

*На правах рукописи*

КАЙДАН

Мария Андреевна

**ШИЗОФРЕНИЯ, РЕЗИСТЕНТНАЯ К АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ (ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ)**

3.1.17 — Психиатрия и наркология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Костюк Георгий Петрович**

**Официальные оппоненты:**

**Петрова Наталия Николаевна** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), кафедра психиатрии и наркологии, заведующая

**Цукарзи Эдуард Эдуардович** – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение интенсивной терапии и нелекарственных методов лечения, руководитель

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» июня 2025 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.188.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34.

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

Автореферат разослан «\_\_» апреля 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

**Никифорова Ирина Юрьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Проблема резистентной шизофрении является одной из самых обсуждаемых и актуальных в психиатрии (Diniz A. E. et al., 2023; Howes O. D. et al., 2022; Zheng S. et al., 2022; Gannon L. et al., 2023; Luykx J. J. et al., 2023; Fonseca de Freitas D. et al., 2022; Дудина А. Н. и соавт., 2024; Помыткин А. Н. и соавт., 2021). Критерии резистентности изменяются и дорабатываются, однако неизменным остается положение о стойкости выраженной симптоматики на фоне адекватной терапии при условии правильно установленного диагноза шизофрении (Howes O. D., 2018; Мосолов С. Н., 2002; Farooq S. et al., 2013; National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2014; American Psychiatric Association, 2020; Lee J. et al., 2015; Chouinard G. et al., 2017; Demjaha A. et al., 2017; Takeuchi H. et al., 2019). Распространенность резистентности при шизофрении достигает 75 % (Conley R. R. et al., 1998) и составляет 30 % случаев от числа первичных пациентов (Siskind D. et al., 2022), поступающих в психиатрический стационар. У таких пациентов наблюдается быстро формирующаяся социально-трудовая дезадаптация с высоким уровнем инвалидизации (Iasevoli F. et al., 2016; Мосолов С. Н., 2002).

Различный характер терапевтического ответа при резистентной шизофрении обусловлен как фенотипической, так и генотипической гетерогенностью (Kim E. and Kim O., 2017). Анализ клинической структуры резистентности создает предпосылки для уточнения уже существующих классификаций и является основной отправной точкой для формирования стратегий преодоления резистентности (Оленева Е. В., 2010; Голубев С. А., Каледа В. Г., 2020).

Исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов, которые связаны с особенностями ответа на антипсихотическую терапию, также могут выявить маркеры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, и помочь в выборе наиболее эффективного лекарственного

препарата или нелекарственных методов биологической терапии (Sagud M. et al., 2018; Vita A. et al., 2019; Osmanova D. Z. et al., 2018; Незнанов Н. Г. и соавт., 2022; Сосин Д. Н., 2019).

**Степень разработанности темы исследования.** О связи резистентности с особенностями клинической картины шизофрении писал еще А. В. Снежневский (Снежневский А. В., 1969), называя «условно резистентными» особенно неблагоприятные формы — гебефреническую, злокачественную юношескую, кататоническую. Современные авторы рассматривают резистентную шизофрению как обособленную клиническую группу со сформированным устойчивым определением — терапевтически резистентная шизофрения (treatment-resistant schizophrenia), а также с четкими критериями, связанными исключительно с ответом на антипсихотическую терапию, но не с клиническими особенностями состояния (Howes O. D. et al., 2017; Kane J. et al., 2019; Rubio J. M. et al., 2023; Suzuki T. et al., 2012). Лишь некоторые работы указывают на необходимость учета психопатологической структуры при разработке методик диагностики и преодоления резистентности (Оленева Е. В., 2010; Barone A. et al., 2022; Помыткин А. Н., 2023; van Hooijdonk C. F. M. et al., 2023; Fonseca de Freitas D. et al., 2022; Kadra-Scalzo G. et al., 2022; Hajj A. et al., 2019).

Проведенные генетические исследования по поиску предикторов развития резистентной шизофрении дают противоречивые и неоднозначные результаты на немногочисленных или неоднородных выборках (Lahdelma L. et al., 1998; Zhang J. P. et al., 2013; Yan P. et al., 2022; Wang Y. et al., 2023): при сравнении респондеров (от англ. responders — «реагирующий») и резистентных больных (Anttila S. et al., 2005) различий между группами не было, в то время как другие авторы (Krebs M. O. et al., 2000; Anttila S. et al., 2007; Peñas-Lledó E. M. et al., 2007) обнаружили значимые отличия при исследовании одних и тех же полиморфизмов генов.

