

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

Помыткин Артем Николаевич

**КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА РИТМИЧЕСКУЮ
ТРАНСКРАНИАЛЬНУЮ МАГНИТНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ ПРИ
РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ**

Специальность: 3.1.17. – Психиатрия и наркология
(медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук В.Г. Каледа

Научный консультант –
доктор биологических наук И.С. Лебедева

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I	Обзор литературы.....	17
	1.1. Основные положения проблемы терапевтической резистентности.....	17
	1.2. Стандартизация критериев резистентности.....	21
	1.3. Стратегии преодоления резистентности.....	25
	1.4. Общие положения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.....	35
	1.5. Механизмы действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (механизмы действия магнитного поля на ткани).....	37
	1.6. Гипотетические механизмы психотропного действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции	38
	1.7. Виды транскраниальной магнитной стимуляции.....	39
	1.8. Аспекты безопасности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.....	40
	1.9. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии.....	45
	1.10. Депрессивные расстройства.....	45
	1.11. Негативные расстройства.....	50
	1.12. Продуктивная симптоматика.....	53
	1.13. Перспективы транскраниальной магнитной стимуляции при резистентной шизофрении.....	55
ГЛАВА II	Характеристика материала и методов исследования.....	57

2.1. Дизайн исследования.....	57
2.2. Материал исследования.....	58
2.3. Методы исследования.....	65
ГЛАВА III Клинико-психопатологические аспекты	
эффективности рТМС.....	74
3.1. Общие характеристики терапевтического	
ответа.....	74
3.2.1. Особенности психопатологии и клиники при	
разновидности с преобладанием депрессивной	
симптоматикой (1 разновидность).....	78
3.2.2. Особенности терапевтической динамики на	
фоне рТМС при разновидности с преобладанием	
депрессивной симптоматикой	
(1 разновидность).....	82
3.3.1. Особенности психопатологии и клиники при	
разновидности с галлюцинаторной симптоматикой	
(2 разновидность).....	88
3.3.2. Особенности терапевтической динамики на	
фоне рТМС при разновидности с галлюцинаторной	
симптоматикой (2 разновидность).....	92
3.4.1. Особенности психопатологии и клиники при	
разновидности с негативной симптоматикой (3	
разновидность).....	100
3.4.2. Особенности терапевтической динамики на	
фоне рТМС при разновидности с преобладанием	
негативной симптоматики (3 разновидность).....	105

3.5.1. Особенности психопатологии и клиники при типологической разновидности с бредовой симптоматикой (4 разновидность).....	115
3.5.2. Особенности терапевтической динамики на фоне рТМС при разновидности с бредовой симптоматикой (4 разновидность).....	119
ГЛАВА IV Результаты клинико-биологических методов исследования.....	126
4.1. Нейрофизиологическая характеристика пациентов с резистентной шизофренией в процессе лечения рТМС.....	126
4.2. Нейроиммунологическая характеристика пациентов с резистентной шизофренией в процессе лечения рТМС.....	132
4.3. Нейропсихологическая характеристика пациентов с резистентной шизофренией в процессе лечения рТМС.....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	142
ВЫВОДЫ	163
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	170
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	208

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Изучение резистентности при шизофрении в контексте разработки и совершенствования методов лечения остается актуальным до настоящего времени вследствие высокой распространенности и социальной значимости резистентных состояний. Первые сообщения о наличии когорты больных, невосприимчивых к лечению, относятся к 20-30 годам XX века и ассоциированы с появлением биологических методов терапии [Klaesi J. 1922; Meduna L.J. 1937]. Внедрение в клиническую практику антипсихотических препаратов, начиная с 50-х годов прошлого века, способствовало качественному изменению клинических проявлений шизофрении со снижением частоты встречаемости высокопрогредиентных форм в сторону более благоприятных состояний [Авруцкий Г.Я., Недува А.А. 1988; Мосолов С. Н. 2002; Тиганов А.С. 2015], но не решило проблему невосприимчивости к лекарственной терапии. Так, по данным ряда исследователей, распространенность резистентных состояний у впервые заболевших пациентов может достигать 20-30% [Correll C.U. et al., 2019; Taylor D.M. et al., 2021], а в процессе дальнейшего течения заболевания увеличиваться до 60% [Gillespie A.L. et al., 2017; Kim J.H. et al., 2018].

