

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ГОРОДА МОСКВЫ «ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 1  
ИМЕНИ Н. А. АЛЕКСЕЕВА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ГОРОДА МОСКВЫ»

*На правах рукописи*

Кайдан Мария Андреевна

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

3.1.17 — Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Костюк Георгий Петрович

Москва — 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ .....	28
2.1. Общая схема исследования .....	28
2.2. Дизайн клинического исследования .....	32
2.3. Материал исследования .....	39
2.3.1. Характеристика исследовательской выборки .....	39
2.3.2. Характеристика клинической выборки .....	52
2.3.3. Характеристика катамнестической выборки .....	55
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ШИЗОФРЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ .....	59
3.1. Клиническая дифференциация шизофрении, резистентной к антипсихотикам.....	62
3.2. Психометрическая оценка трех клинических вариантов шизофрении, резистентной к антипсихотикам .....	84
3.3. Сравнение с другими дифференциациями .....	87
3.4. Молекулярно-генетический анализ шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии .....	90
ГЛАВА 4. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ .....	97
4.1. Оценка эффективности метода .....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	108
ВЫВОДЫ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и разработанность проблемы исследования.** Вопросы терапевтически резистентной шизофрении относятся к одним из самых обсуждаемых в психиатрии (Diniz A. E. et al., 2023; Howes O. D. et al., 2022; de Bartolomeis A. et al., 2022; Zheng S. et al., 2022; Gannon L. et al., 2023; Luyckx J. J. et al., 2023; Fonseca de Freitas D. et al., 2022; Становая В. В. и др., 2023). Несмотря на внедрение новых препаратов, показатели распространенности неэффективности психофармакотерапии относительно постоянны и варьируют от 30 (Kane J. et al., 1988) до 60–75 % (Conley R. R. et al., 1998). До настоящего момента нет четкого определения резистентной шизофрении. Однако авторы, изучающие данную проблему, сходятся в том, что к главным критериям относится стойкость выраженной симптоматики на фоне адекватной терапии при условии правильно установленного диагноза шизофрении (Howes O. D. et al., 2017; Мосолов С. Н., 2002; Faroog S. et al., 2013; Chouinard G. et al., 2017). Международные руководства по лечению шизофрении согласуются с таким широким определением резистентной шизофрении и требуют отсутствия ответа на терапию как минимум двумя антипсихотиками в адекватной дозе (400–600 мг в хлорпромазиновом эквиваленте) при достаточной продолжительности ( $\geq 6$  недель) (Keepers G. A. et al., 2020; National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2014; Мосолов С. Н., 2012).

В большинстве случаев предложенное ранее разделение резистентной шизофрении (Howes O. D. et al., 2017; Kane J. M. et al., 2019; Rubio J. M. et al., 2023; Suzuki T. et al., 2012) либо было ориентировано на патогенез развития явлений резистентности (первичная, вторичная, псевдорезистентность) (Мосолов С. Н., 2002), либо же было связано с лекарственным фактором — необходимостью назначения клозапина с выделением ультрарезистентной формы шизофрении, при которой указанный препарат неэффективен (Campana M. et al., 2021). Но в рамках этих дифференциаций пациенты отличались неоднородностью терапевтического

ответа за счет индивидуальных особенностей, в первую очередь различных характеристик клинической картины заболевания (Leung C. C. Y. et al., 2019).

Все большее количество исследований, посвященных резистентности, указывают на необходимость детального уточнения клинических характеристик для определения характера течения, механизмов развития заболевания (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), без которых невозможна разработка новых методов диагностики и терапии резистентности. При этом используемые методы преодоления резистентности (монотерапия клозапином, аугментация другим антипсихотиком или электросудорожная терапия (ЭСТ)) имеют ряд побочных эффектов, а также ограничений (Мосолов С. Н. и соавт., 2014; Алфимов П. В. и соавт., 2013). Все это указывает на необходимость изучения альтернативных методов терапии, одним из которых является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — перспективный и достаточно простой в применении метод терапии психических расстройств, в том числе и шизофрении (Цукарзи Э. Э., 2023). Доказанную эффективность метод ТМС показал при негативных симптомах шизофрении, вербальных галлюцинациях, а также резистентных депрессиях (Масленников Н. В. и соавт., 2017), однако данных об эффективности применения ТМС при резистентных нарушениях мышления, восприятия, поведенческих расстройствах крайне мало (Demirtas-Tatlidede A. et al., 2010; Помыткин А. Н. и соавт., 2023; 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; Незнанов Н. Г. и соавт., 2022) и позволяет предоставить наиболее полную картину состояния для выявления возможных предикторов развития резистентности и назначения оптимальных методов терапии для ее преодоления (Насырова Р. Ф. и соавт., 2018).

**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.

**Объект исследования:** больные шизофренией в возрасте от 18 до 60 лет с острым психозом, госпитализированные в стационарные отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ») с 2019 по 2023 г.

**Предмет исследования:** шизофрения, обнаруживающая признаки резистентности симптоматики к антипсихотическому лечению, проводимому согласно действующим клиническим рекомендациям.

**Гипотеза:** шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, клинически гетерогенна, и каждый из клинических вариантов связан с нарушением в определенной сфере психической деятельности.

**Научная новизна исследования.** Анализ психопатологической структуры резистентной шизофрении и сформулированная в его результате 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: резистентная параноидная шизофрения с нарушением мышления с преобладанием бредовых расстройств, резистентная кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания, резистентная гебефреническая шизофрения с нарушением поведения с преобладанием агрессии.

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 шизофренией 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.** В соответствии с целью исследования обследованы 264 пациента с шизофренией, госпитализированные в острые стационарные отделения ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ», подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения:**

1. Диагноз «шизофрения» (F20.0, F20.1, F20.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)).
2. Острое психотическое состояние, по поводу которого проводилось стационарное лечение.

3. Отсутствие тяжелых или декомпенсированных соматических и неврологических заболеваний.
4. Возраст от 18 до 60 лет включительно.
5. Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения:**

1. Зависимость от психоактивных веществ, в том числе алкогольная зависимость.
2. Беременность или период лактации.
3. Отказ от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

**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 бредообразования, кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания, гебефреническая шизофрения с преобладанием агрессивного поведения.
3. У пациентов, страдающих резистентной к антипсихотической терапии шизофренией, 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.** Достоверность клинической части исследования обоснована выбором оптимальных критериев включения и дифференциации, использованием стандартизированных рейтинговых шкал, позволяющих минимизировать методологические неточности, а также достаточным объемом анализируемого материала.

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

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации были представлены на 28-м Европейском конгрессе психиатрии (28<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain) в июле 2020 г.; научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (Москва) 16 ноября 2020 г.; научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (Москва) 1 ноября 2021 г.; V Всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» в рамках нейрофорума Neuro Week Kazan 2022 (Казань) 7 февраля 2022 г.; научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (Москва) 31 октября 2022 г.; 31-м Европейском конгрессе психиатрии (31<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry, Paris, France) 25–28 марта 2023 г.; III Международной школе молодых ученых по персонализированной психиатрии, наркологии и неврологии имени академика РАН Вячеслава Викторовича Новицкого (Санкт-Петербург) 27 мая 2023 г.

Автор — двукратный лауреат и призер конкурсов молодых ученых, проводившихся в форматах некоторых вышеперечисленных мероприятий, где она представляла результаты своего диссертационного исследования.

**Публикации результатов исследования.** Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 11 публикациях, изданных в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, из них 3 статьи — в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

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

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

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

**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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резистентность к антипсихотической терапии является актуальной проблемой психиатрии (Diniz A. 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., 2023). Длительные госпитализации, высокий уровень регоспитализаций, ухудшение социального и трудового функционирования, инвалидизация, а также повышенный риск противоправных действий — все это характеристика пациентов с шизофренией, не чувствительной к лечению (Galderisi S. et al., 2014; Hill K. and Startup M., 2013; Iasevoli F. et al., 2016). В связи с отсутствием единого мнения среди клиницистов и исследователей решение вопроса об общепринятых критериях, о клинической дифференциации и, самое главное, о методах преодоления резистентности все еще остается открытым (Wagner E. et al., 2024).

Концепция резистентности как таковой зародилась после внедрения антипсихотиков в 1950 г., когда стало ясно, что у ряда пациентов симптомы шизофрении сохраняются, несмотря на интенсивную фармакотерапию. О резистентных формах шизофрении, отталкиваясь от типа течения (непрерывно-прогредиентная), клинической формы шизофрении (кататоническая, гебефреническая), говорили академик А. В. Снежневский (1968), Н. В. Лазарев (1961), И. Г. Равкин (1970), В. А. Ежкова (1974) и Р. Я. Вовин (1978), связывая развитие резистентности с выраженностью терапевтического ответа или с особенностями течения заболевания (непрерывно-прогредиентное, начавшееся в раннем возрасте). В дальнейшем данную теорию поддерживали и доработали Г. Я. Авруцкий и А. А. Недува (1988), которые предложили дифференциацию резистентности на основании сочетания клинических и терапевтических факторов.

В современной практике С. Н. Мосолов и соавт. (2002) классифицировали резистентность к антипсихотикам с опорой на критерии ремиссии шизофрении и

особенности функциональной диагностики, выделяя первичную (истинную), вторичную и псевдорезистентность.

Первичную резистентность связывали с биологическими особенностями, обуславливающими низкую чувствительность к препаратам, вторичную — с адаптацией к лекарственным средствам, а псевдорезистентность — с неадекватным назначением препаратов (низкие дозы, малая продолжительность курса лечения) или сопутствующими соматическими особенностями, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного вещества (Мосолов С. Н., 2002).

Авторы, предлагающие отличать резистентность к терапии, зафиксированную в период первого эпизода шизофрении, от той, что формируется при повторных психозах (Demjaha A. et al., 2017; Takeuchi H. et al., 2019), исходят из идеи дофаминовой гиперчувствительности, согласно которой блокада дофаминовых рецепторов антипсихотиками приводит к апрегуляции рецепторов D2 (DRD2) (увеличению их количества). Клинически это отражается в виде учащения рецидивов с утяжелением психотических симптомов, требующих повышения дозировок препаратов (Potkin S. G. et al., 2020; Chouinard G. et al., 2017). Однако эта теория не объясняет широкую распространенность случаев отсутствия ответа на антипсихотическую терапию с самого начала лечения.

Существует дифференциация, основанная на чувствительности к терапии (Lee J. et al., 2015): чувствительная к антипсихотикам, чувствительная к клозапину и клозапин-резистентная (ультрарезистентная) (Farooq S. et al., 2013). Такая типология не представляется завершенной, так как, по мнению некоторых авторов, клозапин-резистентная шизофрения может представлять собой особый спектр расстройств, знаний о которых пока недостаточно (Dold M. and Leucht S., 2014).

Далее при обсуждении критериев резистентности преимущественно использовали количественные характеристики терапевтического воздействия: дозы препаратов, количество курсов проводимой терапии, срок, за который не удавалось достичь результата.

Критерии резистентной шизофрении были приведены в работе J. Kane и соавт. (1988), посвященной эффективности клозапина при лечении больных, которые до этого получали галоперидол в дозе 60 мг/сут на протяжении 6 недель:

- 1) соответствие состояния диагностическим критериям шизофрении по «Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 3-го пересмотра» (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Third Edition — DSM-III);
- 2)  $\geq 3$  курсов лечения антипсихотиками двух разных классов в дозах, эквивалентных  $\geq 1000$  мг/сут хлорпромазина, в течение предшествующих 5 лет;
- 3) нарушение социального функционирования в течение 5 лет;
- 4) средняя степень тяжести психопатологических проявлений по «Краткой психиатрической оценочной шкале» (Brief Psychiatric Rating Scale — BPRS) (Overall J. E. and Gorham D. R., 1962) и «Шкале общего клинического впечатления о тяжести состояния» (Clinical Global Impression of Severity — CGI-S) (Guy W., 1976).

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

Некоторые авторы использовали количество повторных или многолетних госпитализаций для определения резистентной к антипсихотическому лечению шизофрении, однако этот критерий был признан ненадежным, так как явления госпитализма в значительной мере обусловлены низким уровнем комплаентности, слабым уровнем программ социальной поддержки, стигматизацией больных шизофренией, которые становились жертвами агрессии со стороны окружающих (Juarez-Reyes M. G. et al., 1995).

С позиции фармакотерапевтического взгляда на критерии резистентности рекомендации по лекарственным средствам расходились, однако часто встречались указания на то, что как минимум один из используемых препаратов должен относиться к антипсихотикам II поколения (Samara M. T. et al., 2016; Bitter I. et al., 2004; Falkai P. et al., 2005). Продолжительность курса варьировала от 2 до 8 недель (Taylor D. M. et al., 2021; Barnes T. R. E. and Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology, 2011).

По результатам метаанализа резистентность наблюдалась при отсутствии терапевтического ответа в первые недели лечения, то есть временной отрезок 2–4 недели был признан достаточным для определения эффективности препарата (Howes O. D. et al., 2017). Многие же современные рекомендации по резистентной шизофрении не снижают время ожидания эффекта терапии.

Рабочая группа в 2017 г. разработала консенсусное руководство по минимальной и оптимальной диагностике резистентности для потенциально возможной стандартизации дальнейших исследований (Howes O. D. et al., 2017):

- 1) как минимум средний уровень тяжести симптомов с функциональным ухудшением, оцениваемый по стандартизованным шкалам;
- 2) курс антипсихотической терапии, эквивалентный  $\geq 600$  мг/сут хлорпромазина,  $\geq 6$  недель;
- 3)  $\geq 2$  курсов лечения различными антипсихотиками (необязательно разных классов);
- 4) приверженность лечению  $\geq 80$  %, по данным как минимум 2 источников и 1 анализа уровня антипсихотика в крови.

Международная классификация болезней 10-го и 11-го пересмотров (МКБ-10, МКБ-11), Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Fifth Edition — DSM-5) не включают диагностический код для резистентной шизофрении.

В современных российских клинических рекомендациях под редакцией С. Н. Мосолова и соавт. (2014) по шизофрении для резистентности предложены следующие критерии:

- 1) отсутствие эффекта 2 адекватных курсов антипсихотической фармакотерапии;
- 2) длительность терапии от 4–6 недель, при этом в комментариях указаны сроки ожидания ответа на каждый препарат от 6–8 недель.

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

В соответствии с критериями J. Kane (1988) распространенность резистентной шизофрении составляет 12,9 % всех случаев шизофрении. Такой показатель находится на нижней границе диапазона 10–60 %, представленного в литературе (Мосолов С. Н., 2002; Lehman A. F. et al., 2004; Lally J. et al., 2016; Beck K. et al., 2019), чаще всего авторы приводят показатели порядка 30 % (Meltzer H., 1997). При использовании модифицированных критериев J. Kane распространенность резистентной шизофрении достигает 42,9 % (Juarez-Reyes M. G. et al., 1995).

По данным метаанализа 2023 г., в котором проанализированы более 23 тысяч пациентов с явлениями резистентности, распространенность варьировала от 22 % при первом эпизоде шизофрении до 39,5 % у пациентов с двумя и более эпизодами (Diniz A. et al., 2023).

Известно, что шизофрения входит в число заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации (Мосолов С. Н., 2002; Гурович И. Я., 2007), налагая большое **экономическое бремя на общество** в целом и системы здравоохранения в частности (Любов Е. Б., 2012; Носова П. С., 2014).

Затраты на лечение заболевания складываются из прямых и косвенных. Так, в развитых странах на долю прямых затрат в структуре бюджета здравоохранения приходится от 1,3 до 2,7 % (Chong H. Y. et al., 2016). К прямым относятся затраты

на обслуживание в амбулаторных условиях, стационарное лечение и медикаменты. На формы малокурабельного течения, требующие больших усилий и ресурсов, затраты увеличиваются в разы. Так, если ежегодное психиатрическое сопровождение одного пациента с шизофренией в США оценивается примерно в 15 500–22 300 долларов, то обеспечение специализированной помощи резистентному больному в 3–11 раз дороже, что делает лечение резистентной шизофрении одним из самых дорогостоящих в перечне всех болезней (Kennedy J. L. et al., 2014). По данным отечественных авторов, прямые затраты в России (на 2012 г.) выросли в среднем с 0,1 до 0,3 % ВВП (Любов Е. Б., 2012). Подсчитано, что для Англии суммарные годовые затраты (прямые и косвенные) на лечение шизофрении оцениваются в 2,6 млрд евро (Наусох А., 2005).

Косвенные затраты объединяют некоторые неочевидные факторы: утрату квалификации и трудоспособности, нагрузку на членов семьи и социальные службы, что создает значительную нагрузку на государственный бюджет (Iasevoli F. et al., 2016), однако их расчет представляет некоторую сложность.

При **анализе предикторов риска развития** шизофрении, резистентной к антипсихотическому лечению, можно говорить о факторах с различной прогностической ценностью.

Так, социальные, экономические, политические факторы не влияют на риск развития резистентной шизофрении, а какие-либо корреляции с ними носят, скорее, случайный характер или объяснимы методологическими погрешностями. Например, в ходе популяционного исследования резистентной шизофрении проживание в сельской местности признано одним из основных предикторов развития лекарственной резистентности (Wimberley T. et al., 2016). Отмечая противоречия с распространенным мнением о большем риске развития резистентности у жителей городов (Vassos E. et al., 2012), авторы интерпретировали свои результаты как отражение особенностей лекарственного обеспечения и врачебных назначений.

Наряду с вышеперечисленными факторами на риск развития резистентной шизофрении не оказывает влияния половая принадлежность больных. Это

представляется парадоксальным, поскольку мужчины чаще страдают шизофренией, но мужской пол, по мнению одних авторов (Meltzer H. et al., 1997; Тео С. et al., 2013; Wimberley T. et al., 2016), не связан с повышенным риском развития ее резистентных форм. В то же время другие исследователи сообщают, что развитие шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, более вероятно у мужчин при наличии наследственной отягощенности и начале заболевания в раннем возрасте (Carbon M. and Correll C. U., 2014; Chan S. K. W. et al., 2021).

**Ключевыми звеньями этиопатогенеза резистентной шизофрении** признаны биологические и клинические составляющие. Прежде всего надо отметить, что вероятность развития шизофрении у родственников первой степени выше, если их близкие родственники имели резистентную к лечению шизофрению (Jooper R. et al., 2005). Результаты исследований полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS) свидетельствуют о полигенном характере этой формы шизофрении с наследуемостью 1–4 % (Pardiñas A. F. et al., 2022). Значение семейной генетической нагрузки определено по результатам исследования родственников первой и второй линий. Установлено, что в семьях пациентов с резистентной шизофренией, в отличие от семей респондеров, значительно выше показатели как распространенности расстройств шизофренического спектра (Brenner H. D. et al., 1990), так и риска заболеваемости и потребности в длительной терапии (Silverman J. M. et al., 1987).

При этом важнейшее значение играют аллели (генетические вариации) генов нейромедиаторных сетей, дисфункциональная активность которых является ключевым звеном патогенеза резистентной шизофрении (Sagud M. et al., 2018; Vita A. et al., 2019). Однако результаты генетических исследований этих маркеров на современном этапе противоречивы. Так, не определено значение для оценки риска развития шизофрении, резистентной к антипсихотикам, полиморфизмов гена мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*).

По результатам одних работ при сравнении респондеров и резистентных больных групповых различий не обнаружено (Anttila S. et al., 2005), что идет

вразрез с результатами других работ (Krebs M. O. et al., 2000; Anttila S. et al., 2007). Результаты генетических исследований, проведенных с участием немногочисленных выборок пациентов, не выдерживают теста множественных сравнений (Joobner R. et al., 1999; Lahdelma L. et al., 1998) либо не подлежат интерпретации, так как указанная поправка не проведена, поскольку она не предусмотрена протоколом исследования (Goldberger C. et al., 2005; Krebs M. O. et al., 1998). Кроме того, в таких исследованиях, как правило, не учитываются клинические особенности, кроме диагноза и констатации неэффективности терапии, без нюансировки психопатологических и фармакологических переменных, скрупулезно изученных клиницистами. Например, среди надежных доболезненных предикторов высокого риска развития резистентной шизофрении отмечаются перинатальная патология, слабая преморбидная адаптация и патохарактерологические девиации (Chan S. K. W. et al., 2021; Costas-Carrera A. et al., 2020; Elkis H. and Buckley P. F., 2016).

В клинико-динамическом аспекте прогностически важен ранний возраст дебюта и манифестации шизофрении (Meltzer H. et al., 1997) наряду с большей продолжительностью нелеченого первого психоза, частым рецидивированием психотической симптоматики и потребностью в высоких дозах антипсихотиков с самого начала лечения (Chan S. K. W. et al., 2021).

Важно отметить, что раннее начало заболевания, традиционно считающееся неблагоприятным прогностическим фактором (Iasevoli F. et al., 2022), в недавних исследованиях рассматривается с другой стороны. Так, появились данные о том, что значимость более раннего начала заболевания для развития резистентности могла быть, по крайней мере частично, опосредована большей продолжительностью болезни и большим количеством рецидивов (Тео С. et al., 2013), приводящим к снижению эффективности антипсихотического лечения (Emsley R. et al., 2012). Удивительно, но результаты метаанализа показали, что пациенты с более высоким совокупным числом госпитализаций имели лучший ответ на лечение (46 % по сравнению с частотой ответа 28 % у пациентов с меньшим числом госпитализаций), объясняя это тем, что пациенты с меньшим

количеством госпитализаций имели более тяжелые симптомы (они могли проводить более длительные периоды в стационарах и реже выписывались) (Seppälä A. et al., 2021). По данным лонгитюдного наблюдения за 320 пациентами с манифестом шизофрении в юношеском возрасте, проведенного С. А. Голубевым и В. Г. Каледой (2020), обнаружено, что сочетание выраженных позитивных и негативных расстройств приводит к высокому уровню регоспитализаций на всех этапах течения, малому числу ремиссий низкого качества, а также переходу заболевания в непрерывную форму в короткий срок после манифеста.

Перечисленные факторы дополняются такими феноменами, как отсутствие критики к болезни, низким уровнем комплаентности (Chan S. K. W. et al., 2021; Costas-Carrera A. et al., 2020; Elkis H. and Buckley P. F., 2016), высоким суицидальным риском и коморбидным расстройством личности (Wimberley T. et al., 2016).

Комбинация симптомов «Шкалы оценки позитивных и негативных симптомов» (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS), ассоциированных с резистентностью, — выраженный уровень концептуальной дезорганизации, затруднения в абстрактном мышлении и необычное содержание мыслей (Ortiz B. et al., 2020). При этом на начальном этапе лечения суммарный балл этого психометрического инструмента может быть относительно невысоким (Kayo M. et al., 2012). Примечательно, что более выраженные продуктивные или негативные симптомы также могут предсказывать лучший ответ на лечение (Wirshing D. A. et al., 1999). Было обнаружено, что значимо более высокий риск развития резистентности наблюдается у пациентов в молодом возрасте, при параноидной форме шизофрении, с длительным пребыванием в психиатрическом стационаре (Wimberley T. et al., 2016). Однако данные результаты были полностью опровергнуты последующим исследованием, где было обнаружено, что ранний возраст, меньший балл по шкале PANSS N и параноидная форма шизофрении предсказывают лучший ответ на антипсихотики, в частности на клозапин (Okhuijsen-Pfeifer C. et al., 2020).

Кроме того, в части исследований, посвященных методам преодоления резистентности, дизайн предусматривал включение пациентов с хроническим течением шизофрении, то есть с уже сформированной резистентностью по неустановленным причинам (Kinon B. J. et al., 2010). В аспекте организационно-методологических проблем результаты популяционных исследований свидетельствовали о том, что резистентные пациенты попадали в поле зрения психиатров непосредственно в стационарном, а не в амбулаторном звене, проводили >30 дней в психиатрических клиниках и получали более высокие суточные дозы антипсихотиков по сравнению с больными, у которых терапия эффективна (Wimberley T. et al., 2016).

Быстрая и частая смена антипсихотических препаратов далеко не всегда целесообразна (Essock S. M. et al., 2006; Rosenheck R. et al., 1997), а в рутинной практике врачи меняли схемы лечения по разным причинам, полагаясь, например, на клинический опыт о том, что начало действия препаратов не является точным для всех нейролептиков (в частности, распространено мнение, что рисперидон действует быстрее, чем оланзапин) (Hatta K. et al., 2009). Развитие нежелательных явлений в виде экстрапирамидной симптоматики в самом начале терапии — дополнительный фактор риска развития резистентности, как и злоупотребление психоактивными веществами (Carbon M. and Correll C. U., 2014; Chan S. K. W. et al., 2021).

**Механизм формирования шизофрении, резистентной к терапии антипсихотиками,** остается неуточненным, несмотря на многочисленные попытки его моделирования (Amato D. et al., 2019; Tachibana M. et al., 2016; Такао N. et al., 2021). Вероятно, что резистентная шизофрения отличается по этиологии и патогенезу от других первичных психотических расстройств.

Например, результаты нейровизуализационных исследований свидетельствовали о том, что у пациентов с резистентной шизофренией нормальная или даже сниженная дофаминергическая активность (Demjaha A. et al., 2014; Jauhar S. et al., 2018). При этом терапевтического ответа на антипсихотики, определяемого степенью блокады D2-рецепторов, не наблюдается даже при

повышении дозировок до предельно допустимых (Wolkin A. et al., 1989), зато резистентность можно преодолеть путем назначения клозапина (Kane J. et al., 1988) — препарата с незначительным аффинитетом к D2-рецепторам (Yilmaz Z. et al., 2012).

В контексте патогенеза резистентности рассматривалась и дисфункция других нейромедиаторов. Расширенная дофаминергическая теория предполагала первичную дисфункцию ГАМКергических нейронов, которая приводила к нарушению дофаминергической передачи в отделах среднего мозга. Даже краткосрочная блокада дофаминовых рецепторов лишала ГАМК-рецепторы возможности реагировать на модуляторы, которые исправили бы ошибку, приведшую к гипердофаминергическому состоянию (нарушение обратной связи ГАМК-нейронов) (Gill K. M. and Grace A. A., 2014). Нарушение регуляции глутамата и ГАМК, приводящее к дофаминергической гиперактивности, зафиксировано в передней части поясной извилины при значительном уменьшении общего объема серого вещества (Gillespie A. L. et al., 2017) с его значительным дефицитом в левой язычной извилине, правом островке и правом полушарии мозжечка (Mané A. et al., 2009) у резистентных к лечению больных (Mouchlianitis E. et al., 2016; Li. J. et al., 2020). Более того, изменения объема гиппокампа в течение первых 6 лет болезни связаны с течением заболевания, тяжестью симптомов и функциональным исходом (Lappin J. M. et al., 2014).

Согласно другим исследованиям, определенную роль в развитии резистентности играет серотонин (Alex K. D. and Pehek E. A. 2007; Stepnicki P. et al., 2018). Так, у пациентов с явлениями резистентности наблюдается более низкий уровень серотониновых 2A-рецепторов и более высокий уровень серотониновых 1A-рецепторов (Selvaraj S. et al., 2014). Как и специфические иммуновоспалительные цитокины, высокий уровень которых традиционно связывают с чувствительной к лечению шизофренией, серотонин может участвовать в формировании резистентности к антипсихотическому лечению (Howes O. D. and McCutcheon R., 2017; Mondelli V. et al., 2015; Noto C. et al., 2015).

Нельзя не учитывать при развитии резистентности роль окислительного стресса, уровень которого был значимо выше у пациентов с резистентной шизофренией по сравнению с нерезистентными пациентами и здоровым контролем (Medina-Hernández V. et al., 2007).

Тем не менее ни одна из данных теорий не может дать полной картины состояния и не может объяснить причину развития невосприимчивости пациентов к антипсихотикам. Однако механизмы, лежащие в основе развития резистентности, безусловно, могут помочь в более эффективном выборе лечения и послужить основой для разработки будущих методов лечения (Potkin S. G. et al., 2020).

Результаты нейровизуализационных исследований пациентов с резистентной шизофренией обобщены в нескольких метаанализах и свидетельствуют о прогрессирующих патологических изменениях (Olabi B. et al., 2011; Vita A. et al., 2012; Fusar-Poli P. et al., 2013; Fraguas D. et al., 2014). Вместе с тем структурно-функциональные изменения нейрональных тканей не отражали нейродегенеративные процессы, не обусловленные течением заболевания и нарастанием тяжести симптоматики, а зависимые от внешнесредовых факторов, в том числе фармакологических. Отдельные результаты нейровизуализационных работ указывали на то, что применение антипсихотических препаратов влияло на структуру и функционирование мозга (van Haren N. E. M. et al., 2008; van Haren N. E. M. and Kahn R. S., 2016), что подтверждалось в исследованиях на животных моделях (Dorph-Petersen K. A. et al., 2005; Konopaske G. T. et al., 2007; Dorph-Petersen K. A. and Lewis D. A., 2014).

**В настоящее время в качестве основных методов преодоления резистентности можно выделить 2 основные терапевтические стратегии.**

*Лекарственные методы* включают назначение клозапина в рамках монотерапии либо в сочетании с другими антипсихотиками, аугментацию антипсихотиков различными группами препаратов, увеличение дозировок антипсихотиков до максимальных, а также применение метода зигзага, одномоментную отмену препаратов, быструю нейролептизацию и др. (Мосолов С. Н. и соавт., 2014; de Bartolomeis A. et al., 2022). В части случаев (до

43 %) применение лекарственных методов помогало преодолеть резистентность (Kontaxakis V. P. et al., 2006; De Risio A. et al., 2011; Fleischhacker W. W. et al., 2010; Rocha F. L. and Hara C., 2006; Ziegenbein M. et al., 2006; Zheng W. et al., 2017). Однако более 50 % пациентов с явлениями резистентности все еще не достигают выраженной положительной динамики (Samara M. T. et al., 2016). При использовании высоких дозировок, а также при сочетании 2 антипсихотиков и более высока вероятность развития нежелательных явлений (Ananth J. et al., 2004), которые опосредованно влияют на эффективность терапии (снижение комплаенса, самостоятельная отмена препаратов пациентами) (Chiang Y. L. et al., 2011).

К *нелекарственным методам* относят шоковые (инсулинокоматозная терапия и ЭСТ) и методики, изменяющие реактивность организма, за счет чего возможно усиление терапевтического ответа (гемосорбция, плазмаферез и ТМС) (Тиганов А. С., 1999).

В настоящий момент среди шоковых методов предпочтение отдается комбинированному применению ЭСТ и антипсихотиков. Подобное сочетание зарекомендовало себя как достаточно эффективный метод преодоления резистентности (Оленева Е. В., 2010). Так, до конца неизвестно, почему именно ЭСТ позволяет преодолеть неэффективность лекарственных методов. Одной из главных гипотез является стимулирующее действие на кору головного мозга, таламус, базальные ганглии, лимбическую систему электрического тока (Swartz С. М., 2014). Однако данный метод терапии имеет ряд ограничений: процедура ЭСТ должна проводиться после специальной подготовки, в условиях реанимации, под наркозом и с применением миорелаксантов, что, в свою очередь, может приводить к осложнениям после лечения (гемодинамические изменения, когнитивные нарушения, амнезия, спутанность сознания и др.) (Нельсон А. И., 2021).