Используемые методы преодоления резистентности (монотерапия клозапином, аугментация другим антипсихотиком или электросудорожная терапия) имеют ряд побочных эффектов, а также ограничений

(Мосолов С. Н. и соавт., 2014; Алфимов П. В. и соавт., 2013), что указывает на необходимость изучения альтернативных методов терапии. Убедительную эффективность показал метод транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при негативных симптомах шизофрении, вербальных галлюцинациях, резистентных депрессиях (Масленников Н. В. и соавт., 2017; Цукарзи Э. Э., 2023), однако данных об эффективности применения ТМС при резистентных нарушениях мышления и поведенческих расстройствах крайне мало (Chauhan P. et al., 2021; Demirtas-Tatlidede A. et al., 2010; Wang L. et al., 2022).

Таким образом, объединение анализа клинической структуры резистентной шизофрении с генетическими методами исследования (Ward E. T. et al., 2019; Сосин Д. Н., 2019), а также современными нелекарственными методами терапии является актуальным и перспективным направлением для изучения в рамках персонализированной психиатрии (Карпенко О. А., 2018; Насырова Р. Ф. и соавт., 2018; Незнанов Н. Г. и соавт., 2022).

**Цель исследования** — определить клинические варианты резистентной к антипсихотическому лечению шизофрении и оценить эффективность метода ТМС для преодоления терапевтической резистентности.

**Задачи исследования:**

1. На основе анализа эффективности антипсихотической психофармакотерапии определить распространенность терапевтической резистентности среди больных шизофренией по данным стационарного лечения.
2. Провести сравнительный анализ и дать характеристику социодемографических и клинико-динамических, молекулярно-генетических показателей пациентов с явлениями резистентности к психофармакотерапии и без резистентности.

3. Охарактеризовать психопатологическую структуру резистентной к антипсихотической терапии шизофрении и провести ее клинико-психопатологическую дифференциацию.
4. Оценить эффективность ТМС головного мозга для преодоления резистентности у пациентов с различными клиническими вариантами.

**Научная новизна исследования.** Анализ психопатологической структуры резистентной шизофрении и сформулированная клиническая дифференциация формируются в современной парадигме персонализированной психиатрии (Карпенко О. А., 2018; Незнанов Н. Г. и соавт., 2022). Так, резистентная шизофрения характеризуется не только по патогенезу развития резистентности (первичная, вторичная, псевдорезистентность) (Мосолов С. Н., 2002) или связи с лекарственным фактором — необходимостью назначения клозапина с выделением ультрарезистентной формы шизофрении (Campana M. et al., 2021), но также и по клиническим проявлениям. Впервые предложена клиническая дифференциация шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, основанная, в отличие от предшествующих (Авруцкий Г. Я. и Недува А. А., 1988, Мосолов С. Н., 2002; Leonhard K. and Beckmann H., 1979; Kane J., 1988; Barnes T. R. E. and Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology, 2011; Howes O. D. et al., 2017), на преобладании в клинической картине нарушений в определенной сфере психической деятельности. Выделены и описаны 3 клинических варианта резистентной шизофрении: параноидная шизофрения с преобладанием бредовых расстройств, кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания, гебефреническая шизофрения с преобладанием агрессивного поведения. Доказана значимость, в отличие от предшествующих исследований (Krebs M. O. et al., 1998; Goldberger C. et al., 2005; Anttila S. et al., 2005), генотипа С/Т полиморфизма rs6265 гена *BDNF*. Разработана с учетом полученных результатов и на основании созданной клинической дифференциации оптимальная стратегия преодоления

резистентности к антипсихотикам у пациентов с кататоническими нарушениями с помощью ТМС.

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

В настоящем исследовании решена актуальная для клинической психиатрии задача изучения психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, с разработкой методов диагностики и терапии. Теоретическая значимость настоящего исследования определяется подробным анализом клинической картины резистентной шизофрении на основании нарушений в различных сферах психической деятельности; созданием клинических вариантов шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, учитывающей не только фактор неэффективности антипсихотической терапии, но также и психопатологическую структуру; получением новых данных об эффективности применения ТМС у пациентов с резистентностью. Практическая значимость исследования представлена разработкой клинической дифференциации резистентной шизофрении, помогающей врачам-психиатрам при дифференциально-диагностическом поиске в рамках стационарного или амбулаторного звена психиатрической службы и при определении клинического и социального прогноза данного контингента пациентов, а также при выборе оптимальных стратегий терапии с учетом нелекарственных методов (ТМС). Полученные результаты могут быть использованы в подготовке врачей, проходящих обучение в области психиатрии в рамках ординатуры и послевузовского образования. Создание клинической дифференциации позволит определять динамику и прогноз шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, а также выбирать оптимальный метод терапии с учетом возможностей ТМС пациентов с резистентными кататоническими нарушениями.