Проблема преодоления резистентности при шизофрении до сих пор остается далекой от разрешения, в пользу чего свидетельствует большой объем исследований, сосредоточенных на совершенствовании уже существующих противорезистентных мероприятий [Оленева Е.В. и соавт., 2007; Зубов Д.С. 2020; Potkin S.G. et al., 2020], что в свою очередь подчеркивает необходимость развития альтернативных нелекарственных методов преодоления резистентности, к которым относится электросудорожная терапия и транскраниальная магнитная стимуляция.

Электросудорожная терапия традиционно рассматривается в качестве одного из основных нелекарственных методов преодоления резистентности, однако, наибольшую эффективность этот метод, по данным многих

источников, показывает в отношении резистентной психотической симптоматики в периоды рецидива заболевания [Baghai T.C. et al., 2008; Lally J. et al., 2019], что ставит вопрос о необходимости поиска метода с приоритетным влиянием на инертную симптоматику в периоды стабилизации эндогенного процесса. Немаловажным является и фактор ограничивающий применение ЭСТ у пациентов с целым рядом хронических соматических и неврологических заболеваний из-за существенных рисков их декомпенсации [Нельсон А.И. 2005], а также высокая вероятность развития стойких когнитивных расстройств [Lisanby S.H. et al., 2000], в отличие от рТМС, для которой наряду с отсутствием данных побочных эффектов, характерно улучшение ряда когнитивных показателей [Пуговкина О.Д. и соавт., 2006; Mogg A. et al., 2007; Vegemann M.J. et al., 2020].

В последнее десятилетие в центре внимания исследователей [Маслеников Н.В. и соавт., 2013; Потапов И.В. и соавт., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2020; Мосолов С.Н. и соавт., 2023; Wobrock T. et al., 2015; Aleman A. et al., 2019], в качестве метода преодоления резистентности, рассматривается транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод неинвазивной стимуляции головного мозга переменным магнитным полем, позволяющий оказывать модулирующее действие на структуры головного мозга, как в зоне стимуляции, так и за ее пределами посредством функциональных связей между отделами головного мозга.

Изначально транскраниальная магнитная стимуляция использовалась для лечения депрессий. Однако лежащая в ее основе возможность оказывать модулирующее действие на нервную ткань, наряду с благоприятным профилем побочных эффектов, способствовала интенсивному изучению этого метода при широком спектре психических и неврологических заболеваний. На сегодняшний день получены убедительные доказательства эффективности рТМС в отношении обсессивно-компульсивного расстройства [Rehn S. et al., 2018; Mahmoud A.V. et al., 2022], доказана приоритетность использования рТМС в терапии депрессий при аффективных заболеваниях, при этом

эффективности рТМС при депрессиях присвоен уровень доказанности эффекта «А» [Lefaucheur J.P. et al., 2020; Aleman C. et al., 2020].

Исследования рТМС при шизофрении носят более ограниченный характер, а результативность этого метода нуждается в дополнительных исследованиях. Наиболее изученными являются возможности рТМС в отношении вербальных галлюцинаций, во многих публикациях подтверждена эффективность низкочастотной стимуляции височно-теменной области [Потапов И.В. и соавт., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2023; Aleman A. et al., 2007; Li J. et al., 2020], при этом влияние данного метода на другие позитивные симптомы шизофрении, такие как бред, оценивалось крайне редко. Исключение составляет исследование [Saba G., et al., 2006], где изучалось влияние рТМС на бредовые феномены, при этом авторами не было обнаружено достоверных отличий в сравнении с плацебо, что, может быть обусловлено использованием низкочастотной стимуляции с подпороговой интенсивностью стимулов, сводящей эффекты магнитного поля к минимуму. Результаты другого исследования свидетельствовали [Schreiber S. et al., 2002] в пользу общего клинического улучшения и уменьшения выраженности позитивных симптомов у пациентов с шизофренией при высокочастотной стимуляции префронтальной коры, однако специальной оценки отдельных позитивных симптомов не проводилось. По предположению авторов развитие положительного эффекта было обусловлено восстановлением функционального состояния префронтальной коры и подавлением активности базальных ганглиев и гиппокампа.