К методикам, изменяющим реактивность организма и опосредующим усиление терапевтического эффекта, относится ТМС. ТМС является перспективным и достаточно простым в применении методом терапии психических расстройств, в том числе шизофрении (Цукарзи Э. Э., 2023; Dougall N.

et al., 2015; Мосолов С. Н. и соавт., 2023). Механизм действия ТМС связан со свойствами переменного магнитного поля продуцировать в близлежащих тканях электрический ток, который деполяризует нейроны головного мозга, оказывая тормозящее или активизирующее влияние (Mehta U. M. et al., 2019).

Доказанную эффективность метод ТМС показал при негативных симптомах шизофрении, вербальных галлюцинациях, а также резистентных депрессиях (Масленников Н. В. и соавт., 2017; Mantovani A. et al., 2012; Помыткин А. Н. и соавт., 2021), однако данных о лечении явлений резистентности при шизофрении достаточно мало (Помыткин А. Н. и соавт., 2023; Wang L. et al., 2022), что указывает на необходимость дальнейшего изучения этого метода терапии. Важным направлением является не просто изучение данного метода терапии как такового, а изучение особенностей клинической картины, которые могут быть отправной точкой для выбора протокола и тактики лечения методом ТМС. Так, при преобладании аффективных, тревожных и негативных расстройств, в соответствии с рекомендациями международной группы экспертов и данными исследований, предпочтение отдается протоколу стимуляции различной частотой левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) (Lefaucheur J. P. et al., 2020), при слуховых галлюцинациях — протоколу низкочастотной стимуляции левой височно-теменной коры (Slotema C. W. et al., 2012).

Таким образом, вопрос **клинической дифференциации** резистентности остается открытым. Начиная со школы Вернике–Кляйста–Леонгарда, клиницисты рассматривали резистентность с позиции анализа психопатологической симптоматики (Foucher J. R. et al., 2020) по результатам обследования пациентов, постоянно проживавших в психиатрических больницах (Leonhard K. and Beckmann H., 1979). Клинические варианты (фенотипы) так называемых системных шизофрений объединены на основании единообразия первично-прогредиентного течения с неуклонно неблагоприятной динамикой клинической картины. По сути, это ядерные расстройства группы *dementia praecox* Emil Kraepelin (1919), но в расширенной и дополненной интерпретации Kleist (1953),

основанной на выдвинутой им гипотезе о простых и комбинированных нейропсихологических повреждениях при эндогенных психозах.

Несколько современных моделей дифференциации резистентной шизофрении учитывают количественные показатели эффективности антипсихотической терапии и нюансы психопатологических проявлений (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). Полученные данные указывают на необходимость учета клинической структуры резистентной шизофрении, что подтверждалось различной эффективностью терапии. Однако каждое из исследований охватывало лишь некоторую часть психопатологической симптоматики в рамках поставленных задач (Оленева Е. В., 2010; Помыткин А. Н., 2023). Установлено, что среди пациентов с резистентной шизофренией преобладали негативные нарушения (в 37,5 % случаев), на долю продуктивных и когнитивных нарушений приходилось 28 и 35,5 % соответственно (Louzã Neto S. V. P. et al., 2015), а психометрические показатели указывали на превалирование таких симптомов, как галлюцинации, грандиозность, необычное содержание мыслей, концептуальная дезорганизация, манерность и поза, двигательная заторможенность, эмоциональная сглаженность, тревога, депрессия, чувство вины (McMahon R. P. et al., 2002).

В то же время важно отграничивать схожесть симптоматики различных кластеров, которую можно проиллюстрировать примером сложности дифференциации негативных симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении, особенно в аспекте их определяющей роли на качество повседневного функционирования, социальной и профессиональной реализации пациентов (Бархатова А. Н., 2014). Так, например, снижение работоспособности в силу нарастания невнимательности можно расценивать и как негативную симптоматику, и как когнитивный дефицит либо считать сквозным проявлением шизофрении, обуславливающим асоциальность (Marder S. R. and Galderisi S., 2017). Вместе с тем к асоциальности приводит снижение беглости речи (то есть дефицит способности оперативно извлекать информацию из памяти), лежащее в основе и

паралогичности мышления, и снижение уровня социальной компетенции (Galderisi S. et al., 2018). Снижение беглости речи может происходить из общей брадикинезии или субступора при кататонии или тяжелой депрессии.

В подтверждение того, что клинический анализ симптоматики крайне важен, академиком А. Б. Смулевичем и соавторами (2023) описана новая концепция бреда в форме биполярной модели единого бредового психоза — бреда воздействия и интерпретативного бреда, которые, по данным исследования, отличаются не только клинически, но и результатами анализа иммунологических показателей, свидетельствующих о различном уровне напряжения иммунитета и качественном изменении иммунной реактивности, что требует различных методов диагностики и тактики терапии. В целом даже понятие негативной симптоматики предполагает под собой различные ее варианты через отражение ее глубины и обратимости. Как предлагается в работе А. Н. Бархатовой (2014), на основании разграничения негативных симптомов в соответствии с их выраженностью возможна разработка надежных диагностических критериев заболевания на доманифестных этапах. Таким образом, высока вероятность того, что пути развития резистентной шизофрении могут отличаться (Kim E. et al., 2017). Дофаминовая гипотеза может быть неприменима к резистентной шизофрении (Stone J. M. et al., 2010; Demjaha A. et al., 2012), где симптомы не вызваны дофаминергическими нарушениями, а возникают при участии глутаматной системы (Demjaha A. et al., 2014; Egerton A. et al., 2012; Seppälä A. et al., 2021).

Отмеченное выше многообразие выделенных форм и вариантов проявления терапевтической резистентности указывает на гетерогенность как самого состояния, так и характера причин, приводящих к его развитию. В этой связи, несомненно, крайне важно комплексно подходить к анализу состояния. Индивидуальные различия пациентов с резистентной шизофренией, как нейробиологические, так и клинические, формируют механизмы устойчивости к терапии. Однако нельзя не отметить того факта, что работы, ориентированные на выделение отдельных характеристик резистентности к антипсихотикам, до

настоящего времени не привели к формированию единой концепции (Становая В. В. и соавт., 2023).

Подытоживая все вышесказанное, необходимо отметить, что проблема резистентной шизофрении является многогранной и требует комплексного подхода к ее решению. Важно рассматривать вопросы резистентности не только с точки зрения методов ее преодоления, но и с профилактической стороны — следует разрабатывать как молекулярно-генетические, так и клинические преддикторы риска развития неэффективности антипсихотической терапии. Сама же противорезистентная терапия не может оставаться временной (симптоматической), а должна в перспективе приобрести патогенетический характер — иметь клиническую обоснованность и дифференцированность терапии в динамическом плане, отражающем закономерности течения и прогноза. Необходим учет большого количества факторов (генетических, клинических и терапевтических), влияющих на развитие резистентности, а также оптимизация методов ранней диагностики и преодоления лекарственной неэффективности, что и побудило нас к проведению данного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая схема исследования

Дизайн исследования, направленный на решение поставленных задач, предусматривал формирование нескольких выборок (исследовательской, клинической, катamnестической) и 4 этапа.

На **первом этапе** сплошным невыборочным методом было обследовано 264 пациента, находившихся на лечении в острых стационарных отделениях ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ». Получено их информированное добровольное согласие на участие в исследовании, в том числе обследование на стадии катamnестического наблюдения. Проведена оценка их текущего психического состояния и уточнение анамнестических данных. Выборку составили пациенты с параноидной, кататонической, гебефренической формами шизофрении (Рисунок 2.1). Сведения о каждом пациенте (включая анамнестические данные, результаты оценки состояния по шкалам и опросникам, а также сведения о психофармакотерапии) занесены в электронную форму индивидуальной регистрационной карты, из которой сформирована база анонимизированных данных о пациентах.



**Рисунок 2.1** — Схема исследования первого этапа

На **втором этапе** проводилась оценка эффективности получаемой в течение 6 недель психофармакотерапии у пациентов исследовательской выборки. По результатам анализа пациенты распределялись в группы: резистентные (клиническая выборка) и респондеры (от англ. responders — «реагирующий») (Рисунок 2.2). Сравнение двух групп позволило найти отличия, с выделением клинических и молекулярно-генетических характеристик шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.



**Рисунок 2.2** — Схема исследования второго этапа (спустя 6 недель лечения антипсихотическими препаратами)

В ходе **третьего этапа** клиническая группа была дифференцирована на 3 подгруппы в соответствии с преобладанием нарушений в определенной сфере психической деятельности: параноидная шизофрения с преобладанием бредовых расстройств, кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания, гебефреническая шизофрения с преобладанием агрессивного поведения (Рисунок 2.3).

## 3-й этап

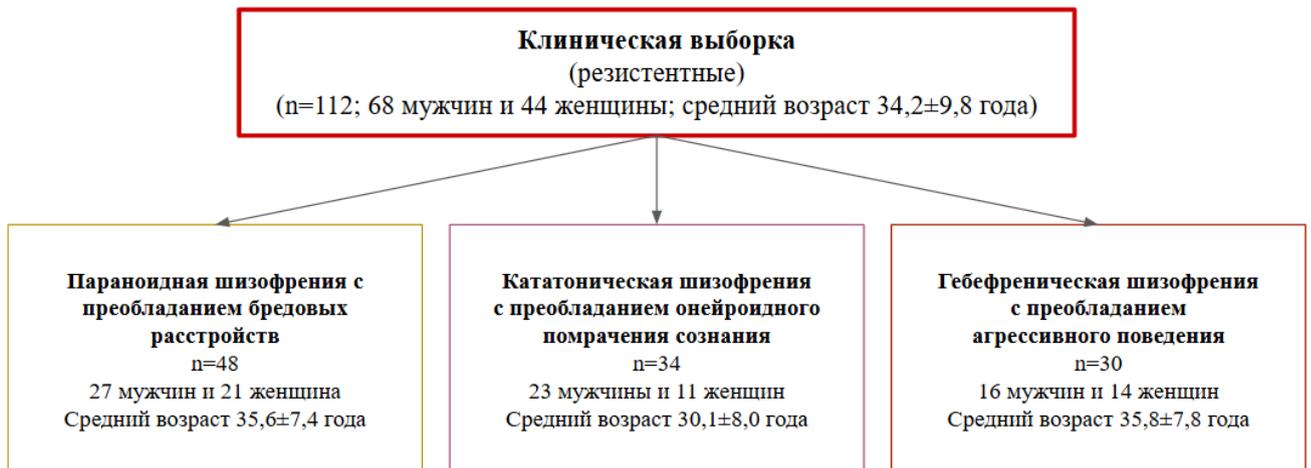


Рисунок 2.3 — Схема исследования третьего этапа

**Четвертый этап** предполагал катamnестическое наблюдение за резистентными пациентами в течение 18 месяцев и проведение сравнительного исследования эффективности терапии методом ТМС для преодоления резистентности (Рисунок 2.4).

## 4-й этап

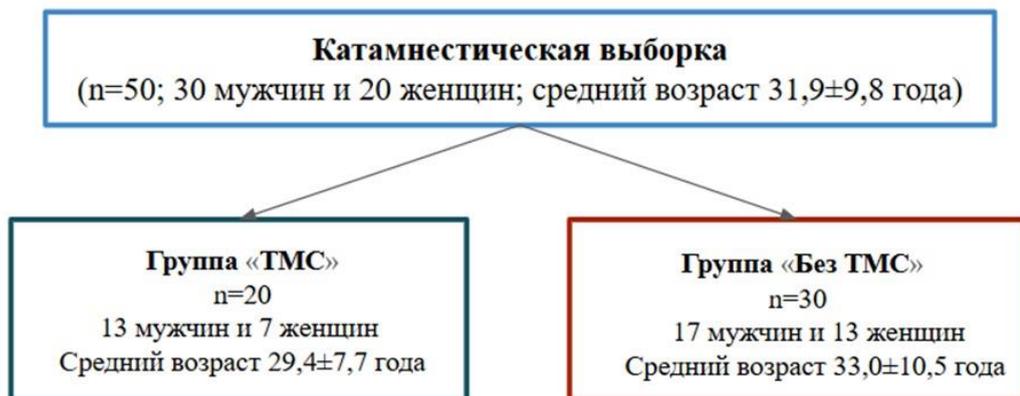


Рисунок 2.4 — Схема исследования четвертого этапа

Таким образом, проведенное диссертационное исследование — натуралистическое, наблюдательное, проспективное, с неоднократным контролем динамики психического состояния.

Для решения задач настоящей работы, а именно выделения группы пациентов с шизофренией, резистентной к психофармакотерапии, уточнения динамики формирования этой патологии и оценки возможности лечения методами нейромодуляции, разработан дизайн проспективного наблюдения.

Исследование предполагало 4 визита, содержание каждого визита представлено в Таблице 2.1:

- визит 1 — при поступлении или в течение недели после поступления в круглосуточный стационар;
- визит 2 — спустя 6 недель после включения в исследование;
- визит 3 — спустя 12–18 месяцев после включения в исследование;
- визит 4 — через 1 месяц после визита 3.

**Таблица 2.1** — Схема исследования

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

*Примечание.* BFCRS (Bush–Francis Catatonia Rating Scale) — «Шкала оценки кататонии Буша–Фрэнсиса»; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) — «Шкала оценки позитивных и негативных синдромов»; МКБ-11 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Источники информации для сбора и обработки материала исследования:

1. Интервьюирование, клиническая и психометрическая оценка состояния пациентов.

2. Медицинская документация в виде историй болезни стационарного больного, первичных и комиссионных осмотров, медицинских сведений из амбулаторных карт и архивных историй болезни.
3. Лабораторные исследования биологических образцов.

## **2.2. Дизайн клинического исследования**

### **2.2.1. Набор исследуемой выборки**

Настоящее исследование выполнено в Научно-клиническом-исследовательском центре нейropsихиатрии 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).

### **2.2.2. Критерии включения/невключения**

#### **Критерии отбора (включения) пациентов:**

1. Диагноз «шизофрения» (F20.0, F20.1, F20.2 по МКБ-10).
2. Острый психоз, по поводу которого проводилось стационарное лечение.
3. Соматическое благополучие, подразумевающее отсутствие тяжелых и декомпенсированных соматических и неврологических заболеваний, которые могут повлиять на диагностику психического расстройства, а также выбор и проведение лекарственной терапии.
4. Возраст от 18 до 60 лет включительно.
5. Способность понять смысл информационного листка пациента и формы информированного согласия, готовность дать письменное согласие на проведение клинического опроса и предоставление образцов крови для генетического исследования.

**Критерии невключения** пациентов в исследование:

1. Наличие сопутствующих психических расстройств, таких как зависимость от психоактивных веществ (в том числе алкогольная зависимость), органические психические расстройства любого генеза.
2. Беременность или период лактации.
3. Отказ от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

**2.2.3. Критерии терапевтической резистентности при шизофрении**

В данном 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).

**2.2.4. Оценка психического состояния**

Оценка психической патологии, патохарактерологических, а также непатологических личностных и поведенческих характеристик пациентов

клинической выборки проводилась клиническим (психопатологическое обследование с обязательным привлечением объективных данных, полученных от родственников и из медицинской документации) и психометрическим методами.

Источники клинических и демографических данных:

1. Медицинские карты стационарного и амбулаторного больного.
2. Клиническое интервью, включающее:
  - структурированное диагностическое интервью (Mini-International Neuropsychiatric Interview — MINI);
  - неструктурированное клиническое интервью для выяснения наличия психопатологических проявлений шизофрении, перечисленных в регистрационной карте, анамнезе или в данный момент.

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

Формализованная оценка состояния выполнялась с помощью психометрических методик:

- шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS) (Kay S. R. et al., 1987);
- «Шкалы дифференцированной оценки симптомов», предложенной в МКБ-11 (Keeley J. W. and Gaebel W., 2018);
- «Шкалы оценки кататонии Буша–Фрэнсиса» (Bush–Francis Catatonia Rating Scale — BFCRS) (Bush G. et al., 1996).

#### **2.2.5. Взятие биоматериала**

Забор крови проводился однократно из кубитальной вены утром, с 8:00 до 8:30, натошак в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) для последующей транспортировки в лабораторию в течение 2 часов при соблюдении требований сохранности материала. Забор крови выполнялся процедурной медицинской сестрой в специальном помещении — в процедурном кабинете.

### 2.2.6. Генотипирование

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

### 2.2.7. Транскраниальная магнитная стимуляция

ТМС — безопасный неинвазивный метод изменения нейрональной активности в локальных областях коры головного мозга посредством быстро меняющегося магнитного поля. Это перспективная и активно развивающаяся терапевтическая методика, нашедшая широкое применение в психиатрии. ТМС как способ лечения (в основном дополнительного) все активнее внедряется в психиатрическую практику (Kay S. R., 1987; Keeley J. W. and Gaebel W., 2018; Hoffmann T. C. et al., 2014; Wassermann E. M. et al., 1998). Биофизические механизмы, лежащие в основе эффективности ТМС, базируются на изменении возбудимости нейронов и их метаболической электрофизиологической активности (Rossi S. et al., 2021), оптимизации пластичности и функциональной связности между регионами мозга (Rossi S. et al., 2009), что находит отражение в доказанной эффективности этого метода при лечении депрессии (Leucht S., 2014; Hasan A. et al., 2012; Boonstra N. et al., 2012; Leucht S. et al., 2005; Filipcic I. et al., 2017),

генерализованной тревоги (Maj M., 2011; Jones P. B. and Buckley P. F., 2006), посттравматического стрессового расстройства (Osuch E. A. et al., 2009), в том числе их форм, резистентных к психофармакотерапии (Su T. P. et al., 2005). Одновременно увеличивается количество публикаций результатов клинических испытаний ТМС при лечении шизофрении и других первичных психотических расстройств, слуховых галлюцинаций (Попов М. М. и соавт., 2019; Масленников Н. В. и соавт., 2017) и для преодоления резистентности (Demirtas-Tatlidede A. et al., 2010; Wang L. et al., 2022).

Установлено, что магнитная стимуляция не только не опасна в случаях полипрагмазии (2 антидепрессанта, нормотимик, атипичный нейролептик), за счет повышения эффективности основных психофармакопрепаратов она даже способствует преодолению фармакорезистентности симптоматики (Spampinato C. et al., 2013) без развития характерных нежелательных явлений (Su T. P., 2005; Filipcic I. et al., 2017; Dell'Osso V. and Di Lorenzo G., 2020).

Принимая решение о высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК, мы руководствовались результатами рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих об эффективности ТМС, относительно негативной симптоматики. Учитывая ее выраженность у всех пациентов, проходивших курс лечения методом ТМС в рамках настоящего исследования, разработка протокола стимулирования проведена с опорой на результаты рандомизированных клинических исследований (Schneider, Schneider, and Stark 2008; Prikryl R. et al., 2013).

Динамику состояния оценивали до начала стимуляции, через 2, 4 и 8 недель от начала курса. По окончании проспективного наблюдения зафиксированы достоверные отличия выраженности эффекта высокочастотной стимуляции по сравнению с низкочастотной и плацебо относительно степени тяжести негативной симптоматики (Schneider A. L. et al., 2008).

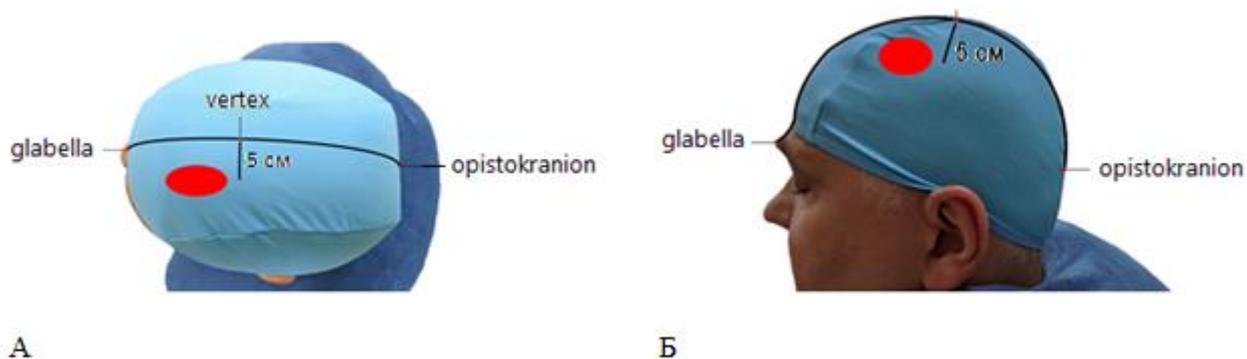
Кроме того, в пользу выбора высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК выступают некоторые данные фундаментальных исследований. Во-первых, в ряде нейровизуализационных исследований установлено, что у пациентов

с первичными негативными симптомами в значительной степени уменьшен объем серого вещества в префронтальных зонах (Kirkpatrick B. et al., 2017; Galderisi S. et al., 2008), дисфункции в которых можно нивелировать, увеличив активность лобных долей за счет высокочастотной ТМС, которая приводит увеличению выброса дофамина в вентральном стриатуме (Paus T., 1999).

Таким образом, целью данного фрагмента исследования являлась оценка возможности применения метода ТМС головного мозга у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии для преодоления неэффективности стандартных протоколов психофармакотерапии.

В терапевтическом фрагменте исследования был использован магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д» («Нейрософт») с угловым индуктором-восьмеркой. Регламент стимулирования соответствовал международным рекомендациям о надлежащей практике ТМС (Rossi S. et al., 2009).

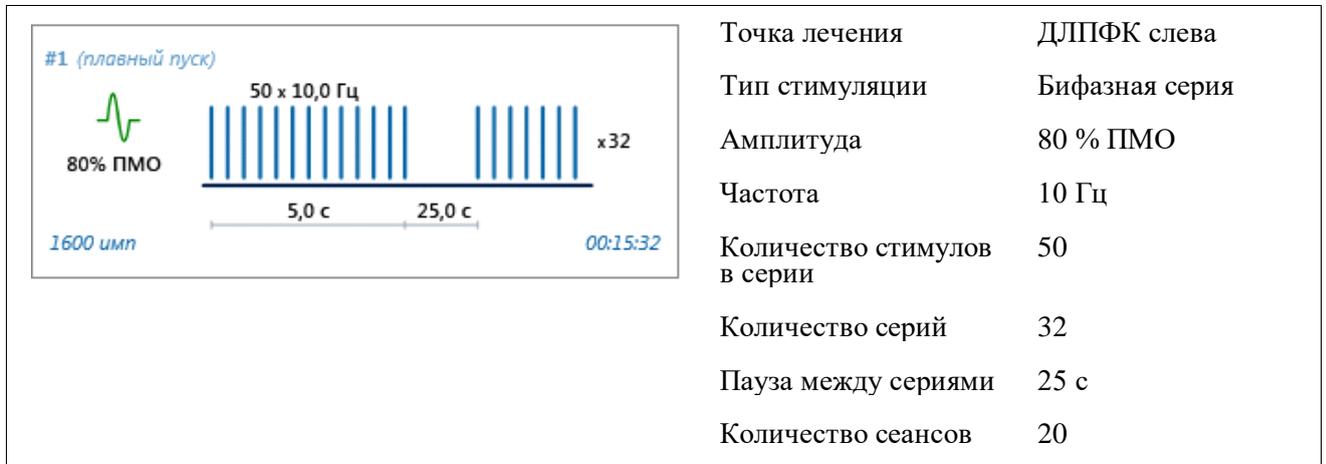
В качестве зоны стимуляции выбрана проекция ДЛПФК слева, которую можно определить, ориентируясь на внешние анатомические образования головы. Краниометрический метод (Рисунок 2.5) включает несколько измерений, для которых, как правило, используется мягкая рулетка или сантиметровая лента.



**Рисунок 2.5** — Схема алгоритма определения проекции дорсолатеральной префронтальной коры краниометрическим методом: А — вид сверху; Б — вид сбоку.

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

В качестве терапевтического воздействия выбран протокол высокочастотной (10 Гц) ритмической стимуляции левой ДЛПФК с амплитудой 80 % порога моторного ответа. В течение сеанса подавали 1600 магнитных импульсов продолжительностью 15,5 мин (Рисунок 2.6).



**Рисунок 2.6** — Протокол высокочастотной (10 Гц) ритмической стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) с амплитудой 80 % порога моторного ответа (ПМО)

ТМС проводили врачи-психиатры — сотрудники лаборатории фундаментальных методов исследования Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» под руководством кандидата медицинских наук Н. В. Захаровой, имеющей действующий сертификат повышения квалификации для оказания медицинской помощи с применением метода ТМС.

Безопасность и эффективность ТМС оценивались в ходе натуралистического наблюдательного наблюдения двух групп сравнения: пациентов, которые в качестве меры аугментации стандартной антипсихотической терапии прошли курс неинвазивной интервенции ТМС ( $n=20$ ), и пациентов, продолживших принимать стандартную антипсихотическую терапию без какого-либо дополнительного воздействия ( $n=30$ ).

В настоящем исследовании лечение методом ТМС полностью соответствует этическим нормам и правилам безопасности применения ТМС при психических

расстройствах, действующим с 1998 г. (Wassermann E. M. et al., 1998), с последующей редакцией в 2008, 2014, 2018 и 2021 гг. (Rossi A. et al., 2021). Указанные этические нормы и правила безопасности являются базовыми принципами для разработки дизайнов клинических испытаний, экспериментов фундаментальных исследований и практических руководств применения метода (Rossi A. et al., 2009).

### **2.2.8. Статистические методы**

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

## **2.3. Материал исследования**

### **2.3.1. Характеристика исследовательской выборки**

В исследовательскую выборку вошли 264 пациента (137 мужчин и 127 женщин; средний возраст —  $32,4 \pm 8,1$  года).

В исследовательскую выборку вошли пациенты с параноидной ( $n=181$ , 68,7 %), кататонической ( $n=48$ , 18,2 %), гебефренической формой ( $n=35$ , 13,1 %).

Пациенты с разными формами шизофрении значительно отличались по социодемографическим и клинико-динамическим показателям (Таблица 2.2).

**Таблица 2.2** — Социодемографические и клинико-динамические показатели пациентов с разными формами шизофрении

Показатель	Формы шизофрении			<i>p</i>
	Параноидная ( <i>n</i> =181)	Кататоническая ( <i>n</i> =48)	Гебефреническая ( <i>n</i> =35)	
Средний возраст на момент исследования, лет	32,6±9,1	29,3±9,1	35,7±9,6	<i>p</i> <sub>1-2</sub> =0,9 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,001
Инвалидность, абс. (%)	77 (42,5 %)	22 (45,8 %)	23 (65,7 %)	<i>p</i> <sub>1-2</sub> =0,9 <i>p</i> <sub>1-3</sub> =0,003 <i>p</i> <sub>2-3</sub> =0,02
Продолжительность госпитализации, дни	32,1±10,6	41,9±13,4	46,8±13,1	<i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> =0,08
Средний возраст дебюта заболевания, лет	22,6±5,2	20±5,5	17,7±4,0	<i>p</i> <sub>1-2</sub> =0,006 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> =0,2
Средняя длительность нелеченого психоза, мес.	7,6±8,0	12,2±16	13,5±11,0	<i>p</i> <sub>1-2</sub> =0,4 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> =0,1
Количество госпитализаций за последние 5 лет	2,1±1,5	2,3±1,9	3,1± 2,5	<i>p</i> <sub>1-2</sub> =0,9 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,001
Резистентность (%)	26,5	70,8	85,7	<i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,001

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Так, различия формировались в основном за счет гебефренической формы шизофрении, которая значительно отличалась от других форм ( $p < 0,05$ ) высоким уровнем инвалидности среди пациентов с гебефренией, а также более ранним дебютом заболевания с продолжительными и частыми госпитализациями.

Также важно отметить, что явления резистентности при этом наблюдались у пациентов с кататонической и особенно гебефренической формами шизофрении, что подтверждает тезисы отечественных ученых о неблагоприятности этих форм (Снежневский А. В., 1968).

При сравнении результатов психометрической оценки состояния с помощью шкал PANSS и BFCRS (Таблица 2.3) обращает на себя внимание более низкий общий балл по шкале PANSS у пациентов с параноидной формой шизофрении, в большей степени сформированный за счет слабовыраженных негативных расстройств у данной группы.

**Таблица 2.3** — Психометрические показатели пациентов с разными формами шизофрении

Шкала	Формы шизофрении			<i>p</i>
	Параноидная ( <i>n</i> =181)	Кататоническая ( <i>n</i> =48)	Гебефреническая ( <i>n</i> =35)	
PANSS общий	119,0±14,2	130,0±13,9	131,0±11,7	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,9$
PANSS P	30,8±5,7	31,2±5,9	33,1±3,8	$p_{1-2} = 0,9$ $p_{1-3} = 0,073$ $p_{2-3} = 0,3$
PANSS N	25,5±7,8	31,1±6,3	32,4±6,0	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,4$
PANSS G	62,4±7,0	67,6±7,4	65,9±5,8	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,5$

BFCRS общий	4,6±3,0	21,5±9,3	9,0±5,1	<i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>1-3</sub> =0,2 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,001
-------------	---------	----------	---------	--

*Примечание.* BFCRS — «Шкала оценки кататонии Буша–Фрэнсиса»; PANSS — «Шкала оценки позитивных и негативных синдромов». Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

В то же время подшкала PANSS P (позитивные симптомы) не имеет значимых отличий между формами, что предположительно связано с критерием включения в исследование «острое психотическое состояние». Закономерно, что общий балл по шкале BFCRS значимо выше в группе с кататонической формой шизофрении.

Исследовательская выборка была разделена на 2 группы:

- **группа I (резистентные — клиническая выборка):** 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст — 34,2±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 пациентов);
- **группа II (респондеры):** 152 пациента (70 мужчин и 82 женщины; средний возраст — 31,0±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 пациентов).

Сравнительный анализ социодемографических характеристик респондеров и пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии (Таблица 2.4), демонстрирует их сопоставимость по большинству социодемографических параметров. Исключение составляют статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по полу и трудовому статусу. Примечательно, что среди пациентов с резистентностью в настоящем исследовании преобладают мужчины (60 %), тогда как в группе респондеров преобладают женщины (54 %),

что соответствует литературным данным о преобладании мужского пола среди пациентов с резистентной шизофренией (Carbon M. and Correll C. U., 2014; Chan S. K. W. et al., 2021).