**Методология и методы исследования.** Настоящее исследование выполнено в Научно-клиническом-исследовательском центре нейروпсихиатрии ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» (главный врач и руководитель центра — доктор медицинских наук, профессор Г. П. Костюк) в период с

2019 по 2023 г. Всего в исследование включено 264 пациента, проходивших лечение в стационарных отделениях ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» с диагнозом «шизофрения» (F20.0, F20.1, F20.2 по МКБ-10).

**Критерии включения:** диагноз «шизофрения» (F20.0, F20.1, F20.2 по МКБ-10); острое психотическое состояние, по поводу которого проводилось стационарное лечение; отсутствие тяжелых или декомпенсированных соматических и неврологических заболеваний; возраст от 18 до 60 лет включительно; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** зависимость от психоактивных веществ, в том числе алкогольная зависимость; беременность или период лактации; отказ от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

Для решения задач настоящей работы использовались следующие **методы:** клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический (PANSS, МКБ-11, BFCRS), генетический, ТМС, статистический.

Дизайн исследования, направленный на решение поставленных задач, предусматривал формирование нескольких выборок (исследовательской, клинической, катамнестической).

На **первом этапе** была сформирована исследовательская выборка, в которую вошли 264 пациента (138 мужчин и 126 женщин, средний возраст —  $32,4 \pm 8,1$  года). Проведена оценка их текущего психического состояния и уточнение анамнестических данных. Выборку составили пациенты с параноидной, кататонической, гебефренической формами шизофрении.

На **втором этапе** проводилась оценка эффективности, получаемой в течение 6 недель психофармакотерапии у пациентов исследовательской выборки. В исследовании были использованы адаптированные критерии, предложенные в 2017 г. рабочей группой по резистентности (Treatment-Resistant Schizophrenia Working Group — TRRIP) (Howes O. D. et al., 2017) и World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines (Hasan A. et

al., 2012): средний уровень тяжести симптомов, оцениваемый по стандартизованным шкалам; минимум 6 недель приема антипсихотиков в дозировках от 600 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте (может быть использовано несколько схем терапии); минимум 2 различных антипсихотика в схеме терапии (не обязательно разных классов); оценка эффективности антипсихотиков спустя каждые 2 недели приема препарата в терапевтической дозировке.

Для оценки эффективности антипсихотической терапии у всех пациентов, включенных в исследование, принят ожидаемый порог снижения общего числа баллов PANSS на 25 % в течение первых 6 недель с момента начала лечения (Leucht S., 2014).

Исследовательская выборка была стратифицирована в ходе лонгитюдного наблюдения на 2 группы:

- *группа I* (резистентные — клиническая выборка) — 112 пациентов (68 мужчин и 44 женщины; средний возраст —  $34,2 \pm 9,8$  года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках ( $\geq 600$  мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте) была неэффективна в течение 6 недель и в анамнезе было указание на неэффективность как минимум 1 курса антипсихотической терапии (по данным архивных историй болезни);
- *группа II* (респондеры) — 152 пациента (70 мужчин и 82 женщины; средний возраст —  $31,0 \pm 8,7$  года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках была эффективна в течение 6 недель и в анамнезе не было указаний на неэффективность антипсихотической терапии в прошлом (по данным архивных историй болезни).

На *третьем этапе* клиническая группа была дифференцирована на 3 подгруппы в соответствии с преобладанием нарушений в определенной сфере психической деятельности.

*Четвертый этап* предполагал катamnестическое наблюдение за резистентными пациентами в течение 18 месяцев и проведение

сравнительного исследования эффективности терапии методом ТМС для преодоления резистентности. Оценку эффективности ТМС проводили по следующим критериям: терапевтический ответ расценивали как положительный при редукции отдельных баллов по шкале PANSS на 25 % от первоначальной; дополнительно анализировали динамику редукции баллов по «Шкале оценки кататонии Буша–Фрэнсиса» (The Bush–Francis Catatonia Rating Scale — BFCRS). Достижение симптоматической ремиссии определяли как почти полную редукцию выраженности симптоматики (со снижением баллов по шкале PANSS до уровня  $\leq 3$  баллов).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» (протокол № 2 от 28 октября 2020 г.).

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

1. Пациенты, страдающие шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, составляют значительное число в структуре госпитализированного пула пациентов, характеризуются тяжелым течением заболевания и более выраженным уровнем социальной дезадаптации; их терапевтические протоколы включают использование нескольких антипсихотиков в высоких среднесуточных дозировках.

2. Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, психопатологически гетерогенна, а особенности доминирующего симптомокомплекса позволяют выделить ее клинические варианты: параноидная шизофрения с преобладанием бредаобразования, кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания, гебефреническая шизофрения с преобладанием агрессивного поведения.

