; Zakaria H. 2013; Mittal V. 2014], было показано, что проявления неврологической дисфункции отражают не только уязвимость для расстройств шизофренического спектра, но являются дополнительными маркерами для выявления и дифференциации разных вариантов ШТР в детском возрасте.

Проведенное мультимодальное исследование психопатологической структуры и динамики развития ШТР на ранних и отдаленных этапах заболевания, особенностей их сочетания с другими психопатологическими симптомами (аффективными, неврозоподобными, психопатоподобными), а также анализ результатов лечения, позволяют выявить специфичные симптомокомплексы для верификации диагноза на ранних этапах и своевременно назначить обоснованную психофармакотерапию, с целью приостановить активность болезненного процесса и способствовать улучшению социальных, учебных и трудовых характеристик больных.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В проведенном исследовании решена научная проблема дифференциальной диагностики ШТР, начавшегося в детском и подростковом возрасте, с выделением вариантов течения и критериев прогноза заболевания на основании различий в клинической картине, условиях формирования и закономерностях развития. Доказано патогенетическое и патопластическое влияние возрастного фактора на психопатологические проявления и закономерности течения ШТР в детско-подростковом возрасте, с выделением предикторов формирования заболевания, разработкой дифференциально-диагностических критериев типологических разновидностей ШТР, а также определения вариантов течения, прогноза и факторов риска развития шизофрении. Тщательный анализ общих

черт и различий в клинической картине ШТР, структуре позитивных и негативных расстройств, особенностях преморбидного периода, неврологических симптомах, патопсихологических, нейрофизиологических параметрах позволил разработать типологию ШТР и выделить гомогенные группы для дальнейшего изучения биологических основ ШТР.

Результаты многолетнего катамнестического наблюдения подтвердили обоснованность разработанной типологии ШТР и позволили определить основные варианты дальнейшей динамики, включающие как регрессивное течение, так и часто отмечаемую процессуальную трансформацию. Проведенное исследование способствует разработке адекватных терапевтических мероприятий, имеющих особую практическую значимость для больных детского возраста.

Определение протективных факторов, компенсаторных механизмов, способствующих снижению прогрессивности эндогенного процесса, вносит вклад в решение задачи максимально возможного восстановления психического здоровья пациентов детско-подросткового возраста.

Предложенные фармакологические подходы учитывают комплексное воздействие лекарственных средств на нейромедиаторные звенья патогенеза ШТР как на этапе купирующей терапии, так и на этапе стабилизации заболевания, что позволяет оптимизировать лечебно-реабилитационные мероприятия в направлении персонифицированной терапии с учетом индивидуальных и возрастных особенностей больного, типологической разновидности ШТР и вариантов течения. Обоснована необходимость использования в детско-подростковом возрасте антипсихотиков последних поколений, способствующих повышению эффективности терапии, обладающих лучшей переносимостью и меньшей частотой нежелательных явлений, а также расширения объемов психотерапевтической, психокоррекционной и социореабилитационной помощи для более полного социального восстановления пациентов и снижения финансовой нагрузки на общество в целом.

## Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в отделе детской психиатрии (и.о. руководителя отдела — к.м.н. Е.Е. Балакирева) и отделе юношеской психиатрии (руководитель отдела — профессор В.Г. Каледа) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (директор — профессор Т.П. Ключник).

Всего в исследование был включен 151 пациент, из них 31,1% (n - 47) пациентов женского пола и 68,9% (n - 104) мужского, в возрасте от 7 до 16 лет включительно с диагнозом «Шизотипическое расстройство». Диагноз устанавливался на основании критериев, изложенных в МКБ-10, адаптированной для использования в РФ, с учетом признаков, необходимых для диагностики вялотекущей шизофрении в детском возрасте [Козлова И.А. 2008]. Стационарно было обследовано 77,5% (n - 117) больных, остальные обследовались и получали терапию амбулаторно. Катамнестическую группу составили 69 пациентов (45,7%). Катамнестическое наблюдение пациентов было разделено на 2 этапа. На первом этапе для изучения динамики ШТР в течение детско-подросткового возраста (до 18 лет) были прослежены все пациенты. На втором этапе, который охватывал возраст от 19 до 25 лет, были обследованы 59,4% (n-41) человек. Средняя продолжительность катамнестического наблюдения составила 10,3 [6,3;15,3] года.

В работе применялись клиничко-психопатологический, клиничко-катамнестический, психометрический (шкалы SPQ, HDRS, BIDS, HAM-A, CY-BOCS, GAF, PSP, PAS), неврологический<sup>1</sup>, нейрофизиологический<sup>2</sup>, экспериментально – психологический<sup>3</sup> и статистический методы. Комплексное применение указанных методов исследования с последующей оценкой степени

---

<sup>1</sup> Неврологическое исследование проведено совместно с профессором кафедры детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ Горюновой А.В.

<sup>2</sup> Экспериментально-психологическое исследование проведено совместно с сотрудниками отдела медицинской психологии (руководитель – к.п.н. С.Н. Ениколопов)

<sup>3</sup> Нейрофизиологическое исследования проведены совместно с сотрудниками лаборатории нейрофизиологии (руководитель д.б.н., проф. А.Ф. Измак)

достоверности полученных результатов с помощью статистического метода, а также объем выборки больных с ШТР и большая длительность катамнестического наблюдения обеспечивают достоверность и репрезентативность полученных результатов.

Для разрешения поставленных целей и задач, формирование выборки пациентов осуществлялось в соответствии с критериями включения, невключения и исключения.

### **Критерии включения**

- диагноз Шизотипическое расстройство (F 21 по МКБ 10);
- возраст пациентов от 7 до 16 лет включительно;
- информированное согласие пациента и/или его родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

Условием отбора также являлась возможность динамического наблюдения детей.

### **Критерии невключения**

Наличие текущего органического заболевания ЦНС, выраженных расстройств галлюцинаторно-бредового регистра на момент обследования, умеренная/тяжелая умственная отсталость (F72), олигофреноподобный дефект в рамках детского типа шизофрении, диагноз шизофрения из рубрики F20, невозможность получения достоверных анамнестических сведений.

### **Критерии исключения**

Отказ законных представителей и/или самого пациента от участия в исследовании. В случае установления диагноза шизофрения (простая форма, психотическая форма) в период катамнестического наблюдения, пациент исключался из дальнейшего наблюдения.

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НПЦЗ (протокол № 257 от 21.01.2016). Все пациенты и/или их законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Диагностика ШТР в детско-подростковом возрасте возможна начиная с раннего возраста, преимущественно в стадии обострения, которое связано с возрастными кризовыми периодами, а также с влиянием психотравмирующих событий, при этом дебют заболевания происходит задолго до развития клинически очерченных симптомов заболевания.
2. Ведущая психопатологическая симптоматика, позволяющая отнести ШТР к разновидностям с доминированием неврозоподобной, психопатоподобной или негативной симптоматики, является устойчивой дименсией и связана с возрастным фактором, глубиной негативных расстройств и прогрессивностью.
3. Возрастной фактор оказывает патогенетическое и патопластическое влияние на клинические проявления и закономерности течения ШТР, манифестирующего в детском и подростковом возрасте.
4. Негативные процессуальные расстройства, проявляющиеся дефицитом в эмоциональной, мотивационно-волевой и интеллектуальной сферах могут быть выявлены уже в преморбидном периоде ШТР, при этом, чем раньше возникают первые психопатологические расстройства, тем выраженнее признаки дизонтогенеза и нарушения социальной, учебной адаптации.
5. Патопсихологические, нейрофизиологические особенности и неврологические нарушения при ШТР в детском и подростковом возрасте имеют как дифференциально-диагностическое, так и прогностическое значение
6. Траектория течения ШТР может соответствовать трем вариантам: прогрессивному — с развитием психоза или значительным нарастанием негативных расстройств и диагностированием шизофрении; малопрогрессивному — с медленным и незначительным нарастанием негативных расстройств; регрессивному — с возможностью частичной компенсации дефицита за счет эволютивного развития, но с сохранением устойчивых личностных особенностей.
7. Терапия ШТР в детско-подростковом возрасте должна быть комплексной с акцентом на современные атипичные нейролептики.

**Достоверность научных положений и выводов исследования** обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического

материала (151 пациент) и многолетним наблюдением группы катамнеза (69 пациентов); адекватностью и комплексностью методов исследования, а также их соответствием поставленным задачам.

Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности «Психиатрия и наркология».

**Основные положения и результаты диссертационного исследования** были представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков», посвященной 100-летию со дня рождения М.Ш. Вроно, 16 февраля 2018; конференции Орловские психиатрические чтения имени П.И. Якобия, 2018; X Балтийском Конгрессе по детской неврологии 29-30 апреля 2019 г; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Будущее детей с особенностями психического развития», 28-29 ноября 2019 г.; Ежегодной межуниверситетской научной конференции по межпрофессиональным проблемам детского психического здоровья «Ковалевские чтения-2019» 14 ноября 2019 г.; V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сухаревские чтения. Вопросы классификации в детской психиатрии» 23-24 июня 2022; 5-й Костромской Всероссийской школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Биологическая парадигма клиники психических расстройств» 7-9 ноября 2022.

#### **Публикации результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 48 публикациях, из них 20 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования, (в том числе 18 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus).

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу отдела детской психиатрии и отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е.

Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы», филиала ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 13».