**Таблица 2.4** — Социодемографические характеристики резистентных пациентов и респондеров ( $n=264$ )

Показатель	I группа (резистентные) $n=112$ , абс. (%)	II группа (респондеры) $n=152$ , абс. (%)	$\chi^2$ ( $p$ )
<b>Распределение по полу</b>			
Мужчины	67 (60)	70 (46)	4,44 (0,035)
Женщины	45 (40)	82 (54)	
<b>Семейное положение</b>			
В браке	14 (12,5)	24 (15,8)	1,19 (0,55)
Разведены	9 (8)	16 (10,5)	
Никогда не состоял (-а) в браке	89 (79,5)	112 (73,7)	
<b>Уровень образования</b>			
Неполное среднее	6 (5,4)	8 (5,3)	2,41 (0,79)
Среднее	25 (22,3)	25 (16,4)	
Среднее специальное	28 (25)	44 (28,9)	
Неоконченное высшее	19 (17)	27 (17,8)	
Высшее	32 (28,6)	47 (30,9)	
Два высших и более	2 (1,7)	1 (0,7)	
<b>Трудовой статус</b>			
Учится	6 (5,4)	18 (11,8)	9,41 (0,06)
Работает	14 (12,5)	35 (23)	
Безработный	92 (82,1)	99 (65,2)	

При анализе уровня адаптации выражено снижение социально-трудового функционирования наблюдалось в группе резистентных больных в виде утраты трудоспособности у 68 (60,7 %) пациентов, в то время как среди респондеров инвалидами по психическому заболеванию были лишь 52 человека (32,4 %). В частности, II группа инвалидности была только у резистентных пациентов —

8 (7,1 %) человек, I группа — у 54 (48,2 %) резистентных пациентов и у 42 (27,6 %) респондеров, III группа — у 6 (5,4 %) резистентных пациентов и у 10 (6,6 %) респондеров.

В группе респондеров большинство пациентов не являлись инвалидами (65,5 %), они продолжали трудиться (35 пациентов, 23 %) или учиться (18 пациентов, 11,8 %), что значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе пациентов с резистентностью — 14 (12,5 %) и 6 (6,4 %) пациентов соответственно.

### *Клинико-динамические характеристики*

По клинико-динамическим показателям пациенты двух групп значимо отличаются по всем параметрам (Таблица 2.5). Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с резистентностью шизофрения дебютирует и манифестирует в более раннем возрасте. Начало продромальной стадии в среднем отмечалось в 19,2 года, а первый психотический эпизод развивался примерно к 23,4 года, тогда как в группе респондеров эти этапы в среднем приходились на возраст 23,2 и 27,2 года соответственно, что также является репликацией результатов, полученных в эпидемиологических исследованиях (Carbon M. and Correll C. U. 2014; Chan S. K. W. et al., 2021).

**Таблица 2.5** — Сравнительная характеристика резистентных пациентов и респондеров по клинико-динамическим показателям (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Показатель	I группа (резистентные) <i>n</i> =112	II группа (респондеры) <i>n</i> =152	<i>p</i>
Средний возраст на момент обследования, годы	34,3 $\pm$ 9,8 33 [18; 54]	31 $\pm$ 8,7 31 [18; 60]	0,005
Средний возраст продрома, годы	19,2 $\pm$ 5,1 19 [6; 38]	23,2 $\pm$ 5 22 [16; 50]	<b>&lt;0,01</b>
Средний возраст манифестации психоза, годы	23,4 $\pm$ 5,8 23 [12; 39]	27,2 $\pm$ 6 27 [18; 51]	<b>&lt;0,01</b>

Средний возраст первой госпитализации, годы	24,7±6,9 23 [12; 44]	27,5±6 27 [18; 51]	<b>&lt;0,01</b>
Длительность болезни от продрома, годы	15±9,4 13 [2; 39]	7,8±7 6 [0; 36]	<b>&lt;0,01</b>
Длительность болезни от манифеста, годы	10,8±9,3 9 [0; 36]	3,8±5,6 1,5 [0; 34]	<b>&lt;0,01</b>
Средняя длительность нелеченого психоза, мес.	15±13,9 10,5 [1;72]	5±2,8 5 [1;12]	<b>&lt;0,01</b>
Продолжительность госпитализации, дни	47±10,8 45 [31;89]	27,6±6,1 27,5 [14;49]	<b>&lt;0,01</b>
Количество госпитализаций за последние 5 лет	3,1±2,3 2 [1;12]	1,7±0,8 2 [1;5]	<b>&lt;0,01</b>
Количество схем терапии в прошлом	3,1±2,8 2,5 [0;15]	1,1±1,1 1 [0;4]	<b>&lt;0,01</b>

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Количество госпитализаций, их длительность, а также длительность нелеченого психоза значительно выше в группе резистентных пациентов, что косвенно связано с неэффективностью принимаемой психофармакотерапии, а также с неблагоприятным прогнозом заболевания (Boonstra N. et al., 2012).

Важно обратить внимание на дополнительные прогностические факторы: наследственная отягощенность встречалась у резистентных пациентов более чем в 70 % случаев в сравнении с 31,9 % у респондеров, что указывает на важную роль наследственности в развитии резистентности к антипсихотическим препаратам (Joober R. et al., 2005). Перинатальная патология — важный предиктор развития резистентности (Chan S. K. W. et al., 2021; Costas-Carrera A. et al., 2020; Elkis H. and Buckley P. F., 2016), выявляемый у трети пациентов из группы резистентных. В дебюте заболевания у этих больных наблюдалась негативная симптоматика, в то время как у пациентов, отвечающих на терапию, начало заболевания характеризовалось манифестными психотическими эпизодами с короткими продромальными стадиями.

Вышеперечисленные данные подтверждают мнение (Iasevoli F. et al., 2022) о возможности прогнозирования риска развития резистентности на ранних этапах наблюдения.

*Характер терапии текущего обострения у пациентов  
исследовательской выборки*

Все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, получали рекомендуемые и допустимые терапевтические дозы антипсихотиков в соответствии с современными мировыми стандартами оказания психиатрической помощи и клиническими рекомендациями. Назначение терапии проводилось лечащим врачом-психиатром стационара после совместного осмотра и обсуждения пациента с сотрудником Научного центра ПКБ № 1, контроль за принимаемой психофармакотерапией обеспечивался медицинским персоналом стационара. Итоговая оценка эффективности антипсихотической терапии проводилась спустя 6 недель лечения, промежуточная оценка эффективности терапии — каждые 2 недели терапии (кросс-титрация и наращивание дозировки до терапевтических значений не входили в указанные сроки). В рамках настоящего исследования были использованы разные поколения антипсихотиков (первое и второе) в соответствии с клиническими рекомендациями. Так, в течение первых 2 недель был использован антипсихотик первого или второго поколения, при его неэффективности последующие 2 недели использовался антипсихотик другого поколения, в третьем периоде проводилась монотерапия клозапином или применялась аугментация антипсихотика первого или второго поколения клозапином (Shimomura Y. et al., 2021). Для стандартизации полученных данных о проведенной терапии был использован хлорпромазиновый эквивалент (Филилеева О. В. и Мосолов С. Н., 2019).

Характер проводимой антипсихотической терапии представлен в Таблицах 2.6 и 2.7.

**Таблица 2.6** — Характер проводимой терапии у резистентных пациентов и респондеров

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

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

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

**Таблица 2.7** — Терапия резистентных пациентов и респондеров со среднесуточными дозировками (в том числе в хлорпромазиновом эквиваленте)

Терапия	I группа (резистентные) <i>n</i> =112		II группа (респондеры) <i>n</i> =152		<i>p</i>
	абс. (%)	ср. зн. мг/сут (XЭ)	абс. (%)	ср. зн. мг/сут (XЭ)	
<b>Монотерапия</b>					
Галоперидол	5 (4,5)	$23,3 \pm 5$ (700±150)	43 (28,3)	$12,65 \pm 3,6$ (381,4±110)	<0,05

Рисперидон	2 (1,8)	8±0 (280±0)	41 (27)	5,3±1,1 (184,4±38)	<0,05
Зипрасидон	0 (0)	0	6 (4)	86,6±15,5 (260±46,6)	–
Зуклопентиксол	1 (0,9)	20±0 (240±0)	5 (3,3)	49±22,2 (196±22,4)	<0,05
Оланзапин	1 (0,9)	20±0 (300±0)	14 (9,2)	14±3,6 (226±54,6)	<0,05
Палиперидон	1 (0,9)	6±0 (396±0)	5 (3,3)	6±0 (396±0)	>0,05
Трифлуоперазин	1 (0,9)	20±0 (120±0)	5 (3,3)	15±4 (90±24)	>0,05
Другие (ХЭ)	1 (0,9)	750±0	6(4)	200±80	>0,05
<b>Аугментация</b>					
Галоперидол + хлорпромазин	28 (25)	21,1±163,4 (631,1±163,4)	15 (9,9)	13,2±73,1 (390±73,1)	<0,05
Галоперидол + клозапин	39 (34,8)	19,9±182,1 (613±182,1)	2 (1,3)	17,5±50 (525±50)	<0,05
Рисперидон + хлорпромазин	6 (5,4)	7,7±240 (268,3±240)	2 (1,3)	5±50 (175±50)	<0,05
Рисперидон + клозапин	9 (8)	7,6±244,4 (264,4±244,4)	0 (0)	0 (0)	–
Оланзапин + клозапин	3 (2,7)	20±316,7 (300±316,7)	0 (0)	0 (0)	–
Другие (ХЭ)	5 (4,5)	365,9±244	7 (4,6)	197,3±78,6	<0,05

*Примечание.* ХЭ — хлорпромазиновый эквивалент.

Назначение второго антипсихотика любой генерации в группе, где терапия эффективна, требовалось лишь в 26 (17,1 %) случаях, чаще всего в виде сочетания галоперидол + хлорпромазин. Надо подчеркнуть, что решение о применении такой тактики лечения при ответе на терапию антипсихотиками, — несопоставимо редкое явление по сравнению с аугментацией терапии среди резистентных пациентов. У большинства пациентов резистентной группы — 90 (80,4 %)

человек — присоединяли второй антипсихотик с целью аугментации, в этих случаях речь шла о сочетании галоперидол + клозапин. При выборе основного антипсихотика в рамках схемы аугментации врач ориентировался на предыдущий психофармакологический опыт пациента, а также на сравнение эффективности антипсихотиков за прошедшие 4 недели. Таким образом, основная часть пациентов получала галоперидол + клозапин, другие же — рисперидон + клозапин. Применение высоких доз антипсихотиков может быть связано с низкой чувствительностью этих пациентов к средним терапевтическим дозировкам и рекомендуемым схемам лечения в связи с индивидуальными особенностями (генетическими и др.).

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

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

#### *Психометрические показатели пациентов исследовательской выборки*

В соответствии с задачами исследования была проведена оценка психического состояния пациентов при поступлении в стационар и спустя 6 недель психофармакотерапии. За критерий эффективности был взят ожидаемый порог снижения до 25 % общего числа баллов по шкале PANSS спустя 6 недель лечения.

Разными авторами обсуждается порог эффективности от 20 % (Kane J. et al., 1988) до 50 % (Guttmacher M. S., 1964) снижения.

По данным исследования S. Leucht и соавт. (2005), минимальное улучшение состояния спустя 6 недель лечения отмечалось при снижении общего балла по шкале PANSS на 28 %. Таким образом, для резистентных к лечению пациентов пороговое значение снижения степени выраженности симптомов по шкале PANSS менее чем на 25 % представляется оптимальным, поскольку даже небольшие улучшения могут быть значимы в этом случае.

В Таблице 2.8 представлены результаты психометрической оценки с помощью шкалы PANSS пациентов I и II групп при поступлении. Значимые различия между группами по общему баллу, а также отдельно по всем ее подшкалам (негативной, позитивной и общей психопатологии) говорят о неблагоприятном течении заболевания у группы резистентных пациентов по сравнению с пациентами, у которых терапия эффективна. В частности, надо отметить более выраженную тяжесть позитивной и негативной симптоматики у резистентных больных.

**Таблица 2.8** — Сравнение резистентных пациентов и респондеров по шкале PANSS при поступлении (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	I группа (резистентные) <i>n</i> =112	II группа (респондеры) <i>n</i> =152	<i>p</i> [95 % CI]
PANSS общий	132,0 $\pm$ 13,4 132 [123; 143]	115,0 $\pm$ 11,2 116 [109; 121]	<b>&lt;0,001</b> [-20,00; -14,000]
PANSS P	32,6 $\pm$ 4,9 33 [31; 37]	30,2 $\pm$ 5,8 32 [27,5; 34]	<b>0,002</b> [-3,00; -1,000]
PANSS N	33,1 $\pm$ 5,6 32 [29; 36]	23,3 $\pm$ 6,6 22 [18; 29]	<b>&lt;0,001</b> [-12,00; -9,000]
PANSS G	66,7 $\pm$ 7,4 68 [61; 72]	61,7 $\pm$ 6,3 62 [58; 66]	<b>&lt;0,001</b> [-7,00; -4,000]

*Примечание.* CI — доверительный интервал; PANSS — «Шкала оценки позитивных и негативных синдромов». Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Степень тяжести отдельных симптомов, таких как концептуальная дезорганизация, затруднения в абстрактном мышлении и необычное содержание мыслей, у пациентов с резистентностью значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с показателями респондеров (Рисунок 2.7), что реплицирует результаты некоторых исследований, ассоциированных с резистентностью симптомов (Ortiz B. B. et al., 2020).



**Рисунок 2.7** — Сравнение отдельных симптомов по шкале PANSS у резистентных пациентов и респондеров при поступлении

Динамика состояния за 6 недель наблюдения, проанализированная с помощью шкалы PANSS (Таблица 2.9), показывает, что в группе респондеров, где терапия эффективна, спустя 6 недель общий балл по шкале PANSS снизился на 53,5 %, в то время как у пациентов с резистентной шизофренией — на 19,9 %.

**Таблица 2.9** — Сравнение резистентных пациентов и респондеров по шкале PANSS через 6 недель (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	I группа (резистентные) <i>n</i> =112	II группа (респондеры) <i>n</i> =152	<i>p</i> [95 % CI]
PANSS общий	105 $\pm$ 14,7	71 $\pm$ 14,2	<0,001

	104 [95; 112]	68 [60; 82,5]	[-39,00; -31,00]
PANSS P	26,5±3,2 27 [25; 29]	14,9±3,7 14 [12,8; 16]	<b>0,002</b> [-13,00; -11,00]
PANSS N	33,1±6,2 22,5 [26; 35]	20,9±6,4 19,5 [15; 26]	<b>&lt;0,001</b> [-12,00; -9,000]
PANSS G	47,5±8 46 [42,8; 52]	35,2±6,4 34 [30,8; 40]	<b>&lt;0,001</b> [-14,00; -11,00]

*Примечание.* CI — доверительный интервал; PANSS — «Шкала оценки позитивных и негативных синдромов». Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

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

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

### 2.3.2. Характеристика клинической выборки

Клиническую выборку составили 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст — 34,2±9,8 года) из группы резистентных больных (подробнее о критериях и методологии отбора см. в разделе 2.2).

Для решения третьей задачи исследования было необходимо охарактеризовать психопатологическую структуру резистентной к антипсихотической терапии шизофрении и провести ее клинико-психопатологическую дифференциацию.

При формулировании гипотезы была использована идея К. Leonhard о систематике психозов, в которой выделялось 3 варианта (фенотипа) системной шизофрении в зависимости от преобладания нарушений в определенной сфере психической деятельности (аффекта, мышления, моторики), где аффект рассматривался как нарушение эмоционально-волевой сферы, а также дименсиональный подход (за основу были взяты сферы психической деятельности по МКБ-11). Таким образом, выдвинуто предположение о применимости подобной классификации к шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.

В соответствии с поставленной задачей проведен анализ медицинской документации, анамнестических данных с учетом наследственности, преморбида, характера дебюта, манифеста и течения заболевания, принимаемой психофармакотерапии в прошлом, а также психометрическая оценка состояния с помощью унифицированных шкал.

После этого на основании полученных данных проведена дифференциация пациентов на 3 группы (клинических варианта шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии) в зависимости от преобладания в клинической картине определенного симптомокомплекса:

- клинический вариант **параноидной шизофрении** с преобладанием бредовых расстройств — 48 пациентов (27 мужчин и 21 женщина, средний возраст —  $35,6 \pm 7,4$  года);
- клинический вариант **кататонической шизофрении** с преобладанием онейроидного помрачения сознания — 34 пациента (23 мужчины и 11 женщин, средний возраст —  $30,1 \pm 8,0$  года);
- клинический вариант **гебефренической шизофрении** с преобладанием агрессивного поведения — 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст —  $35,8 \pm 7,8$  года).

Для количественной выраженности симптомов шизофрении у каждого пациента использовались психометрические инструменты (стандартизированные шкалы PANSS и BFCRS), результаты которых подробно представлены и проанализированы в главе 3.

*Социодемографические характеристики  
пациентов клинической выборки*

При рассмотрении социодемографических характеристик пациентов с различными клиническими вариантами значимых различий не обнаружено (Таблица 2.10), за исключением семейного положения. Так, среди пациентов с преобладанием бредовых расстройств значимо больше количество разведенных (22,9 %), в то время как среди больных с кататоническими нарушениями в разводе находятся лишь 5,9 %. Это может указывать, в частности, на снижение уровня семейной адаптации. Однако стоит обратить внимание на то, что именно у больных с нарушением мышления с преобладанием бредовых расстройств зафиксировано наибольшее количество браков, хотя и закончившихся разводом.

**Таблица 2.10** — Сравнительная характеристика выборки пациентов с резистентной шизофренией по социодемографическим показателям

Показатель	Параноидная шизофрения, n=48, абс. (%)	Кататонич. шизофрения, n=34, абс (%)	$\chi^2$ (p)	Гебефренич. шизофрения, n=30, абс (%)	$\chi^2$ (p1)	$\chi^2$ (p2)
<i>Гендерное распределение</i>						
Мужчины	27 (56,3)	23 (67,7)	0,06 (0,81)	16 (53,3)	1,37 (0,24)	1,09 (0,29)
Женщины	21 (43,7)	11 (32,3)		14 (46,7)		
<i>Семейное положение</i>						
В браке	2 (4,2)	1 (2,9)	6,02 (0,05)	1 (3,4)	1,06 (0,59)	6,47 (0,04)
Разведены	11 (22,9)	2 (5,9)		4 (13,3)		
Одиноки	35 (72,9)	31 (91,2)		25 (83,3)		
<i>Уровень образования</i>						
Неполное среднее	1 (2,1)	3 (8,8)	2,72 (0,74)	2 (6,7)	3,12 (0,68)	3,67 (0,59)
Среднее	10 (20,8)	10 (29,4)		6 (20)		
Среднее специальное	12 (25)	6 (17,6)		10 (33,3)		
Неоконченное высшее	8 (16,7)	6 (17,6)		5 (16,6)		

Высшее	16 (33,3)	8 (23,7)		7 (23,4)		
Два и более высших	1 (2,1)	1 (2,9)		0 (0)		
<i>Трудовой статус</i>						
Учащийся	3 (6,2)	2 (5,9)	2,12	2 (6,7)	0,77	0,41
Рабочий	8 (16,7)	4 (11,8)	(0,35)	1 (3,4)	(0,68)	(0,82)
Безработный	35 (77,1)	27 (82,3)		26 (89,9)		

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

По результатам анализа уровня адаптации, показатели которого практически идентичны для пациентов всех трех клинических вариантов (долевое распределение уровня полученного образования, одиноких или проживающих в браке, продолжающих учебную или профессиональную деятельность и утративших трудоспособность), можно судить о неблагоприятной динамике шизофрении, резистентной к антипсихотикам, вне зависимости от клинического варианта, то есть с опорой на социальные показатели классифицировать эту форму психического расстройства нецелесообразно.

На протяжении последующего лонгитюдного этапа диссертационного исследования удалось проследить динамику состояния лишь у 50 человек клинической выборки, которые и составили выборку катамнеза для оценки возможности применения метода ТМС при лечении шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии (см. главу 4).

### **2.3.3. Характеристика катамнестической выборки**

В катамнестическую выборку включены пациенты из числа резистентных (подробная характеристика группы представлена в разделе 2.3.2). Спустя 18 месяцев удалось проследить катамнез 50 пациентов (30 мужчин и 20 женщин, средний возраст —  $31,5 \pm 9,5$  года). Всем пациентам катамнестической выборки было предложено лечение методом ТМС, однако 30 человек не прошли курс ТМС из-за противопоказаний (5 человек), удаленного проживания от больницы и неудобства проведения ежедневных сеансов (11 человек) либо отказались без

объяснения причин или по бредовым мотивам (14 человек). При этом все 30 пациентов согласились на очередное обследование (визит 4, согласно дизайну диссертационного исследования) и составили группу сравнения при оценке эффективности ТМС. 20 пациентов, полностью завершивших курсовое лечение указанным методом, составили терапевтическую группу.

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

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

В Таблице 2.11 приведены некоторые социодемографические и клинко-динамические показатели пациентов катamnестической выборки, по сути, дублирующие изложенные выше характеристики пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии (см. раздел 2.3.2). Стоит отметить, что статистически значимых различий при сравнении этих показателей не выявлено, что позволяет адекватно оценивать эффективность методики ТМС, учитывая относительную однородность клинических и психометрических показателей у пациентов катamnестической выборки (Таблица 2.12).

**Таблица 2.11** — Социодемографические и клинко-динамические показатели терапевтической выборки

Показатели	Группа ТМС <i>n=20</i>	Группа «без ТМС» <i>n=30</i>	$\chi^2$ ( <i>p</i> )
<i>Абс. (%)</i>			
Мужчины	13 (65)	17 (56,7)	0,67 (0,431)
Женщины	7 (35)	13 (43,3)	
<i>Среднее значение <math>\pm</math> стандартное отклонение Me [Q1; Q3]</i>			
Средний возраст на момент обследования, годы	$29,4 \pm 7,7$ 29 [18; 50]	$33 \pm 10,5$ 31 [19; 52]	29,1 (0,215)

Средний возраст манифестации психоза, годы	22,5±5 23 [13; 36]	24,4±6,8 23 [12; 39]	19,0 (0,328)
Длительность болезни от манифеста, годы	6,9±5,9 5 [0; 20]	8,6±7,2 7 [0; 24]	18,8 (0,401)
<i>Абс. (%)</i>			
Среднее количество госпитализаций в круглосуточный стационар за время катмнеза (18 месяцев)	1,1±1,2	1,1±1,3	0,05
Среднее количество госпитализаций в амбулаторное звено (ОИОПП и ДС) за время катмнеза (18 месяцев)	2,6±1,6	2,2±1,9	0,05
Трудоспособность ( <i>n</i> работающих при включении в исследование / <i>n</i> работающих спустя 18 месяцев)	9 (45%)/ 2 (10%)	11 (37%)/ 4 (13%)	0,05
<i>Психофармакотерапия (препарат + среднесуточная дозировка в мг, ХЭ)</i>			
галоперидол + клозапин	600 + 225 ( <i>n</i> =4)	576 + 250 ( <i>n</i> =6)	0,05
рисперидон + клозапин	112 + 418,8 ( <i>n</i> =11)	119 + 390 ( <i>n</i> =19)	0,05
клозапин	600 ( <i>n</i> =5)	660 ( <i>n</i> =5)	0,05

**Таблица 2.12** — Результаты психометрического исследования по шкалам PANSS и BFCRS пациентов обследованных групп до лечения (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

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

*Примечание.* ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; BFCRS — «Шкала оценки кататонии Буша–Фрэнсиса»; CI — доверительный интервал; PANSS — «Шкала оценки позитивных и негативных синдромов». Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

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

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ШИЗОФРЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Современная психиатрия использует два подхода для описания клинических проявлений шизофрении: категориальный и дименсиональный. Впервые категориальный подход применил Е. Kraepelin (1919), когда объединил группу хронических психических прогрессирующих расстройств (параноидный психоз, кататония, гебефрения, простое слабоумие) в единую нозологическую единицу — *dementia praecox* («раннее слабоумие»). Термин «категориальный подход» впервые использовался в 1980 г. в руководстве DSM-III (Pichot P., 1986), в котором сформулированы четкие качественные границы между диагностическими единицами. Таким образом, категориальный подход предполагает, что психические расстройства подразделены на отдельные и взаимоисключающие группы. Безусловным преимуществом категориального подхода является его универсальность для понимания психопатологических явлений в условиях различных школ и классификаций, а также возможность формирования нозологического принципа классификации, основанного на понятных и четких критериях каждой единицы, а также возможность статистической обработки данных с помощью диагностических кодов (Aftab A. and Ryznar E., 2021). В то же время в этом кроются и недостатки этого подхода: появление «подпороговых» расстройств, которые не полностью соответствуют критериям того или иного заболевания в DSM/МКБ, невозможность оптимизировать и согласовать выставленные диагнозы и реальную клиническую картину (Maj M., 2011; Тиганов А. С. и соавт., 2003).

Второй подход (дименсиональный) предполагает, что симптомы шизофрении объединяются в различные группы, наблюдающиеся у пациентов в различной степени выраженности. Представления о дименсиональном подходе можно получить, изучая концепцию «единого психоза» W. Griesinger (1867), в которой рассматривается поражение отдельных сфер психической деятельности

(позитивной, психомоторной, негативной, аффективной, когнитивной и других), что объясняет многообразие клинических проявлений при шизофрении и классифицирует состояние в соответствии с пораженной сферой. В настоящее время все больше исследователей и клиницистов отдают предпочтение этому подходу, определяя состояние на основании преобладания расстройств в определенной сфере психической деятельности с набором различных психических и поведенческих феноменов (Jones P. V. and Buckley P. F., 2006; Carpenter W. T. et al., 1999).

Хотя оба подхода не противоречат друг другу, доказано, что размерный подход наиболее точно описывает клинические характеристики заболевания (van Os J. et al., 1999), что согласуется с применением подобного подхода в международных классификациях (DSM-5 и МКБ-11) (Regier D. A. et al., 2013; Павличенко А. В. и соавт., 2020). Размерный подход начал широко применяться после реплицирования результатов с помощью статистического метода факторного анализа, который используется для дифференциации пациентов на группы (размерности) в соответствии с показателями психометрических шкал (PANSS, SAPS, SANS и др.). Стандартизированные шкалы позволяют оценить выраженность каждого отдельного симптома и подходят для статистической обработки, что является их преимуществом. Количество размерностей (групп) от исследования к исследованию меняется, речь идет о двух- (позитивной и негативной) (Andreasen N. C., 1982; Crow T. J., 1985), трех- (позитивной, негативной и дезорганизации) (Liddle P. F., 1987; Arndt S. et al., 1995) и пятифакторной модели шизофрении (позитивная, негативная, дезорганизация, депрессия и мания) (Lindenmayer J. P. et al., 1994). Часть исследователей и клиницистов дополняет размерный подход клиническими наблюдениями за пациентами для еще более точной дифференциации состояний, как, например, K. Leonhard (1990) при составлении систематики психозов. В последующем на основании ведущей клинической картины им сформулированы клинические варианты (фенотипы) Wernicke–Kleist–Leonhard (набор симптомов и клинических признаков, а также их характер и течение) системной шизофрении. Подтверждения

долгосрочной стабильности, а также прогностической и терапевтической значимости подобного подхода получены в результате проведенных исследований последних лет (Foucher J. R. et al., 2020; Cuesta M. J. et al., 2023). Предложенная классификация основана на нарушениях в 3 сферах: аффект, мышление и моторика.

Важным преимуществом сочетанного дименсионального и клинического подхода является прогностическая ценность (Braun U. et al., 2018), которая может предсказывать факторы риска, ответ на лечение и функциональный исход (Fineberg S. K. and Corlett P. R., 2016). Такой подход допускает возможность установления единых биологических маркеров — например, морфометрических характеристик отдельных зон головного мозга с дискретными психопатологическими проявлениями, что позволяет проследить цепочку патогенетического механизма (Stirling J. et al., 2006; Atre-Vaidya N., 2000). Детализированная базовая структура психопатологических проявлений может стать наглядным примером моделирования шизофрении на основании психопатологической картины (Scheuerecker J. et al., 2009), благодаря чему клиницисты и исследователи из сферы фундаментальных наук смогут говорить на одном языке, что представляется весьма актуальным (Карпенко О. А., 2018).

Таким образом, основываясь на сочетанном клиническом и дименсиональном подходе (за основу были взяты сферы психической деятельности по МКБ-11) была сформулирована рабочая гипотеза, в соответствии с которой шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, гетерогенна и определяется преобладанием расстройств в определенной сфере психической деятельности: резистентная параноидная шизофрения с нарушением мышления с преобладанием бредовых расстройств, резистентная кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания, резистентная гебефреническая шизофрения с нарушением поведения с преобладанием агрессии.

### 3.1. Клиническая дифференциация шизофрении, резистентной к антипсихотикам

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

Предваряя подробное изложение особенностей выделенных клинических вариантов, стоит кратко отметить некоторые статистически значимые отличия, сопоставление которых представлено в Таблице 3.1. По клинико-динамическим показателям клинические варианты значимо отличаются (см. Таблицу 3.1). Средний возраст на момент включения в исследование значимо ниже у больных с кататонической симптоматикой, в то время как остальные клинические варианты статистически не выявили различий.

**Таблица 3.1** — Сравнительная характеристика изученной выборки по клинико-динамическим показателям (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение)

Показатели	Параноидн. шизофрения <i>n</i> =48	Кататоническ. шизофрения <i>n</i> =34	<i>p</i>	Гебефренич. шизофрения <i>n</i> =30	<i>p</i> 1	<i>p</i> 2	$\chi^2$
Средний возраст на момент обследования, годы	35,6 $\pm$ 7,4	30,1 $\pm$ 8	<b>0,013</b>	35,8 $\pm$ 7,8	0,97	0,023	9,87
Средний возраст продрома, годы	20,8 $\pm$ 4,7	18,8 $\pm$ 3,5	0,372	17,1 $\pm$ 3,2	<b>0,022</b>	0,314	7,42
Средний возраст манифестации психоза, годы	24,8 $\pm$ 5,2	22,6 $\pm$ 4,2	0,258	22,1 $\pm$ 4,5	0,236	0,972	3,66
Средний возраст первой госпитализации, годы	26 $\pm$ 6	23,6 $\pm$ 5,2	0,234	23,9 $\pm$ 5,2	0,623	0,787	2,79
Длительность болезни от продрома, годы	15,1 $\pm$ 7,1	11,6 $\pm$ 6,8	0,121	19,2 $\pm$ 8,7	0,188	<b>0,004</b>	10,9

Длительность болезни от манифеста, годы	11,1±7,3	7,6±6,3	0,173	14,3±8,4	0,430	<b>0,014</b>	7,95
---	----------	---------	-------	----------	-------	--------------	------

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

У пациентов с преобладанием агрессивного поведения дебют заболевания в среднем приходился на возраст 17,1 года, в то время как у пациентов с преобладанием бредовых расстройств и кататонических нарушений — 20,8 и 18,8 года соответственно.

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

### **3.1.1. Параноидная шизофрения с преобладанием бредовых расстройств**

На первый план в клинической картине параноидной шизофрении у 48 пациентов (27 мужчин и 21 женщины; средний возраст — 35,6±7,4 года) выступают признаки нарушения мышления с лишенностью его целенаправленности, разорванностью — нарушением упорядоченности мыслей, достигающим степени инкогерентности с непониманием смысла простых инструкций (Andreasen N. C., 1979), которые считаются специфическими для шизофрении (Minor K. S and Cohen A. S., 2010; Minor K. S. et al., 2016; Bearden C. E. et al., 2012). Стойкие нарушения мышления и восприятия, которые наблюдаются вне манифестных психозов и эскалаций галлюцинаторно-бредовой симптоматики определяют неблагоприятный прогноз (Roche E. et al., 2015).