3. У пациентов, страдающих резистентной к антипсихотической терапии шизофрении, выявлены значимые ассоциации с однонуклеотидным полиморфизмом rs6265 гена BDNF.

4. Для преодоления терапевтической резистентности ТМС головного мозга наиболее эффективна в отношении кататонических нарушений.

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность клинической части исследования обоснована выбором оптимальных критериев включения и дифференциации, использованием стандартизированных рейтинговых шкал, позволяющих минимизировать методологические неточности, а также достаточным объемом анализируемого материала.

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

Результаты проведенного исследования полностью соответствуют специальности 3.1.17 — «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

**Основные положения диссертации** были представлены на 28-м Европейском конгрессе психиатрии (28th European Congress of Psychiatry), (4–7 июля 2020 г., Мадрид, Испания); научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (16 ноября 2020 г., Москва); научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (1 ноября 2021 г., Москва); V Всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» в рамках нейрофорума «Neuro Week Kazan — 2022» (7 февраля 2022 г., Казань); научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (31 октября 2022 г., Москва); 31-м Европейском конгрессе психиатрии (31th European Congress of Psychiatry) (25–28 марта 2023 г., Париж, Франция); III Международной школе молодых ученых по персонализированной

психиатрии, наркологии и неврологии имени академика РАН Вячеслава Викторовича Новицкого (27 мая 2023 г., Санкт-Петербург).

**Личный вклад автора.** Автором лично были выполнены все этапы исследования: разработан его дизайн, определены цель и задачи, проведены анализ актуальной научной литературы, сбор и анализ материала, обработка данных и их статистический анализ. Автором были сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены к публикации результаты по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

**Апробация диссертации** состоялась 12 июня 2024 г. на Ученом совете ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ».

**Внедрение результатов исследования.** Результаты настоящего научного исследования внедрены в лечебную работу в отделениях ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ №5 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ №13 ДЗМ», а также филиалах ГБУЗ «ПКБ №4 ДЗМ» «ПНД №8» и «ПНД №9».

**Публикации результатов исследования.** Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 11 публикациях, которые были изданы в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Из них 3 научные публикации опубликованы в рецензированных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 153 страницах текста (основной текст — на 116 страницах) и содержит введение, 4 главы, заключение, выводы, список цитированной литературы из 296 источников (в том числе 42 отечественных), а также 8 рисунков, 21 таблицу и 3 клинических наблюдения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования было установлено, что неравномерность распределения клинических симптомокомплексов в психопатологической структуре шизофрении, резистентной к

антипсихотической терапии, позволяет подтвердить предположение о ее гетерогенности. При сопоставлении клинической картины с объективными данными психометрических инструментов верифицированы психопатологические характеристики, отражающие превалирование нарушений в определенной сфере психической деятельности:

- *клинический вариант* параноидной шизофрении с преобладанием бредовых расстройств;
- *клинический вариант* кататонической шизофрении с преобладанием онейроидного помрачения сознания;
- *клинический вариант* гебефренической шизофрении с преобладанием агрессивного поведения.

Для пациентов **клинического варианта параноидной шизофрении** (48 пациентов: 27 мужчин и 21 женщина; средний возраст —  $35,6 \pm 7,4$  года) на первый план выступают признаки дезорганизации мышления с нарушением упорядоченности мыслей, достигающим степени инкогерентности с непониманием смысла простых инструкций (Andreasen N. C. et al., 1979). Признаки нарушения мышления наблюдаются у пациентов этого клинического варианта задолго до манифестного психоза, в течение жизни и на фоне стрессовых факторов явления нарушения мышления нарастают и становятся пусковым механизмом бредообразования. Внимание пациентов фокусируется на незначительных нюансах, кажущихся угрожающими на фоне тревожного напряжения, что запускает расширение и систематизацию бредовых интерпретаций и умозаключений. Манифестирует расстройство с явлений фантастического бреда со систематизированной фабулой преследования, сопряженной с псевдогаллюцинациями и дереализацией. У данных пациентов наблюдается известный феномен бредового озарения при переходе от интерпретативного бреда к парафреническому, когда они как будто бы «припоминают важные обстоятельства» или «складывают пазл этой загадки». На протяжении всего течения болезни, которое зачастую имеет непрерывный характер (62,5 %), в клинической картине превалируют бредовые расстройства. При оценке