**Апробация диссертации** состоялась 20 февраля 2023 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

#### **Личный вклад автора в работу**

Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку дизайна исследования, анализ теоретической методологической основы с последующим созданием практической базы проведения работы, сформулированы цели и задачи исследования, критерии включения, невключения и исключения. Лично автором произведен набор больных в исследование. Все больные были обследованы лично автором как клинико-психопатологическим, так и психометрическим методом. Лично автором проведено катamnестическое наблюдение больных, проанализированы все этапы терапии, включая купирующее лечение как в период стационарного, так и амбулаторного лечения. Лично автором оценена связь между клиническими и параклиническими показателями. Автор лично сформулировал положения, выносимые на защиту, обосновал полученные решения, сформулировал научные рекомендации, выводы, подготовил публикации по теме исследования. Все данные изложены в тексте диссертации.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 388 страницах текста (основной текст - 326 страниц) и содержит введение, 7 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы, список используемых сокращений, список цитированной литературы из 416 источников (из них 154 отечественных, 262 иностранных), а также 4 приложения, включающие шкалу SPQ, таблицы сопряжения, таблицу с общими данными по семейной отягощенности, 3 клинических примера. Диссертация содержит 8 рисунков и 62 таблицы.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В результате проведенного исследования было установлено, что шизотипическое расстройство в детско-подростковом возрасте проявлялось личностным своеобразием, неадекватностью эмоций, чужаковатостью и

социальной изоляцией, многочисленными фобиями, навязчивостями, нарушением поведения, сверхценными играми и увлечениями, странным или эксцентричным поведением, своеобразной моторикой и речью, а также аттенуированными психотическими симптомами (АПС). Искажение когнитивной деятельности, дефицитарность эмоционального реагирования и мотивационно-волевые нарушения проявлялись социальным дефицитом, аутизацией, личностным своеобразием, уплощенным аффектом, трудностями межперсонального взаимодействия и часто сопровождалась развитием депрессивных расстройств и социальной тревоги. Чем младше был возраст пациента на момент манифестации заболевания, тем выраженнее были полиморфизм, рудиментарность и изменчивость ведущих психопатологических расстройств. В целом для ШТР в данном возрастном периоде было характерно медленное нарастание психопатологической симптоматики на фоне признаков негрубого или умеренно выраженного дизонтогенеза.

При клиническом исследовании общей выборки больных ШТР было выявлено преобладание лиц мужского пола (69%, n-104) ( $p < 0,01$ ), которое было максимальным в младших возрастных группах с выравниванием к старшему возрасту. Отягощенная наследственность по психическим расстройствам выявлялась у большинства пациентов 85,4% (n-129) ( $p < 0,01$ ) и значительно превышала средне-популяционные показатели, а расстройства аффективного спектра и связанные с употреблением алкоголя и ПАВ у родственников 1-й и 2-й степени родства обладали значимой ( $p < 0,01$ ) связью с диагнозом ШТР. Случаи шизофрении и шизотипии, выявленные у родственников у 29% и 28 % пациентов соответственно, имели близкую к достоверности тенденцию.

Более чем у половины больных ШТР (58,9%, n-89) в ранний постнатальный период были указания на наличие гипоксического поражения ЦНС перинатального генеза. В дальнейшем, по данным медицинской документации, с диагнозами перинатальная энцефалопатия, минимальная мозговая дисфункция или постгипоксическое поражение ЦНС неврологом наблюдались уже более 70% (n-106) пациентов.

Своевременность раннего психического развития была выявлена только у трети пациентов (34,4%, n-52), дисгармоничное психическое развитие в раннем



детстве (до 6 лет) отмечалось у 65,6% (n-99) больных с ШТР. Задержка психического развития отмечалась у 15,8% (n-24) пациентов. Диссоциация в психическом развитии была выявлена у значительного числа больных — 40,4% (n-61) и проявлялась в различных сочетаниях: диссоциированность с отставанием в психическом развитии отмечена у 17% (n-26) пациентов, диссоциированность с опережением в некоторых сферах отмечена у 12% (n-18) больных. Достаточно часто, в 12% (n-18) случаях, у пациентов отмечались особенности психического развития при формальной своевременности.

Родители пациентов обращались к психиатру преимущественно в период отчетливого обострения, когда симптоматика неврозоподобного, психопатоподобного, аффективного регистра или признаки когнитивного дефицита и симптомы дезорганизации поведения становились не просто заметными, а дезадаптировали ребенка в социуме. Эти состояния были расценены как манифестация заболевания с установкой диагноза ШТР. Наиболее часто эти обострения соотносились с традиционно выделяемыми возрастными периодами детства: детский возраст — 7-10 лет, младший подростковый — 11-13 лет, старший подростковый — 14-16 лет. Для этих периодов характерны как физиологические изменения, так и возрастание психологических и социальных нагрузок (поступление в начальную школу, переход в среднюю школу). Особенно часто манифестация ШТР соотносилась с началом пубертатного периода. Так, в возрасте до 10 лет заболевание манифестировало у 19,8% (n-30), в 11-13 лет у 37,8% в 14-16 лет у 42,4% (n-64) пациентов.

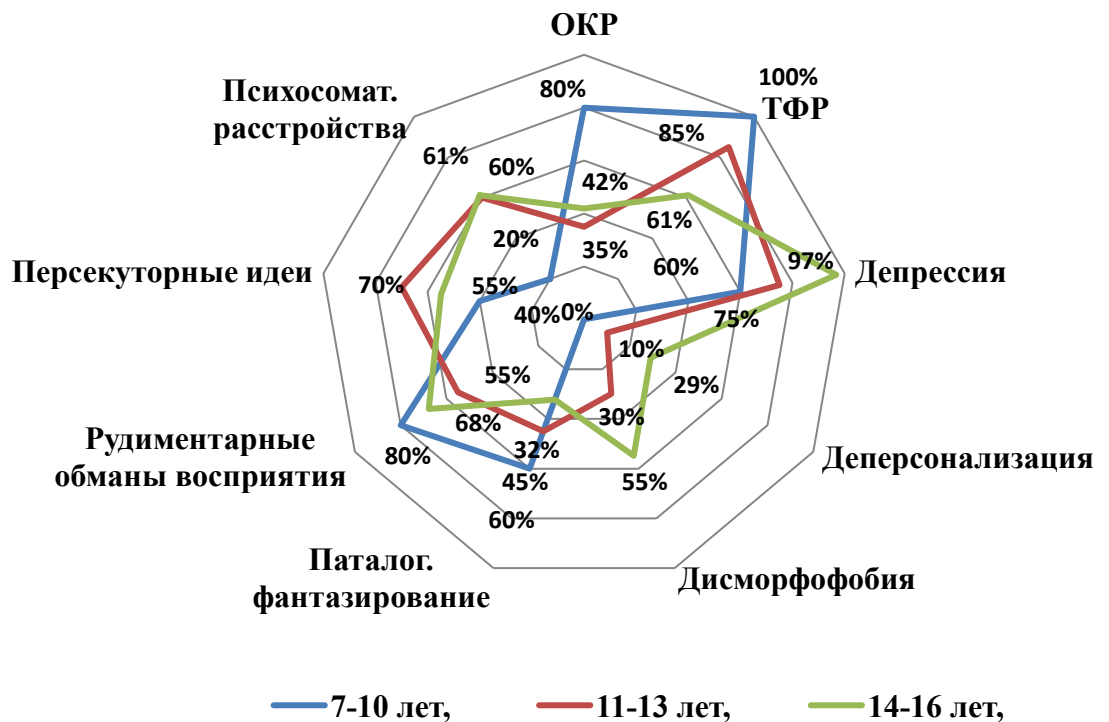
На основании ведущей симптоматики было выделено три типологических разновидности ШТР: **1-ая разновидность** (37%, n-56) больных — с доминированием **неврозоподобных расстройств**; **2-ая разновидность** (33%, (n-50) — с доминированием **психопатоподобных расстройств**, **3 разновидность** (29,8%, n-45) — с доминированием **негативных расстройств** в виде устойчивых личностных аномалий и симптомов дезорганизации.

При **1-ой разновидности** клиническую картину определяли обсессивно-компульсивные (43%), тревожно-фобические (73%), дисморфофобические (41%), психосоматические расстройства (57%), аттенуированные психотические симптомы (АПС) (64%). При данной разновидности чаще выявлялись

сопутствующие депрессивные расстройства (85%), случаи суицидального, так и суицидальным поведением (35,7%,  $n = 20$ ), включая суицидальную попытку (5,5%,  $n = 3$ ) и несуйцидального самоповреждающего поведения (23%), что предположительно отражает большую сохранность эмоциональной сферы и, соответственно, более выраженную реакцию на психические нарушения. Большая частота рудиментарных обманов восприятия и нарушений мышления возможно связана с более старшим возрастом манифестации по сравнению с другими разновидностями ШТР, а соответственно с более развитой психикой.

При данной разновидности в большинстве случаев установление диагноза совпадало с манифестацией заболевания, поэтому для этих больных было характерно более острое начало и отчетливое падение успеваемости, более высокий балл по фактору позитивных расстройств, в меньшей степени - по фактору негативных расстройств (шкала SPQ и 4-х факторная модель ШТР), высокая частота депрессии. Существенные феноменологические различия неврозоподобной симптоматики были тесно связаны с возрастом манифестации ШТР, отражая патопластическое и патогенетическое влияние возрастного фактора.

При манифестации **в детском возрасте – 7-10 лет** (9%,  $n=5$ ,  $m=3$ ,  $ж=2$ ) были характерны связь с хроническим стрессом, разнообразные, изолированные страхи детского содержания, слабо дифференцированная тревога (средний балл тревоги по HARS  $23,87 \pm 6,21$  балла), формирование панических реакций, тесная связь с патологическими фантазиями. Для ОКР в этом возрасте были характерны преимущественно кратковременные obsessions с волнообразным усилением в моменты стресса, которые реализовывались в виде повторяющихся вопросов познавательного содержания или о возможности осуществления фобии. Формирование идеаторных навязчивостей сопровождалось формированием рудиментарных защитных ритуалов (тяжесть ОКР по шкале CY-BOCS,  $18 \pm 2,4$  балла)



**Рисунок 1.** Представленность симптоматики при манифестации 1-й разновидности ШТР (с преобладанием неврозоподобных расстройств) в разные возрастные периоды

При манифестации в младшем подростковом возрасте – 11-13 лет (36%, n-20, м-8, ж-12) преобладающими становились страхи отвлеченного характера, страх болезни, смерти с ощущением угрозы извне, страх нападения, гелотофобия с формированием социофобического поведения. Тревога становилась генерализованной, и охватывала широкий круг ситуаций с выраженными вегетативными проявлениями, конверсиями, полиморфными сенестоалгиями (по шкале HARS  $33,5 \pm 8,42$  балла, ( $p < 0,05$ )). Пароксизмальные проявления соматической тревоги приобретали персистирующий характер с явлениями деперсонализации. В этом возрасте, возникающие навязчивые мысли и действия начинали восприниматься как чуждые, иррациональные и были часто связаны с конкретной психотравмирующей ситуацией, сопровождалась избеганием общения, отличались вычурностью, нелепостью содержания и со временем теряли аффективную насыщенность (тяжесть ОКР по шкале CY-BOCS  $25,6 \pm 3,4$  балла,  $p < 0,05$ ). Наиболее часто отмечались мизофобия, страх возможного негативного события с самими пациентами или их близкими, навязчивые

сомнения и потребность в симметрии и порядке, компульсии имели тенденцию к расширению. Одной из характерных особенностей ОКР в младшем подростковом возрасте являлась ранняя выработка нелепого ритуала с быстрым автоматизированием последнего.