Другое важное направление исследовательской деятельности посвящено оценке возможностей рТМС в отношении негативных расстройств и депрессий при шизофрении. К настоящему времени по данным ряда метаанализов [Aleman A. et al., 2018; Osoegawa C. et al., 2018; Jiang Y. et al., 2019; Lorentzen R. et al., 2022] получены достоверные данные эффективности стимуляции префронтальной коры в качестве локуса воздействия в отношении депрессий и негативных расстройств, однако остаются неразработанными

оптимальные параметры стимуляции, часть исследователей склоняется в пользу высокочастотных протоколов, отмечая наряду с основным антинегативным действием также положительное влияние на когнитивное функционирование [Jiang Y. et al., 2019], при этом более поздние исследования отдают предпочтение низкочастотной стимуляции [Lorentzen R. et al., 2022]. В отечественных работах рТМС продемонстрировала отчетливый антинегативный эффект с преимущественным влиянием на эмоциональный компонент негативного синдрома, а также более быстрое развитие тимоаналептического эффекта при тяжелых депрессиях у пациентов с шизофренией по сравнению с лекарственными препаратами, при этом отмечается большее влияние стимуляции на вторичную негативную симптоматику и ассоциированную с ней депрессию [Масленников Н.В. и соавт., 2017].

Таким образом, проведенные исследования рТМС свидетельствуют о безопасности данного метода и благоприятности профиля побочных эффектов у резистентных больных, при этом данные об эффективности носят неоднозначный характер [Wang J. et al., 2013; Aleman A. et al., 2013; Hi S. et al., 2014]. Необходимо отметить, что дизайн проведенных исследований включал в основном низкочастотную рТМС, что с позиций современных взглядов на этот метод полностью не раскрывает его потенциал. Также не проводилось исследований, посвященных влиянию стимуляции на различную симптоматику при резистентной шизофрении, что в свою очередь определяет актуальность настоящего исследования.

Цель и основные задачи исследования

Цель исследования – выявление комплекса клинико-биологических параметров, определяющих различный терапевтический ответ на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении.

Задачи исследования:

1. Анализ терапевтической эффективности рТМС при резистентной шизофрении в зависимости от доминирующей психопатологической симптоматики;
2. Определение устойчивости терапевтического эффекта при проведении рТМС в зависимости от доминирующей симптоматики;
3. Определение профиля безопасности при комбинированном применении рТМС и психотропной терапии;
4. Выявление патогенетических факторов, определяющих особенности терапевтического ответа, имеющих прогностическую и терапевтическую значимость.

Объект исследования: 88 больных, находящихся на лечении в стационаре клиники ФГБНУ НЦПЗ в связи с развитием резистентного состояния при шизофрении (F20 по МКБ–10).

Общая гипотеза

Различная клинико-психопатологическая структура резистентных состояний определяет переменный по выраженности терапевтический эффект, различные темпы редукции психопатологической симптоматики, а также профиль безопасности при использовании метода рТМС.

Научная новизна

До настоящего времени, специальных исследований, рассматривающих рТМС, как метод преодоления резистентности при шизофрении, не проводилось. Также в большинстве современных работ внимание сфокусировано на резистентной продуктивной симптоматике в рамках острого периода заболевания [Мосолов С.Н. и соавт., 2012; Зубов Д.С., 2020; Мосолов С.Н. и соавт., 2023; Howes O.D., et al., 2016; Wagner E., et al 2020; Lally J. 2020], в то время как исследований, посвященных преодолению резистентности вне периодов обострения шизофрении, не проводилось.

Применение рТМС при резистентной шизофрении остается ограниченным, в том числе по причине противоречивости полученных результатов в некоторых крупных исследованиях [Wang J. et al 2013; Hi S. et al., 2014; Siskind D.J. et al., 2018], а также особенностей дизайна (использование только одного протокола стимуляции), что с позиции современных взглядов на рТМС полностью не раскрывает его потенциал. В настоящем исследовании впервые реализован инновационный селективный подход, а именно выбор методики рТМС на основании, клинико-психопатологических особенностей резистентного состояния.

Различия в психопатологической структуре и клинических проявлениях позволило выделить четыре типологических разновидности резистентных состояний: с доминированием депрессивной симптоматики, с доминированием галлюцинаторной симптоматики, с доминированием негативной симптоматики и с доминированием бредовой симптоматики. Было проведено ранжирование терапевтического эффект рТМС и выделено три варианта терапевтического реагирования: благоприятная траектория, нейтральная траектория и отрицательная терапевтическая траектория.