Симптоматический профиль клинического варианта с нарушением мышления с преобладанием бредовых расстройств по результатам оценки состояния пациентов с резистентной шизофренией при помощи шкалы PANSS в период эскалации психотической симптоматики, по поводу которой проводилось стационарное лечение (Таблица 3.2), в сопоставлении с профилями других выделенных клинических вариантов статистически значимо отличается

степенью выраженности позитивной симптоматики (сумма баллов подшкалы PANSS-P; P-1 «Бред»; P-2 «Концептуальная дезорганизация»; P-3 «Галлюцинаторное поведение») и подшкалы PANSS-G, созвучных психотическим проявлениям (G-4 «Напряжение»; G-9 «Мысли с необычным содержанием»).

**Таблица 3.2** — Сравнительная характеристика клинических вариантов по шкале PANSS (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Параноидная шизофрения (n=48)	Кататонич. шизофрения (n=34)	<i>p</i>	Гебефренич. шизофрения (n=30)	<i>p1</i>	<i>p2</i>	$\chi^2$
PANSS общий	120,8 $\pm$ 8,9 121 [114; 129]	124,5 $\pm$ 6,7 126 [119; 128]	0,436	125,9 $\pm$ 9,3 128 [121; 123]	0,126	0,634	4,23
PANSS P	31,7 $\pm$ 3,1 32 [30; 35]	31,3 $\pm$ 3,6 32,5 [28; 34]	0,940	27,9 $\pm$ 3 29 [28; 30,8]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>	15,6
PANSS N	28,6 $\pm$ 2,9 29 [26,8; 31]	29,1 $\pm$ 2,8 28,5 [26; 32]	0,961	34,1 $\pm$ 4 34 [33; 36,8]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	33,3
PANSS G	60,5 $\pm$ 5,4 61 [56; 66]	64 $\pm$ 5,2 65 [59,3; 67,8]	0,074	63,9 $\pm$ 5,1 63 [59,3; 69,8]	0,067	0,995	6,95
P1. Бред	6,5 $\pm$ 0,6 6 [5; 6]	4,4 $\pm$ 0,5 4 [4; 5]	<b>&lt;0,001</b>	4,5 $\pm$ 0,7 5 [4; 5]	<b>&lt;0,001</b>	0,898	59
P2. Концепт. дезорганизация	5,9 $\pm$ 1,6 5 [5; 5]	4 $\pm$ 0,4 4 [4; 4]	<b>&lt;0,001</b>	5,4 $\pm$ 0,5 5 [5; 6]	<b>&lt;0,001</b>	0,051	62,3
P3. Галлюц. поведение	6 $\pm$ 0,3 6 [6; 6]	5,2 $\pm$ 1 6 [4; 6]	<b>0,01</b>	3,6 $\pm$ 0,6 4 [3; 4]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	60,9
P4. Возбужд.	3,7 $\pm$ 0,9 4 [3; 4,25]	4,8 $\pm$ 0,9 5 [4; 5,75]	<b>&lt;0,001</b>	3,1 $\pm$ 0,5 3 [3; 3]	<b>0,017</b>	<b>&lt;0,001</b>	33,4
P5. Грандиозн.	2,3 $\pm$ 0,6 2 [2; 2]	2,5 $\pm$ 0,8 2 [2; 2]	0,839	2,3 $\pm$ 0,5 2 [2; 2]	0,999	0,875	0,385
P6. Подозрит.	5 $\pm$ 1,2 5 [4; 6]	4,3 $\pm$ 1,2 5 [3; 5]	0,056	5,2 $\pm$ 0,7 5 [5; 6]	0,992	0,023	7,78
P7. Враждебность	4,9 $\pm$ 1 5 [4; 6]	4,6 $\pm$ 1,4 5 [3; 6]	0,995	5,2 $\pm$ 0,9 5,5 [5; 6]	0,403	0,464	1,95
N1. Упл. аффекта	3,9 $\pm$ 0,5 4 [3; 4]	3,8 $\pm$ 0,6 4 [3; 4]	0,673	5 $\pm$ 0,5 5 [5; 5]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	31,1
N2. Эмоц. отстр.	3,7 $\pm$ 0,5 4 [3; 4]	3,9 $\pm$ 0,3 4 [4; 4]	0,359	6 $\pm$ 2 5 [4,25; 5]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	44,4
N3. Недост. раппорт	3,9 $\pm$ 0,6 4 [3; 4]	4,1 $\pm$ 0,5 4 [3,25; 5]	0,679	4,7 $\pm$ 0,7 5 [4; 5]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>	17,7

N4. Пассивно-апатический социальный уход	4,3±0,6 4 [4; 5]	4,2±0,6 4 [4; 5]	0,940	5,1±0,6 5 [5; 6]	<0,001	<0,001	24,4
N5. Трудности в абстрактном мышлении	4,3±0,5 4 [4; 5]	4,3±0,3 4 [4; 4]	0,542	5±0,5 5 [5; 5]	<0,001	<0,001	24,9
N6. Недостаток спонтанности и плавности беседы	4,4±0,6 4 [4; 5]	4,3±0,5 4 [4; 5]	0,435	5±0,4 5 [5; 5]	0,003	<0,001	19,1
N7. Стереотипность мышления	4±0,4 4 [4; 4]	4,6±0,5 5 [4; 5]	<0,001	5,1±0,4 5 [5; 5]	<0,001	0,002	42,7
G1. Соматическая озабоченность	2,5±1,9 1 [1; 5]	1,8±1,2 1 [1; 1]	0,337	2,5±2 1 [1; 5]	1	0,353	2,46
G2. Тревога	5,4±0,6 5,5 [5; 6]	5,3±0,9 6 [5; 6]	0,934	5,2±0,7 5 [5; 6]	0,648	0,526	1,31
G3. Чувство вины	1,5±0,8 1 [1; 1]	1,4±0,6 1 [1; 1]	0,964	1,2±0,3 1 [1; 1]	0,282	0,402	2,38
G4. Напряжение	5,5±0,6 6 [5; 6]	4,2±0,4 4 [4; 4]	<0,001	5,2±0,6 5 [5; 6]	0,451	<0,001	53,8
G5. Манерность и поза	2±0,7 2 [1; 2]	4,1±1,2 4 [3; 5]	<0,001	4,3±0,8 4 [4; 5]	<0,001	0,941	58,1
G6. Депрессия	1,6±0,9 1 [1; 1]	1,6±1 1 [1; 1]	0,994	1,8±1,2 1 [1; 1]	0,886	0,929	0,242
G7. Двигательная заторможенность	1,7±0,5 2 [1; 2]	4,2±1 4 [3; 4]	<0,001	1,5±0,6 1 [1; 2]	0,264	<0,001	70,6
G8. Некооперативность	4,9±1,1 5 [5; 6]	5,5±0,7 6 [5; 6]	0,106	5,2±0,9 5 [5; 6]	0,764	0,465	4,1
G9. Мысли с необычным содержанием	5±0,8 5 [4; 6]	3±0,8 3 [2; 4]	<0,001	4,1±0,7 4 [3; 5]	<0,001	<0,001	48
G10. Дезориентация	2,8±1 3 [1; 3]	3,6±1,1 3 [2; 3,75]	0,299	2,5±0,9 3 [2; 3]	0,744	0,07	4,79
G11. Нарушение внимания	5,2±0,5 5 [5; 5]	5,4±0,6 5 [5; 6]	0,529	5,2±0,4 5 [5; 5]	0,803	0,285	2,48
G12. Снижение критики к болезни	5,5±0,8 6 [5; 6]	5,6±0,5 6 [5; 6]	0,932	5,5±0,7 6 [5; 6]	0,922	0,685	0,581
G13. Волевые нарушения	4,1±0,6 4 [3; 5]	3,8±0,8 4 [3; 4,75]	0,405	5±0,5 5 [5; 5]	<0,001	<0,001	26,1
G14. Недостаточный	2,9±0,6 3 [2; 3]	4,8±0,9 5 [4,25; 5,75]	<0,001	5±1,1 5 [4,25; 6]	<0,001	0,623	47,4

контроль импульсивности							
G15. Самопоглощенность	5±0,4 5 [5; 5]	5,1±0,5 5 [5; 5]	0,885	5±0,4 5 [5; 5]	0,785	0,585	1,05
G16. Активное социальное уклонение	5±0,8 5 [4; 6]	4,8±0,7 5 [4; 5]	0,658	5±0,8 5 [4; 6]	0,997	0,688	0,946

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Психопатологические проявления клинического варианта с преобладанием бредовых расстройств иллюстрирует нижеприведенное клиническое наблюдение.

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

**Включена в исследование на 3-й день** госпитализации в стационар. Во время обследования к чему-то прислушивается, жалуется на слезку, уверена, что ее хотят отравить. Тут же улыбается и говорит, что «все понимает», объясняя, что обстановка больницы — это декорации в павильоне, где проходит съемка комедийной передачи, медицинский персонал и пациенты — переодетые актеры, среди которых скрываются ее преследователи. В случайных людях узнает своих недоброжелателей. Фразы не заканчивает, спонтанная речь разорванная и нецеленаправленная. Признается, что слышит внутри головы множество голосов императивного и комментирующего характера, которые особым образом воздействуют на мыслительный процесс, «закупоривая источник самостоятельных решений». Внезапно начинает почесываться, пристально рассматривать кожу на руках, заявляя, что «от облучения расслаиваются мышцы и кости».

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

В условиях стационара получала терапию галоперидолом 30 мг/сут в течение 2 недель, далее рисперидоном 10 мг/сут последующие 2 недели, после чего рисперидоном 8 мг/сут + клозапином до 300 мг/сут. На фоне терапии бредовые

переживания утратили яркость, однако полностью не редуцировались, как и псевдогаллюцинации. Оставалась подозрительной, скрытной, время от времени высказывая отрывочные идеи преследования со стороны коллег. К состоянию относилась без критики, выписана спустя **62 дня госпитализации**.

**Из анамнеза:** известно, что отец и старшие родственники по обеим линиям из преподавательской среды — учителя математики и точных наук — были замкнутыми, нелюдимыми, сдержанными в проявлении эмоций. Отец в воспитании дочери не участвовал, ушел из семьи через 2 года после рождения ребенка, в дальнейшем ее судьбой не интересовался. **Мать** (61 год) — пенсионерка. До выхода на пенсию работала в НИИ инженером. Нелюдимая, тревожная, ответственная, исполнительная. Изменилась по характеру после родов, когда самой важной для себя задачей поставила уход и воспитание ребенка. Прервала контакты с немногочисленными знакомыми, перешла на менее квалифицированную работу с гибким графиком, полностью посвятив себя дочери.

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

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

С детства, будучи привязанной к гиперопекающей матери, была убеждена в собственной исключительности, верила, что достойна блестящей карьеры и

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

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

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

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

Отчетливые нарушения мышления обнаружили в 26 лет. Работая в тот период в секретариате ученого совета, стала замечать недоброжелательное отношение к себе со стороны коллег, завышенные требования со стороны начальства, появились замечания на излишние исправления в текстах работ. Конфликтовала, отстаивала свою точку зрения, не терпела критики к своей работе. Противопоставляла себя коллегам, не поддерживала решения коллектива.

В 30 лет стала испытывать безосновательную тревогу, появились проблемы со сном по типу частых пробуждений. На работе все чаще и чаще отмечала предвзятое отношение к себе со стороны сослуживцев. По взглядам и

перешептыванию понимала, что о ней говорят за ее спиной. Стала подозревать, что коллеги докладывали о ее несуществующих ошибках, намеренно ломали технику, всячески мешали ее деятельности, чтобы выжить с работы. Приходя домой, делилась своими подозрениями с матерью, находя все больше подтверждений своим догадкам. Решила «бороться с несправедливостью»: писала жалобы руководству с просьбой разобраться в сложившейся ситуации.

Так, незадолго до первой госпитализации, уходя с работы, услышала, как коллеги перешептывались, планировали ее избиение, обсуждали детали («посмотрим, что с ней будет завтра»). Испугавшись, убежала из института через запасной выход. На улице в прохожих, в попутчиках в общественном транспорте узнавала преследователей, ей казалось, что в сообщениях в телефоне — угрозы. Тогда решила избежать преследования с помощью постоянной смены маршрута, после чего пряталась в аптеке, отказываясь покидать помещение, убеждала окружающих, что за ней следят. В это время ощутила озарение: «все поняла, сложился пазл», по-особому интерпретировала события прошлого, считала, что ее нынешнее состояние и прошлые неудачи связаны с воздействием со стороны коллег, которые «мешали и завидовали ее профессиональному росту». По дороге домой ей казалось, что она видит подозрительные «черные» машины, в пассажирах метрополитена узнавала родственников. Вернувшись домой, вместе с матерью забаррикадировала дверь квартиры. Испытывала страх за свою жизнь, не спала ночь.

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

На момент включения в исследование нынешняя госпитализация являлась первой. Диагноз при выписке F20.014 — «параноидная шизофрения, эпизодический тип течения с выраженными изменениями личности».

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

**Клинический разбор.** Анализ преморбидных характеристик пациентки с клиническим вариантом шизофрении, резистентной к антипсихотикам, с нарушением мышления и восприятия не выявляет никаких уникальных особенностей. Тщательный сбор анамнестических сведений подтверждает нарастание признаков нарушения мышления задолго до манифестного психоза вне зависимости от степени тяжести позитивной или негативной симптоматики (Manuel J. C. and Peralta V., 2011; Levy D. L. et al., 2010). Нарушения формального мышления по мере нарастания становятся пусковым механизмом бредообразования на базе нарушенных априорных убеждений и искаженного процесса предиктивного кодирования (Friston K., 2005; Schultz W. and Dickinson A., 2000; Tobler P. N. et al., 2003; Passingham R. E. and Rowe J. B., 2015). Другими словами, **дебют персекуторного бреда** сопряжен с ошибками предсказания, когда в силу нарушений формального мышления внимание фокусируется на незначительных нюансах, кажущихся угрожающими на фоне тревожного напряжения, что запускает расширение и систематизацию бредовых интерпретаций и умозаключений (Gray J. A. et al., 1991; Hemsley D. R., 2019, Kapur S., 2003; Kätzel D. et al., 2020; Chaddock C. A. et al., 2012; Corlett P. R. et al., 2009).

Манифестация фантастического бреда у пациентов с нарушением мышления и восприятия характеризуется систематизированной фабулой и всегда сопряжена с галлюцинациями и дереализацией, которые при этом вторичны. Высокоспецифичен известный феномен бредового озарения при переходе от интерпретативного бреда к парафрэнному, когда пациенты как будто «припоминают важные обстоятельства» или «складывают пазл этой загадки», «особенно отчетливо понимают происходящее» и т. д. Этот феномен представляет мощную консолидацию паралогического мышления как основы бредовых умозаключений с долговременной памятью за счет аффективной заряженности, которая как бы облегчает поиск ответа на неразрешимые или противоречащие здравому смыслу бредовые вопросы, составляющие фабулу бреда (Mishara A. L. and Corlett P., 2009; Fineberg S. K. and Corlett P., 2016; Green H. et al., 2018; Frankle B. S. and Frankle L., 2021; Bayne T. and Pacherie E., 2005).

По мере течения шизофрении и нарастания выраженности симптомов в других сферах психической деятельности, нарушения мышления становятся гетерогенными, объединяя симптомы, условно дифференцируемые на позитивные (в виде паралогичности, тангенциальности и непоследовательности речи) и негативные (в виде обеднения словарного запаса и замедления речи) (Andreasen N. C. and Grove W. M., 1986), феноменологически близкие к явлениям снижения экспрессии речи домена негативной симптоматики. В то же время, важно подчеркнуть, что в рамках двух примеров разных клинических вариантов наблюдается агрессивное поведение, которое, однако, имеет разную почву – в случае клинического варианта параноидной шизофрении с преобладанием бредовых расстройств пусковым механизмом является бредовые мотивы. При анализе собственно негативной симптоматики, формирующейся на фоне резистентности симптоматики к антипсихотическим препаратам, можно отметить признаки «тотальной дезинтеграции» (Вовин Р. Я., 1991), характеризующиеся распадом целостности эмоционально-волевой сферы. Это отражается в виде снижения уровня влечений, ограничения круга интересов, выраженной

эмоциональной неадекватности с невозможностью когнитивного контроля проявления эмоций и поведения.

### **3.1.2. Кататоническая шизофрения с преобладанием онейроидного помрачения сознания**

У 34 пациентов (23 мужчины и 11 женщин; средний возраст —  $30,1 \pm 8,0$  года) резистентность обуславливают кататонические нарушения, представляющие собой субсиндромальную (Atre-Vaidya N., 2000; Scheuerecker J. et al., 2009; Ильина Н. А., 2010) симптоматику (брадикинетические проявления субступора, мутизма, стереотипий и негативизма и т. д.), которая, по данным литературы, распространена среди пациентов психиатрических стационаров (Solmi M. et al., 2018) и сохраняется на неманифестных стадиях шизофрении (Ильина Н. А., 2010).

Симптоматический профиль пациентов с клиническим вариантом резистентной шизофрении с кататоническими нарушениями по результатам оценки состояния с помощью шкалы PANSS в период экзацербации психотической симптоматики, по поводу которой проводилось стационарное лечение (см. Таблицу 3.2), в сопоставлении с профилями других выделенных клинических вариантов статистически значимо отличается степенью выраженности позитивных симптомов (сумма баллов подшкалы PANSS-P; P-3 «Галлюцинаторное поведение»; P-4 «Возбуждение»), свойственных онейроидному помрачению сознания при кататонии, а также симптомов кататонии, сгруппированных в PANSS по другим регистрам (N-7 «Стереотипность мышления»; G-5 «Манерность и поза»; G-7 «Двигательная заторможенность»; G-14 «Недостаточный контроль импульсивности»).

Клинические особенности формирования клинического варианта резистентной шизофрении с кататоническими нарушениями наглядно представлены ниже в описании клинического случая.

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

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

В период обследования оставался беспокойным, раздражительным, агрессивным. Был дезориентирован во времени и месте. Эпизодически высказывал нелепые идеи, что находится в другой стране, что он «мировой путешественник», призванный «спасти мир от атомной войны». В переживаниях недоступен, поведение создавало впечатление галлюцинаторного, однако наличие обманов восприятия категорически отрицал. При этом выражение лица была испуганное, отрывочно сообщал, что находится в центре борьбы за жизни людей. Спонтанно поднимал руки на уровне груди, удерживал их в таком положении не менее 10–20 мин, не чувствуя усталости или дискомфорта, застывал, устремляя взгляд в одну точку. Получал галоперидол 20 мг/сут в течение первых 2 недель, далее клозапин до 600 мг/сут. **Через 6 недель лечения** симптоматика редуцировалась, но сохранялись психомоторные нарушения: заторможенность, отказ отвечать на вопросы (отвечал только кивком), стереотипии.

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

Мать, 50 лет, получила высшее педагогическое образование, до настоящего момента работала учителем в школе. По характеру заботливая, мягкая, жизнерадостная. Любила находиться в обществе, имела много друзей и знакомых. В семье занимала лидирующую позицию. О супруге говорила с обожанием, рассказывала, как необычно в их семье совмещаются противоположности

характеров. При упоминании болезни сына смущалась и пыталась перевести тему, считала болезнь «временными трудностями».

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

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

Формировался необщительным, замкнутым, неповоротливым и медлительным. Тяготился и испытывал неловкость при общении со сверстниками, избегал участия в подвижных играх. В свободное время предпочитал уединенные занятия: читал книги, собирал конструктор. Со школьной программой справлялся средне, интереса к учебе не проявлял. В экономический университет поступил на платной основе, обучением тяготился, часто прогуливал, из-за чего на II курсе был отчислен.

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

В 20 лет не отвечал в течение дня родителям на звонки. Вечером этого же дня обнаружен матерью посреди комнаты с поднятыми руками, улыбался, что-то шептал. Не реагировал на оклики, не отвечал на вопросы, пассивно подчинялся усилиям матери по изменению позы. Госпитализирован в реанимационное отделение соматического стационара с лихорадкой и отсутствием реакций на внешние раздражители. В условиях реанимации оставался недоступным, не реагировал на окружающих, не ел. После осмотра дежурным психиатром переведен в отделение интенсивной терапии ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ».

При поступлении психическое состояние определялось выраженным ступором с гипертонусом, гипертермией, мутизмом и негативизмом с отказом от еды. Получал терапию (сосудисто-метаболическая инфузионная, антибактериальная, гастропротекторы,  $\beta$ -адреноблокаторы, аминазин до 1000 мг/сут, реланиум) без существенной положительной динамики.

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

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

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

С 20 до 25 лет госпитализирован несколько раз в связи с нарастанием кататонической симптоматики в виде ступора с мутизмом и негативизмом и

онейроидным помрачением сознания. На фоне применяемой фармакотерапии (арипипразол 30 мг/сут, клозапин 300 мг/сут, рисперидон 6 мг/сут, аминазин 800 мг/сут) без отчетливой динамики в состоянии. Неоднократно получал курсы ЭСТ для преодоления резистентности. Между госпитализациями получал палиперидон в дозе 9 мг/сут.

На момент включения в исследования госпитализировался в психиатрический стационар 5 раз. Диагноз F20.20 – «кататоническая шизофрения, непрерывный тип течения».

**За период катamnестического наблюдения 18 месяцев.** Выписан для дальнейшего наблюдения в ПНД с рекомендацией: рисперидон (пролонгированного действия рисполепт конста 37,5 мг 1 раз в 2 недели) и клозапин 300 мг/сут.

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

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

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

В рассматриваемом случае манифестация ургентного психотического состояния в виде острого приступа ступорозной люцидной кататонии произошла

через год после стадии продромальных симптомов. В последующем сформировался параноидный синдром, отличающийся несистематизированными, отрывочными бредовыми идеями и невозможностью квалифицировать обманы восприятия либо в силу негативизма, либо вследствие диссимуляции этих симптомов по бредовым мотивам. Также, важно отметить, что со временем госпитализации были связаны уже с онейроидным помрачением сознания со сменой ступорозного состояния импульсивным возбуждением.

Стоит отметить три основных модальности кататонии как двигательной дисфункции в рамках параноидного бреда: приверженность бредовым идеям, ведущим к психомоторному автоматизму (de Clerambault G. G., 1927); сопротивление галлюцинациям и элементам бредовых идей и гипертревожные состояния или переживания непреодолимого страха (Cohen D., 2006).

Полной редукции позитивной симптоматики не происходит, однако на неманифестных стадиях в периоды амбулаторного наблюдения в клинической картине этого клинического варианта становятся ключевыми непсихотические формы кататонии, известные по литературе как *Catatonia mitis* (Kahlbaum C., 1874), «малые симптомы кататонии» (Eu H. et al., 2010), «кататоноподобные знаки» (Compton M. T. et al., 2015) или симптомы дискинетических ремиссий при психозе (Ильина Н. А., 2010).

Оценка степени нарастания негативных симптомов затруднена в силу их феноменологического пересечения с некоторыми психомоторными симптомами, однако можно отметить несвойственную кататонии астенизацию с переживанием чувства слабости, истощаемости и упадка сил (Вовин Р. Я., 1991) с соматовегетативными симптомами (беспричинные кратковременные эпизоды субфебрилитета, потливости, головокружения, сердцебиения). В целом можно судить о формировании астенической аутизации, сочетающей признаки редукции энергетического потенциала и заострения характерологических проявлений дефензивности, что становится мотивом избегания социальных взаимодействий и приводит к снижению уровня функционирования.

В настоящее время, академиком А. Б. Смулевичем и соавт. (2023) предложена типология кататонии, в основе которой лежит не только характеристика двигательных нарушений, но их связь с выделенными ранее дименсиями (стереотипная кататония — негативные расстройства; паракинетическая кататония — позитивные расстройства; мультикинетическая кататония — более тяжелые позитивные и негативные расстройства).

### **3.1.3. Гебефреническая шизофрения с преобладанием агрессивного поведения**

Явления нарушения поведения отчетливо превалируют в структуре шизофрении у 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин; средний возраст —  $35,8 \pm 7,8$  года).

Нарушения поведения прежде всего выражается в виде тяжелой степени утраты эмпатии и социальной адаптации в виде непонятного упрямства, протестной и конфликтной позиции в общении с окружающими, на которых направлена немотивированная враждебность и беспричинная агрессия. Такие грубые нарушения поведения не поддаются коррекции никакими мерами в силу отсутствия способности критически оценивать свое состояние и контекст социальной ситуации. Подобные нарушения играют ключевую роль в динамике шизофрении, опосредуя дисфункциональный характер поведения и образа жизни в силу утраты способностей решать социальные задачи, ориентироваться в сообществе с утратой навыков самостоятельного проживания (Green M. F. et al., 2019).

Симптоматический профиль клинического варианта с нарушением поведения с преобладанием агрессии по результатам оценки состояния пациентов с резистентной шизофренией при помощи шкалы PANSS в период экзацербации психотической симптоматики, по поводу которой проводилось стационарное лечение (см. Таблицу 3.2), в сопоставлении с профилями других выделенных клинических вариантов, статистически значимо отличается по ряду показателей. Прежде всего большей выраженностью негативной симптоматики как по

суммарному баллу PANSS-N, так и по каждому пункту этой подшкалы (N-1 «Уплотнение аффекта»; N-2 «Эмоциональная отстраненность»; N-3 «Недостаточный раппорт»; N-4 «Пассивно-апатический социальный уход»; N-5 «Трудности в абстрактном мышлении»; N-6 «Недостаток спонтанности и плавности беседы»; N-7 «Стереотипность мышления»). Статистически значимо преобладают некоторые общие психопатологические признаки (G-4 «Напряжение»; G-5 «Манерность и поза»; G-13 «Волевые нарушения»; G-14 «Недостаточный контроль импульсивности»), которые отражают нарушение социальных когнийций.

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

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

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

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

**Из анамнеза:** о родственниках сведений нет, наследственность неизвестна. Мать, 43 года, до настоящего времени работала уборщицей. Замкнутая, тихая, робкая и безропотная. Работала швеей, жила в симбиотической близости с матерью. Забеременела от случайной связи в алкогольном опьянении, хотя к аморальному поведению и не склонна. Родила ребенка с патологией, вернулась на швейную фабрику, где проработала до тех пор, пока не перестала справляться, но осталась в качестве уборщицы. Отстраненная от сына, непритязательная в быту.

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

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

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

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

фармакотерапии нет, со слов матери, принимал рисперидон, аминазин. После некоторого упорядочивания поведения выписан домой по заявлению матери.

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

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

С 21 года манифестировала бредовая симптоматика: стал считать, что должен «бороться с вампирами», которые приходили «высасывать жизненную энергию» и «хотели поработить весь мир», а его мать якобы им в этом способствовала. Чувствовал, что люди и окружающие предметы забирали его энергию, когда он дотрагивался до них. В 22–23 года слышал голоса внутри головы, которые комментировали его действия и поступки окружающих, угрожали. Себя считал наделенным суперспособностью выявлять «энергетических вампиров», чьи действия он определял по поведению, взглядам и своим ощущениям. В состоянии бредовой ажитации был неоднократно недобровольно госпитализирован, в том числе с мерами физического стеснения, в острые отделения, где оставался возбужденным, назойливым к персоналу, ночью был на луну, объясняя это тем, что так «защищает» мир от вампиров. Как правило, получал несколько антипсихотиков одновременно (галоперидол 30 мг/сут, аминазин 400 мг/сут, клозапин 300 мг/сут), на фоне терапии состояние несколько стабилизировалось с возможностью пребывания вне стационара. В ходе подбора терапии получал оланзапин 20 мг/сут,

зипрасидон 160 мг/сут, галоперидол 30 мг/сут, рисперидон 10 мг/сут, без формирования стабильной ремиссии. В периоды между госпитализациями находился дома, поддерживал формальное общение с матерью по бытовым вопросам. Большую часть времени проводил за компьютерными играми либо бездумно залеживался кровати. За собой не ухаживал, пренебрегал гигиеническими процедурами. Легко раздражался по любому поводу, бил мать, запрещал выходить ей из дома, запирали ее.

На момент включения в исследование госпитализировался в психиатрические стационары 9 раз с диагнозом F20.004 — «параноидная шизофрения, непрерывный тип течения».

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

**Клинический разбор.** Психический статус на протяжении всего периода наблюдения (>18 месяцев) остается неизменным и отражает особенности течения шизофрении на самых ранних этапах, как и у остальных пациентов с клиническим вариантом с нарушением поведения.

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

Кроме того, в преморбиде можно проследить явления аффективной напряженности с немотивированными и неадекватными ситуациям вспышками

озлобленности. В школьные годы нередки выходки бравурного нарушения дисциплины, которые, несмотря на декларируемые самими пациентами мотивы «шутовства и невинной шалости», отражают их цинизм, грубость и жестокость как признаки полного отсутствия эмпатических качеств, или «морального помешательства», по J. Prichard (1835). Указанный рисунок поведения сохраняется на протяжении многих лет на одном уровне, не считая кратковременных всплесков декомпенсации, ограничивающихся непродолжительными эпизодами брутальной дисфории.

Отдельно следует подчеркнуть особую «стабильность» нарушений в поведении с неизменно примитивным уровнем притязаний, без стремления к развитию, повышению уровня образования, расширению кругозора. В большинстве случаев в анамнезе есть указания на черты асоциальности или ангедонии в детстве и в раннем подростковом возрасте, а также в продромальной фазе, которые становятся поводом для обращения к психиатрам задолго до манифестного психоза (Tarbox S. I. and Pogue-Geile M. F., 2008; Matheson S. L. et al., 2013; Galderisi S. et al., 2018).

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

Такая особенность известна в психиатрии как феномен бреда семейной ненависти (Baruk H., 1959), который сопоставим с гиперболизированными патохарактерологическими аномалиями и, по образному описанию J. Roland (1953), относится к бреду поступков, исходя из определения бреда как «отчуждения или отклонения от общества» (Baruk H., 1959). В целом такие дефиниции

сопоставимы с современными представлениями: например, по определению DSM-5, бред — это фиксированные убеждения, которые нельзя изменить в свете противоречивых данных. Различие между бредом и убеждениями иногда трудно провести.

В динамике позитивных расстройств (брёда, галлюцинаций и синдрома овладения), характерной для клинического варианта резистентной шизофрении с нарушением поведения и аффекта, обращают внимание торпидность и длительное персистирование субпсихотических явлений.

Анализируя динамику шизофрении после развития резистентности, надо отметить, что по мере прогрессирования шизофрении грубо нарушенное поведение трансформируется в симптомы домена негативной симптоматики с дисбулическими расстройствами и ослаблением устойчивости волевого напряжения (Вовин Р. Я. 1991) с дезинтеграцией эмоционально-волевой сферы и глубоким снижением уровня функционирования. Это приводит к снижению качества повседневной жизни, утрате способности устанавливать и поддерживать связи с окружающими с невозможностью реализовать себя не только в профессиональной деятельности, но и в развлекательных мероприятиях (Flashman L. A. and Green M. F., 2004).