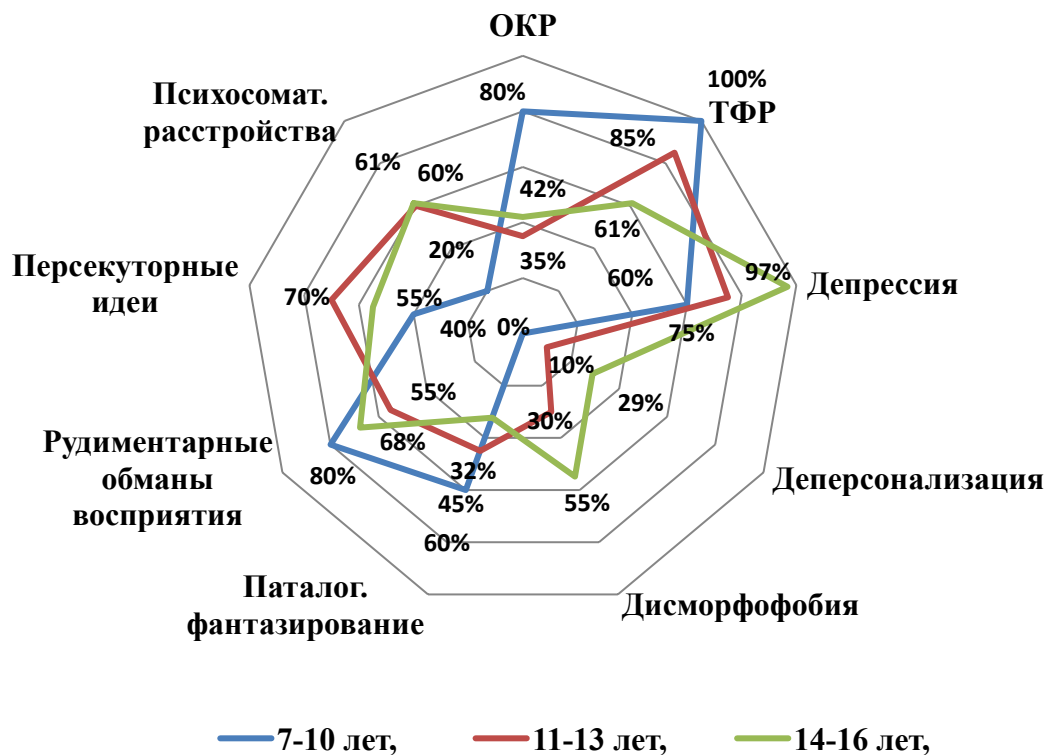
При манифестации в **старшем подростковом возрасте – 14-16 лет** (56%, n=31, м-18, ж-13): клиническая картина определялась доминированием обсессивно-компульсивных и депрессивных расстройств с появлением аттенуированной психотической симптоматики в виде рудиментарных обманов восприятия, персекуторных идей. ОКР проявлялось в виде сочетания идеаторных obsessions, сохраняющих на начальных этапах связь с фрустрационным аффективным переживанием, и obsessions отвлеченного характера, также отличавшихся устойчивой фабулой (CY-BOCS 32,4±4,4 (p<0.05)). Осознание obsessions и компульсий как чуждых, иррациональных, не помогало сдерживать компульсивное поведение, а попытки контроля сопровождались эмоциональным напряжением, вплоть до ощущения физического дискомфорта. Наиболее часто из obsessions отмечались мизофобия, страх негативного события, страх нанесения самоповреждений и повреждений своим близким, навязчивые сомнения, навязчивая потребность в симметрии и порядке, которые сопровождались компульсиями в виде частого мытья рук, многократных перепроверок, переодевание, перекладывание, навязчивом счете, совершении защитных, предотвращающих плохое событие ритуалов. Отчетливо доминировали социальная фобия, фобии вреда собственному организму (загрязнения, проникновения острых предметов, вредных веществ), тревожные идеи внешней (экстракорпоральной) угрозы, дисморфофобия. Тревога становилась менее выраженной (HARS 26,50±6,52), и была связана с конкретными событиями, но в то же время чаще возникали панические атаки, отмечались многообразные психосоматические расстройства, сопровождающиеся сенестопатиями, формировались идеи ипохондрического содержания с избегающим поведением.

С возрастом также происходила трансформация и остальных психопатологических расстройств. Так, патологические фантазии с потерей контроля и визуализацией представлений, свойственные детскому возрасту, сменялись фантазированием на более взрослые темы (бесконечности космоса,

загробной жизни и т.п.), образные яркие представления, исчезали, замещаясь «философскими» размышлениями. Отмечалось учащение и углубление депрессивных расстройств, дисморфофобии, психосоматических расстройств, деперсонализации, суицидального и самоповреждающего поведения. Уменьшались сверхценные игры и патологическое фантазирование, но нарастали рудиментарные обманы восприятия и персекуторные идеи.

**При 2-й разновидности ШТР** клиническую картину в первую очередь определяли нарушения поведения, грубая оппозиционность, агрессия, гиперкинетические расстройства и патология влечений. Проявления психопатоподобных расстройств также имели свою возрастную специфичность.

При манифестации заболевания **в детском возрасте** (22%, n-11, м-10, ж-1) доминировали агрессивнo-садистические влечения (90%, n-10), и гиперкинетические расстройства (55%, n-6), которые коррелировали с выраженностью эмоционального и волевого дефицита. Агрессия наиболее часто проявлялась садистическими действиями по отношению к более слабым или была направлена на себя или неодушевленные предметы. Отмечались аффективные вспышки с элементами двигательного возбуждения, несдержанность, непослушание с элементами негативизма, ауто- и гетероагрессия. Несуицидальные самоповреждения (пациенты душили себя, кусали до крови себе руку, рвали волосы, бились о стены, царапали лицо) провоцировались не соответствующими силе реакции раздражителями, как правило, проявлялись при невозможности реализовать гетероагрессию. В этом возрасте, для пациентов, было характерно патологическое фантазирование, нередко агрессивного содержания, часто с яркими образными представлениями «кровавой» мести обидчикам, оговоры и устойчивая лживость, часто не имеющие условной желательности. У всех больных выявлялись различные страхи, в первую очередь темноты, с визуализацией представлений и иллюзиями, но без отчетливых и стойких обманов восприятия.



**Рисунок 2. – Представленность симптоматики при манифестации 2-й разновидности ШТР (с преобладанием психопатоподобных расстройств) в разные возрастные периоды**

В младшем подростковом возрасте (44%, n-22, м-15, ж-7) отмечалось сочетание вербальной агрессии в виде угроз, оскорблений, мстительности, “злых розыгрышей” и физической агрессии. Последняя проявлялась обычно в кругу семьи, реже драками со сверстниками, которые возникали как вариант «защиты», так и реализовывались в рамках садистических влечений. В этом возрасте появлялись влечения к воровству, уходам и бродяжничеству, употреблению ПАВ. Также, данные пациенты часто становились объектами или участниками буллинга.

Яркие, образные фантазии в этом возрасте исчезали. Но отчетливо появлялись АПС в виде ощущения постороннего, наблюдения, внешней угрозы. Возникали идеи об установленных в комнате камерах, о наблюдении из соседнего дома, начинали формироваться идеи особого отношения в школе, предположения о заговоре против него. В этом возрасте неприятие в социуме, наличие

рудиментарных идей отношения, болезненное восприятие несправедливости в отношении себя сопровождалось агрессивным поведением, усилением социальной изоляции, что приводило к созданию хронической стрессовой ситуации и развитию депрессивных состояний.

В старшем подростковом возрасте (34%, n-17, м-11, ж-6) физическая агрессия уменьшалась (64%, n-11), но усиливалась грубая оппозиционность к родителям и педагогам, пропадало чувство уважения, такта и учета ситуации, нарастали садистические влечения, а также пассивно-агрессивные формы поведения (прогулы школы, уходы из дома, грубое, шантажное или манипулятивное поведение). Начинали преобладать свойственные этому периоду пубертатные влечения, быстро утрачивающие компонент борьбы мотивов. Появлялись влечения к группированию, сексуального характера, уходам, табакокурению, употреблению алкоголя и психоактивных веществ (47% n — 8). АПС включали персекуторные идеи с ощущением наблюдения, обманы восприятия в виде звучания собственных мыслей, музыки или кратковременно возникающих «голосов» комментирующего или оскорбляющего характера.

При данной разновидности ШТР было выделено два подтипа. *Первый (подтип 2.1)*, выявленный в 48% (n-24) случаях (м-18, ж-6), близкий по клиническим, демографическим, доманифестным характеристикам к 1-й разновидности ШТР, но только с большей частотой признаков органического поражения ЦНС, характеризовался преимущественно оппозиционным поведением, которое было тесно связано с АПС, депрессивными расстройствами и трудностями контроля. Эти поведенческие девиации наблюдались преимущественно у старших подростков (средний возраст  $13,3 \pm 1,7$  года), что сопровождалось усилением патологических влечений присущих данному возрасту.