психометрических показателей с помощью шкалы PANSS обнаружено, что эти пациенты статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличаются степенью выраженности позитивной симптоматики (средняя сумма баллов PANSS-P —  $31,7 \pm 3,1$  балла; P-1 «Бред» —  $5,9 \pm 0,6$  балла; P-2 «Концептуальная дезорганизация» —  $5,9 \pm 1,6$  балла; P-3 «Галлюцинаторное поведение» —  $6,0 \pm 0,3$  балла) и общих психопатологических симптомов, созвучных психотическим проявлениям подшкалы PANSS-G (G-4 «Напряжение» —  $5,5 \pm 0,6$  балла; G-9 «Мысли с необычным содержанием» —  $5,0 \pm 0,8$  балла). По мере течения шизофрении и нарастания симптомов нарушения мышления становятся более разнообразными, объединяя смежные симптомы, условно дифференцируемые на *позитивные* (в виде паралогичности и непоследовательности речи) и *негативные* (в виде обеднения словарного запаса и замедления речи), феноменологически близкие к явлениям снижения экспрессии речи. Негативные симптомы, формирующиеся на фоне резистентности симптоматики к антипсихотическим препаратам, отличаются дезинтеграцией всех процессов и, как следствие, распадом целостности эмоционально-волевой сферы (Вовин Р. Я., 1991), что приводит к снижению уровня влечений, ограничению круга интересов, выраженной эмоциональной неадекватности с невозможностью когнитивного контроля проявления эмоций и поведения.

У 34 пациентов (23 мужчины и 11 женщин; средний возраст —  $30,1 \pm 8,0$  года) с **клиническим вариантом кататонической шизофрении** на первый план в клинической картине выступают психомоторные нарушения, представляющие собой субсиндромальную кататоническую симптоматику (брадикинетические проявления субступора, мутизма, стереотипий и негативизма и т. д.). При клинико-анамнестическом анализе преморбида пациентов с психомоторными нарушениями обращают на себя внимание перинатальная патология и моторные нарушения в младенческом периоде в большинстве случаев (73,5 %), а также двигательные аномалии в виде неловкости, неуклюжести, моторного инфантилизма в детском возрасте. В подростковом возрасте отмечаются явления субступорозной

брадикинезии с периодами недифференцированной гипотимии с ангедонией (либо малоспецифические нестойкие идеи отношения, тревожно-фобические феномены в других наблюдениях), которые персистируют в течение нескольких лет. Характерной чертой манифестного психоза является развитие ургентного психотического состояния в виде острого приступа онейроидной кататонии (80 %) или ступорозной люцидной кататонии (20 %), которая постепенно уступает место несистематизированным, отрывочным бредовым идеям с трудностью выявления обманов восприятия либо в силу негативизма, либо вследствие диссимуляции этих симптомов по бредовым мотивам. Степень выраженности позитивных симптомов при оценке состояния с помощью психометрических инструментов (шкала PANSS) значительно отличается от таковой при оценке у пациентов других клинических вариантов ( $p < 0,005$ ) (сумма баллов по подшкале PANSS-P —  $31,3 \pm 3,6$ ; P-3 «Галлюцинаторное поведение» —  $5,2 \pm 1,0$ ; P-4 «Возбуждение» —  $4,8 \pm 0,9$ ), поскольку все вышеперечисленные пункты свойственны онейроидному помрачению сознания при кататонии. Также стоит отметить наличие симптомов кататонии, сгруппированных в PANSS по другим регистрам (N-7 «Стереотипность мышления» —  $4,6 \pm 0,5$ ; G-5 «Манерность и поза» —  $4,1 \pm 1,2$ ; G-7 «Двигательная заторможенность» —  $4,2 \pm 1,0$ ; G-14 «Недостаточный контроль импульсивности» —  $4,8 \pm 0,9$ ). Ожидаемо у пациентов с клиническим вариантом резистентной кататонической шизофрении с психомоторными нарушениями средней и тяжелой степени обнаруживается весь спектр симптомов шкалы BFCRS (общий балл —  $22,5 \pm 10,1$ ). В ходе течения заболевания полной редукции позитивной симптоматики не происходит. В периоды амбулаторного наблюдения в клинической картине становятся ключевыми непсихотические формы кататонии, известные по литературе как «малые симптомы кататонии», «кататоноподобные знаки», которые сочетаются с астенической аутизацией и признаками редукции энергетического потенциала, а также заострения

характерологических черт с избеганием социальных взаимодействий и снижением уровня функционирования.