### **3.2. Психометрическая оценка трех клинических вариантов шизофрении, резистентной к антипсихотикам**

С целью объективизации предлагаемой клинической дифференциации резистентной шизофрении проведена психометрическая оценка состояния при поступлении в стационар с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов шизофрении PANSS (см. Таблицу 3.2), оценки тяжести доменов симптомов МКБ-11 (Keeley J. W. and Gaebel W., 2018) (Таблица 3.4) и шкалы кататонии Буша–Фрэнсиса BFCRS (Таблица 3.3).

**Таблица 3.3** — Сравнительная характеристика показателей баллов шкалы BFCRS у пациентов выделенных клинических вариантов (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Параноид. шизофрения <i>n</i> =48	Кататонич. шизофрения <i>n</i> =34	<i>p</i>	Гебефренич. шизофрения <i>n</i> =30	<i>p1</i>	<i>p2</i>	$\chi^2$
BFCRS общ	5±3,2 4 [1,75; 8]	22,5±10,1 23 [11; 33]	<,001	9,1±6,4 5,5 [3; 12]	0,066	<,001	42,1
Возбуждение	1,2±0,4 1 [1; 1,25]	1,4±1,2 2 [0; 2]	0,752	1,2±0,4 1 [1; 1]	0,913	0,072	0,852
Ступор	0,1±0,2 0 [0; 0]	1,1±1 1 [0; 2]	<,001	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,974	<,001	29,9
Мутизм	0,2±0,3 0 [0; 0]	1,2±1,1 2 [0; 2]	<,001	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,831	<b>0,001</b>	19,8
Фиксация взгляда	0,4±0,5 0 [0; 1]	1,6±1 2 [0,25; 2]	<,001	0,3±0,4 0 [0; 0,75]	0,478	<,001	30,9
Каталепсия	0,2±0,3 0 [0; 0]	1,1±0,8 1 [0; 2]	<,001	0,7±0,7 0,5 [0; 1]	<b>0,002</b>	0,155	27,4
Гримасы	0,1±0,2 0 [0; 0]	1±1 0,5 [0; 2]	<,001	0,5±0,7 0 [0; 1]	<b>0,043</b>	0,216	17,9
Эхофеномены	0,2±0,2 0 [0; 0]	1±0,6 1 [0,25; 1,75]	<,001	0,03±0,06 0 [0; 0]	0,357	<,001	51,0
Стереотипии	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,6±0,7 0 [0; 1]	<,001	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,704	<b>0,028</b>	15,4
Манерность	0,2±0,3 0 [0; 2]	0,5±0,7 0 [0; 0,75]	0,435	0,8±0,9 0 [0; 0]	<b>0,029</b>	0,492	6,37
Вербигерации	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,6±0,6 0 [0; 1]	<b>0,002</b>	0,5±0,7 0 [0; 0,75]	0,261	0,411	10,9
Ригидность	0,1±0,2 0 [0; 0]	1±0,8 1 [0; 1,75]	<,001	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,468	<b>0,003</b>	25
Негативизм	0 0 [0; 0]	1,2±0,9 1 [0; 2]	<,001	0,5±0,7 0 [0; 1]	<,001	<b>0,009</b>	43,6
Воск. гибкость	0 0 [0; 0]	1,8±1,4 3 [0; 3]	<,001	0 0 [0; 0]	–	<,001	55,4
Уход в себя	0,5±0,5 0,5 [0; 1]	1,5±1 2 [0; 2]	<,001	0,5±0,5 0 [0; 1]	0,973	<,001	22
Импульсивность	0,9±0,9 0,5 [0; 2]	1,3±0,9 1 [0; 2]	0,272	1±0,8 1 [0; 2]	0,938	0,476	2,61
Пасс. подчин.	0,4±0,5 0 [0; 1]	0,7±0,8 0 [0; 1,75]	0,217	0,3±0,5 0 [0; 0]	0,744	0,131	4,74

Авт. рукопожатие	0 0 [0; 0]	1±1,4 0 [0; 3]	<b>&lt;,001</b>	0,2±0,4 0 [0; 0]	0,170	<b>0,017</b>	23,7
Мыш. сопрот.	0,1±0,1 0 [0; 0]	0,8±1,2 0 [0; 2,25]	<b>0,003</b>	0,2±0,4 0 [0; 0]	0,566	0,094	13
Амбигендент.	0,1±0,1 0 [0; 0]	1±1,3 0 [0; 3]	<b>&lt;,001</b>	0,2±0,3 0 [0; 0]	0,576	<b>0,023</b>	18,2
Хват. рефлекс	0 0 [0; 0]	0,8±1,2 0 [0; 2,25]	<b>&lt;,001</b>	0,3±0,5 0 [0; 0]	0,068	0,216	14,5
Персеверации	0 0 [0; 0]	0,8±1,2 0 [0; 2,25]	<b>&lt;,001</b>	0,7±1,2 0 [0; 0]	<b>0,027</b>	0,451	13,4
Агрессивность	0,2±0,4 0 [0; 1]	0,4±0,4 0 [0; 1]	0,709	1,3±0,7 2 [0; 2]	<b>&lt;,001</b>	<b>0,001</b>	21,1
Вегетативные нарушения	0 0 [0; 0]	0,2±0,3 0 [0; 0]	<b>0,003</b>	0 0 [0; 0]	–	<b>0,024</b>	17

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Показатели, приведенные в Таблице 3.2, свидетельствуют о том, что уже при поступлении в психиатрический стационар пациентов можно дифференцировать по ведущим психопатологическим проявлениям острого психоза, подробный анализ которых изложен выше для каждого клинического варианта. Отметим, что у пациентов с клиническим вариантом с нарушением поведения на первый план выходит выраженная негативная симптоматика, в частности уплощение аффекта и эмоциональная отстраненность, волевые нарушения и недостаточный контроль импульсивности, которые и определяют патологические поведенческие паттерны.

Более детально континуальное распределение симптоматики иллюстрируют результаты оценки состояния пациентов различных клинических вариантов с помощью шкалы кататонии Буша–Фрэнсиса (см. Таблицу 3.3). Средние показатели суммарного балла увеличиваются в ряду клинических вариантов с нарушением мышления → с нарушением поведения → с кататоническими нарушениями и составляют 5,0–9,1–22,5 балла соответственно. Это соответствует распространенной практике ранжирования тяжести кататонии, согласно которой для диагностики кататонии пороговым принят показатель 5–7 баллов, а суммарный

показатель >35 баллов указывает на тяжелую степень расстройства (Cohen D. et al., 1999; Kinrys P. F. and Logan K. M., 2001).

Ожидается у пациентов с клиническим вариантом резистентной шизофрении с кататоническими нарушениями в средней и тяжелой степени обнаруживается весь спектр симптомов шкалы, а у пациентов с нарушением поведения статистически значимо выделяются симптомы агрессивного поведения, несвойственные больным с другими клиническими вариантами. У пациентов с нарушением мышления симптомы психомоторных нарушений неочевидны и скорее всего обусловлены феноменологическими пересечениями с другими доменами.

Подводя итоги, отметим, что полученные результаты соотносятся с приводимыми в литературе. Мы установили, что в части случаев резистентность симптомов шизофрении развивается в самом начале антипсихотической терапии, что реплицирует выводы когортных многолетних лонгитюдных наблюдений (Lally J. et al., 2016) и данные ретроспективной оценки динамики шизофрении (Demjaha A. et al., 2017). В ходе проведенного исследования удалось подтвердить выдвинутую гипотезу о том, что резистентная шизофрения гетерогенна и каждый из клинических вариантов связан с нарушением в определенной сфере психической деятельности. В дальнейшем, дифференциация может быть использована для подбора наиболее оптимальной стратегии терапии, для оценки реабилитационного потенциала и маршрутизации. В рамках настоящего исследования пациенты различных клинических вариантов получали терапию методом ТМС, что подробно рассмотрено в главе 4.

### **3.3. Сравнение с другими дифференциациями**

Если перейти к сравнению предложенной клинической дифференциации с уже известными, утвержденными классификациями, то важно отметить, что современные руководства также используют дименсиональный подход к диагностике расстройств, несколько размывая рамки строгих категориальных единиц (диагнозов), давая возможность оценивать выраженность того или иного

явления в рамках одного диагноза. Так, например, в DSM-5 введена дименсиональная оценка расстройств (8 дименсий: галлюцинации, бредовые идеи, дезорганизация речи, патологическое психомоторное поведение, негативные симптомы, снижение когниции, депрессия, мания), а не только указаны различия между отдельными категориями заболеваний (Keshavan, M. S., 2013). В МКБ-11 термин «дименсия» заменен на «домен» и для диагностики шизофрении предлагается использовать 6 ведущих доменов: позитивный, негативный, депрессивный, маниакальный, психомоторный, когнитивный. В то же время, указывая о важности нарушения в каждой сфере психической деятельности в разной степени выраженности.

В ходе анализа психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, обнаружено, что наряду с бредом, галлюцинациями, ощущением воздействия и негативными симптомами, которые выражены в разной степени у пациентов выборки, ведущую роль, определяя состояние и прогноз, занимали: нарушение мышления (резонерство и разорванность ассоциаций, бессвязная речь, неологизмы), нарушение поведения, которое может быть замечено при любой форме целенаправленной деятельности, и кататонические нарушения (кататоническое беспокойство или ажитация, застывание, восковая гибкость, негативизм, мутизм, ступор). Все перечисленные симптомы являются частью выделенных дименсий (бредовые идеи, дезорганизация речи, патологическое психомоторное поведение, негативные симптомы) в DSM-5 и относятся к доменам позитивной и психомоторной симптоматики (бред, нарушение поведения, психомоторные нарушения), а также к кататонии (как отдельной категории) в МКБ-11. Однако при квалификации состояния в соответствии с предложенными дименсиями/доменами могут возникать сложности в диагностике, так как при оценке степени выраженности тех или иных нарушений невозможно определить, за счет чего складывается высокий балл (например, позитивных симптомов или психомоторных нарушений). В то время как квалификация в соответствии с преобладанием нарушений в определенной сфере психической деятельности несет большую практическую и прогностическую ценность.

Данные, приведенные в Таблице 3.4, указывают на незначительные различия в степени выраженности симптоматики отдельных доменов у каждого из клинических вариантов предложенной дифференциации, согласно указаниям МКБ-11, фактически не давая информации о действительной клинической картине пациентов.

**Таблица 3.4** — Дифференциация резистентных пациентов по доменам симптомов МКБ-11 (Keeley and Gaebel, 2018) (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, Me [Q1; Q3])

Шкала	Параноид. шизофрения <i>n</i> =48	Кататонич. шизофрения <i>n</i> =34	<i>p</i>	Гебефренич. шизофрения <i>n</i> =30	<i>p</i> 1	<i>p</i> 2	$\chi^2$
Общий балл	7,9 $\pm$ 0,9 8 [5; 11]	7,8 $\pm$ 1,1 8 [5; 11]	0,937	8,5 $\pm$ 0,9 8 [5; 10]	0,362	0,321	2,56
Позитивные симптомы	2,8 $\pm$ 0,3 3 [2; 3]	2,2 $\pm$ 0,3 2 [2; 3]	<b>&lt;0,001</b>	2,4 $\pm$ 0,5 2 [2; 3]	<b>&lt;0,001</b>	0,120	36,3
Негативные симптомы	1,9 $\pm$ 0,3 2 [1; 3]	1,8 $\pm$ 0,5 2 [1; 3]	0,481	2,4 $\pm$ 0,5 2 [2; 3]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	24,2
Депрессивные симптомы	0,3 $\pm$ 0,5 0 [0; 2]	0,3 $\pm$ 0,5 0 [0; 2]	0,989	0,4 $\pm$ 0,6 0 [0; 2]	0,916	0,969	0,16
Маниакальные симптомы	0,2 $\pm$ 0,4 0 [0; 2]	0	<b>0,022</b>	0,2 $\pm$ 0,2 0 [0; 1]	0,949	0,037	7,01
Психомоторные симптомы	1,2 $\pm$ 0,3 1 [1; 2]	2,1 $\pm$ 0,6 2 [0; 3]	<b>&lt;0,001</b>	1,2 $\pm$ 0,4 1 [0; 2]	0,913	<b>&lt;0,001</b>	37,2
Когнитивные симптомы	1,4 $\pm$ 0,5 1 [1; 2]	1,4 $\pm$ 0,4 1 [1; 2]	0,948	1,9 $\pm$ 0,2 2 [1; 2]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	21,8

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы между средними показателями суммарных баллов оценки, выделенные клинические варианты отличаются по степени тяжести отдельных синдромов, сочетая в себе различные симптомы в пределах одного или нескольких доменов, которые невозможно оценить лишь в рамках предложенной шкалы МКБ-11.

### **3.4. Молекулярно-генетический анализ шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии**

#### **3.4.1. Обоснование выбора исследуемых генетических маркеров**

С целью определения значимости нескольких однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с клиническими вариантами шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, мы опирались на следующие предложенные отечественными генетиками критерии (Низамутдинов И. И и соавт., 2017):

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

Ключевым звеном патогенеза шизофрении, в том числе резистентной к психофармакотерапии, выступают aberrации дофаминовой системы нейротрансмиссии (Carlsson A. and Lindqvist M., 1963). Многочисленные исследования различных компонентов дофаминовой регуляции, опосредующих ответ на терапию антипсихотиками, в качестве потенциальных биомаркеров позволяют выделить наиболее перспективные из них. Ниже мы рассмотрим значение для клинической практики однонуклеотидных полиморфизмов, вносящих вклад в патогенез шизофрении (Морозова А. Ю. и соавт., 2022), и перейдем к анализу этих маркеров у пациентов, обследованных в ходе настоящей работы.

**Катехол-О-метилтрансфераза (COMT)** играет решающую роль в регуляции центральной дофаминергической системы. COMT — фермент, участвующий в распаде дофамина и других катехоламинов (норадреналина, адреналина, катехолэстрогенов и лекарств с аналогичной органической структурой) за счет добавления к ним метильной группы (Ma J. et al., 2021). В ряде

областей головного мозга (префронтальная кора, структурно-функциональные нарушения которой на протяжении многих лет воспроизводились в различных исследованиях шизофрении (Schacht J. P., 2016) распад дофамина за счет СОМТ в синаптических щелях приобретает большее значение из-за сниженной экспрессии пресинаптических переносчиков дофамина.

Фермент СОМТ кодируется соответствующим геном *COMT*, у которого есть несколько аллелей. Наиболее изученная аллель — rs4680 (Val158Met), в котором нуклеотид гуанин (G) заменен на аденин (A), что на уровне структуры фермента приводит к замене аминокислоты валина (Вал) на метионин (Met) и снижению активности СОМТ в 3–4 раза. Таким образом, выделяются генотипы Met/Met (AA), Вал/Вал (GG) или Вал/Met (GA). Низкая активность фермента СОМТ с метионином вместо валина предположительно приводит к повышению уровня дофамина в коре и в гиппокампе (Ma J. et al., 2021).

На заре эры психофармакогенетики было высказано предположение о прямой корреляции генотипа AA (Met/Met) полиморфизма rs4680 в гене *COMT* с риском развития шизофрении (Illi A. et al., 2003), резистентной к антипсихотикам, на основании того, что носители указанного аллеля нуждаются в более высоких дозах препаратов по сравнению с носителями других генотипов (Inada T. et al., 2003). Эта гипотеза остается неподтвержденной, но она и не опровергнута, так как результаты исследований связи эффективности антипсихотиков и динамики шизофрении противоречивы (Kaneko H. et al., 2018; Prata D. P. et al., 2012; Perkovic N. et al., 2020). Более того, по данным двух метаанализов высокого качества (Huang C. C. et al., 2016), у пациентов с генотипом AA полиморфизма rs4680 в гене *COMT* отмечается быстрый ответ на терапию, которая оказывается более эффективной (Ma J. et al., 2021).

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

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

**Полиморфизм rs6280 (Ser9Gly) DRD3** — часто изучаемый вариант гена *DRD3*, в котором аминокислота серин (Ser) заменена на глицин (Gly). Результаты метаанализа, объединившего данные о 233 пациентах с шизофренией, свидетельствуют о том, что аллель Ser связана с худшим ответом на клозапин по сравнению с аллелью Gly (Jönsson E. G. et al., 2002), а самые реплицируемые выводы подтверждают значимость этого маркера в аспекте прогнозирования: у носителей генотипа Ser/Ser полиморфизма гена Ser9Gly выше риск неэффективности антипсихотиков (Liu C. et al., 2022).

Наряду с классическими теориями развития шизофрении рассматривается нейротрофическая теория. Нейротрофины, особенно **мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)**, в большом количестве присутствуют в головном мозге. Их основная функция заключается в обеспечении нейрогенеза, выживания нейронов и нормального созревания нервных путей (Miranda M. et al., 2019).

Нейротрофические факторы: фактор роста нервов (NGF), BDNF и глиальный нейротрофический фактор считаются важными компонентами механизма действия антипсихотических препаратов. NGF и BDNF обеспечивают нейропротекторное действие нейрорепаративных препаратов (Liu F. et al., 2014; Nieto R. R. et al., 2021). BDNF лучше всего изучен в аспекте патофизиологии шизофрении и ответа на антипсихотическое лечение. BDNF свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, его концентрация в периферической крови коррелирует с таковой в головном мозге (Gejl A.K. et al., 2019).

Сведения о концентрации BDNF в сыворотке у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольными группами противоречивы. Метаанализ показал, что уровень BDNF в сыворотке снижен, однако в результатах наблюдалась значительная гетерогенность (Green M. J. et al., 2011). В более позднем метаанализе

сообщалось о том, что периферическая концентрация изначально также ниже у пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению с контрольной группой, однако курс лечения антипсихотическими препаратами ее не менял (Singh S. et al., 2022).

Многочисленные исследования анализировали полиморфизм гена *BDNF* rs6265 (val66met), где аминокислота валин заменена на метионин в кодоне 66, что приводило к недостаточной транслокации и секреции BDNF в отношении антипсихотического ответа у пациентов. Метаанализ 11 исследований не продемонстрировал связи данного полиморфизма с ответом на антипсихотические препараты у пациентов с шизофренией (Huang C. C. et al., 2019).

Отдельно полиморфизм rs6265 исследовали на связь с ответом на клозапин. Недавнее исследование, посвященное концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови и ответу на лечение клозапином, показало, что у отвечающих на лечение концентрация BDNF в сыворотке крови выше (Krivoy A. et al., 2018).

Также полиморфизм Val66Met образовал гаплотипы с другими вариантами BDNF (Huang C. C. et al., 2019). Val66Met в сочетании с другими вариантами мог бы стать перспективной стратегией при изучении антипсихотического ответа и риска развития резистентности (Zhang J. P. et al., 2013).

Таким образом, выбранные для генетического анализа однонуклеотидные полиморфизмы удовлетворяют критериям оценки ассоциации (Низамутдинов И. И. и соавт., 2017) с клиническими вариантами шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии.

#### **3.4.2. Частота носительства генотипов у пациентов исследовательской выборки**

Распространенность генотипов среди пациентов, обследованных в ходе настоящего исследования, представлена в Таблице 3.5. Носительство генотипов значительно не отличалось внутри каждой группы ( $p > 0,05$ ). Закону Харди–Ваенберга соответствовало распределение всех изучаемых генотипов однонуклеотидных полиморфизмов.

**Таблица 3.5** — Распределение аллелей и тест на равновесие Харди–Вайнберга

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

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

### **3.4.3. Анализ ассоциации генетических маркеров и резистентности к антипсихотической терапии у пациентов исследовательской выборки**

Анализ проводили для четырех моделей наследования признака: аддитивной, доминантной, рецессивной и кодоминантной. Результаты представлены в Таблице 3.6.

**Таблица 3.6** — Сравнение отношения шансов (OR) для четырех моделей наследования признака исследованных полиморфных локусов (95 % CI)

Маркер	Генотип	Кодоминантная	Доминантная	Рецессивная	Аддитивная
<i>COMT</i> rs4680	A/A	1,00	1,00	–	–
	A/G	0,78 (0,44–1,39)	–	–	0,92(0,56–1,5)
	G/G	0,70 (0,36–1,38)	–	0,81 (0,45–1,45)	–
	A/G-G/G	–	0,76 (0,44–1,29)	–	–
	A/A-A/G	–	–	1,00	–
	A/A-G/G	–	–	–	1,00
	Аллель А	–	–	–	–
	Аллель G	–	–	–	–
	<i>p</i> -value	0,55	0,3	0,48	0,29
<i>DRD3</i> rs6280	C/C	0,63 (0,25–1,55)	–	0,61 (0,25– 1,46)	–
	C/T	1,09 (0,65–1,83)	–	–	1,16 (0,70–1,93)
	T/T	1,00	1,00	–	–
	C/T-C/C	–	0,98 (0,60–1,59)	1,00	–
	T/T-C/T	–	–	–	1,00
	T/T-C/C	–	–	–	–
	Аллель С	–	–	–	–
	Аллель Т	–	–	–	–
<i>p</i> -value	0,4	0,92	0,25	0,57	
<i>BDNF</i> rs6265	C/C	1,00	1,00	–	–
	C/T	0,66(0,38–1,13)	–	0,69 (0,40– 1,18)	0,58 (0,35–0,97)
	T/T	–	–	–	–
	C/T-T/T	–	0,61 (0,36–1,04)	1,00	–
	C/C-C/T	–	1,00	–	–
	Аллель С	–	–	–	–
	Аллель Т	–	–	–	–
<i>p</i> -value	<b>0,033</b>	0,068	<b>0,034</b>	<b>0,034</b>	

*Примечание.* Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

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

Следует упомянуть ограничения, связанные с этой частью работы. В первую очередь нами не была проанализирована ассоциация каждого из маркеров с клиническими вариантами резистентной шизофрении, что объясняется недостаточной представленностью пациентов в каждом из вариантов для корректного статистического анализа. В частности, наличие генотипа ТТ полиморфизма rs6265 гена *BDNF* по результатам настоящего исследования выявлено лишь у 4 пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии. Это важное ограничение исследования, но вполне вероятно, что данный полиморфизм потенциально может быть ассоциирован с резистентной шизофренией при анализе большего количества пациентов, так как по некоторым полиморфизмам у пациентов с шизофренией, резистентной к лечению, есть указания на меньшую гомозиготность (Krebs M. O. et al., 1998). Кроме того, при выборе анализируемых маркеров мы ориентировались на их доказательную базу по данным литературы, а также на возможности проведения генетических исследований.

Таким образом, эта часть работы имеет ряд ограничений, которые должны учитываться в будущих исследованиях об ассоциации генетических маркеров с резистентностью и ее клиническими вариантами.

## **ГЛАВА 4. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ**

В главе 3 показана неравномерность распределения симптомокомплексов в психопатологической структуре резистентной шизофрении и выделены 3 клинических варианта. Исходя из этого, нами сделано предположение о том, что эта клиническая гетерогенность обусловлена особенностями патогенеза каждого из вариантов, что может оказывать влияние на выбор терапевтического воздействия. Как метод преодоления резистентности нами выбрана транскраниальная магнитная стимуляция, которая имеет ряд преимуществ перед другими методами терапии (подробнее в главе 1 и 2).

Изначально нашей задачей было сравнить эффективность ТМС у пациентов с различными клиническими вариантами, однако в ходе проведения сравнительного исследования часть пациентов, включенных в катamnестическую выборку, выбыла в связи с невозможностью продолжения участия по ряду причин: нарушение дисциплины, отказ от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, выделенные клинические варианты резистентной шизофрении не были использованы для исследования эффективности терапевтического подхода в силу их малой представленности в каждой из групп катamnестической выборки.

### **4.1. Оценка эффективности метода**

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

- визит 3 (начало исследования) — диагностический этап, до начала курса ТМС;

- визит 4 (окончание исследования) — итоговый анализ эффективности после 20 сеансов ТМС.

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

В начале исследования был проведен анализ клинико-динамических показателей и получаемой психофармакотерапии (Таблица 2.11). Значимых отличий между группами выявлено не было. Однако, обращает на себя внимание, что за 18 месяцев катамнеза более 80 % пациентов обеих групп утратили трудоспособность. Госпитализации в стационар или амбулаторные отделения происходили в среднем 1 раз в 6 месяцев по поводу обострения галлюцинаторно-параноидной, кататонической симптоматики или агрессивного поведения. Пациенты преимущественно получали рисперидон или галоперидол в сочетании с клозапином, либо монотерапию клозапином без значимых отличий по среднесуточным дозировкам между группами. В части случаев (60 %) пациенты жаловались на наличие побочных эффектов от антипсихотической терапии, после чего в схему терапии были добавлены корректоры (в начале исследования все побочные эффекты были скорректированы). Стоит отметить, что обеих групп в равной степени участвовали в социально-психологических реабилитационных программах: психообразования, когнитивных тренингов, групповой психотерапии. Такой мультимодальный подход, реализуемый полипрофессиональной бригадой, может обуславливать более выраженный положительный эффект в целом (Osuch E. A. et al., 2009; Grassi G. et al., 2015; Vedeniapin A. et al., 2010).

Результаты психометрической оценки состояния с помощью шкалы PANSS до и после применения ТМС представлены в Таблице 4.1. По всем пунктам выявлены значимые различия ( $p < 0,05$ ). С учетом выбранного протокола и динамики снижения среднего балла в первую очередь обращает внимание

значимое уменьшение выраженности тревоги (G2), напряжения (G4) и двигательных нарушений (G7), которые редуцировались на 49 % после аугментации стандартного протокола терапии ТМС. Также важно сказать о повышении концентрации внимания (G11) в данной группе и о снижении уровня концептуальной дезорганизации (P2).

**Таблица 4.1** — Результаты психометрического исследования по шкале PANSS пациентов группы «ТМС» до и после лечения (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

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

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

*Примечание.* ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; CI — доверительный интервал; PANSS — «Шкала оценки позитивных и негативных синдромов». Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

О динамике состояния пациентов, не проходивших курс ТМС (только стандартную антипсихотическую терапию), анализируемой аналогичным способом, можно судить по показателям выраженности симптоматики, представленным в Таблице 4.2. Отметим некоторые отличия в изменении психического состояния пациентов группы сравнения. Выраженность двигательных нарушений, стойкость мыслей с необычным содержанием и уровень поглощенности собственными переживаниями оставались стабильными в течение месяца наблюдения при незначительном снижении (менее чем на 20 %) тревоги и напряжения. Однако средний показатель суммы баллов негативной симптоматики статистически значимо увеличился, что может быть связано с общей редукцией позитивной симптоматики, которая ранее нивелировала сформированный дефект.

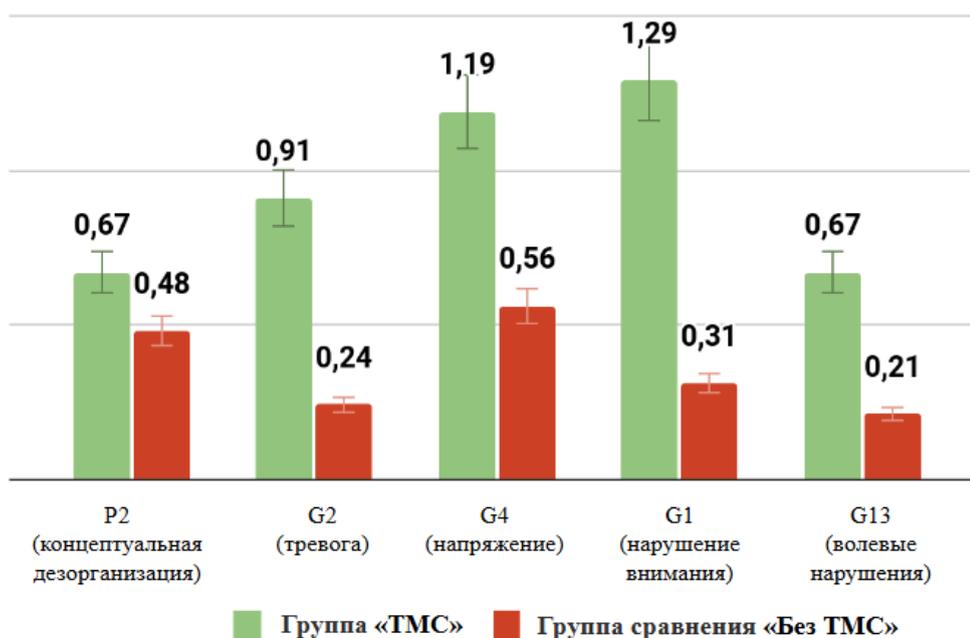
**Таблица 4.2** — Результаты психометрического исследования по шкале PANSS пациентов группы сравнения «Без ТМС» до и после лечения (ср. значение ± ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

Шкала	Группа сравнения «Без ТМС» ( <i>n</i> =30)		<i>p</i> [95 % CI]
	Визит 3	Визит 4	
PANSS общий	81,2±7,3 81[75; 87]	76,8±6,7 76 [72; 81]	<b>&lt;0,001</b> [1,83; 3,62]
PANSS P	12,7±1,9	10,3±1,4	<b>&lt;0,001</b>

	13 [12; 13]	11 [9; 11]	[1,26; 2,19]
P1 (бред)	2,4±0,6 2 [2; 3]	1,9±0,6 2 [2; 2]	<b>&lt;0,001</b> [0,264; 0,701]
P2 (концептуальная дезорганизация)	2,1±0,3 2 [2; 2]	1,6±0,5 2 [1; 2]	<b>&lt;0,001</b> [0,289; 0,676]
P3 (галлюцинации)	2,2±0,6 2 [2; 3]	1,6±0,5 2 [1; 2]	<b>&lt;0,001</b> [0,407; 0,834]
PANSS N	29,7±4,5 30 [27; 32]	29,9±4,7 30 [27; 33]	<b>0,012</b> [-0,364; -0,05]
PANSS G	38,2±3,1 37 [35; 40]	36,6±2,8 36 [35; 38]	<b>0,001</b> [0,53; 1,88]
G2 (тревога)	2,1±0,5 2 [2; 2]	2±0,6 2 [2; 2]	<b>0,033</b> [0,020; 0,394]
G4 (напряжение)	2,4±0,5 2 [2; 3]	2±0,7 2 [2; 2]	<b>0,003</b> [0,184; 0,781]
G7(двигательные нарушения)	1,1±0,3 1 [1; 1]	1,1±0,4 1 [1; 1]	0,326 [-0,105; 0,036]
G9 (мысли с необычным содержанием)	1,8±0,5 2 [1; 2]	1,8±0,4 2 [2; 2]	0,083 [-0,22; 0,01]
G11 (нарушение внимания)	3,8±0,7 4 [3; 4]	3,5±0,6 4 [3; 4]	<b>0,001</b> [0,131; 0,489]
G13 (волевые нарушения)	4,2±0,6 4 [4; 5]	4±0,5 4 [4; 4]	<b>0,012</b> [0,050; 0,364]
G15 (погруженность в собственные переживания)	4,1±0,6 4 [4; 4]	4,1±0,6 4 [4; 4]	<b>0,161</b> [-0,167; 0,029]

*Примечание.* ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; CI — доверительный интервал; PANSS — «Шкала оценки позитивных и негативных синдромов». Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Для оценки влияния ТМС на редукцию отдельных симптомов мы сопоставили особенности динамики состояния у пациентов группы «ТМС» и группы сравнения со статистическим анализом дельты баллов по некоторым подшкалам PANSS (Рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1** — Разница (дельта) баллов по некоторым подшкалам PANSSS между группами «ТМС» и «Без ТМС» после лечения

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

Для оценки психомоторных нарушений принято решение использовать шкалу Буша–Фрэнсиса (BFCRS). В Таблице 4.3 показаны изменения общего балла и отдельных симптомов у группы «ТМС» до и после терапии. Обнаружены значимые различия по большинству симптомов, например, возбуждение, ступор, мутизм, фиксация взгляда, нарушения походки, эхофеномены, мышечная ригидность, негативизм, восковая гибкость, уход в себя и мышечная сопротивляемость.