При *втором подтипе (подтип 2.2)*, определенном у 52% (n-26) пациентов (м-19, ж-7), преобладали патологические влечения, тесно связанные с дефицитарными изменениями в эмоциональной и мотивационно-волевой сферах, близкие к апато-абулическому дефекту с явлениями дрейфа. Средний возраст этих пациентов на момент манифестации ШТР составлял  $11,2 \pm 2,7$  лет. В проявлениях именно этого вида нарушений поведения особенное влияние оказывала структура дефицитарных изменений. Эмоциональная и волевая

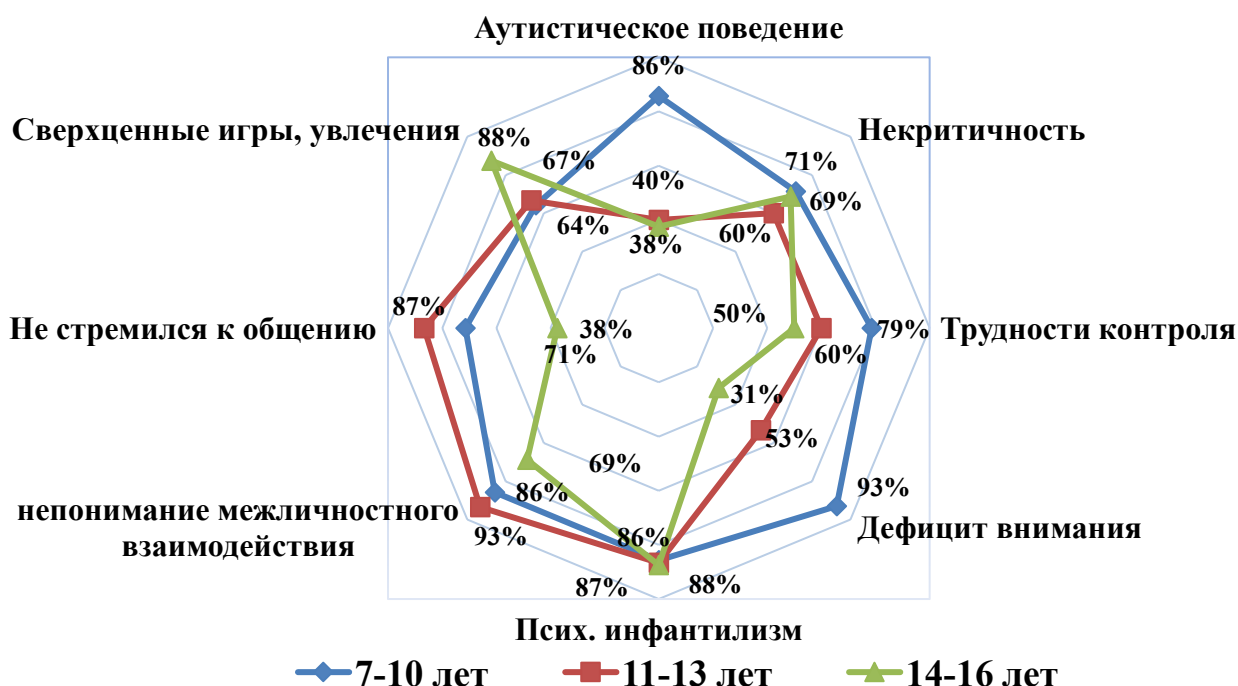
дефицитарность сопровождалась импульсивностью, гиперкинетическими расстройствами, ведомостью, внушаемостью, быстрым и стойким формированием компьютерной зависимости, влечением к употреблению алкоголя, девиантным сексуальным поведением. Признаки извращения эмоциональной сферы проявлялись агрессивно-садистическими влечениями, силлогоманией, пироманией, воровством, дромоманией. Клинические проявления нарушений поведения этого подтипа отличала выраженная процессуальная трансформация. Этот подтип больных по ряду клинических и социо-демографических характеристик имела сходство с 3-й разновидностью ШТР.

Больным с **3-й разновидностью ШТР**, при отсутствии устойчивых неврозоподобных и психопатоподобных расстройств, были наиболее свойственны личностное своеобразие в виде чужаковатости, психического инфантилизма (87%, n-39), непонимания тонкостей межперсонального взаимодействия (82%, n-37), социальная тревожность, аутистикоподобное поведение (53%, n-24), сверхценные интересы (73%, n-33), а также нарушения коммуникативных навыков и социальной адаптации. Большинство симптомов сохранялись на протяжении длительного времени, лишь видоизменяясь под воздействием возрастного фактора, некоторые редуцировались, замещаясь другими в соответствии возрастному развитию. При данной разновидности наиболее сложно говорить о возрасте манифестации ШТР, так как продуктивные расстройства были достаточно тусклыми и тесно переплетались с доманифестными особенностями, прежде всего с проявлениями дефицита в эмоциональной, мотивационно-волевой и интеллектуальной сферах, формирующих спектр негативных расстройств.

У пациентов данной разновидности, с манифестацией ШТР в **детском возрасте** (31%, n — 14, все мальчики), в раннем детском возрасте (до 6 лет) можно было выявить период остановки или регресса психического развития, обычно проявляющийся снижением речевой активности, потерей или замедлением в приобретении бытовых и коммуникативных навыков. При манифестации заболевания на фоне, уже имеющих личностной дисгармонии, беспомощности, социального дефицита, возникали однообразные и бедные



фантазии и страхи, рудиментарные галлюцинации воображения с явлениями перевоплощения, слуховые иллюзии, нестойкие навязчивости, сверхценные игры отвлеченного характера, нарушения мышления, снижение познавательной активности. По анамнестическим данным до периода манифестации у 50% (n-7) больных отмечались аффективная лабильность и тревожно-фобические расстройства, у 50% (n-7) больных хроническая гипомания, а 57% (n-8) больных наблюдались специалистами с диагнозом детский аутизм (4 пациента - аутизм Аспергера, 4 - атипичный аутизм).



**Рисунок 3. – Представленность симптоматики при манифестации 3-й разновидности ШТР (с преобладанием негативных расстройств) в разные возрастные периоды**

В младшем подростковом возрасте (33%, n-15, м-12, ж-3) у 47% больных на фоне диссоциированного психического развития, сложностей коммуникации и игровой деятельности, невротических и аффективных расстройств, постепенно усиливались сверхценные интересы отвлеченного характера, которые быстро теряли развитие и эмоциональную насыщенность, начинала преобладать стереотипность увлечений и деятельности, появлялись нарушения сна, эпизоды двигательного и эмоционального беспокойства, рудиментарные страхи с персекуторным компонентом, нарушения сенсорного синтеза и мышления

(«оклики», «музыка в голове», «шепот»). Нарастали школьная дезадаптация, пациенты ощущали себя изгоями, подвергались социальной депривации, вплоть до буллинга. Учитывая, что школьная успеваемость уже в преморбиде была невысокой, резкого снижения не происходило. В раннем детстве 48% (n-8) пациентов наблюдались с установленным диагнозом расстройство аутистического спектра.

**В старшем подростковом возрасте** (36%, n-16, м-12, ж-4) структура манифестного этапа была сложнее, чем в предыдущие возрастные периоды, хотя ведущая симптоматика оставалась монотонной и рудиментарной. У всех пациентов заболевание манифестировало усилением невротоподобных, поведенческих расстройств и субдепрессивных расстройств. Нарастающая психопатизация (грубость, эгоистичность) была связана со взаимоусиливающим влиянием пубертатного периода и эмоционального дефекта. Начинали отчетливо проявляться явления астении, анергии, апатии, аутизации, связанные, как с негативными процессуальными симптомами, так и с депрессивными. Идеаторные навязчивости, ипохондрические фобии, дисморфофобия, явления метафизической интоксикации имели нестойкий, рудиментарный характер. В этом возрасте у больных уже возникали бредовые идеи отношения, чувство постороннего, ощущение наблюдения, но без глубокой проработки и с инфантильным содержанием, а также иллюзорные обманы восприятия, устойчивые нарушения мышления (обрывы, наплывы, соскальзывания и т.п.). На фоне квази-психотических расстройств наблюдалось постепенное, неуклонное нарастание эмоционально-волевого дефицита, по типу апато-абулического дефекта, с утратой прежних интересов, в том числе к школьным занятиям, общению, безразличием к внешнему виду и мнению окружающих. Снижение уровня когнитивного функционирования приводило к снижению успеваемости и отказу от учебы. Требования социума, направленные на сохранение прежнего уровня, воспринимались протестно и сопровождалась поведенческими нарушениями и персистирующими субдепрессивными расстройствами.

При данной разновидности ШТР также было выделено два подтипа, которые различались по возрасту дебюта психопатологических расстройств, течению заболевания, динамике дефицитарных расстройств, отражающих степень прогрессивности. При первом подтипе (подтип 3.1.) острый период приходился

на ранний возраст, а далее происходила стабилизация состояния с постепенной компенсацией за счет эволютивного развития и с реактивным развитием продуктивных расстройств. В раннем возрасте происходило формирование дефицита в эмоциональной, мотивационно-волевой и интеллектуальной сферах, который до взрослого возраста в значительной степени компенсировался за счет продолжающегося психического развития. К подростковому возрасту личностные изменения в наибольшей степени соответствовали описываемому процессуальному дефекту по типу «фершробен».

При втором подтипе (подтип 3.2.) отмечались значительно более позднее начало, менее выраженный дизонтогенез и близкое к нормативному интеллектуальное развитие на момент манифестации ШТР. В этих случаях начало психопатологических расстройств, хронологически было приближено к манифестации заболевания. В дальнейшем на фоне персистирующих квазипсихотических расстройств наблюдалось постепенное, но неуклонное нарастание эмоционально-волевого дефицита, по типу апато-абулического дефекта, снижение когнитивных функций. Таким образом, происходила процессуальная трансформация, что давало основания предполагать у больных этого подтипа «бедную симптомами шизофрению» (F21.5) близкую к простой форме заболевания.

Типологическая дифференциация ШТР в детском и подростковом возрасте, основанная на ведущей клинической симптоматике, нашла подтверждение при оценке симптомов из кластера позитивных, негативных и симптомов дезорганизации с помощью шкалы SPQ. При всех разновидностях ШТР выявлялся высокий общий балл (32,3 балла при 1-й разновидности, 28,3 — при 2-й и 30,2 — при 3-й), достоверно превышающий пороговые значения (23 балла). При 1-й разновидности по сравнению с 3-й, чаще отмечались идеи отношения (3,3 и 2,7 балла соответственно), необычные ощущения и восприятие (3,1 и 1,7 балла соответственно), достигающие степени достоверности ( $p < 0,05$ ). Также, достоверные отличия были обнаружены по показателям: «повышенная социальная тревожность», который был достоверно ниже у больных со 2-й разновидностью (3,5 балла против 5,0 баллов при 1-й разновидности и 5,1 балла при 2-й разновидности) и странная речь (4,0 балла против 5,1 при 1-й разновидности и 5,0 при 2-й разновидности). В тоже время, при 2-й

разновидности достоверно выше по сравнению с 3-й разновидностью и на уровне тенденции с 1-й разновидностью был показатель подозрительности (4,8 балла против 4,1 и 3,4 балла соответственно).

Несмотря на сопоставимый общий балл по шкале SPQ имелись достоверные различия между разновидностями по 4-м факторам ШТР, хотя по большинству симптомов различия выявлялись на уровне тенденции.