Для **клинического варианта гебефренической шизофрении** (30 пациентов, 16 мужчин и 14 женщин, средний возраст —  $35,8 \pm 7,8$  года) характерно выраженное эмоциональное оскудение с утратой эмпатии и социальной дезадаптацией, а также грубым и антисоциальным поведением. Состояние не поддается коррекции и представляет собой немотивированную враждебность и беспричинную агрессию по отношению к окружающим при отсутствии способности критически оценивать свое состояние и понимать контекст социальной ситуации. Обращение за специализированной психиатрической помощью происходит задолго до манифестации психотических расстройств, в подростковом возрасте (средний возраст первого обращения за психиатрической помощью —  $16,5 \pm 4,0$  года), что объясняется эпизодами напряженности с немотивированными и неадекватными ситуациям вспышками озлобленности и жестокости. Манифестный приступ отличается медленным формированием фрагментарного несистематизированного персекуторного бреда с редуцированными явлениями синдрома овладения и редким появлением слуховых псевдогаллюцинаций. Фабула персекуторного бреда, нарастающего на фоне отчетливых проявлений нарушений в поведении, может быть любой (преследования или отравления, иного происхождения, реже ипохондрического содержания), но, как правило, она включает только хорошо знакомых людей, чаще всего ближайших родственников, на которых и фокусируется агрессивная озлобленность. Такая особенность известна в психиатрии как феномен бреда семейной ненависти, который сопоставим с гиперболизированными патохарактерологическими аномалиями и относится к бреду поступков, исходя из определения бреда как «отчуждения или отклонения от общества». При психометрической оценке с помощью шкалы PANSS в период обострения психотической симптоматики значимо отличалась ( $p < 0,005$ ) выраженность негативной симптоматики от таковой при нарушениях других клинических вариантов

как по суммарному баллу PANSS-N ( $34,1 \pm 4,0$ ), так и по каждому пункту этой подшкалы (N-1 «Уплотнение аффекта» —  $5,0 \pm 0,5$ ; N-2 «Эмоциональная отстраненность» —  $6,0 \pm 2,0$ ; N-3 «Недостаточный раппорт» —  $4,7 \pm 0,7$ ; N-4 «Пассивно-апатический социальный уход» —  $5,1 \pm 0,6$ ; N-5 «Трудности в абстрактном мышлении» —  $5,0 \pm 0,5$ ; N-6 «Недостаток спонтанности и плавности беседы» —  $5,0 \pm 0,4$ ; N-7 «Стереотипность мышления» —  $5,1 \pm 0,4$ ). Статистически значимо выделяются некоторые общие психопатологические признаки (G-4 «Напряжение» —  $5,2 \pm 0,6$ ; G-5 «Манерность и поза» —  $4,3 \pm 0,8$ ; G-13 «Волевые нарушения» —  $5,0 \pm 0,5$ ; G-14 «Недостаточный контроль импульсивности» —  $5,0 \pm 1,1$ ), которые отражают нарушение социальных когниций. При прогрессировании заболевания на первый план выходят выраженные негативные симптомы с дисбулическими расстройствами и ослаблением устойчивости волевого напряжения с дезинтеграцией эмоционально-волевой сферы и глубоким снижением уровня функционирования. Это приводит к снижению качества повседневной жизни, утрате способности устанавливать и поддерживать связи с окружающими.

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

По результатам **генетического исследования** обнаружена значимая ассоциация с риском развития резистентности для гомозигот (C/T) в рецессивной модели ( $p=0,034$ ) и для гетерозигот (C/T) в кодоминантной модели ( $p=0,033$ ) полиморфизма rs6265 гена *BDNF*. Закону Харди–Ваенберга соответствовало распределение всех изучаемых генотипов ( $p=0,18$ ).

Полученные данные о эффективности **применения ТМС** при шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии и предложен

протокол высокочастотной неинвазивной интервенции в области левой ДЛПФК. Установлена безопасность разработанного протокола и целесообразность его применения в качестве аугментации лекарственной терапии с эффективностью относительно редукции выраженности кататонических нарушений, являющихся важной частью клинических проявлений клинических вариантов шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии. Обнаружены значимые различия ( $p < 0,05$ ) результатов психометрической оценки по шкалам PANSS и BFCRS между терапевтической группой «ТМС» (группа I) и группой сравнения «Без ТМС» (группа II). В частности, у пациентов, получавших терапию методом ТМС, наблюдается значимое уменьшение выраженности тревоги (G2) ( $p < 0,001$ ), напряжения (G4) ( $p < 0,001$ ) и двигательных нарушений (G7) ( $p < 0,001$ ), которые редуцировались на 49 %. Также важно сказать о повышении концентрации внимания (G11) ( $p < 0,001$ ) в данной группе и о снижении уровня концептуальной дезорганизации (P2) ( $p < 0,001$ ).

Дополнительно был сделан вывод о том, что пациенты с гебефренической формой обладают наиболее неблагоприятным течением заболевания как с точки зрения клинических проявлений (выраженные эмоционально-волевые нарушения с антисоциальным, опасным для окружающих поведением), так и со стороны терапевтических и реабилитационных мероприятий (нарушение предписаний врача и дисциплины, отказ от участия в терапевтических мероприятиях), что подчеркивает необходимость более внимательного и тщательного наблюдения за этой группой пациентов, а также учета особенностей этого клинического варианта при выборе стратегий терапии.