**Таблица 4.3** — Результаты психометрического исследования по шкале BFCRS пациентов группы «ТМС» до и после лечения (ср. значение  $\pm$  ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

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

	1 [0; 1]	0 [0; 1]	[0,033; 0,633]
Импульсивные поступки	0,5±0,7 0 [0; 1]	0,4±0,5 0 [0; 1]	0,162 [-0,041; 0,232]
Автоматическое рукопожатие	0,1±0,2 0 [0; 0]	0	0,329 [-0,147; 0,051]
Мышечная сопротивляемость	0,1±0,2 0 [0; 0]	0,05±0,2 0 [0; 0]	0,042 [0,007; 0,374]
Агрессивность	0,4±0,6 0 [0; 1]	0,2±0,5 0 [0; 1]	0,104 [-0,042; 0,423]

*Примечание.* ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; BFCRS — «Шкала оценки кататонии Буша–Фрэнсиса»; CI — доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

В группе сравнения, где проводилась только стандартная антипсихотическая терапия, значимых изменений ни суммы баллов BFCRS, ни отдельных симптомов не обнаружено. Выраженность симптомов на момент визита 3 в обеих группах не обнаруживала значимых отличий ( $p=0,49$ ), однако при визите 4 разница в общем балле определялась как значимая ( $p=0,006$ ) (Таблица 4.4).

**Таблица 4.4** — Результаты психометрического исследования по шкале BFCRS пациентов группы сравнения «без ТМС» до и после лечения (ср. значение ± ст. отклонение, *Me* [Q1; Q3])

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

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

*Примечание.* ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; BFCRS — «Шкала оценки кататонии Буша–Фрэнсиса»; CI — доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

По результатам анализа эффекта неинвазивной интервенции методом ТМС высокочастотными импульсами левой ДЛПФК у пациентов с шизофренией,

резистентной к антипсихотической терапии, можно сделать предварительный вывод об ее эффективности в отношении редукции психомоторных нарушений, а именно кататонической симптоматики.

Устойчивый дисбаланс электрохимической нейротрансмиссии в разветвленном коннектоме, объединяющем передние отделы коры и подкорковые структуры, определяет гетерогенность кататонических проявлений и сложности терапевтического воздействия (Grafman J. et al., 1995; Rolls E., 2019). Установлено, что проявления кататонии коррелируют с дисфункцией боковой части орбитофронтальной коры (Hirjak D. et al., 2020; Northoff G. et al., 2004), на которую практически невозможно воздействовать с помощью ТМС. Однако возможность нейромодуляции магнитными импульсами ДЛПФК при кататонии целесообразна по причине тесной связанности этих областей и доступности ДЛПФК для стимуляции. Интенсификация метаболических процессов в тканях головного мозга при этом способствует замедлению патологических процессов и опосредует процессы нейропластичности, что в совокупности оказывает благоприятный клинический эффект. Имеющийся мировой опыт свидетельствует о возможности лечения кататонии методами ТМС, эффективность которой сопоставима с эффективностью ЭСТ (Stip E. et al., 2018), превосходя ее по безопасности (Hansbauer M. et al., 2020).

Полученные не так давно А. Н. Помыткиным (под руководством В. Г. Каледы, 2023) данные об эффективности ТМС при резистентной депрессивной симптоматике у пациентов с шизофренией указывают на необходимость дальнейшего исследования этого метода для преодоления резистентности. Исследование динамики когнитивных функций при терапии шизофрении методом ТМС также проводилось М. М. Поповым, И. В. Плужниковым и В. Г. Каледой (2019), по результатам которого получены данные об улучшении когнитивных функций (в частности, концентрации внимания и концептуальной дезорганизации) после лечения, что реплицировано в рамках данного диссертационного исследования.

При этом важно упомянуть о том, пациенты каких клинических вариантов выбыли из исследования в ходе его проведения, а какие вошли в итоговую катamnестическую выборку, так как это может помочь в дальнейшей маршрутизации больных, подбору оптимальных стратегий терапии и реабилитационных мероприятий. Так, на этапе формирования терапевтической группы «ТМС» было запланировано проследить катamnез 50 пациентов из числа резистентных для последующего разделения на клинические варианты и проведения ТМС для преодоления резистентности. Однако большинство (16 человек/80 %) пациентов с гебефренической шизофренией не смогли завершить полный курс ТМС в связи с отказом от участия, игнорированием предписаний врача и нарушением дисциплины. Таким образом, терапевтическую группу составили в основном пациенты с параноидной (9 человек/45 %) и кататонической формами (7 человек/35 %) шизофрении, в меньшей степени пациенты с гебефренической формой (4 человека/20 %). Таким образом, можно сделать 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 (отказ от участия в терапевтических мероприятиях). Из чего следует, что этой группе пациентов требуется дополнительное внимание со стороны врачей амбулаторного звена и подбор методов терапии с учетом особенностей этого клинического варианта резистентной шизофрении.

Важным ограничением этой части работы является выбор протокола высокочастотной стимуляции левой ДЛФПК, который обладает активизирующим действием. В целом заявленный протокол соответствует потребностям пациентов всех клинических вариантов и имеет высокий уровень доказательности, однако отсутствует воздействие на ключевую особенность пациентов с клиническим вариантом параноидной шизофрении, а именно на нарушения восприятия и мышления. По данным проведенных исследований, низкочастотная стимуляция

левой височно-теменной области обладает эффективностью по отношению к позитивным симптомам, в частности бреду и галлюцинациям, но в настоящее время полученные результаты ненадежны и противоречивы (Cole J. C. et al., 2015; Marzouk T. et al., 2020). Дополнительно возрастные, клиничко-динамические и генетические факторы могут изменять биофизический и клинический эффекты ТМС. В частности, не до конца изученные генетические различия способствуют индивидуальной ответственности за синаптические события, вызванные ТМС, и образуют дополнительный потенциальный источник вариаций терапевтической реакции. Таким образом, трудно оценить, с чем связана неэффективность протокола ТМС: с терапевтической неэффективностью протокола или с включением лиц, не отвечающих на него.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изучение особенностей шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, выполненное в клиничко-биологическом ключе, актуально по нескольким аспектам и продиктовано показателями ее широкой распространенности в клинической практике. Недостаточная эффективность или отсутствие ответа на антипсихотики приводит к быстрому развитию хронических безремиссионных форм патологического процесса, а также к стойкой потере трудоспособности пациентов (Kennedy J. L. et al., 2014). Для выбора оптимальных методов диагностики и преодоления резистентности важно учитывать клиническую структуру резистентной шизофрении, а также молекулярно-генетические особенности. Генетический анализ — это важный инструмент персонализированной психиатрии (Незнанов Н. Г. и соавт., 2022), а исследований, посвященных резистентной шизофрении, становится только больше (Морозова А. Ю. и соавт., 2022; Ma J. et al., 2021; Schacht J. P., 2016; Ili A. et al., 2003; Inada T., 2003; Kaneko H. et al., 2018; Perkovic N. et al., 2020). Выявление психопатологических особенностей и генетических маркеров развития резистентности на ранних этапах заболевания вкупе с прогностической оценкой

динамики заболевания дает возможность разработки новых терапевтических методик.

С целью определения клинических вариантов резистентной к антипсихотическому лечению шизофрении и оценки эффективности ТМС для преодоления терапевтической резистентности разработан дизайн настоящего исследования, предполагающий несколько последовательных этапов, что позволило разработать дифференциацию трех клинических вариантов резистентной шизофрении на основании нарушений в определенной сфере психической деятельности, оценить прогностическую ценность нескольких однонуклеотидных полиморфизмов, а также оценить возможность применения метода ТМС для преодоления резистентности.

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

На **первом этапе** исследовательскую выборку составили 264 пациента (137 мужчин и 127 женщин; средний возраст —  $32,4 \pm 8,1$  года), отобранных согласно критериям включения: диагноз шизофрении (F20.0, F20.1, F20.2); острый психоз, по поводу которого проводилось стационарное лечение; возраст от 18 до 60 лет включительно; отсутствие соматических заболеваний в стадии декомпенсации; информированное согласие.

На **втором этапе** выборка была стратифицирована в ходе лонгитюдного наблюдения на 2 группы, где:

- **группа I (резистентные — клиническая выборка)** — 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст —  $34,2 \pm 9,8$  года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках ( $\geq 600$  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 —  $31 \pm 8,7$  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).

Оценка психической патологии осуществлялась клиническими и психометрическими методами.

На **третьем этапе** проведена клиническая дифференциация пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, на основании преобладания в клинической картине нарушений в определенной сфере психической деятельности. Дифференция клинических вариантов резистентной шизофрении проводилась на основании актуального дименсионального подхода МКБ-11 с объективной оценкой выраженности психопатологической симптоматики при помощи психометрических инструментов:

- клинический вариант **параноидной шизофрении** с преобладанием бредовых расстройств) — 48 пациентов (27 мужчин и 21 женщина, средний возраст —  $35,6 \pm 7,4$  года);
- клинический вариант **кататонической шизофрении** с преобладанием онейроидного помрачения сознания) — 34 пациента (23 мужчины и 11 женщин, средний возраст —  $30,1 \pm 8,0$  года);
- клинический вариант **гебефренической шизофрении** с преобладанием агрессивного поведения) — 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст —  $35,8 \pm 7,8$  года).

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

**Четвертый этап** предполагал наблюдение и оценку динамики симптомов в ходе курса высокочастотной ТМС левой ДЛПФК с амплитудой 80 % от порога моторного ответа у катамнестической выборки (30 мужчин и 20 женщин; средний возраст —  $31,5 \pm 9,5$  года), сформированной из

резистентных пациентов, которых можно было отследить в течение 18 месяцев после включения в исследование.

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

- **терапевтическая группа «ТМС»** — 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин; средний возраст —  $29,4 \pm 7,7$  года) прошли курс ТМС в качестве аугментации стандартной антипсихотической терапией;
- **группа сравнения «Без ТМС»** — 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин; средний возраст —  $33 \pm 10,5$  года) получали только стандартную антипсихотическую терапию.

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

### 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: нарушение мышления с преобладанием бредовых расстройств, кататонические нарушения с преобладанием онейроидного помрачения сознания и нарушения поведения с преобладанием агрессии.

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

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: нарушения поведения, нарушение мышления и кататонических нарушений.

По результатам терапевтического фрагмента исследования предложен протокол высокочастотной неинвазивной интервенции методом ТМС в области левой ДЛПФК. Установлена безопасность разработанного протокола и целесообразность его применения в качестве аугментации лекарственной терапии с эффективностью относительно редукции выраженности кататонических нарушений, являющихся важной частью клинических проявлений клинических вариантов шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии. 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.

## 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. Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии, чаще наблюдается у пациентов с ранним дебютом психического заболевания, безработных и с инвалидностью, частыми госпитализациями и более длительным лечением в стационаре при назначении высоких дозировок антипсихотиков, что позволяет определить группу риска для раннего выявления симптомов резистентности к психофармакотерапии и оптимизировать качество оказываемой им помощи.

2. Анализ психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, проведенный в настоящем исследовании, поможет практикующему специалисту при возникающем дифференциально-диагностическом поиске в рамках стационарного или амбулаторного звена психиатрической службы 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 явлений резистентности. Полученные результаты могут быть в основе будущих научных исследований, а также помогут в разработке алгоритма персонализированного прогнозирования резистентности.

4. Для преодоления резистентности при кататонических нарушениях необходимо учитывать возможности изменения терапевтической тактики с включением нелекарственных методов терапии для улучшения конечных результатов. 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. Эти параметры могут дать ответ на особенности ответа на терапию у каждого из вариантов, а также в целом на причины резистентности у данных пациентов. В то же время терапия методом ТМС является перспективным направлением для будущих научных исследований. Особенно 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий, Г. Я. Лечение психически больных: Руководство для врачей / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува // М.: Медицина. — 1988. — С. 496.
2. Алфимов, П. В. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении / П. В. Алфимов, Е. В. Оленева, С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. — 2013. — № 2. — С. 21–29.
3. Бархатова, А. Н. Проблема определения понятия «дефект-симптомы» при шизофрении / А. Н. Бархатова // Психиатрия. — 2014. — Т. 2. — С. 72–83.
4. Вовин, Р. Я. Шизофренический дефект / Р. Я. Вовин // СПб.: Психоневрологический институт им. В. П. Бехтерева. — 1991. — С. 171.
5. Вовин, Т. Я. Некоторые способы преодоления терапевтической резистентности в психиатрической практике / Т. Я. Вовин, Хвиливицкий // 1978.
6. Голубев, С. А. Особенности длительного течения юношеской шизофрении (клинико-катамнестическое исследование) / С. А. Голубев, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2020. — Т. 120, № 6 (выпуск 2). — С. 23–30.
7. Гурович, И. Я. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии / И. Я. Гурович // Медпрактика-М. — 2007. — С. 492.
8. Дудина А. Н. Структурная МРТ головного мозга при лечении резистентной шизофрении / А. Н. Дудина, Д. В. Тихонов, О. Ю. Вершинина, В. Г. Каледа, И. С. Лебедева // Психиатрия. — 2024. — Т. 22, № 1. — С. 15–25.
9. Ежкова, В. А. О некоторых способах преодоления резистентности к терапии больных шизофренией с неблагоприятным течением // автореф. дисс. канд. мед. наук: Ежкова Валентина Александровна. — Москва, 1974. — С. 20.
10. Ильина, Н. А. Длительные ремиссии дискинетического типа при приступообразной шизофрении / Н. А. Ильина, Н. В. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 12. — С. 17–23.

11. Карпенко, О. А. Community-Based Mental Health Services in Russia: Past, Present, and Future / О. А. Карпенко, Г. П. Костюк // *The Lancet. Psychiatry*. — 2018. — Т. 5, № 10. — С. 778–780.
12. Коцюбинский, А. Ф. Функциональный диагноз в психиатрии / А. Ф. Коцюбинский, Н. Шейнина, Г. Бурковский, Т. Аристова, Б. Бутома // СпецЛит, Санкт-Петербург — 2021. — С. 233.
13. Лазарев, Н. В. Руководство по фармакологии / Н. В. Лазарев // Ленинград: Медгиз. Ленингр. отд-ние. — 1961. — С. 611.
14. Любов, Е. Б. Социально-экономическое бремя шизофрении / Е. Б. Любов // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2012. — Т. 22, № 2. — С. 100–108.
15. Масленников, Н. В. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и тимоаналептической фармакотерапии при депрессиях у стабильных непсихотических больных шизофренией / Н. В. Масленников, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов // *Медицинский алфавит*. — 2017. — Т. 39. — С. 28–33.
16. Морозова, А. Ассоциация полиморфизмов rs4680, rs6280 и rs7322347 с клиническими признаками шизофрении, начинающейся в юношеском возрасте / А. Морозова, Я. Зоркина, К. Павлов, О. Павлова, З. Сторожева, Е. Зубков, Н. Захарова, О. Карпенко, А. Резник, В. Чехонин, Г. Костюк // *Frontiers in Psychiatry*. — 2019. — Т. 10. — С. 830.
17. Мосолов, С. Н. Алгоритмы биологической терапии шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, П. В. Алфимов // *Современная терапия психических расстройств*. — 2014. — Т. 1. — С. 27–36.
18. Мосолов, С. Н. Биологические методы терапии психических расстройств / С. Н. Мосолов // *Социально-политическая мысль*. — 2012. — С. 1075.
19. Мосолов, С. Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, Н. В. Масленников // *Нейрософт*. — 2023. — С. 576.

20. Мосолов, С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления / С. Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 132–136.
21. Насырова, Р. Ф. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай / Р. Ф. Насырова, Н. А. Шнайдер, К. О. Миронов, и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 88–93.
22. Незнанов, Н. Г. От классической до персонализированной психиатрии и неврологии / Н. Г. Незнанов, Р. Ф. Насырова, Н. А. Шнайдер // *Personalized Psychiatry and Neurology*. — 2022. — Т. 2, № 1. — С. 1–3.
23. Нельсон, А. И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии / А. И. Нельсон. — М.: Бином. Лаборатория знаний. — 2005. — С. 368.
24. Низамутдинов, И. И. Критерии отбора генетических маркеров для анализа предрасположенности к многофакторным фенотипическим особенностям / И. И. Низамутдинов, Д. О. Коростин, В. В. Ильинский, А. С. Ракитько // Вестник РГМУ. — 2017. — Т. 1.
25. Носова, П. С. Анализ объемов потребления психотропных лекарственных средств, применяемых для лечения шизофрении, в стационарах различного типа / П. С. Носова, О. В. Решетько // Фармакоэкономика. — 2014. — Т. 7, № 4. — С. 11–15.
26. Оленева, Е. В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофрении // автореф. дисс. канд. мед. наук: Оленева Екатерина Валерьевна. — Москва, 2010. — С. 19.
27. Павличенко, А. В. Шизофрения и другие психотические расстройства в МКБ-11 и DSM-5: развитие концепций и современное состояние / А. В. Павличенко, М. А. Кулыгина, Г. П. Костюк // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2020. — Т. 120, № 6. — С. 5–12.

28. Помыткин, А. Н. Аугментация терапии резистентной шизофрении методом ритмической транскраниальной магнитной стимуляции / А. Н. Помыткин, Д. В. Тихонов, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2023. — Т. 123, № 8. — С. 107–114.
29. Помыткин, А. Н. Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении // автореф. дисс. канд. мед. наук: Помыткин Артем Николаевич. — Москва, 2023. — С. 24.
30. Помыткин, А. Н. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии резистентных депрессий при шизофрении / А. Н. Помыткин, И. С. Лебедева, Д. В. Тихонов, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2021. — Т. 121, № 5. — С. 99–105.
31. Попов, М. М. Проконгнитивные эффекты транскраниальной магнитной стимуляции в свете проблемы нейроконгнитивного дефицита при шизофрении / М. М. Попов, И. В. Плужников, В. Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2019. — Т. 119, № 3. — С. 120–126.
32. Равкин, И. Г. К вопросу о резистентности к терапии и способах преодоления у больных с неблагоприятным течением шизофрении / И. Г. Равкин, Р. Г. Голодец, В. А. Ежкова // 1970. — С. 63–67.
33. Смулевич, А. Б. Бимодальная модель бредовых психозов (к проблеме соотношения параноидных дименсий в психопатологическом пространстве шизофрении) / А. Б. Смулевич, Т. П. Ключник, Д. В. Романов, В. М. Лобанова, Е. И. Воронова, С. А. Зозуля, И. Ю. Дороженок, Е. В. Ильина, М. М. Магомедгаев, Р. Бубакер // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2023. — Т. 123, № 6. — С. 44–51.
34. Смулевич, А. Б. Типология кататонических расстройств, выступающих в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра / А. Б. Смулевич, В. М. Лобанова, М. В. Пискарев, Н. А. Ильина // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2023. — Т. 2. — С. 10–16.

35. Снежневский, А.В. Шизофрения: Клиника и патогенез / Под общ. ред. А. В. Снежневского // Москва, Медицина, 1969. — С. 463.
36. Сосин, Д. Н. Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры// автореф. дисс. канд. мед. наук: Сосин Дмитрий Николаевич. — Москва, 2019. — С. 23.
37. Софронов, А. Г. Ассоциация генетических полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs7322347 гена HTR2A с шизофренией / А. Г. Софронов, А. Е. Добровольская, А. Ю. Морозова, Е. А. Горина, С. А. Колчев, А. Н. Гвоздецкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2022. — Т. 122, № 7. — С. 115–120.
38. Становая, В. В. Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий / В. В. Становая, З. Т. Гусейнова, М. В. Иванов, Е. В. Бигдай // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2023. — Т. 57, № 4. — С. 120–130.
39. Тиганов, А.С. Эндогенные психические заболевания в адаптированной для использования в Российской Федерации версии международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) / А.С. Тиганов, Г.П. Пантелеева, М.Я. Цуцельковская // Психиатрия. — 2003. — Т.2, №2. — С. 17–25.
40. Тиганов, А. С. Руководство по психиатрии. В 2 томах / А. С.Тиганов, А. В.Снежневский, Д. Д.Орловская и др. — Медицина. — 1999. — С. 705.
41. Филилеева О.В. Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов / О. В. Филилеева, С. Н. Мосолов // Современная Терапия Психических Расстройств — 2019. — Т. 3. — С. 36–44.
42. Цукарзи, Э. Э. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС): клиническое применение в психиатрии / Э. Э. Цукарзи // Отдел терапии психических заболеваний. — 2023. — Т. 2. — С. 14–19.
43. Aftab, A. Conceptual and historical evolution of psychiatric nosology / A. Aftab, E. Ryznar // Int. Rev. Psychiatry. — 2021. — Т. 33, № 5. — С. 486–499.

44. Alex, K. D. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission / K. D. Alex, E. A. Pehek // *Pharmacology & Therapeutics*. — 2007. — T. 113, № 2. — C. 296–320.
45. Amato, D. Hypofunctional dopamine uptake and antipsychotic treatment-resistant schizophrenia / D. Amato, A. Kruyer, A.-N. Samaha, A. Heinz // *Frontiers in Psychiatry*. — 2019. — T. 10. — C. 314.
46. Ananth, J. Antipsychotic polypharmacy / J. Ananth, S. Parameswaran, S. Gunatilake // *Current Pharmaceutical Design*. — 2004. — T. 10, № 18. — C. 2231–2238.
47. Andreasen, N. C. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability / N. C. Andreasen // *Archives of General Psychiatry*. — 1982. — T. 39, № 7. — C. 784–788.
48. Andreasen, N. C. Thought, language, and communication disorders. II. Diagnostic significance / N. C. Andreasen // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1979. — T. 36, № 12. — C. 1325–1330.
49. Andreasen, N. C. Thought, language, and communication in schizophrenia: Diagnosis and prognosis / N. C. Andreasen, W. M. Grove // *Schizophrenia Bulletin*. — 1986. — T. 12, № 3. — C. 348–359.
50. Anttila, S. Association between 5-HT<sub>2A</sub>, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: A serotonergic approach / S. Anttila, O. Kampman, A. Illi, R. Rontu, T. Lehtimäki, E. Leinonen // *BMC Psychiatry*. — 2007. — T. 7. — C. 22.
51. Anttila, S. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics / S. Anttila, A. Illi, O. Kampman, K. M. Mattila, T. Lehtimäki, E. Leinonen // *Journal of Neural Transmission*. — 2005. — T. 112, № 7. — C. 885–890.
52. Arndt, S. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia: Prediction and patterns of change / S. Arndt, N. C. Andreasen, M. Flaum, D. Miller, P. Nopoulos // *Archives of General Psychiatry*. — 1995. — T. 52, № 5. — C. 352–360.

53. Atre-Vaidya, N. Significance of abnormal brain perfusion in catatonia: A case report / N. Atre-Vaidya // *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. — 2000. — T. 13, № 2. — C. 136–139.
54. Augstein, H. F. James Cowles Prichard's anthropology: remaking the science of man in early nineteenth-century Britain / H. F. Augstein // *Clio Med.* — 1999. — T. 52. — C. 1–283.
55. Barnes, T. R. E. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology / T. R. E. Barnes, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology // *Journal of Psychopharmacology*. — 2011. — T. 25, № 5. — C. 567–620.
56. Barone, A. Disorganization domain as a putative predictor of treatment resistant schizophrenia (TRS) diagnosis: A machine learning approach / A. Barone, M. De Prisco, B. Altavilla, C. Avagliano, R. Balletta, E. F. Buonaguro, M. Ciccarelli, et al. // *Journal of Psychiatric Research*. — 2022. — T. 155. — C. 572–578.
57. Bartolomeis, A. de Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia / A. de Bartolomeis, M. Ciccarelli, L. Vellucci, M. Fornaro, F. Iasevoli, A. Barone // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. — 2022. — T. 23. — № 18. — C. 2035–2052.
58. Baruk, H. *Traité de psychiatrie: séméiologie, psychopathologie, thérapeutique, étiologie* / H. Baruk. — 1959 — C. 457.
59. Bayne, T. In Defence of the Doxastic Conception of Delusions / T. Bayne, E. Pacherie // *Mind and Language*. — 2005. — T. 20. — C. 163–188.
60. Bearden, C. E. Genetic Architecture of Declarative Memory: Implications for Complex Illnesses / C. E. Bearden, K. H. Karlsgodt, P. Bachman, T. G. M. van Erp, A. M. Winkler, D. C. Glahn // *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*. — 2012. — T. 18, № 5. — C. 516–532.
61. Beck, K. Prevalence of Treatment-Resistant Psychoses in the Community: A Naturalistic Study / K. Beck, R. McCutcheon, L. Stephenson, M. Schilderman, N.

- Patel, R. Ramsay, O. D. Howes // *Journal of Psychopharmacology*. — 2019. — T. 33, № 10. — C. 1248–1253.
62. Bermudes, R. A. Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice / R. A. Bermudes, K. I. Lanocha, P. G. Janicak. — American Psychiatric Pub, 2017. — T. 25, № 2. — C. 171–172.
63. Bitter, I. Olanzapine versus Clozapine in Treatment-Resistant or Treatment-Intolerant Schizophrenia / I. Bitter, M. R. K. Dossenbach, S. Brook, P. D. Feldman, S. Metcalfe, C. A. Gagliano, J. Füredi [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. — 2004. — T. 28, № 1. — C. 173–180.
64. Boonstra, N. Duration of Untreated Psychosis and Negative Symptoms--a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data / N. Boonstra, R. Klaassen, S. Sytema, M. Marshall, L. De Haan, L. Wunderink, D. Wiersma // *Schizophrenia Research*. — 2012. — T. 142, № 1–3. — C. 12–19.
65. Braun, U. From Maps to Multi-Dimensional Network Mechanisms of Mental Disorders / U. Braun, A. Schaefer, R. F. Betzel, H. Tost, A. Meyer-Lindenberg, D. S. Bassett // *Neuron*. — 2018. — T. 97, № 1. — C. 14–31.
66. Brenner, H. D. Defining Treatment Refractoriness in Schizophrenia / H. D. Brenner, S. J. Dencker, M. J. Goldstein, J. W. Hubbard, D. L. Keegan, G. Kruger, F. Kulhanek, R. P. Liberman, U. Malm, K. K. Midha // *Schizophrenia Bulletin*. — 1990. — T. 16, № 4. — C. 551–561.
67. Bush, G. Catatonia. I. Rating Scale and Standardized Examination / G. Bush, M. Fink, G. Petrides, F. Dowling, A. Francis // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 1996. — T. 93, № 2. — C. 129–136.
68. Campana, M. Characteristics and Definitions of Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia — A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Campana, P. Falkai, D. Siskind, A. Hasan, E. Wagner // *Schizophrenia Research*. — 2021. — T. 228. — C. 218–226.

69. Carbon, M. Clinical Predictors of Therapeutic Response to Antipsychotics in Schizophrenia / M. Carbon, C. U. Correll // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. — 2014. — T. 16, № 4. — C. 505–524.
70. Carlsson, A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain / A. Carlsson, M. Lindqvist // *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. — 1963. — T. 20. — C. 140–144.
71. Carpenter, W. T. Schizophrenia: Syndromes and Diseases / W. T. Carpenter, B. Kirkpatrick, R. W. Buchanan // *Journal of Psychiatric Research*. — 1999. — T. 33, № 6. — C. 473–475.
72. Chan, S. K. W. Predictors of Treatment-Resistant and Clozapine-Resistant Schizophrenia: A 12-Year Follow-up Study of First-Episode Schizophrenia-Spectrum Disorders / S. K. W. Chan, H. Y. V. Chan, W. G. Honer, T. Bastiampillai, Y. N. Suen, W. S. Yeung, M. Lam [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. — 2021. — T. 47, № 2. — C. 485–494.
73. Chiang, Y. L. The Impact of Antipsychotic Side Effects on Attitudes towards Medication in People with Schizophrenia and Related Disorders / Y. L. Chiang, P. Klainin-Yobas, J. Ignacio, C. M. L. Chng // *Journal of Clinical Nursing*. — 2011. — T. 20, № 15–16. — C. 2172–2182.
74. Chong, H. Y. Global Economic Burden of Schizophrenia: A Systematic Review / H. Y. Chong, S. L. Teoh, D. B.-C. Wu, S. Kotirum, C.-F. Chiou, N. Chaiyakunapruk // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2016. — T. 12. — C. 357–373.
75. Chouinard, G. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy / G. Chouinard, A.-N. Samaha, V.-A. Chouinard, C.S. Peretti, N. Kanahara, M. Takase, M. Iyo // *Psychotherapy and Psychosomatics*. — 2017. — T. 86, № 4. — C. 189–219.
76. Cohen, D. Case Series: Catatonic Syndrome in Young People / D. Cohen, M. Flament, P. F. Dubos, M. Basquin // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. — 1999. — T. 38, № 8. — C. 1040–1046.

77. Cohen, D. Towards a Valid Nosography and Psychopathology of Catatonia in Children and Adolescents / D. Cohen // *International Review of Neurobiology*. — 2006. — T. 72. — C. 131–147.
78. Cole, J. C. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date / J. C. Cole, C. Green Bernacki, A. Helmer, N. Pinninti, J. P. O'reardon // *Innovations in clinical neuroscience*. — 2015. — T. 12, № 7-8. — C. 12–19.
79. Compton, M. T. Abnormal Movements in First-Episode, Nonaffective Psychosis: Dyskinesias, Stereotypies, and Catatonic-like Signs / M. T. Compton, F. Fantes, C. R. Wan, S. Johnson, E. F. Walker // *Psychiatry Research*. — 2015. — T. 226, № 1. — C. 192–197
80. Conley, R. R. Olanzapine Response in Treatment-Refractory Schizophrenic Patients with a History of Substance Abuse / R. R. Conley, D. L. Kelly, E. A. Gale // *Schizophrenia Research*. — 1998. — T. 33, № 1-2. — C. 95–101.
81. Corlett, P. R. From Drugs to Deprivation: A Bayesian Framework for Understanding Models of Psychosis / P. R. Corlett, C. D. Frith, P. C. Fletcher // *Psychopharmacology*. — 2009. — T. 206, № 4. — C. 515–530.
82. Costas-Carrera, A. Obstetric Complications and Brain Imaging in Schizophrenia: A Systematic Review / A. Costas-Carrera, C. Garcia-Rizo, B. Bitanirwe, R. Penadés // *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. — 2020. — T. 5, № 12. — C. 1077–1084.
83. Crow, T. J. The Two-Syndrome Concept: Origins and Current Status / T. J. Crow // *Schizophrenia Bulletin*. — 1985. — T. 11, № 3. — C. 471–486.
84. Cuesta, M. J. Empirical Validity of Leonhard's Psychoses: A Long-Term Follow-up Study of First-Episode Psychosis Patients / M. J. Cuesta, A. M. Sánchez-Torres, E. García de Jalón, L. Moreno-Izco, G. J. Gil-Berrozpe, A. Zarzuela, S. Papiol, L. Fañanás, V. Peralta, SEGPEPs Group // *Schizophrenia Research*. — 2024. — T. 263. — C. 237–245.