**Таблица 1. Общий балл 4-х факторов ШТР в выделенных разновидностях по шкале SPQ**

Фактор	1-я разновидность (n-56)	2-я разновидность (n-50)	3-я разновидность (n-45)
Когнитивно-перцептивный (позитивный)	4,3**	3,7	2,7
Нарушение межперсональных отношений (социальный дефицит)	12,3	9,8**	12,5
Дезорганизация	8,1	7,0**	8,9
Параноидность	7,3	7,6	6,0**
Общий балл	32,1	28,1	30,1

Качественный анализ данных экспериментально-психологического исследования (ЭПИ) выявил различия между выделенными разновидностями ШТР. Менее всего когнитивный дефицит был выражен при 1-й разновидности, более грубые нарушения в когнитивной сфере отмечались у пациентов со 2-й разновидностью. Наиболее затронутой при всех разновидностях ШТР оказалась эмоциональная сфера, как в изолированном виде, так и в сочетании с дефицитом в других сферах. У пациентов с 1-й разновидностью чаще выявлялся изолированный эмоциональный дефицит (32%), который преимущественно проявлялся в виде снижения эмоционального резонанса, сдержанности, холодности, отсутствию чувства сопереживания, при высокой эгоцентричности и личной уязвимости. При 2-й разновидности также были высоки случаи изолированного эмоционального (26%) дефицита, но чаще чем в других группах он выявлялся в сочетании с волевым дефицитом (36%). У больных с 3-й

разновидностью чаще, чем при других разновидностях обнаруживался дефицит во всех психических сферах (33%).

У пациентов выделенных клинических разновидностей были обнаружены достоверные различия по полу, раннему психическому развитию, особенностям психоречевого и моторного развития, формированию коммуникативных навыков, социальной и учебной адаптации.

Также были получены достоверные корреляции между возрастом дебюта психопатологических расстройств и разновидностью ШТР. У пациентов с 3-й разновидностью психопатологические нарушения достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) дебютировали в дошкольном возрасте и реже в старшем подростковом возрасте. У пациентов со 2-й разновидностью ШТР не было выявлено статистически достоверных отличий по этому показателю. У пациентов с 1-й разновидностью ШТР достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) дебют психопатологических расстройств был приближен к манифестации ШТР и относился к подростковому возрасту.

В процессе проведенного исследования, установлена прямая корреляция между возрастом начала психопатологических расстройств и выраженностью дефицита высших психических функций от захватывающего все области функционирования с отставанием в развитии, как в интеллектуальной, так и в эмоциональной, мотивационной и волевой сферах при раннем начале психопатологических расстройств, до парциальной недостаточности в одной или нескольких сферах при более позднем начале. Так, у пациентов с возрастом дебюта расстройств до 3-х лет достоверно чаще отмечалась задержка психического развития, выявленная в 30% случаев, по сравнению с другими периодами, особенно у пациентов с дебютом в старшем подростковом возрасте, у которых задержка психического развития отмечалась всего в 5,6% случаев. Своевременность развития имела обратное соотношение, достоверно чаще (56%) встречаясь у пациентов с дебютом расстройств в старшем подростковом возрасте, а реже при раннем дебюте расстройств (3%). Признаки когнитивного дефицита достоверно уменьшались в зависимости от возраста дебюта психопатологических расстройств, отмечаясь у пациентов с ранним началом в 73% случаев, с дебютом расстройств в детском возрасте в 50%, а в старшем подростковом в 17%.

**Катамнестическое наблюдение** больных с ШТР (n-69, средняя продолжительность катамнеза  $10,3 \pm 4,3$  года) выявило статистически значимое преобладание малопрогрессирующего течения — 65,2% (n-45) ( $p < 0,05$ ), регрессирующая динамика встречались достоверно реже — 13,0% (n-9) ( $p < 0,01$ ), прогрессирующее течение с установлением диагноза шизофрении отмечено в 21,7% (n-15) случаев ( $p < 0,05$ ). Число пациентов с малопрогрессирующим течением было достоверно больше при 3-й разновидности (90,0%), по сравнению со 2-й разновидностью (42,9%), при 1-й разновидности малопрогрессирующее течение отмечалось в 64,3% случаев.

Количество случаев процессуальной трансформации при выделенных клинических разновидностях ШТР статистически не различалось, можно говорить лишь о тенденции (на уровне  $p < 0,1$ ) к большей процессуальной трансформации психопатоподобных форм ШТР. Выявлена связь между разновидностями ШТР и клинической формой шизофрении ( $p < 0,05$ ). Прослеживается отчетливая тенденция к трансформации 3-й разновидности ШТР в простую форму и 1-й разновидности ШТР в психотические формы шизофрении.

Катамнестическое наблюдение выявило стойкий характер отмечавшихся в дебюте облигатных шизотипических симптомов, таких как аутистическое поведение, особенности эмоционального реагирования (неспособность к тонкой эмоциональной дифференцировке и др.), а также сохранение психического инфантилизма с тенденцией к его нарастанию. Показаны отсутствие существенного нарастания когнитивного дефицита, частичная редукция социального дефицита, трансформация специфичных для определенного возрастного периода симптомокомплексов в иные, характерные для следующего возрастного этапа, но с частичным сохранением предыдущих.

Помимо этого, катамнестическое наблюдение показало, что устойчивые формы ШТР, характерные для взрослого возраста, с отчетливым преобладанием психопатоподобных, невротоподобных и негативных расстройств, в детском возрасте нередко 17,4% сменяют друг друга как в периоде одного обострения, так и при обострениях на разных возрастных этапах. У 7,2% пациентов наблюдавшихся с невротоподобным вариантом ШТР (F 21.3) в пубертатном

возрасте диагноз был изменен на психопатоподобный вариант ШТР (F 21.4). В 6,2% случаев, также в пубертатном возрасте, диагноз психопатоподобный вариант ШТР был изменен на шизотипическое личностное расстройство (F 21.8), что было связано с редукцией предшествующих нарушений поведения при сохранении характерных своеобразия, чужаковатости, особенностей мышления и восприятия, социальной неприспособленности. В 4,3% случаев диагноз шизотипическое личностное расстройство, в связи с нарастанием невротоподобной и аффективной симптоматики в юношеском возрасте, был изменен на невротоподобный вариант ШТР.

Сравнение результатов катамнестического наблюдения в зависимости от возраста дебюта психопатологических расстройств показало значимые отличия по ряду изученных показателей. Малопрогрессиентное течение преобладало в случае более раннего (до 7 лет) дебюта психопатологических расстройств (75,6%) ( $p < 0,05$ ). Регрессиентная динамика существенно чаще отмечалась (25% случаев против 3%) при более позднем дебюте психопатологических расстройств, также как и более частые и продолжительные ремиссии ( $p < 0,05$ ). Прогрессиентное течение не зависело от возраста дебюта нарушений. У пациентов с ранним началом достоверно чаще отмечался смешанный тип течения заболевания, формирование процессуального когнитивного дефекта с диссоциацией ( $p < 0,01$ ), но также чаще встречалась постепенная значительная компенсация дефицита психических функций с нарастанием психопатологических нарушений лишь в периоды значительных психогений ( $p < 0,01$ ).

При оценке исхода заболевания на разных этапах катамнестического наблюдения (17 и 25 лет) в зависимости от разновидности ШТР использовались четыре степени тяжести исхода «благоприятный», «относительно благоприятный», «относительно неблагоприятный», «неблагоприятный» (Каледа В.Г., 2008) в соотнесении с результатами шкалы GAF.

Благоприятный исход (71-100 баллов по шкале GAF), на момент окончания катамнестического наблюдения был наиболее характерен для 1-ой разновидности, отмечавшийся у данных пациентов в 30% случаев, при 2-й разновидности такой исход отмечался в 13%, а при 3-й разновидности такого исхода не отмечалось. Относительно исход благоприятный (51-70 баллов по шкале GAF) чаще всего (70% случаев) у пациентов с 3-й разновидностью, в 40%

при 1-й разновидности и в 20% при 2-й разновидности. Относительно неблагоприятный исход (31-50 баллов по шкале GAF) был выявлен у 30% при 1-й разновидности, 53% при второй и в 30% случаев при 3-й разновидности. Неблагоприятный исход (1-30 баллов по шкале GAF) отмечался в 13% случаев и только у пациентов со 2-й разновидностью ШТР.

С помощью экспериментально-психологического исследования была проведена оценка когнитивного дефицита 117 больным на этапе первой госпитализации в сопоставлении с тремя видами когнитивного дизонтогенеза: искаженным, дефицитарным и регрессивно-дефектирующим при различных разновидностях ШТР (Зверева Н.В., 2019). Для искаженного вида когнитивного дизонтогенеза, выявленного у 25% больных, была характерна диссоциация в виде сочетания опережения, нормативности и отставания психического развития. В когнитивной сфере отмечалась дезинтегративность когнитивных представлений и вербальной зоны при высоком уровне их развития, также выявлена близость к возрастной норме в перцептивной сфере и отставание от нормы при оценке мелкой моторики. При дефицитарном виде, выявленном у 43% пациентов, на первый план выступали различные, достаточно стойкие особенности познавательной деятельности в виде выраженной диссоциации с незначительным отставанием от нормы в некоторых когнитивных функциях, (мышление, память восприятие, внимание). Для регрессивно-дефектирующего вида когнитивного дизонтогенеза, выявленного у 24% пациентов, были характерны диссоциированность с признаками выраженной ретардации психического развития по большинству параметров когнитивной сферы. На момент манифестных проявлений ШТР для 1-ой разновидности был наиболее характерен искаженный вид когнитивного дизонтогенеза, выявленный у 23% (n-13), а наименее — регрессивно-дефектирующий, выявленный у 9% (n-5). При 2-ой разновидности преобладал дефицитарный вид когнитивного дизонтогенеза, а при 3-й разновидности, достоверно чаще, чем при других встречался регрессивно-дефектирующий вид.

Повторное обследование было проведено 44 пациентам спустя 3-7 лет после первого. Результаты экспериментально-психологического исследования пациентов катамнестической группы показали выраженное нарушение социального функционирования, связанное с негативными симптомами, лежащими в круге процессуальных изменений личности. Дезорганизация,



немотивированность, нарастающая аутизация, снижение энергетического потенциала у больных с ШТР, приводили к трудностям установления социальных контактов, сложностям обучения в ВУЗе, колледже, трудоустройства и в дальнейшем к проблемам самостоятельной жизни, в том числе независимости от родителей и создания семьи. При этом в сравнении с нормативными сверстниками в возрасте 18-25 лет по ряду показателей когнитивного функционирования («уровень обобщения», «нарушения мышления» коэффициента стандартности в тесте «Конструирование объекта», стандартность ответов в задаче «4-й лишний») не было выявлено достоверных отличий.