В соответствии с полученными в настоящей работе результатами клинических и генетических исследований представляется возможным рассматривать полиморфизм rs6265 гена *BDNF* как маркер риска развития резистентности, а комбинированное лечение (ТМС и стандартная психофармакотерапия) — как метод преодоления резистентности у пациентов с резистентными психомоторными нарушениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Среди пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «шизофрения», 42 % проявляют резистентность к стандартной антипсихотической терапии. Пациенты с резистентностью к антипсихотической терапии характеризуются дебютом заболевания в более раннем возрасте (начало продромальной стадии в среднем в 19,2 года), более продолжительным периодом нелеченого психоза ( $15 \pm 13,9$  дня), равно как и большей общей продолжительностью заболевания ( $15 \pm 9,4$  года) по сравнению с пациентами без явлений резистентности (23,1 года,  $5,0 \pm 2,8$  дня,  $7,9 \pm 5,4$  года соответственно). Социальный статус резистентных пациентов отличается высоким уровнем безработицы (81,2 %) и инвалидности (60,7 %) по сравнению с пациентами, реагирующими на терапию антипсихотиками (65,1 % и 34,2 % соответственно).

2. При анализе психопатологической структуры резистентной шизофрении обнаружена ее клиническая гетерогенность и выделены клинические варианты: параноидная шизофрения с преобладанием бредовых расстройств (43 %), кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания (30 %) и гебефреническая шизофрения с преобладанием агрессивного поведения (27 %).

2.1. Пациенты с параноидной шизофренией клинически характеризуются нарастанием признаков дезорганизации мышления задолго до манифестного психоза, которые становятся пусковым механизмом бредообразования, в будущем приобретающего хронический (резистентный) характер.

2.2. У пациентов с кататонической шизофренией отличительной чертой является перинатальная патология и двигательные аномалии в виде неловкости, неуклюжести, моторного инфантилизма в раннем возрасте (88 % в случае резистентных пациентов и 18 % среди респондеров), а также

характерная астенизация и малоспецифические персистирующие нестойкие идеи отношения, тревожно-фобические феномены в продромальной фазе, которые после манифестного психоза приводят к аутизации, сочетающей признаки редукции энергетического потенциала, что становится мотивом избегания социальных взаимодействий и приводит к снижению уровня функционирования.

2.3. У пациентов с гебефренической шизофренией в клинической картине превалирует грубый эмоционально-волевой дефект со склонностью к импульсивному, агрессивному поведению без учета последствий, продуктивная симптоматика выражена в виде фрагментарного несистематизированного бреда с редуцированными явлениями синдрома овладения и редким появлением слуховых псевдогаллюцинаций.

3. Обнаружена значимая ассоциация ( $p=0,033$ ) явлений резистентности и полиморфизма rs6265 гена *BDNF*, который может служить новым диагностическим маркером шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.

4. Использование метода ТМС для аугментации стандартных протоколов психофармакотерапии с целью преодоления терапевтической резистентности продемонстрировало эффективность в отношении кататонических симптомов, что подтверждается значимым снижением выраженности двигательных нарушений по шкале кататонии BFCRS (средний балл до лечения —  $9,1 \pm 6,9$  и после лечения —  $3,6 \pm 2,8$ ) в группе пациентов, проходивших курс лечения с помощью ТМС.

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

На основании полученных в работе данных сформулированы следующие рекомендации для практического использования в клинической практике:

1. Пациенты с ранним дебютом психического заболевания, безработных и с инвалидностью, частыми госпитализациями и более длительным лечением в стационаре при назначении высоких дозировок

антипсихотиков являются группой риска для развития резистентной шизофрении.

2. Анализ психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, проведенный в настоящем исследовании, поможет при возникающем дифференциально-диагностическом поиске в рамках стационарного или амбулаторного наблюдения для подбора оптимальных стратегий лечения. Среди представленных клинических вариантов наименее благоприятным относительно течения и исхода заболевания представляется клинический вариант гебефренической шизофрении с преобладанием агрессивного поведения в связи с выраженной социальной дезадаптацией, невозможностью трудовой деятельности, агрессивными тенденциями с импульсивностью без учета последствий. При формировании стратегий терапии у данной группы пациентов необходимо учитывать их низкую комплаентность, склонность к нарушению режима лечения и отказ от реабилитационных мероприятий.

3. Обнаруженная ассоциация полиморфизма rs6265 гена BDNF с риском развития резистентности представляет практический интерес, однако нуждается в дополнительных исследованиях на больших выборках, после чего может стать важным элементом ранней диагностики и прогнозирования явлений резистентности

4. Метод ТМС в сочетании с антипсихотической терапией для преодоления резистентных психомоторных нарушений показал эффективность и является целесообразным для применения врачами-психиатрами в клинической практике.