85. Cuesta, M. J. Testing the Hypothesis That Formal Thought Disorders Are Severe Mood Disorders / M. J. Cuesta, V. Peralta // *Schizophrenia Bulletin*. — 2011. — T. 37, № 6. — C. 1136–1146.
86. De Risio, A. Add-on of Aripiprazole Improves Outcome in Clozapine-Resistant Schizophrenia / A. De Risio, A. Pancheri, G. Simonetti, D. Giannarelli, L. Stefanutto, B. Gentile // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. — 2011. — T. 35, № 4. — C. 1112–1116.
87. Dell’Osso, B. Non Invasive Brain Stimulation in Psychiatry and Clinical Neurosciences / B. Dell’Osso, G. Di Lorenzo. — Springer Nature, 2020. — C. 238.
88. Demirtas-Tatlidede, A. Safety and Proof of Principle Study of Cerebellar Vermal Theta Burst Stimulation in Refractory Schizophrenia / A. Demirtas-Tatlidede, C. Freitas, J. R. Cromer, L. Safar, D. Ongur, W. S. Stone, L. J. Seidman, J. D. Schmahmann, A. Pascual-Leone // *Schizophrenia Research*. — 2010. — T. 124, № 1–3. — C. 91–100.
89. Demjaha, A. Antipsychotic Treatment Resistance in First-Episode Psychosis: Prevalence, Subtypes and Predictors / A. Demjaha, J. M. Lappin, D. Stahl, M. X. Patel, J. H. MacCabe, O. D. Howes, M. Heslin [et al.] // *Psychological Medicine*. — 2017. — T. 47, № 11. — C. 1981–1989.
90. Demjaha, A. Antipsychotic Treatment Resistance in Schizophrenia Associated with Elevated Glutamate Levels but Normal Dopamine Function / A. Demjaha, A. Egerton, R. M. Murray, S. Kapur, O. D. Howes, J. M. Stone, P. K. McGuire // *Biological Psychiatry*. — 2014. — T. 75, № 5. — C. 11–13.
91. Demjaha, A. Dopamine Synthesis Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia / A. Demjaha, R. M. Murray, P. K. McGuire, S. Kapur, O. D. Howes // *The American Journal of Psychiatry*. — 2012. — T. 169, № 11. — C. 1203–1210.
92. Diniz, E. Treatment Resistance in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Prevalence and Correlates / E. Diniz, L. Fonseca, D. Rocha, A. Trevizol, R. Cerqueira, B. Ortiz, A. R. Brunoni, R. Bressan, C. U. Correll, A. Gadelha // *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*. — 2023. — T. 45, № 5. — C. 448–458.

93. Dold, M. Pharmacotherapy of Treatment-Resistant Schizophrenia: A Clinical Perspective / M. Dold, S. Leucht // Evidence-Based Mental Health. — 2014. — T. 17, № 2. — C. 33–37.
94. Dorph-Petersen, K.-A. Chronic antipsychotic medication exposure changes the brain structure in macaque monkeys / K.-A. Dorph-Petersen, D. A. Lewis // Schizophrenia Research. — 2014. — T. 153. — C. 85–85.
95. Dorph-Petersen, K.-A. The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medications on Brain Size before and after Tissue Fixation: A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys / K.-A. Dorph-Petersen, J. N. Pierri, J. M. Perel, Z. Sun, A. R. Sampson, D. A. Lewis // Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2005. — T. 30, № 9. — C. 1649–1661.
96. Dougall, N. Transcranial Magnetic Stimulation for Schizophrenia / N. Dougall, N. Maayan, K. Soares-Weiser, L. M. McDermott, A. McIntosh // Schizophrenia Bulletin. — 2015. — T. 41, № 6. — C. 1220–1222.
97. Egerton, A. Anterior Cingulate Glutamate Levels Related to Clinical Status Following Treatment in First-Episode Schizophrenia / A. Egerton, S. Brugger, M. Raffin, G. J. Barker, D. J. Lythgoe, P. K. McGuire, J. M. Stone // Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2012. — T. 37, № 11. — C. 2515–2521.
98. Elkis, H. Treatment-Resistant Schizophrenia / H. Elkis, P. F. Buckley // The Psychiatric Clinics of North America. — 2016. — T. 39, № 2. — C. 239–265.
99. Emsley, R. Symptom Recurrence Following Intermittent Treatment in First-Episode Schizophrenia Successfully Treated for 2 Years: A 3-Year Open-Label Clinical Study / R. Emsley, P. P. Oosthuizen, L. Koen, D. J. H. Niehaus, G. Martinez // The Journal of Clinical Psychiatry. — 2012. — T. 73, № 4. — C. 541–547.
100. Emsley, R. Treatment Response after Relapse in a Placebo-Controlled Maintenance Trial in Schizophrenia / R. Emsley, I. Nuamah, D. Hough, S. Gopal // Schizophrenia Research. — 2012. — T. 138, № 1. — C. 29–34.

101. Essock, S. M. Effectiveness of Switching Antipsychotic Medications / S. M. Essock, N. H. Covell, S. M. Davis, T. S. Stroup, R. A. Rosenheck, J. A. Lieberman // *The American Journal of Psychiatry*. — 2006. — T. 163, № 12. — C. 2090–2095.
102. Ey, H. Manuel de psychiatrie / H. Ey, P. Bernard, C. Brisset. — 2010. — C. 1171.
103. Falkai, P. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute Treatment of Schizophrenia / P. Falkai, T. Wobrock, J. Lieberman, B. Glenthøj, W. F. Gattaz, H.-J. Möller, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia // *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. — 2005. — T. 6, № 3. — C. 132–191.
104. Farooq, S. Using Treatment Response to Subtype Schizophrenia: Proposal for a New Paradigm in Classification / S. Farooq, O. Agid, G. Foussias, G. Remington // *Schizophrenia Bulletin*. — 2013. — T. 39, № 6. — C. 1169–1172.
105. Filipcic, I. Efficacy, Safety and Tolerability of Augmentative rTMS in Treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A Prospective Cohort Study in Croatia / I. Filipcic, Ž. Milovac, S. Sucic, T. Gajsak, I. Simunovic Filipcic, E. Ivezic, V. Aljinovic, I. Orgulan, S. Zecevic Penic, Ž. Bajic // *Psychiatria Danubina*. — 2017. — T. 29, № 1. — C. 31–38.
106. Fineberg, S. K. The Doxastic Shear Pin: Delusions as Errors of Learning and Memory / S. K. Fineberg, P. R. Corlett // *Cognitive Neuropsychiatry*. — 2016. — T. 21, № 1. — C. 73–89.
107. Flashman, L. A. Review of Cognition and Brain Structure in Schizophrenia: Profiles, Longitudinal Course, and Effects of Treatment / L. A. Flashman, M. F. Green // *The Psychiatric Clinics of North America*. — 2004. — T. 27, № 1. — C. 1–18.
108. Fleischhacker, W. W. Effects of Adjunctive Treatment with Aripiprazole on Body Weight and Clinical Efficacy in Schizophrenia Patients Treated with Clozapine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / W. W. Fleischhacker, M. E. Heikkinen, J.-P. Olié, W. Landsberg, P. Dewaele, R. D. McQuade, J.-Y. Loze, D.

- Hennicken, W. Kerselaers // The International Journal of Neuropsychopharmacology. — 2010. — T. 13, № 8. — C. 1115–1125.
109. Fonseca de Freitas, D. Clinical Correlates of Early Onset Antipsychotic Treatment Resistance / D. Fonseca de Freitas, D. Agbedjro, G. Kadra-Scalzo, E. Francis, I. Ridler, M. Pritchard, H. Shetty [et al.] // Journal of Psychopharmacology. — 2022a. — T. 36, № 11. — C. 1226–1233.
110. Foucher, J. R. Wernicke-Kleist-Leonhard Phenotypes of Endogenous Psychoses: A Review of Their Validity / J. R. Foucher, M. Gawlik, J. N. Roth, C. de Crespín de Billy, L. C. Jeanjean, A. Obrecht, O. Mainberger [et al.] // Dialogues in Clinical Neuroscience. — 2020. — T. 22, № 1. — C. 37–49.
111. Fraguas, D. A Longitudinal Study on the Relationship between Duration of Untreated Psychosis and Executive Function in Early-Onset First-Episode Psychosis / D. Fraguas, J. Merchán-Naranjo, Á. del Rey-Mejías, J. Castro-Fornieles, A. González-Pinto, M. Rapado-Castro, L. Pina-Camacho [et al.] // Schizophrenia Research. — 2014. — T. 158, № 1–3. — C. 126–133.
112. Frankle, B.S. In Defense of the One-Factor Doxastic Account: A Phenomenal Account of Delusions / B.S. Frankle, L. Frankle // Consciousness and Cognition. — 2021. — T. 94.
113. Friston, K. A Theory of Cortical Responses / K. Friston // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. — 2005. — T. 360, № 1456. — C. 815–836.
114. Fusar-Poli, P. Progressive Brain Changes in Schizophrenia Related to Antipsychotic Treatment? A Meta-Analysis of Longitudinal MRI Studies / P. Fusar-Poli, R. Smieskova, M. J. Kempton, B. C. Ho, N. C. Andreasen, S. Borgwardt // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. — 2013. — T. 37, № 8. — C. 1680–1691.
115. Galderisi, S. Negative Symptoms of Schizophrenia: New Developments and Unanswered Research Questions / S. Galderisi, A. Mucci, R. W. Buchanan, C. Arango // The Lancet Psychiatry. — 2018. — T. 5, № 8. — C. 664–677.

116. Galderisi, S. Patterns of Structural MRI Abnormalities in Deficit and Nondeficit Schizophrenia / S. Galderisi, M. Quarantelli, U. Volpe, A. Mucci, G. B. Cassano, G. Invernizzi, A. Rossi // *Schizophrenia Bulletin*. — 2008. — T. 34, № 2. — C. 393–401.
117. Galderisi, S. The Influence of Illness-Related Variables, Personal Resources and Context-Related Factors on Real-Life Functioning of People with Schizophrenia / S. Galderisi, A. Rossi, P. Rocca, A. Bertolino, A. Mucci, P. Bucci, P. Rucci [et al.] // *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association*. — 2014. — T. 13, № 3. — C. 275–287.
118. Gannon, L. High-Dose Olanzapine in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Systematic Review / L. Gannon, J. Reynolds, M. Mahon, F. Gaughran, J. Lally // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. — 2023. — T. 13.
119. Gejl, A.K. Associations between Serum and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Influence of Storage Time and Centrifugation Strategy / A.K. Gejl, C. Enevold, A. Bugge, M. Skovsager Andersen, C.H. Nielsen, L.B. Andersen // *Scientific Reports*. — 2019. — T. 9, № 1. — C. 9655.
120. Gill, K.M. Corresponding Decrease in Neuronal Markers Signals Progressive Parvalbumin Neuron Loss in MAM Schizophrenia Model / K.M. Gill, A.A. Grace // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. — 2014. — T. 17, № 10. — C. 1609–1619.
121. Gillespie, A.L. Is Treatment-Resistant Schizophrenia Categorically Distinct from Treatment-Responsive Schizophrenia? A Systematic Review / A.L. Gillespie, R. Samanaite, J. Mill, A. Egerton, J.H. MacCabe // *BMC Psychiatry*. — 2017. — T. 17, № 1. — C. 12.
122. Goldberger, C. Population-Based and Family-Based Association Study of 5'UTR Polymorphism of the Reelin Gene and Schizophrenia / C. Goldberger, D. Gourion, S. Leroy, F. Schürhoff, M.-C. Bourdel, M. Leboyer, M.O. Krebs // *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. — 2005. — T. 137B, № 1. — C. 51–55.

123. Grafman, J. Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex / J. Grafman, K. J. Holyoak, F. Boller // *Ann N Y Acad Sci.* — 1995. — T. 769. — C. 1–411.
124. Grassi, G. Enhancing Cognitive-Behavioral Therapy with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Refractory Obsessive-Compulsive-Disorder: A Case Report / G. Grassi, L. Godini, A. Grippo, D. Piccagliani, S. Pallanti // *Brain Stimulation.* — 2015. — T. 8, № 1. — C. 160–161.
125. Gray, J. A. The Neuropsychology of Schizophrenia / J. A. Gray, J. Feldon, J. N. P. Rawlins, D. R. Hemsley, A. D. Smith // *Behavioral and Brain Sciences.* — 1991. — T. 14. — C. 1–20.
126. Green, H. Are Delusions Beliefs? A Qualitative Examination of the Doxastic Features of Delusions / H. Green, L. Hauser, V. Troyakov // *Psychosis.* — 2018. — T. 10, № 4. — C. 319–328.
127. Green, M. F. Nonsocial and Social Cognition in Schizophrenia: Current Evidence and Future Directions / M. F. Green, W. P. Horan, J. Lee // *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association.* — 2019. — T. 18, № 2. — C. 146–161.
128. Green, M. F. Social Cognition in Schizophrenia / M. F. Green, W. P. Horan, J. Lee // *Nature Reviews. Neuroscience.* — 2015. — T. 16, № 10. — C. 620–631.
129. Green, M. J. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Schizophrenia: A Systematic Review with Meta-Analysis / M. J. Green, S. L. Matheson, A. Shepherd, C. S. Weickert, V. J. Carr // *Molecular Psychiatry.* — 2011. — T. 16, № 9. — C. 960–972.
130. Griesinger, W. *Mental Pathology and Therapeutics* / W. Griesinger. — 1867. — C. 375.
131. Guttmacher, M. S. Phenothiazine Treatment in Acute Schizophrenia; Effectiveness: The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group / M. S. Guttmacher // *Archives of General Psychiatry.* — 1964. — T. 10. — C. 246–261.
132. Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology* / W. Guy. — 1976. — C. 603.

133. Hajj, A. Clinical and Genetic Factors Associated with Resistance to Treatment in Patients with Schizophrenia: A Case-Control Study / A. Hajj, S. Obeid, S. Sahyoun, C. Haddad, J. Azar, L. Rabbaa Khabbaz, S. Hallit // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — T. 20, № 19. — C. 47–53.
134. Hansbauer, M. rTMS and tDCS for the Treatment of Catatonia: A Systematic Review / M. Hansbauer, E. Wagner, W. Strube, A. Röh, F. Padberg, D. Keeser, P. Falkai, A. Hasan // *Schizophrenia Research*. — 2020. — T. 222. — C. 73–78.
135. Haren, N. E. M. van. Progressive Brain Tissue Loss in Schizophrenia / N. E. M. van Haren, R. S. Kahn // *Schizophrenia Research*. — 2016. — T. 173, № 3. — C. 121–123.
136. Haren, N. E. M. van. Schizophrenia as a Progressive Brain Disease / N. E. M. van Haren, W. Cahn, H. E. Hulshoff Pol, R. S. Kahn // *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*. — 2008. — T. 23, № 4. — C. 245–254.
137. Hasan, A. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the Acute Treatment of Schizophrenia and the Management of Treatment Resistance / A. Hasan, P. Falkai, T. Wobrock, J. Lieberman, B. Glenthoj, W. F. Gattaz, F. Thibaut, H.-J. Möller, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia // *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. — 2012. — T. 13, № 5. — C. 318–378.
138. Hatta, K. Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics with Acute-Phase Schizophrenia / K. Hatta, K. Sato, H. Hamakawa, H. Takebayashi, N. Kimura, S. Ochi, Y. Sudo // *Schizophrenia Research*. — 2009. — T. 113, № 1. — C. 49–55.
139. Haycox, A. Pharmacoeconomics of Long-Acting Risperidone: Results and Validity of Cost-Effectiveness Models / A. Haycox // *PharmacoEconomics*. — 2005. — T. 23, № 1. — C. 3–16.

140. Hemsley, D. R. Cognitive Abnormalities and the Symptoms of Schizophrenia / D. R. Hemsley // *Phenomenology, Language & Schizophrenia*. — 1992. — C. 221–239.
141. Hemsley, D. R. Perceptual and Cognitive Abnormalities as the Bases for Schizophrenic Symptoms / D. R. Hemsley // *The Neuropsychology of Schizophrenia*. — 2019. — T. 22, № 4. — C. 839–842.
142. Hill, K. The Relationship between Internalized Stigma, Negative Symptoms and Social Functioning in Schizophrenia: The Mediating Role of Self-Efficacy / K. Hill, M. Startup // *Psychiatry Research*. — 2013. — T. 206, № 2–3. — C. 151–157.
143. Hirjak, D. Multimodal Magnetic Resonance Imaging Data Fusion Reveals Distinct Patterns of Abnormal Brain Structure and Function in Catatonia / D. Hirjak, M. Rashidi, K. M. Kubera, G. Northoff, S. Fritze, M. M. Schmitgen, F. Sambataro, V. D. Calhoun, R. C. Wolf // *Schizophrenia Bulletin*. — 2020. — T. 46, № 1. — C. 202–210.
144. Hoffmann, T. C. Better Reporting of Interventions: Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) Checklist and Guide / T. C. Hoffmann, P. P. Glasziou, I. Boutron, R. Milne, R. Perera, D. Moher, D. G. Altman // *BMJ*. — 2014. — T. 348. — C. 16–87.
145. Hooijdonk, C. F. M. van. The Association between Clinical, Sociodemographic, Familial, and Environmental Factors and Treatment Resistance in Schizophrenia: A Machine-Learning-Based Approach / C. F. M. van Hooijdonk, M. van der Pluijm, B. M. de Vries, M. Cysouw, B. Z. Alizadeh, C. J. P. Simons, T. A. M. J. van Amelsvoort // *Schizophrenia Research*. — 2023. — T. 262. — C. 132–141.
146. Howes, O. D. Inflammation and the Neural Diathesis-Stress Hypothesis of Schizophrenia: A Reconceptualization / O. D. Howes, R. McCutcheon // *Translational Psychiatry*. — 2017. — T. 7, № 2. — C.1024.
147. Howes, O. D. Treatment Resistance in Psychiatry: State of the Art and New Directions / O. D. Howes, M. E. Thase, T. Pillinger // *Molecular Psychiatry*. — 2022. — T. 27, № 1. — C. 58–72.

148. Howes, O. D. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology / O. D. Howes, R. McCutcheon, O. Agid, A. de Bartolomeis, N. J. M. van Beveren, M. L. Birnbaum, M. A. P. Bloomfield // *The American Journal of Psychiatry*. — 2017. — T. 174, № 3. — C. 216–229.
149. Huang, E. BDNF Val66Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder Patients: A Meta-Analysis / E. Huang, N. C. Hettige, G. Zai, J. Tomasi, J. Huang, C. C. Zai, N. Pivac, M. Nikolac Perkovic, A. K. Tiwari, J. L. Kennedy // *The Pharmacogenomics Journal*. — 2019. — T. 19, № 3. — C. 269–276.
150. Huang, E. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: A Meta-Analysis / E. Huang, C. C. Zai, A. Lisoway, M. Maciukiewicz, D. Felsky, A. K. Tiwari, J. R. Bishop // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. — 2016. — T. 19, № 5.
151. Iasevoli, F. Relationships between Early Age at Onset of Psychotic Symptoms and Treatment Resistant Schizophrenia / F. Iasevoli, E. Razzino, B. Altavilla, C. Avagliano, A. Barone, M. Ciccarelli, L. D'Ambrosio // *Early Intervention in Psychiatry*. — 2022. — T. 16, № 4. — C. 352–362.
152. Iasevoli, F. Treatment Resistant Schizophrenia Is Associated with the Worst Community Functioning among Severely-Ill Highly-Disabling Psychiatric Conditions and Is the Most Relevant Predictor of Poorer Achievements in Functional Milestones / F. Iasevoli, S. Giordano, R. Balletta, G. Latte, M. V. Formato, E. Prinziavalli, D. De Berardis, C. Tomasetti, A. de Bartolomeis // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. — 2016. — T. 65. — C. 34–48.
153. Illi, A. Catechol-O-Methyltransferase and Monoamine Oxidase A Genotypes and Drug Response to Conventional Neuroleptics in Schizophrenia / A. Illi, K. M. Mattila, O. Kampman, S. Anttila, M. Roivas, T. Lehtimäki, E. Leinonen // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 2003. — T. 23, № 5. — C. 429–434.

154. Inada, T. Relationship between Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism and Treatment-Resistant Schizophrenia / T. Inada, A. Nakamura, Y. Iijima // *American Journal of Medical Genetics*. — 2003. — T. 120B, № 1. — C. 35–39.
155. Jauhar, S. Determinants of Treatment Response in First-Episode Psychosis: An 18F-DOPA PET Study / S. Jauhar, M. Veronese, M. M. Nour, M. Rogdaki, P. Hathway, F. E. Turkheimer, J. Stone // *Molecular Psychiatry*. — 2018. — T. 24, № 10. — C. 1502–1512.
156. Jones, P. B. Schizophrenia / P. B. Jones, P. F. Buckley. — Elsevier Health Sciences, 2006. — C. 191.
157. Jönsson, E. G. Association Study and Meta-Analysis of a DRD3 Gene Ser9Gly Variant and Schizophrenia / E. G. Jönsson, L. Flyckt, E. Burgert, M-A Crocq, K. L. Forslund, M. Mattila-Evenden, G. Rylander // *European Psychiatry*. — 2002. — T. 17. — C. 182.
158. Joober, R. Increased Prevalence of Schizophrenia Spectrum Disorders in Relatives of Neuroleptic-Nonresponsive Schizophrenic Patients / R. Joober, G. A. Rouleau, S. Lal, D. Bloom, P. Lalonde, A. Labelle, C. Benkelfat // *Schizophrenia Research*. — 2005. — T. 77, № 1. — C. 35–41.
159. Joober, R. T102C Polymorphism in the 5HT2A Gene and Schizophrenia: Relation to Phenotype and Drug Response Variability / R. Joober, C. Benkelfat, K. Brisebois, A. Toulouse, G. Turecki, S. Lal, D. Bloom // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. — 1999. — T. 24, № 2. — C. 141–146.
160. Juarez-Reyes, M. G. Effects of Stringent Criteria on Eligibility for Clozapine among Public Mental Health Clients / M. G. Juarez-Reyes, M. Shumway, C. Battle, P. Bacchetti, M. S. Hansen, W. A. Hargreaves // *Psychiatric Services*. — 1995. — T. 46, № 8. — C. 801–806.
161. Kadra-Scalzo, G. A Predictor Model of Treatment Resistance in Schizophrenia Using Data from Electronic Health Records / G. Kadra-Scalzo, D. Fonseca de Freitas, D. Agbedjro, E. Francis, I. Ridler, M. Pritchard, H. Shetty // *PloS One*. — 2022. — T. 17, № 9.

162. Kahlbaum, C. Die Katatonie oder das Spannungsirresein / C. Kahlbaum. — 1874. — C. 122
163. Kane, J. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia / J. Kane, O. Agid, M. L. Baldwin, O. Howes, J.P. Lindenmayer, S. Marder, M. Olfson, S. G. Potkin, C. U. Correll // *The Journal of Clinical Psychiatry*. — 2019. — T. 80, № 2.
164. Kane, J. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. A Double-Blind Comparison with Chlorpromazine / J. Kane, G. Honigfeld, J. Singer, H. Meltzer // *Archives of General Psychiatry*. — 1988. — T. 45, № 9. — C. 789–796.
165. Kaneko, H. COMT Val 108/158 Met Polymorphism and Treatment Response to Aripiprazole in Patients with Acute Schizophrenia / H. Kaneko, I. Miura, K. Kanno-  
Nozaki, S. Horikoshi, M. Hino, H. Yabe // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2018. — T. 14. — C. 1657–1663.
166. Kapur, S. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia / S. Kapur // *The American Journal of Psychiatry*. — 2003. — T. 160, № 1. — C. 13–23.
167. Kätzel, D. Hippocampal Hyperactivity as a Druggable Circuit-Level Origin of Aberrant Salience in Schizophrenia / D. Kätzel, A. R. Wolff, A. M. Bygrave, D. M. Bannerman // *Frontiers in Pharmacology*. — 2020.
168. Kay, S. R. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia / S. R. Kay, A. Fiszbein, L. A. Opler // *Schizophrenia Bulletin*. — 1987. — T. 13, № 2. — C. 261–276.
169. Kayo, M. Does Lack of Improvement in the First Two Weeks Predict Treatment Resistance in Recent-Onset Psychosis? / M. Kayo, I. Tassell, V. Hiroce, A. Menezes, H. Elkis // *Clinics*. — 2012. — T. 67, № 12. — C. 1479–1482.
170. Keeley, J. W. Symptom Rating Scales for Schizophrenia and Other Primary Psychotic Disorders in ICD-11 / J. W. Keeley, W. Gaebel // *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. — 2018. — T. 27, № 3. — C. 219–224.
171. Keepers, G. A. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia / G. A. Keepers, L. J. Fochtmann, J. M.

- Anzia, S. Benjamin, J. M. Lyness, R. Mojtabai, M. Servis // *The American Journal of Psychiatry*. — 2020. — T. 177, № 9. — C. 868–872.
172. Keepers, G. A. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia / G. A. Keepers, L. J. Fochtmann, J. M. Anzia, S. Benjamin, J. M. Lyness, R. Mojtabai, M. Servis, A. Walaszek, P. Buckley, M. F. Lenzenweger, A. S. Young, A. Degenhardt, S. H. Hong // *Am. J. Psychiatry*. — 2020. — T. 177, № 9. — C. 868–872.
173. Kennedy, J. L. The Social and Economic Burden of Treatment-Resistant Schizophrenia: A Systematic Literature Review / J. L. Kennedy, C. A. Altar, D. L. Taylor, I. Degtiar, J. C. Hornberger // *International Clinical Psychopharmacology*. — 2014. — T. 29, № 2. — C. 63–76.
174. Keshavan, M. S. DSM-5 and incremental progress in psychiatric nosology / M. S. Keshavan // *Asian Journal of Psychiatry*. — 2013. — T. 6, № 2. — C. 97–98.
175. Kim, E. Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F] DOPA PET Study/ E. Kim, O. D. Howes, M. Veronese, K. Beck, S. Seo, J. W. Park, J. S. Lee, Y.-S. Lee, J. S. Kwon // *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. — 2017. — T. 42, № 4. — C. 941–950.
176. Kinon, B. J. Early Response to Antipsychotic Drug Therapy as a Clinical Marker of Subsequent Response in the Treatment of Schizophrenia / B. J. Kinon, L. Chen, H. Ascher-Svanum, V. L. Stauffer, S. Kollack-Walker, W. Zhou, S. Kapur, J. M. Kane // *Neuropsychopharmacology*. — 2010. — T. 35, № 2. — C. 581–590.
177. Kinrys, P. F. Periodic Catatonia in an Adolescent / P. F. Kinrys, K. M. Logan // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. — 2001. — T. 40, № 7. — C. 741–742.
178. Kirkpatrick, B. Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research / B. Kirkpatrick, A. Mucci, S. Galderisi // *Schizophrenia Bulletin*. — 2017. — T. 43, № 4. — C. 730–736.
179. Kito, S. Cerebral Blood Flow in the Ventromedial Prefrontal Cortex Correlates with Treatment Response to Low-Frequency Right Prefrontal Repetitive Transcranial

- Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression / S. Kito, T. Hasegawa, Y. Koga // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. — 2012. — T. 66, № 2. — C. 138–145.
180. Klomjai, W. Basic Principles of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Repetitive TMS (rTMS) / W. Klomjai, R. Katz, A. Lackmy-Vallée // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. — 2015. — T. 58, № 4. — C. 208–213.
181. Konopaske, G. T. Effect of Chronic Exposure to Antipsychotic Medication on Cell Numbers in the Parietal Cortex of Macaque Monkeys / G. T. Konopaske, K.A. Dorph-Petersen, J. N. Pierri, Q. Wu, A. R. Sampson, D. A. Lewis // *Neuropsychopharmacology*. — 2007. — T. 32, № 6. — C. 1216–1223.
182. Kontaxakis, V. P. Risperidone Augmentation of Clozapine: A Critical Review / V. P. Kontaxakis, P. P. Ferentinos, B. J. Havaki-Kontaxaki, K. G. Paplos, D. A. Pappa, G. N. Christodoulou // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. — 2006. — T. 256, № 6. — C. 350–355.
183. Kraepelin, E. *Dementia praecox & paraphrenia* / E. Kraepelin, G. M. Robertson. — Wentworth Press. — 2016. — C. 356.
184. Krebs, M. O. Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Variants Association with Age at Onset and Therapeutic Response in Schizophrenia / M. O. Krebs, O. Guillin, M. C. Bourdell, J. C. Schwartz, J. P. Olie, M. F. Poirier, P. Sokoloff // *Molecular Psychiatry*. — 2000. — T. 5, № 5. — C. 558–562.
185. Krebs, M. O. Dopamine D3 Receptor Gene Variants and Substance Abuse in Schizophrenia / M. O. Krebs, F. Sautel, M. C. Bourdel, P. Sokoloff, J. C. Schwartz, J. P. Olié, H. Lôo, M. F. Poirier // *Molecular Psychiatry*. — 1998. — T. 3, № 4. — C. 337–341.
186. Krivoy, A. Association between Serum Levels of Glutamate and Neurotrophic Factors and Response to Clozapine Treatment / A. Krivoy, E. Hochman, K.-V. Sendt, S. Hollander, Y. Vilner, M. Selakovic, A. Weizman, M. Taler // *Schizophrenia Research*. — 2018. — T. 192. — C. 226–231.
187. Lahdelma, L. Association between HLA-A1 Allele and Schizophrenia Gene(s) in Patients Refractory to Conventional Neuroleptics but Responsive to Clozapine

- Medication / L. Lahdelma, A. Ahokas, L. C. Andersson, M. Huttunen, S. Sarna, S. Koskimies // *Tissue Antigens*. — 1998. — T. 51, № 2. — C. 200–203.
188. Lally, J. Treatment-Resistant Schizophrenia: Current Insights on the Pharmacogenomics of Antipsychotics / J. Lally, F. Gaughran, P. Timms, S. R. Curran // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. — 2016. — T. 9. — C. 117–129.
189. Lally, J. Two Distinct Patterns of Treatment Resistance: Clinical Predictors of Treatment Resistance in First-Episode Schizophrenia Spectrum Psychoses / J. Lally, O. Ajnakina, M. Di Forti, A. Trotta, A. Demjaha, A. Kolliakou, V. Mondelli // *Psychological Medicine*. — 2016. — T. 46, № 15. — C. 3231–3240.
190. Lappin, J. M. Bilateral Hippocampal Increase Following First-Episode Psychosis Is Associated with Good Clinical, Functional and Cognitive Outcomes / J. M. Lappin, C. Morgan, S. Chalavi, K. D. Morgan, A. A. T. S. Reinders, P. Fearon, M. Heslin // *Psychological Medicine*. — 2014. — T. 44, № 6. — C. 1279–1291.
191. Lee, J. Subtyping Schizophrenia by Treatment Response: Antipsychotic Development and the Central Role of Positive Symptoms / J. Lee, H. Takeuchi, G. Fervaha, G. Li Sin, G. Foussias, O. Agid, S. Farooq, G. Remington // *Canadian Journal of Psychiatry*. — 2015. — T. 60, № 11. — C. 515–522.
192. Lefaucheur, J.P. Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): An Update (2014-2018) / J.-P. Lefaucheur, A. Aleman, C. Baeken, D. H. Benninger, J. Brunelin, V. Di Lazzaro, S. R. Filipović // *Clinical Neurophysiology*. — 2020. — T. 131, № 2. — C. 474–528.
193. Lehman, A. F. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition / A. F. Lehman, J. A. Lieberman, L. B. Dixon, T. H. McGlashan, A. L. Miller, D. O. Perkins, J. Kreyenbuhl, American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines // *The American Journal of Psychiatry*. — 2004. — T. 161, № 2 Suppl. — C. 1–56.
194. Leonhard, K. Differential diagnosis of endogenous psychoses in relation to a symptom catalog / K. Leonhard // *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie*. — 1990. — T. 42, № 3. — C. 136–145.