Нейрофизиологическое исследование больных с ШТР выявило высокую частоту (60% случаев) дезорганизованного типа ЭЭГ с наличием альфа-ритма у больных с ШТР, что имело достоверные отличия от нормы, а также определенные особенности функционирования мозга, характерные для каждой из выделенных разновидностей и имеющих ассоциацию с клинической симптоматикой. Так, дезорганизованный и низкоамплитудный типы ЭЭГ наиболее часто отмечались среди пациентов со 2-й разновидностью – 67% и 11% соответственно. Организованный тип ЭЭГ чаще обнаруживался у пациентов с 1-й разновидностью. У пациентов с 3-й разновидностью достоверно чаще обнаруживались нарушения лобно-базального происхождения: высокочастотный бета-ритм с преобладанием в передних отделах коры головного мозга. У пациентов с 1-й разновидностью нарушения проявлялись в особенностях функционирования фронто-таламической системы, которая обеспечивает когнитивный контроль поведения и умственной активности. Эти нарушения ЭЭГ также могли ассоциироваться с депрессивными и тревожными расстройствами. У пациентов со 2-й разновидностью достоверно чаще в ЭЭГ регистрировались изменения по органическому типу, клиническими проявлениями которых могли быть повышенная утомляемость, раздражительность, СДВГ, повышенная чувствительность к гипоксии. При этом типе ШТР также существенно чаще, чем при других формах ШТР, наблюдалось увеличение уровня тета-активности в полосе 6-8 Гц, что связано с дисфункцией лимбических структур головного мозга (передняя цингулярная кора). У пациентов с 3-й разновидностью выявленные нарушения лобно-базального происхождения, повышенный уровень бета-активности в лобных зонах коры

головного мозга являются характерными для детей и подростков с аутистическими нарушениями (Горбачевская Н.Л., 2018). Это подтверждается данными о высокой частоте аутистических расстройств у пациентов с данной разновидностью ШТР и позволяет говорить о нозологической близости этих состояний. Клиническими проявлениями при таких нарушениях деятельности мозга в более старшем возрасте, могут быть ОКР, повышенный уровень тревожности, эмоциональные нарушения.

Неврологическое обследование больных с ШТР общей выборки выявило широкий спектр диффузных неврологических симптомов, которые можно рассматривать как маркер нарушений морфологических и нейрохимических механизмов высших моторных центров: префронтальной коры, теменных долей, мозжечка, экстрапирамидной системы и их связей.

Дифференциально-диагностическое значение среди неврологических симптомов у пациентов выделенных клинических разновидностей имеет ряд двигательных нарушений. Так, дисгармоничность, вычурность, импульсивность, рассогласованность произвольных движений (походки, бега, письма и др.) отмечены у подавляющего большинства пациентов с 3-й разновидностью ШТР — 84,4%, тогда как в двух других эти расстройства выявлялись реже (57,1% и 53,8% случаев при 1-й и 2-й разновидностях соответственно). Расстройства двигательного праксиса также чаще встречались у детей с 3-й разновидностью ШТР - 88%, против 51,4% и 50% при 1-й и 2-й разновидностях соответственно. Заметное различие выявлено в просодической функции речи, где преимущественно страдали темп, интонационная выразительность, мелодия речи. У больных с 3-й разновидностью ШТР такие нарушения выявлены в 80% по сравнению с 34,3% и 46,2% при 1-й и 2-й разновидностях соответственно.

При неврологическом обследовании катamnестических больных было обнаружено улучшение общего характера произвольных движений и уменьшение количества двигательных стереотипий. Мягкие неврологические симптомы, характерные для всей группы ШТР по-прежнему сохранялись у всех больных. Несмотря на возрастное совершенствование двигательных навыков, сохранялись мышечная гипотония, несовершенство одновременных движений, тонкой моторики, мягкие координаторные нарушения, расстройства двигательного праксиса, характерные для ШТР. При ухудшении психического состояния выраженность неврологических симптомов нарастала, что, позволяет

рассматривать неврологические мягкие симптомы как один из биомаркеров расстройств шизофренического спектра.

Сформулированные принципы лечения ШТР включают персонифицированный подход при назначении фармакотерапии и выборе дозировок, с первоочередной оценкой доминирующей психопатологической симптоматики, возрастных и физиологических особенностей пациентов. Также обоснована необходимость длительной (многолетней) фармакотерапии с дифференциацией фармакологических средств в зависимости от клинической разновидности и этапа заболевания, с преимущественным применением атипичных антипсихотиков и обязательным использованием церебропротекторов на этапе стабилизации заболевания. При этом во многих случаях показано использование атипичных нейролептиков третьего поколения, имеющих антинегативное и прокогнитивное действие, в том числе назначаемые вне зарегистрированных в инструкции показаний («off label»). Учитывая гетерогенность ШТР, в большинстве случаев приходилось прибегать к аугментации терапии путем присоединения дополнительного нейролептика и препаратов других классов, направленных на коморбидную патологию. Схема лечения должна сочетать в себе назначение атипичных нейролептиков и антидепрессантов (преимущественно из группы СИОЗС) в клинических дозах, разрешенных в данном возрасте. Полученные данные позволяют говорить об успешном применении при 1-й разновидности ШТР рисперидона в дозировке от 2 до 4 мг/сут, палиперидона – от 3 до 6 мг/сут, луразидона – от 20 до 40 мг/сут. в сочетании с сертралином - от 75 до 150 мг/сут, флувоксамина – от 50 до 150 мг/сут, пароксетина 10-20 мг/сут. Терапия 2-й разновидности ШТР подтипа 2.1. предполагает использование нейролептиков с преимущественным седативным действием (алифатические и пеперидиновые фенотиазины — хлорпротиксен 15-75 мг/сут, перициазин 6-20 мг/сут), а также рисперидон 2-6 мг/сут. При наличии депрессивного аффекта в сочетании с антидепрессантами из группы СИОЗС или СИОЗСН. Фармакотерапия 2-й разновидности ШТР, подтипа 2.2. проводится с использованием антипсихотических доз конвенциональных (галоперидол, хлорпромазин, перициазин) и атипичных (рисперидон, кветиапин) нейролептиков в сочетании с трициклическими антидепрессантами при наличии депрессивных нарушений. Терапия 3-й разновидности ШТР в первую очередь предполагала воздействие на “дефицитарность” путем использования

атипичных нейролептиков третьего поколения, имеющих антинегативное и прокогнитивное действие (арипипразол 5-15 мг/сут., луразидон 20 мг/сут.).

Особенно важным на этапе стабилизации заболевания становится улучшение когнитивного функционирования пациентов. В проведенном исследовании продемонстрировано, что на этом этапе наиболее востребованными являются нейролептики с прокогнитивным эффектом (луразидон в дозировке 20 мг/сут., аripипразол 5 мг/сут) и церебропротективная терапия (когитум 250 мг/сут. № 30 дней, церебролизин 5 мл. в/м №15, кортексин 10 мг, в/м №10).

Комплексное использование медикаментозных препаратов в сочетании с психотерапией, нейропсихологической и психолого-педагогической коррекцией, социальной работой с семьей и пациентом является одним из основополагающих принципов курации ребенка с ШТР. Высокая эффективность комплексной терапии, возможна только при тесном, эстафетном взаимодействии высококвалифицированных психиатров, неврологов, педиатров, психотерапевтов, психологов, педагогов и социальных работников в рамках психолого-медико-социального сопровождения ребенка или подростка вместе с его семьей на основе межведомственного и межпрофессионального взаимодействия.

Проведенное мультидисциплинарное исследование показало обоснованность разработанной типологии ШТР в детско-подростковом возрасте, что было подтверждено катamnестическим наблюдением и дополнительными методами исследования. Результаты исследования показали, что ШТР в этом возрастном периоде является гетерогенной группой, различающейся как по времени дебюта психопатологических расстройств, возрасту манифестации, основной клинической симптоматике, длительности активного этапа болезни и степени прогрессивности, вариантам течения, а также прогнозу и терапевтической тактике.

Выявленные в процессе изучения особенности ШТР, манифестирующего в детско-подростковом возрасте, а также специфичные неврологические симптомы, патopsихологические и нейрофизиологические показатели будут способствовать наиболее точному решению вопросов диагностики и прогноза заболевания, а также изучению биологических основ шизофренического процесса. Полученные данные позволят более своевременно и дифференцированно диагностировать ШТР у детей и подростков и назначить

персонализированную терапию для улучшений функционирования и дальнейшего прогноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Шизотипическое расстройство (ШТР) в детском и подростковом возрасте характеризуется полиморфизмом клинической картины, которая определяется нейробиологическими и психологическими особенностями данного возрастного периода, являющимся мощным патогенетическим и патопластическим фактором, оказывающим влияние на формирование психопатологической картины, дальнейшее течение и исход заболевания. Манифестация ШТР характеризуется выраженными расстройствами поведения, неврозоподобными расстройствами, депрессивными нарушениями, аттенуированными психотическими симптомами (АПС) и негативными расстройствами, при этом дебют психопатологических расстройств в большинстве случаев относится к раннему детскому возрасту, проявляется задолго до развития клинически очерченных симптомов заболевания с признаками дизонтогенеза в виде дисгармоничного психомоторного развития, задержкой, отставанием в формировании интеллектуальной, эмоциональной и волевой сфер.

2. ШТР в детско-подростковом возрасте подразделяется на три клинических разновидности: с доминированием неврозоподобных расстройств (1-ая разновидность), с доминированием психопатоподобных расстройств (2-ая разновидность), с доминированием негативных расстройств (3-ая разновидность).

2.1. Для 1-й разновидности характерна гетерогенность клинических проявления с симптомами ОКР, ТФР, дисморфофобии, психосоматических расстройств, АПС с идеями отношения, необычными ощущениями и нарушениями восприятия, высокой частотой и выраженностью депрессии, суицидального поведения.

2.2. При 2-й разновидности отмечается доминирование психопатоподобных расстройств, в виде агрессии, патологии влечений, включающей уходы и бродяжничество, агрессивнo-садистические и диссоциальные влечения (влечения к воровству, поджогам, собиранию хлама, алкоголю, употреблению

ПАВ), при этом АПС были умеренно выраженными, с большей представленностью симптомов параноидного регистра, при низкой социальной тревожности и дезорганизации. При данной разновидности было выделено два подтипа: с преобладанием АПС (подтип 2.1.) и расстройств влечения (подтип 2.2). Подтип 2.1 характеризовался большей выраженностью АПС, преимущественно оппозиционным поведением, вербальной агрессией, тесной связью с депрессивными расстройствами и негрубым эмоциональным и волевым дефицитом; подтип 2.2 характеризовался более ранним началом, стойкими дефицитарными изменениями в эмоционально-волевой сфере, грубыми нарушениями поведения с патологией влечений, меньшей представленностью АПС.