Перспективным для дальнейшей работы представляется проведение сравнительного исследования клинических вариантов резистентной шизофрении на большей выборке пациентов для определения генетических маркеров, в том числе и оценка активности цитохромов печени и определение скорости метаболизма у каждого из клинических вариантов. Также, интересным представляется сравнительное исследование различных

протоколов ТМС в отношении преодоления резистентности для возможности выбора оптимального или разработки индивидуального протокола для резистентных пациентов с учетом их клинических особенностей.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Кайдан, М.А. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении / В.Л.Ушаков, И.К. Малашенкова, Г.П. Костюк, Н.В.Захарова, С.А. Крынский, С.И.Карташов, Д.П.Огурцов, М.А.Кайдан, Л.В.Бравве, Н.А.Хайлов, Е.И.Чекулаева, Н.А.Дидковский // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. — 2020. — Т. 120, № 11. — С. 70-78.
2. Кайдан, М. А. Опыт фармакогенетического тестирования при лечении антипсихотиками / М. А. Кайдан, Н. В. Захарова // **Психиатрия**. — 2022. — Т. 20, № 2–3. — С. 68–69.
3. Кайдан, М. А. Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена *DRD3*, rs4680 гена *COMT*, rs6265 гена *BDNF* с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции / М. А. Кайдан, Н. В. Захарова, Я. А. Зоркина, Г. П. Костюк // **Психиатрия**. — 2023. — Т. 21, № 7. — С. 14–23. DOI: 10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23.

### Статьи в других периодических изданиях, тезисы, представленные на конференциях:

1. Kaydan, M. Personalized approach to therapy with antidepressants and antipsychotics / M. Kaydan, N. Zakharova, G. Kostyuk, V. Ilinsky // The 28th European Congress of Psychiatry (Madrid, Spain, 4–7 July 2020) //

- European Psychiatry. 2020. Vol. 63, No S1. P. S213. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.5.
2. Кайдан, М. А. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при лечении резидуальной кататонии / М. А. Кайдан, Н. В. Захарова, Г. Ш. Мамедова, М. А. Шкуринова // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы: Сб. материалов науч.-практ. онлайн-конференции (Москва, 1 ноября 2021 г.) / Под ред. Г. П. Костюка. М., 2022. С. 47–52.
  3. Кайдан, М. А. Катамнестический анализ фармакогенетического тестирования при шизофрении / М. А. Кайдан, Н. В. Захарова // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы: Сб. материалов науч.-практ. онлайн-конференции (Москва, 1 ноября 2021 г.) / Под ред. Г. П. Костюка. М., 2022. С. 29–32.
  4. Кайдан, М. А. Генетические особенности пациентов с кататонией / М. А. Кайдан, Н. В. Захарова, Л. В. Бравве, Г. Ш. Мамедова, В. В. Ильинский, А. У. Елмуратов, С. М. Расторгуев // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения: Сб. материалов 7-й Всероссийской науч.-практ. конференции с международным участием (Москва, 31 октября 2022 г.) / Под ред. проф. Г. П. Костюка. М.: КДУ; Добросвет, 2023. С. 73–80. DOI: 10.31453/kdu.ru.978-5-7913-1332-4-2023-73-80.
  5. Kaydan, M. Experience of pharmacogenetic testing in the treatment of antipsychotics / M. Kaydan, N. Zakharova // The 31th European Congress of Psychiatry (Paris, France, 25–28 March 2023) // European Psychiatry. 2023. Vol. 66, No S1. P. S1070. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2023.2272.
  6. Kaydan, M. Differential diagnosis of delusional symptoms in schizophrenia: brain tractography data / N.V. Zakharova, G.Sh.

- Mamedova, L.V. Bravve, M.A. Kaydan, S.I. Kartashov, V.A. Orlov., V.L. Ushakov // *Cognitive systems research*. — 2023. — Т. 77. — С. 217–225.
7. Кайдан, М.А. Применение транскраниальной магнитной стимуляции для лечения психомоторных нарушений у пациентов с шизофренией/ М. А. Кайдан, Н. В. Захарова // *Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы: Сб. материалов науч.-практ. онлайн-конференции (Москва, 30 октября 2023 г.)* / Под ред. Г. П. Костюка. М., 2024. С. 257–262.
8. Kaydan, M. Application of transcranial magnetic stimulation for the treatment of residual catatonia / M. Kaydan, N. Zakharova // *Personalized psychiatry and neurology*. — 2024. — Т. 4, № 1. — С. 2–17.