195. Leonhard, K. Etiology of Endogenous Psychoses / K. Leonhard, H. Beckmann // Classification of Endogenous Psychoses and Their Differentiated Etiology. — 1979. — C. 278–329.
196. Leucht, S. Measurements of Response, Remission, and Recovery in Schizophrenia and Examples for Their Clinical Application / S. Leucht // The Journal of Clinical Psychiatry. — 2014. — T. 75, № 1. — C. 8–14.
197. Leucht, S. What Does the PANSS Mean? / S. Leucht, J. M. Kane, W. Kissling, J. Hamann, E. Etschel, R. R. Engel // Schizophrenia Research. — 2005. — T. 79, № 2–3. — C. 231–238.
198. Leung, C. C.-Y. Clinical Course, Neurobiology and Therapeutic Approaches to Treatment Resistant Schizophrenia. Toward an Integrated View / C. C.-Y. Leung, R. Gadelrab, C. U. Ntephe, P. K. McGuire, A. Demjaha // Frontiers in Psychiatry. — 2019. — T. 10. — C. 601.
199. Levy, D. L. The Genetic Basis of Thought Disorder and Language and Communication Disturbances in Schizophrenia / D. L. Levy, M. J. Coleman, H. Sung, F. Ji, S. Matthyse, N. R. Mendell, D. Titone // Journal of Neurolinguistics. — 2010. — T. 23, № 3. — C. 176.
200. Li, J. Anterior Cingulate Cortex Glutamate Levels Are Related to Response to Initial Antipsychotic Treatment in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients / J. Li, H. Ren, Y. He, Z. Li, X. Ma, L. Yuan, L. Ouyang // Frontiers in Psychiatry. — 2020. — T. 11.
201. Liddle, P. F. The Symptoms of Chronic Schizophrenia. A Re-Examination of the Positive-Negative Dichotomy / P. F. Liddle // The British Journal of Psychiatry. — 1987. — T. 151. — C. 145–151.
202. Lindenmayer, J. P. A New Five Factor Model of Schizophrenia / J. P. Lindenmayer, R. Bernstein-Hyman, S. Grochowski // The Psychiatric Quarterly. — 1994. — T. 65, № 4. — C. 299–322.
203. Li, J. Anterior Cingulate Cortex Glutamate Levels Are Related to Response to Initial Antipsychotic Treatment in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients / J. Li,

- H. Ren, Y. He, Z. Li, X. Ma, L. Yuan, L. Ouyang, J. Zhou, D. Wang, C. Li, X. Chen, H. Han, J. Tang // *Frontiers in Psychiatry*. — 2020. — T. 11. — C. 1–7.
204. Liu, C. DRD3 Ser9Gly Polymorphism and Treatment Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Meta-Analysis / C. Liu, X. Xu, X. Liu, T. Zhang, Y. Li, P. Yan // *Neuroscience Letters*. — 2022. — T. 786.
205. Liu, F. Combined Effect of Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor on Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells and the Potential Molecular Mechanisms / F. Liu, A. Xuan, Y. A. N. Chen, J. Zhang, L. Xu, Q. Yan, D. Long // *Molecular Medicine Reports*. — 2014. — T. 10, № 4. — C. 1739–1745.
206. Louzã Neto, S. B. P. Comparison of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Factor Structure in Patients with Refractory versus Non Refractory Schizophrenia / S. B. P. Louzã Neto, M. R. Elkis, H. Freitas, R. R. Vizzotto, A. D. Barbosa, B. Avrichir, S. S. Júnior, Á. R. de // *Schizophrenia Bulletin*. — 2015. — T. 41, Suppl 1. — C. S1–341.
207. Luykx, J. J. An International Research Agenda for Clozapine-Resistant Schizophrenia / J. J. Luykx, J. M. Gonzalez-Diaz, T.-W. Guu, M. Z. van der Horst, E. van Dellen, M. P. Boks, S. Guloksuz // *The Lancet. Psychiatry*. — 2023. — T. 10, № 8. — C. 644–652.
208. Ma, J. Association Between the COMT Val158Met Polymorphism and Antipsychotic Efficacy in Schizophrenia: An Updated Meta-Analysis / J. Ma, M. Zhao, W. Zhou, M. Li, C. Huai, L. Shen, T. Wang // *Current Neuropharmacology*. — 2021. — T. 19, № 10. — C. 1780–1790.
209. Maj, M. Psychiatric Diagnosis: Pros and Cons of Prototypes vs. Operational Criteria / M. Maj // *World Psychiatry*. — 2011. — T. 10, № 2. — C. 81–82.
210. Mané, A. Progressive Gray Matter Changes in First Episode Schizophrenia: A 4-Year Longitudinal Magnetic Resonance Study Using VBM / A. Mané, C. Falcon, J. J. Mateos, E. Fernandez-Egea, G. Horga, F. Lomeña, N. Bargalló, A. Prats-Galino, M. Bernardo, E. Parellada // *Schizophrenia Research*. — 2009. — T. 114, № 1–3. — C. 136–143.

211. Mantovani, A. Long-Term Efficacy of Repeated Daily Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Treatment-Resistant Depression / A. Mantovani, M. Pavlicova, D. Avery, Z. Nahas, W. M. McDonald, C. D. Wajdik, P. E. Holtzheimer 3rd, M. S. George, H. A. Sackeim, S. H. Lisanby // *Depression and Anxiety*. — 2012. — T. 29, № 10. — C. 883–890.
212. Marder, S. R. The Current Conceptualization of Negative Symptoms in Schizophrenia / S. R. Marder, S. Galderisi // *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association*. — 2017. — T. 16, № 1. — C. 14–24.
213. Marzouk, T. Transcranial Magnetic Stimulation for Positive Symptoms in Schizophrenia: A Systematic Review / T. Marzouk, S. Winkelbeiner, H. Azizi, A. K. Malhotra, P. Homan // *Neuropsychobiology*. — 2020. — T. 79, № 6. — C. 384–396.
214. Matheson, S. L. Systematic Meta-Analysis of Childhood Social Withdrawal in Schizophrenia, and Comparison with Data from at-Risk Children Aged 9-14 Years / S. L. Matheson, H. Vijayan, H. Dickson, A. M. Shepherd, V. J. Carr, K. R. Laurens // *Journal of Psychiatric Research*. — 2013. — T. 47, № 8. — C. 1061–1068.
215. McMahon, R. P. Novel Factor-Based Symptom Scores in Treatment Resistant Schizophrenia: Implications for Clinical Trials / R. P. McMahon, D. L. Kelly, J. Kreyenbuhl, B. Kirkpatrick, R. C. Love, R. R. Conley // *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. — 2002. — T. 26, № 4. — C. 537–545.
216. Medina-Hernández, V. Increased Lipid Peroxidation and Neuron Specific Enolase in Treatment Refractory Schizophrenics / V. Medina-Hernández, J. Ramos-Loyo, S. Luquin, L. F. Cerdán Sánchez, J. García-Estrada, A. Navarro-Ruiz // *Journal of Psychiatric Research*. — 2007. — T. 41, № 8. — C. 652–658.
217. Mehta, U. M. Investigational and Therapeutic Applications of Transcranial Magnetic Stimulation in Schizophrenia / U. M. Mehta, S. S. Naik, M. V. Thanki, J. Thirthalli // *Current Psychiatry Reports*. — 2019. — T. 21, № 9. — C. 89.
218. Meltzer, H. Y. Age at Onset and Gender of Schizophrenic Patients in Relation to Neuroleptic Resistance / H. Y. Meltzer, J. Rabinowitz, M. A. Lee, P. A. Cola, R.

- Ranjan, R. L. Findling, P. A. Thompson // *The American Journal of Psychiatry*. — 1997. — T. 154, № 4. — C. 475–482.
219. Meltzer, H. Y. Treatment-Resistant Schizophrenia--the Role of Clozapine / H. Y. Meltzer // *Current Medical Research and Opinion*. — 1997. — T. 14, № 1. — C. 1–20.
220. Miller, R. *Outline of Psychiatry in Clinical Lectures: The Lectures of Carl Wernicke* / R. Miller, J. Dennison. — 2015. — C. 447.
221. Minor, K. S. Affective Reactivity of Speech Disturbances in Schizotypy / K. S. Minor, A. S. Cohen // *Journal of Psychiatric Research*. — 2010. — T. 44, № 2. — C. 99–105.
222. Minor, K. S. Affective Systems Induce Formal Thought Disorder in Early-Stage Psychosis / K. S. Minor, M. P. Marggraf, B. J. Davis, N. F. Mehdiyoun, A. Breier // *Journal of Abnormal Psychology*. — 2016. — T. 125, № 4. — C. 537–542.
223. Miranda, M. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain / M. Miranda, J. F. Morici, M. B. Zanoni, P. Bekinschtein // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2019. — T. 13. — C. 363.
224. Mishara, A. L. Are Delusions Biologically Adaptive? Salvaging the Doxastic Shear Pin / A. L. Mishara, P. Corlett // *Behavioral and Brain Sciences*. — 2009. — T. 32, № 6 — C. 530–531.
225. Mondelli, V. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis / V. Mondelli, S. Ciufolini, M. Belvederi Murri, S. Bonaccorso, M. Di Forti, A. Giordano, T. R. Marques, et al., // *Schizophrenia Bulletin*. — 2015. — T. 41, № 5. — C. 1162–1170.
226. Mouchlianitis, E. Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive / E. Mouchlianitis, M. A. P. Bloomfield, V. Law, K. Beck, S. Selvaraj, N. Rasquinha, A. Waldman, et al. // *Schizophrenia Bulletin*. — 2016. — T. 42, № 3. — C. 744–752.
227. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014* /

- National Collaborating Centre for Mental Health (UK). — 2014. — London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). — C. 685.
228. Nieto, R. R. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review / R. R. Nieto, A. Carrasco, S. Corral, R. Castillo, P. A. Gaspar, M. L. Bustamante, H. Silva // *Frontiers in Psychiatry*. — 2021. — T. 12.
229. Nikolac Perkovic, M. Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Haplotype Association with Treatment Response to Olanzapine in Patients with Schizophrenia / M. Nikolac Perkovic, M. Sagud, M. Zivkovic, S. Uzun, G. Nedic Erjavec, O. Kozumplik, D. Svob Strac, N. Mimica, A. Mihaljevic Peles, N. Pivac // *Scientific Reports*. — 2020. — T. 10, № 1.
230. Northoff, G. Orbitofrontal Cortical Dysfunction in Akinetic Catatonia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study during Negative Emotional Stimulation / G. Northoff, R. Kötter, F. Baumgart, P. Danos, H. Boeker, T. Kaulisch, F. Schlagenhaut, et al. // *Schizophrenia Bulletin*. — 2004. — T. 30, № 2. — C. 405–427.
231. Noto, C. High Predictive Value of Immune-Inflammatory Biomarkers for Schizophrenia Diagnosis and Association with Treatment Resistance / C. Noto, M. Maes, V. Kiyomi Ota, A. L. Teixeira, R. A. Bressan, A. Gadelha, E. Brietzke // *The World Journal of Biological Psychiatry*. — 2015. — T. 16, № 6. — C. 422–429.
232. Okhuijsen-Pfeifer, C. Demographic and Clinical Features as Predictors of Clozapine Response in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Okhuijsen-Pfeifer, A. Y. Sterk, I. M. Horn, J. Terstappen, R. S. Kahn, J. J. Luykx // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2020. — T. 111. — C. 246–252.
233. Olabi, B. Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies / B. Olabi, I. Ellison-Wright, A. M. McIntosh, S. J. Wood, E. Bullmore, S. M. Lawrie // *Biological Psychiatry*. — 2011. — T. 70, № 1. — C. 88–96.
234. Ortiz, B. B. A Symptom Combination Predicting Treatment-Resistant Schizophrenia — A Strategy for Real-World Clinical Practice / B. B. Ortiz, C. H. Higuchi, C. Noto,

- D. W. Joyce, C. U. Correll, R. A. Bressan, A. Gadelha // *Schizophrenia Research*. — 2020. — T. 218. — C. 195–200.
235. Osuch, E. A. Repetitive TMS Combined with Exposure Therapy for PTSD: A Preliminary Study / E. A. Osuch, B. E. Benson, D. A. Luckenbaugh, M. Geraci, R. M. Post, U. McCann // *Journal of Anxiety Disorders*. — 2009. — T. 23, № 1. — C. 54–59.
236. Overall, J. E. The Brief Psychiatric Rating Scale / J. E. Overall, D. R. Gorham // *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. — 1962. — C. 447–449.
237. Pardiñas, A. F. Interaction Testing and Polygenic Risk Scoring to Estimate the Association of Common Genetic Variants With Treatment Resistance in Schizophrenia / A. F. Pardiñas, S. E. Smart, I. R. Willcocks, P. A. Holmans, C. A. Dennison, A. J. Lynham, S. E. Legge, et al. // *JAMA Psychiatry*. — 2022. — T. 79, № 3. — C. 260–269.
238. Passingham, R. E. A Short Guide to Brain Imaging: The Neuroscience of Human Cognition / R. E. Passingham, J. B. Rowe. — Oxford: OUP Oxford, 2015.
239. Paus, T. Imaging the Brain Before, During, and after Transcranial Magnetic Stimulation / T. Paus // *Neuropsychologia*. — 1999. — T. 37, № 2. — C. 219–224.
240. Pichot, P. Le DSM-III: troisième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie [DSM-III: the 3rd edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association] / P. Pichot // *Rev Neurol (Paris)*. — 1986. — T. 142, № 5. — C. 489–499.
241. Potkin, S. G. The Neurobiology of Treatment-Resistant Schizophrenia: Paths to Antipsychotic Resistance and A Roadmap for Future Research / S. G. Potkin, J. M. Kane, C. U. Correll, J.-P. Lindenmayer, O. Agid, S. R. Marder, M. Olfson, O. D. Howes // *Focus*. — 2020. — T. 18, № 4. — C. 456–465.
242. Prata, D. P. Dopaminergic Genes Influence Early Response to Atypical Antipsychotics in Patients with First Presentation of Psychosis / D. P. Prata, R. Gafoor, V. Kay, M. Arranz, J. Munro, P. McGuire // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 2012. — T. 32, № 4. — C. 566–569.

243. Prikryl, R. A Detailed Analysis of the Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Negative Symptoms of Schizophrenia: A Double-Blind Trial / R. Prikryl, L. Ustohal, H. Prikrylova Kucerova, T. Kasperek, S. Venclikova, M. Vrzalova, E. Ceskova // *Schizophrenia Research*. — 2013. — T. 149, № 1–3. — С. 167–173.
244. Regier, D. A. The DSM-5: Classification and Criteria Changes / D. A. Regier, E. A. Kuhl, D. J. Kupfer // *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association*. — 2013. — T. 12, № 2. — С. 92–98.
245. Rocha, F. L. Benefits of Combining Aripiprazole to Clozapine: Three Case Reports / F. L. Rocha, C. Hara // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. — 2006. — T. 30, № 6. — С. 1167–1169.
246. Roche, E. The Epidemiology and Associated Phenomenology of Formal Thought Disorder: A Systematic Review / E. Roche, L. Creed, D. MacMahon, D. Brennan, M. Clarke // *Schizophrenia Bulletin*. — 2015. — T. 41, № 4. — С. 951–962.
247. Roiser J. P. Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis / J. P. Roiser, O. D. Howes, C. A. Chaddock, E. M. Joyce, P. McGuire // *Schizophrenia Bulletin*. — 2013. — T. 39, № 6. — С. 1328–1336.
248. Rolls, E. *The Orbitofrontal Cortex* / E. Rolls. — Oxford University Press, USA, 2019.
249. Rosenheck, R. A Comparison of Clozapine and Haloperidol in Hospitalized Patients with Refractory Schizophrenia / R. Rosenheck, J. Cramer, W. Xu, J. Thomas, W. Henderson, L. Frisman, C. Fye, D. Charney // *The New England Journal of Medicine*. — 1997. — T. 337, № 12. — С. 809–815.
250. Rossi, S. Safety and Recommendations for TMS Use in Healthy Subjects and Patient Populations, with Updates on Training, Ethical and Regulatory Issues: Expert Guidelines / S. Rossi, A. Antal, S. Bestmann, M. Bikson, C. Brewer, J. Brockmüller, L. L. Carpenter, et al. // *Clinical Neurophysiology*. — 2021. — T. 132, № 1. — С. 269–306.
251. Rubio, J. M. Early Non-Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence-Based Management Options / J.

- M. Rubio, D. Guinart, J. M. Kane, C. U. Correll // *CNS Drugs*. — 2023. — T. 37, № 6. — C. 499–512.
252. Sagud, M. Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia / M. Sagud, L. Tudor, S. Uzun, M. Nikolac Perkovic, M. Zivkovic, M. Konjevod, O. Kozumplik, et al. // *Frontiers in Pharmacology*. — 2018. — T. 9. — C. 705.
253. Samara, M. T. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-Analysis / M. T. Samara, M. Dold, M. Gianatsi, A. Nikolakopoulou, B. Helfer, G. Salanti, S. Leucht // *JAMA Psychiatry*. — 2016. — T. 73, № 3. — C. 199–210.
254. Schacht, J. P. COMT val158met Moderation of Dopaminergic Drug Effects on Cognitive Function: A Critical Review / J. P. Schacht // *The Pharmacogenomics Journal*. — 2016. — T. 16, № 5. — C. 430–438.
255. Scheuerecker, J. Cerebral Network Deficits in Post-Acute Catatonic Schizophrenic Patients Measured by fMRI / J. Scheuerecker, S. Ufer, M. Käpernick, M. Wiesmann, H. Brückmann, E. Kraft, D. Seifert, N. Koutsouleris, H. J. Möller, E. M. Meisenzahl // *Journal of Psychiatric Research*. — 2009. — C. 1–8.
256. Schneider, A. L. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as an Augmentation Treatment for the Negative Symptoms of Schizophrenia: A 4-Week Randomized Placebo Controlled Study / A. L. Schneider, T. L. Schneider, H. Stark // *Brain Stimulation*. — 2008. — T. 1, № 2. — C. 106–111.
257. Schultz, W. Neuronal Coding of Prediction Errors / W. Schultz, A. Dickinson // *Annual Review of Neuroscience*. — 2000. — T. 23. — C. 473–500.
258. Selvaraj, S. Alterations in the Serotonin System in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Postmortem and Molecular Imaging Studies / S. Selvaraj, D. Arnone, A. Cappai, O. Howes // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2014. — T. 45. — C. 233–245.
259. Seppälä, A. Predictors of Response to Pharmacological Treatments in Treatment-Resistant Schizophrenia - A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Seppälä, J.

- Pylvänäinen, H. Lehtiniemi, N. Hirvonen, I. Corripio, H. Koponen, J. Seppälä, et al., // *Schizophrenia Research*. — 2021. — T. 236. — C. 123–134.
260. Shimomura, Y. Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in schizophrenia: A systematic review of the guidelines and algorithms / Y. Shimomura, Y. Kikuchi, T. Suzuki, H. Uchida, M. Mimura, H. Takeuchi // *Schizophrenia Research*. — 2021. — T. 236. — C. 142–155.
261. Silverman, J. M. Familial Schizophrenia and Treatment Response / J. M. Silverman, R. C. Mohs, M. Davidson, M. F. Losonczy, R. S. Keefe, J. C. Breitner, J. E. Sorokin, K. L. Davis // *The American Journal of Psychiatry*. — 1987. — T. 144, № 10. — C. 1271–1276.
262. Singh, S. Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Singh, D. Roy, T. Marzouk, J. P. Zhang // *Brain Sciences*. — 2022. — T. 12, № 4.
263. Slotema, C. W. Meta-Analysis of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Auditory Verbal Hallucinations: Update and Effects after One Month / C. W. Slotema, A. Aleman, Z. J. Daskalakis, I. E. Sommer // *Schizophrenia Research*. — 2012. — T. 142, № 1–3. — C. 40–45.
264. Solmi, M. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis / M. Solmi, G. P. Pigato, B. Roiter, A. Guaglianone, L. Martini, M. Fornaro, F. Monaco, et al., // *Schizophrenia Bulletin*. — 2018. — T. 44, № 5. — C. 1133–1150.
265. Spampinato, C. Transcranial Magnetic Stimulation in the Assessment of Motor Cortex Excitability and Treatment of Drug-Resistant Major Depression / C. Spampinato, E. Aguglia, C. Concerto, M. Pennisi, G. Lanza, R. Bella, M. Cantone, G. Pennisi, I. Kavasidis, D. Giordano // *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. — 2013. — T. 21, № 3. — C. 391–403.
266. Stępnicki, P. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia / P. Stępnicki, M. Kondej, A. A. Kaczor // *Molecules*. — 2018. — T. 23, № 8.

267. Stip, E. Catatonia with Schizophrenia: From ECT to rTMS / E. Stip, M.-E. Blain-Juste, O. Farmer, M.-P. Fournier-Gosselin, P. Lespérance // *L'Encephale*. — 2018. — T. 44, № 2. — C. 183–187.
268. Stirling, J. Thought Disorder in Schizophrenia Is Associated with Both Executive Dysfunction and Circumscribed Impairments in Semantic Function / J. Stirling, J. Hellewell, A. Blakey, W. Deakin // *Psychological Medicine*. — 2006. — T. 36, № 4. — C. 475–484.
269. Stone, J. M. Review: The Biological Basis of Antipsychotic Response in Schizophrenia / J. M. Stone, M. Raffin, P. Morrison, P. K. McGuire // *Journal of Psychopharmacology*. — 2010. — T. 24, № 7. — C. 953–964.
270. Su, T.P. Add-on rTMS for Medication-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial in Chinese Patients / T.-P. Su, C.C. Huang, I.-H. Wei // *The Journal of Clinical Psychiatry*. — 2005. — T. 66, № 7. — C. 930–937.
271. Suzuki, T. Defining Treatment-Resistant Schizophrenia and Response to Antipsychotics: A Review and Recommendation / T. Suzuki, G. Remington, B. H. Mulsant, H. Uchida, T. K. Rajji, A. Graff-Guerrero, M. Mimura, D. C. Mamo // *Psychiatry Research*. — 2012. — T. 197, № 1–2. — C. 1–6.
272. Swartz, C. M. A Mechanism of Seizure Induction by Electricity and Its Clinical Implications / C. M. Swartz // *The Journal of ECT*. — 2014. — T. 30, № 2. — C. 94–97.
273. Tachibana, M. Effectiveness of Blonanserin for Patients with Drug Treatment-Resistant Schizophrenia and Dopamine Supersensitivity: A Retrospective Analysis / M. Tachibana, T. Niitsu, M. Watanabe, T. Hashimoto, N. Kanahara, M. Ishikawa, M. Iyo // *Asian Journal of Psychiatry*. — 2016. — T. 24. — C. 28–32.
274. Takao, N. Treatment-Resistant Schizophrenia Characterised by Dopamine Supersensitivity Psychosis and Efficacy of Asenapine / N. Takao, T. Murai, H. Fujiwara // *BMJ Case Reports*. — 2021. — T. 14, № 4.
275. Takeuchi, H. Does Relapse Contribute to Treatment Resistance? Antipsychotic Response in First- vs. Second-Episode Schizophrenia / H. Takeuchi, C. Siu, G.

- Remington, G. Fervaha, R. B. Zipursky, G. Foussias, O. Agid // *Neuropsychopharmacology*. — 2019. — T. 44, № 6. — C. 1036–1042.
276. Tarbox, S. I. Development of Social Functioning in Preschizophrenia Children and Adolescents: A Systematic Review / S. I. Tarbox, M. F. Pogue-Geile // *Psychological Bulletin*. — 2008. — T. 134, № 4. — C. 561–583.
277. Taylor, D. M. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry / D. M. Taylor, T. R. E. Barnes, A. H. Young. — 2021. — C. 976.
278. Teo, C. The Role of Ethnicity in Treatment Refractory Schizophrenia / C. Teo, C. Borlido, J. L. Kennedy, V. De Luca // *Comprehensive Psychiatry*. — 2013. — T. 54, № 2. — C. 167–172.
279. Tobler, P. N. Coding of Predicted Reward Omission by Dopamine Neurons in a Conditioned Inhibition Paradigm / P. N. Tobler, A. Dickinson, W. Schultz // *The Journal of Neuroscience*. — 2003. — T. 23, № 32. — C. 10402–10410.
280. Van Os, J. A Comparison of the Utility of Dimensional and Categorical Representations of Psychosis / J. Van Os, C. Gilvarry, R. Bale, E. Van Horn, T. Tattan, I. White, R. Murray // *Psychological Medicine*. — 1999. — T. 29, № 3. — C. 595–606.
281. Vassos, E. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity with Schizophrenia / E. Vassos, C. B. Pedersen, R. M. Murray, D. A. Collier, C. M. Lewis // *Schizophrenia Bulletin*. — 2012. — T. 38, № 6. — C. 1118–1123.
282. Vedeniopin, A. Feasibility of Simultaneous Cognitive Behavioral Therapy and Left Prefrontal rTMS for Treatment Resistant Depression / A. Vedeniopin, L. Cheng, M. S. George // *Brain Stimulation*. — 2010. — T. 3, № 4. — C. 207–210.
283. Vita, A. Progressive Loss of Cortical Gray Matter in Schizophrenia: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Longitudinal MRI Studies / A. Vita, L. De Peri, G. Deste, E. Sacchetti // *Translational Psychiatry*. — 2012. — T. 2.
284. Vita, A. Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates / A. Vita, A. Minelli, S. Barlati, G. Deste, E. Giacomuzzi, P. Valsecchi, C. Turrina, M. Gennarelli // *Frontiers in Pharmacology*. — 2019. — T. 10. — C. 402.

285. Wagner, E. Management of Treatment Resistance-Treatment-Resistant Schizophrenia / E. Wagner, S. Borgwardt, A. Hasan // *Der Nervenarzt*. — 2024. — T. 95, № 5. — C. 423–431.
286. Wang, L. Intermittent Theta Burst Stimulation Improved Visual-Spatial Working Memory in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Pilot Study / L. Wang, Q. Li, Y. Wu, G.-J. Ji, X. Wu, G. Xiao, B. Qiu // *Journal of Psychiatric Research*. — 2022. — T. 149. — C. 44–53.
287. Ward, E. T. Integrating Genomics into Psychiatric Practice: Ethical and Legal Challenges for Clinicians / E. T. Ward, K. M. Kostick, G. Lázaro-Muñoz // *Harvard Review of Psychiatry*. — 2019. — T. 27, № 1. — C. 53–64.
288. Wassermann, E. M. Finger Movements Induced by Transcranial Magnetic Stimulation Change with Hand Posture, but Not with Coil Position / E. M. Wassermann, J. M. Tormos, A. Pascual-Leone // *Human Brain Mapping*. — 1998. — T. 6, № 5–6. — C. 390–393.
289. Wimberley, T. Predictors of Treatment Resistance in Patients with Schizophrenia: A Population-Based Cohort Study / T. Wimberley, H. Støvring, H. J. Sørensen, H. T. Horsdal, J. H. MacCabe, C. Gasse // *The Lancet. Psychiatry*. — 2016. — T. 3, № 4. — C. 358–366.
290. Wirshing, D. A. Risperidone in Treatment-Refractory Schizophrenia / D. A. Wirshing, B. D. Marshall Jr, M. F. Green, J. Mintz, S. R. Marder, W. C. Wirshing // *The American Journal of Psychiatry*. — 1999. — T. 156, № 9. — C. 1374–1379.
291. Wolkin, A. Dopamine Blockade and Clinical Response: Evidence for Two Biological Subgroups of Schizophrenia / A. Wolkin, F. Barouche, A. P. Wolf, J. Rotrosen, J. S. Fowler, C. Y. Shiue, T. B. Cooper, J. D. Brodie // *The American Journal of Psychiatry*. — 1989. — T. 146, № 7. — C. 905–908.
292. Yilmaz, Z. Antipsychotics, Dopamine D<sub>2</sub> Receptor Occupancy and Clinical Improvement in Schizophrenia: A Meta-Analysis / Z. Yilmaz, C. C. Zai, R. Hwang, S. Mann, T. Arenovich, G. Remington, Z. J. Daskalakis // *Schizophrenia Research*. — 2012. — T. 140, № 1–3. — C. 214–220.

293. Zhang, J.P. Genetic Variation in BDNF Is Associated with Antipsychotic Treatment Resistance in Patients with Schizophrenia / J.P. Zhang, T. Lencz, S. Geisler, P. DeRosse, E. J. Bromet, A. K. Malhotra // *Schizophrenia Research*. — 2013. — T. 146, № 1–3. — C. 285–288.
294. Zheng, S. Managing Treatment Resistance in Schizophrenia: A Joint Study in Hong Kong and Singapore / S. Zheng, S. K. W. Chan, J. Lee // *Frontiers in Psychiatry*. — 2022. — T. 13. — Article 1005373.
295. Zheng, W. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / W. Zheng, Y.-T. Xiang, X.-H. Yang, Y.-Q. Xiang, J. de Leon // *The Journal of Clinical Psychiatry*. — 2017. — T. 78, № 5. — C. 498–505.
296. Ziegenbein, M. Aripiprazole Augmentation of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Clinical Observation / M. Ziegenbein, G. Wittmann, S. Kropp // *Clinical Drug Investigation*. — 2006. — T. 26, № 3. — C. 117–124.