2.3. Для больных с 3-й разновидностью было характерно доминирование негативных расстройств с личностным своеобразием в виде выраженной чужаковатости, психического инфантилизма, непонимания тонкостей межперсонального взаимодействия, аутистического поведения, сверхценных отвлеченных интересов, нарушения коммуникативных навыков и социальной адаптации, а также повышенной социальной тревожности и явлений дезорганизации при отсутствии устойчивых АПС.

3. Высокая частота семейной отягощенности по психопатологическим расстройствам, в том числе эндогенного круга, патологии беременности и родов, признаков гипоксического поражения ЦНС перинатального генеза, неполных семей и дисгармоничного воспитания, достоверно превышающие нормативные популяционные показатели, являются факторами предрасположенности и уязвимости для развития ШТР в детском возрасте.

3.1. При 1-й разновидности было характерно своевременное и более гармоничное психическое развитие, отсутствие гендерных различий, наиболее высокий уровень преморбидного функционирования, наиболее поздняя манифестация, более острое начало, большая выраженность позитивных расстройств, высокая частота депрессии, отчетливое падение успеваемости, более высокий балл по фактору позитивных расстройств, но менее выраженные дефицитарные симптомы, преимущественно затрагивающие эмоциональную сферу. Гетерогенность симптоматики была тесно связана с возрастом манифестации ШТР и преморбидной личностной акцентуацией.

3.2. При 2-й разновидности диагноз устанавливался в младшем и старшем подростковом возрасте, незначимо преобладали лица мужского пола, дизонтогенез проявлялся признаками диссоциированного развития, с дефицитом в эмоциональной и волевой сферах, чаще отмечались перинатальные и постнатальные повреждения ЦНС, выраженное дисгармоничное воспитание, медленное развитие манифестных проявлений, более высокий балл по шкале SPQ «параноидность» и меньший по шкале «дезорганизация», при этом при подтипе 2.1 негативные изменения были близки к 1-й разновидности, а при подтипе 2.2 к 3-й разновидности.

3.3. При 3-й разновидности диагноз устанавливался во всех возрастных периодах с одинаковой частотой, значимо преобладали лица мужского пола, был наиболее выражен дизонтогенез с выраженными признаками задержки развития, наиболее выраженным когнитивным дефицитом, медленным развитием заболевания; при этом в случаях раннего дебюта психопатологических расстройств отмечалась максимальная дефицитарность в эмоциональной, мотивационно-волевой сферах и интеллектуальном развитии, но с возможностью положительной эволютивной динамики с постепенной компенсацией, что позволяет трактовать эти состояния как этап стабилизации заболевания на фоне продолжающегося психического развития; при более поздней манифестации ШТР раннее развитие характеризовалось менее выраженным дизонтогенезом и близким к нормативному интеллектуальным развитием, более быстрым началом заболевания, неуклонным нарастанием апато-абулического дефекта и когнитивного дефицита, позволяющие рассматривать эти состояния как начало простой формы шизофрении.

4 Возрастной фактор является одной из значимых характеристик, влияющих на клинические проявления ШТР в детско-подростковом возрасте, при этом возраст дебюта психопатологических расстройств коррелирует с выраженностью негативных расстройств, а возраст на момент манифестации определяет доминирующие позитивные расстройства, имеющие предпочтительность для детского, младшего и старшего подросткового возрастного периода.

4.1. Показана прямая корреляция между возрастом начала психопатологических расстройств и глубиной и тотальностью дефицита высших психических функций, от захватывающего все области функционирования с отставанием в развитии, как в интеллектуальной, так и в эмоциональной, мотивационной и

волевой сферах при раннем начале психопатологических расстройств до парциальной недостаточности в одной или нескольких сферах при более позднем начале.

4.2. Установлено, что чем раньше возникает устойчивая психопатологическая симптоматика, тем хуже ранний учебный и социальный прогноз, но выше вероятность малопрогрессирующего течения со стабильным дефицитом, реактивными обострениями и длительными ремиссиями, низкой вероятностью процессуальной трансформации.

4.3. Выявлено, что чем позже манифестирует ШТР, тем выше уровень преморбидного функционирования, более выражены продуктивные и депрессивные расстройства, более выражена отрицательная учебная и социальная динамика в подростковом возрасте, выше вероятность развития психотических форм шизофрении.

5. Течение ШТР в детском и подростковом возрасте характеризуется тремя вариантами: регрессирующее, малопрогрессирующее и прогрессирующее. Отмечается статистически значимое преобладание малопрогрессирующего течения (65,2%), редкость регрессирующей динамики (13,0%), высокая частота прогрессирующего течения с диагностикой шизофрении в 21,7% случаев ( $p < 0,01$ ).

5.1. Частота малопрогрессирующего течения достоверно больше при 3-й разновидности (90,0%) в сравнении 1-й (64,3%) и 2-й разновидностями (42,9%) ( $p < 0,01$ ).

5.2. Наибольшая частота прогрессирующего течения с процессуальной трансформацией отмечается при 2 разновидности, с преимущественным развитием параноидной формы; выявлена связь между переходом 2 разновидности в приступообразную шизофрению и 3 разновидности в простую форму ( $p < 0,05$ ).

5.3. Выявлен стойкий характер отмечавшихся в дебюте облигатных шизотипических симптомов, таких как аутистическое поведение, особенности эмоционального реагирования (неспособность к тонкой эмоциональной дифференцировке и др.), а также психического инфантилизма с тенденцией к его нарастанию, что можно рассматривать как специфику личностной трансформации при ШТР, начинающемся в детском возрасте.

6. Нейрофизиологическое, неврологическое, экспериментально-психологическое исследования выявили существенные различия в клинических



разновидностях ШТР, значимые для прогноза течения и дифференциальной диагностики.

6.1. Исследование биоэлектрической активности мозга показало особенности функционирования мозга, характерные для каждой клинической разновидности с высокой частотой дезорганизованного типа ЭЭГ с наличием альфа-ритма, имеющие клиническое выражение и диагностическое значение.

6.2. Мягкие неврологические симптомы, такие как расстройства регуляции мышечного тонуса, негрубые координаторные нарушения, расстройства в системе иннервации зрения, дисгармоничность, вычурность, импульсивность, рассогласованность произвольных движений, расстройства двигательного праксиса, особенности просодической функции речи, темп, интонационная выразительность, мелодия речи, можно рассматривать в качестве предполагаемых биомаркеров расстройств шизофренического спектра ( $p < 0,01$ ).

6.3. Качественный анализ данных экспериментально-психологического исследования, подтвержденный кластерным анализом, выявил достоверные различия между клиническими разновидностями ШТР в зависимости от возраста начала заболевания, имеющие дифференциально-диагностическое значение: наименьшую выраженность когнитивного и эмоционально-личностного дефицита при 1 разновидности, более грубые нарушения в когнитивной сфере и эмоциональной сфере при 2 разновидности, преобладание инфантилизма и нарушений произвольной регуляции при 3-й разновидности, при этом при всех разновидностях наиболее затронутой оказалась эмоциональная сфера.

7. Терапия ШТР в детско-подростковом возрасте должна быть комплексной с учетом допустимости применения лекарственного препарата в данном возрастном периоде и его фармакологического профиля, с акцентом на современные антипсихотики с антинегативным действием, назначаемые, в том числе, вне зарегистрированных в инструкции показаний («off label»).

7.1. При 1-ой разновидности наиболее часто использовалось сочетание «малых» нейролептиков с противотревожным эффектом, атипичных нейролептиков в сочетании с трициклическими андидепрессантами и антидепрессантами из группы СИОЗС и СИОЗСН в терапевтических дозах, с длительным периодом поддерживающей терапии;

7.2. При 2-ой разновидности препаратами выбора становились малые нейролептики с седативным эффектом, конвенциональные нейролептики в

терапевтических дозах в сочетании с субтерапевтическими дозами антидепрессантов из группы СИОЗС, длительным периодом поддерживающей терапии;

7.3. При первом подтипе 3-й разновидности «малые» нейролептики и антидепрессанты из группы СИОЗС в субтерапевтических дозах назначались только в период усиления симптоматики; при втором подтипе — использовались атипичные нейролептики с антинегативным эффектом;

7.4. На этапе стабилизации заболевания основнойодной из основных задач терапии становилось улучшение когнитивного функционирования пациентов, что определяет необходимость использования церебропротективной терапии, при этом наиболее востребованными становились нейролептики с антинегативным и прокогнитивным эффектом.

## **Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы**

### *Практические рекомендации*

1. Выявление значительного числа случаев процессуальной трансформации и развития психотических форм шизофрении у больных шизотипическим расстройством, диагностированным в детском и подростковом возрасте, позволяет отнести таких пациентов к группе высокого риска развития шизофрении, нуждающейся в динамическом психиатрическом наблюдении.

2. Наличие преимущественно малопрогрессирующего и прогрессирующего вариантов течения шизотипического расстройства требует от клинициста, помимо проведения активных терапевтических мероприятий в острый период заболевания, длительного амбулаторного наблюдения с коррекцией выбранных лекарственных средств и/или их дозировок.

3. Доминирование в структуре ШТР в детском и подростковом возрасте патологии влечений, отражающих нарастание негативной симптоматики, а также доминирование в клинической картине аттенуированных психотических симптомов могут являться предиктором последующего развития психотических форм шизофрении, что определяет необходимость наиболее тщательного катамнестического наблюдения и продолжительного лечения с применением нейролептиков с комплексным антипсихотическим и антинегативным действием.

4. Различия в исходах у больных с выделенными типологическими разновидностями ШТР обуславливают выбор терапевтической стратегии и наблюдения с наиболее активной и длительной антипсихотической терапией при 2-й разновидности ШТР; с комбинированием антипсихотической, антидепрессивной и анксиолитической терапии в острый период и психотерапевтической интервенцией в ремиссии у больных со 1-й разновидностью ШТР с преобладанием невротоподобных расстройств; с применением в комплексной терапии церебропротекторов и максимальной психотерапевтической и социально - реабилитационных мероприятий у больных с 3-й разновидностью.

5. Пациенты с ШТР детского и подросткового возраста отличаются низкой комплаентностью, а родители пациентов часто недооценивают серьезность состояния ребенка и прекращают лечение без согласования с врачом, что определяет необходимость проведения психотерапевтических мероприятий, направленных на формирование терапевтического альянса между врачом, больным и его родителями.

#### *Перспективы дальнейшей разработки темы*

1. ШТР в детско-подростковом возрасте представляет собой спектр состояний, лежащих в континууме негативно-позитивных расстройств, от стабильных, нажитых личностных аномалий до текущих, с нарастающей процессуальной трансформацией состояний, что может быть использовано для выделения моделей инициальных этапов, стадий обострения и резидуальных этапов с уточнением клинических и биологических характеристик каждой из них и разработки эффективных методов терапевтической тактики, способствующих благоприятным вариантам исхода.

2. Динамическое наблюдение за больными с выделенными типологическими разновидностями ШТР с применением биологических методов, включая изучение изменения иммунологического статуса на разных этапах заболевания, имеет широкие перспективы для поиска высокочувствительных и специфичных маркеров манифестации шизофренического приступа и предикторов исхода.

3. Выявление у больных ШТР детского и подросткового возраста значительной семейной отягощенности, мягких неврологических нарушений, комплекса нейрофизиологических и патопсихологических аномалий, предполагает наличие молекулярно-генетических, иммунологических изменений, изучение которых

предоставляет широкие возможности для уточнения патогенетических механизмов шизофренического процесса.

4. Важной перспективой настоящего исследования является возможность создания основы для развития персонифицированной терапии ШТР, создания модели индивидуального риска манифестации шизофрении с учетом ключевых для каждого конкретного пациента факторов, что улучшит качество психиатрической помощи с повышением эффективности терапевтических мероприятий, сокращением времени стационарного лечения и уменьшением финансовой нагрузки на общество в целом.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **1. Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК**

1. Горюнов, А.В. Клинико-психопатологическая характеристика депрессий в детском возрасте / И.А. Козлова, А.В. Горюнов // «Психиатрия». – 2006. – № 4-6. – С. 24-33.
2. Горюнов, А.В. Применение психологообразовательного теста для психологической квалификации тяжести состояния при раноначавшейся шизофрении / Н.В. Симашкова, О.Н. Жукова, Л.П. Якупова, А.В. Горюнов, А.А. Коваль-Зайцев // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2007. – № 1. – С. 82-90.
3. Горюнов, А.В. Опыт применения церебролизина в комплексной терапии детской шизофрении вне обострения / Козлова И.А., Горюнов А.В., Коваль-Зайцев А.А. // Психиатрия. – 2009. – №03(39) . – С. 42-47.
4. Горюнов, А.В. Лечение обсессивно-компульсивных расстройств и коморбидных нарушений в детском возрасте / А.В. Горюнов, М.В. Лобачева // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2012. – №11-2 (Т.112). – С. 48-52.
5. Горюнов, А.В. Различия показателей синхронности биоэлектрической активности на ЭЭГ у здоровых и больных шизофренией подростков / А.П. Кулаичев, Н.Л. Горбачевская, А.В. Горюнов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2012. – №12 (Т.112). – С. 55-62
6. Горюнов, А.В. Когнитивные функции, особенности социального функционирования и самооценка у юношей с шизотипическим расстройством, заболевших в подростковом возрасте / М.П. Кобзова, Н.В. Зверева, А.В. Горюнов

- [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2013. – №11 (Т.113). – С.17-21.
7. Горюнов, А.В. Головная боль напряжения и психические заболевания у детей / А.В. Горюнова, А.В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2014. – №1-2(Т.115). – С. 33-39.
  8. Горюнов, А.В. Особенности неврологического статуса у детей с шизофренией и шизотипическим расстройством / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №5(2). – С.14-20.
  9. Горюнов, А.В. Шизофрения в детском и подростковом возрасте / Е.В. Макушкин, Н.В. Симашкова, Л.О. Пережогин, А.В. Горюнов // Российский психиатрический журнал. – 2016. – №6. –С. 62-81
  10. Горюнов, А.В. Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения) / А.В. Горюнова, Ю.С. Шевченко, А.В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019, т.119 №7, вып. 2, с. 58-66.
  11. Горюнов, А.В. Значение выраженности неврологических симптомов при дифференциальной диагностике шизофрении и шизотипических расстройств в детском возрасте / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов // Психиатрия. – 2019. – №81(1). – С. 49-55;
  12. Горюнов, А.В. Депрессии при шизотипическом расстройстве в детско-подростковом возрасте / А.В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – №5 (2). – С. 11-17.
  13. Горюнов, А.В. История формирования взглядов на шизотипическое расстройство в детском возрасте / А.В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – №9. – с. 64-73.
  14. Горюнов А.В. Классификационные метаморфозы аутизма в детской психиатрии / А.В. Горюнова, А.В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021, т. 121, №11, вып. 2, с. 5–11.
  15. Горюнов, А.В. Применение Луразидона при лечении психических заболеваний в детском возрасте / А.В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – №11(2). – С. 77–85.
  16. Горюнов, А.В. Особенности преморбидного периода у детей с шизотипическим расстройством / А.В. Горюнов // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2022. – №1. – С. 4-15

17. Горюнов, А.В. Оценка начального периода шизотипического расстройства в детском возрасте / А.В. Горюнов // Журнал неврологии психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – №6. – С. 58–67.
18. Горюнов, А.В. Клинико-психологическая оценка вариативности шизотипического расстройства у детей и подростков / Н.В. Зверева, А.В. Горюнов, М.В. Зверева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – №7. – С. 88–93.
19. Горюнов, А.В. Опыт применения тералиджена в психиатрии детского возраста / А.В. Горюнов, О.Е. Сергеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. – №7 (Т. 122). – С. 142-150.
20. Горюнов А.В. Клинические особенности шизотипического расстройства в детско-подростковом возрасте / А.В. Горюнов, Н.В. Зверева, А.Н. Симонов, В.Г. Каледа. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – №9 (2). – С. 4-10.

## **2. Статьи и тезисы в других периодических изданиях**

1. Горюнов, А.В. ЭЭГ-исследование подростков и взрослых с шизотипическим расстройством / М.П. Кобзова, А.Б. Сорокин, А.А.Коваль-Зайцев, О.А. Щелокова, А.В.Горюнов [и др.] // Сборник тезисов XXI съезд физиологического общества им. Павлова. – Калуга, 2010. – С. 277
2. Горюнов, А.В. Применение методики «4-й лишней» для изучения особенностей мышления больных с шизотипическим расстройством (ШТР). М.П. Кобзова, А.В. Горюнов [и др.] / Сборник тезисов Московского международного конгресса «А.Р. Лурия и развитие мировой психологической науки», посвященного 110-летию со дня рождения А.Р. Лурия. – Москва, 2012. – С. 75.
3. Горюнов, А.В. Сравнительный анализ цефалгии у больных с головной болью напряжения и при ряде психических расстройств / А.В. Горюнова, А.В. Горюнов // Сборник тезисов Международного конгресса «Молодое поколение XXI века Актуальные проблемы социально психологического здоровья». – Москва, 2013. – С 64.
4. Горюнов, А.В. Изменения в неврологическом статусе у детей при шизофрении и шизотипическом расстройстве / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов // Сборник тезисов XVI Съезда психиатров. – Казань, 2015. – С. 185.

5. Горюнов, А.В. «Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей» / А.В. Горюнова, Ю.С. Шевченко, А.В. Горюнов // Сборник тезисов конференции «Психиатрия – любовь моя» посвященной памяти Бухановского А.Д. – Москва, 2016. – С.176-179.
6. Горюнов, А.В. Двигательные нарушения при психической патологии у детей / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов, Кузьмич Г.В. // Сборник материалов Междисциплинарной конференции с международным участием «ДЦП и другие нарушения движений у детей». – Москва, 2016. – С. 66-67.
7. Горюнов, А.В. Расстройства психомоторики у детей раннего возраста / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов // Сборник тезисов VI Балтийский конгресс по детской неврологии. – Санкт-Петербург 2016. – С. 108-110.
8. Горюнов, А.В. Значение неврологических симптомов в дифференциальной диагностике шизофрении и шизотипических расстройств / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков", посвященная 100-летию со дня рождения М.Ш Вроно. – Москва, 2019. – С. 46.
9. Горюнов, А.В. Маски психической патологии у детей: головная боль напряжения / А.В. Горюнова, А.В. Горюнов / Орловские психиатрические чтения имени П.И. Якобия. Выпуск XIII. – Орел 2018. – С. 72-85.
10. Горюнов, А.В. Синдромы экстрапирамидных и корковых нарушений моторики у детей больных шизофренией и шизотипическим расстройством / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов // Сборник тезисов IX Балтийского Конгресса по детской неврологии. – Санкт-Петербург, 2019 г. – С.128.
11. Горюнов, А.В. Клинические проявления шизотипического расстройства в детском возрасте / А.В. Горюнов // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Будущее детей с особенностями психического развития». – Москва, 2019 г– С.154.
12. Горюнов, А.В. Сравнительный анализ неврологических нарушений при шизофрении и шизотипических расстройствах у детей / А.В. Горюнова, Л.Ю. Данилова, А.В. Горюнов // Сборник тезисов «X Международный Балтийский конгресс по детской неврологии». – Санкт-Петербург, 2020. – С.80.

13. Горюнов, А.В. Применение «патопсихологического профиля» в научной и практической работе в детской клинической психологии / Н.В. Зверева, С.Е. Строгова, Е.Е. Балакирева, Т.Е. Блинова, М.В. Зверева, А.В. Горюнов, А.И. Хромов // Клиническая психология 21 века: методология, теория, практика. Коллективная монография. – Москва, 2023. – С. 300-312.
14. Горюнов, А.В. Клинические проявления шизотипических расстройств у детей и подростков и их корреляция с психологическими и нейробиологическими показателями / Н.Л. Горбачевская, Н.В. Даллада, М.П. Кобзова, А.В. Коржнева, А.В. Горюнов // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Третьи Поляковские чтения по клинической психологии (к 95-летию Ю.Ф. Полякова). – Москва, 2023. – С. 486-491.

### **3. Методические рекомендации**

1. Горюнов А.В. «Шизофрения (детский и подростковый возраст)» Клинические рекомендации (протокол лечения) / Е.В. Макушкин, Н.В. Симашкова, Л.О. Пережогин, А.В. Горюнов. – Москва, – 2015. С. – 42. <https://psychiatr.ru/news/458>