Впервые выявлена взаимосвязь между вариантом терапевтического ответа и психопатологической структурой резистентного состояния, а также установлена приоритетность использования метода рТМС с учетом рисков обострения психотической симптоматики при его применении.

В рамках мультидисциплинарного исследования был рассмотрен ряд биологических параметров для возможного их использования в качестве предикционных маркеров. По данным нейрофизиологического исследования было обнаружено, что с благоприятной терапевтической траекторией ассоциированы большая когерентность в бета1-поддиапазоне и меньшая исходная спектральная мощность волн тета-диапазона, что совпадает с результатами ряда авторов [Arns M. et al., 2012].

Впервые была проанализирована динамика нейроиммунологического профиля пациентов с резистентной шизофренией и обнаружено соответствие

иммунологических показателей (воспалительных маркеров и аутоиммунных антител) выделенным вариантам терапевтического ответа. Установлено, что наиболее эффективным курс рТМС оказался у пациентов с умеренным повышением активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ и отсутствием аутоиммунного компонента. Напротив, изначально высокий уровень воспалительных и аутоиммунных реакций, сопряжен с низкой эффективностью рТМС и сопровождается отрицательной динамикой иммунологических показателей. Нейропсихологическое исследование позволило выявить три типа нейропсихологических симптомокомплексов, соответствующих трем вариантам терапевтического ответа (терапевтическим траекториям): для благоприятной траектории характерен комплекс нарушений избирательности психических процессов, связанный с дисфункцией правого полушария; для нейтральной траектории характерны нарушения регуляции произвольной деятельности, обработки слухоречевой информации, а также нарушения пространственного анализа и синтеза, выраженные в разной степени; для отрицательной траектории характерен комплекс выраженных нарушений произвольной регуляции мыслительных процессов, связанный с дисфункцией префронтальной коры левого полушария.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В проведенном исследовании найдено решение актуальной для психиатрии задача – повышение качества терапевтического ответа при резистентной шизофрении. Результаты работы свидетельствуют о том, что рТМС может рассматриваться в качестве показателя для лечения резистентных состояний. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность метода при лечении депрессивных и галлюцинаторных расстройств, умеренно выраженное положительное влияние на негативную симптоматику. Установлена ограниченная возможность использования рТМС для преодоления резистентности в отношении бредовой симптоматики. Практическую значимость имеют данные о динамике разрешения различных

по структуре состояний, а также данные о стабильности достигнутых результатов при резистентных состояниях с доминированием депрессивной и галлюцинаторной симптоматики, неустойчивости эффекта при состояниях с доминированием негативной симптоматики. Учитывая профиль нежелательных явлений и риск их развития, была определена тактика ведения пациентов после курса рТМС. Изучение нейроиммунологического, нейрофизиологического и нейропсихологического профилей пациентов с резистентной шизофренией способствовало выявлению наиболее информативных параметров предикции эффектов терапии, что может быть успешно внедрено в клиническую практику.

Методологические принципы, лежащие в основе проведенного исследования, могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей-психиатров. Результаты диссертационного исследования имеют практическую значимость для совершенствования терапии пациентов с резистентной шизофренией.

Методология и методы исследования

Теоретической и методологической основой являлись отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению резистентной шизофрении и методам преодоления терапевтической резистентности [Мосолов С.Н. 2002; Малин Д.И. 2003; Faden J. et al., 2018; Correll C.U. et al., 2021]. Настоящее исследование выполнено в отделе юношеской психиатрии (рук. — д. м. н., В.Г. Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор — проф., д.м.н. Т.П. Ключник) в период с 2015 по 2022 гг. Общую выборку составили 88 пациентов мужского пола, которые проходили стационарное лечение в связи с наличием психопатологических расстройств в структуре резистентной шизофрении.

В исследовании были использованы:

1. Клинико-психопатологический метод;

2. Психометрический метод (PANSS, SANS, CDSS, AHRIS, CGI-S, CGI-I);
3. Клинико-иммунологический метод (совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории нейроиммунологии к.б.н. С.А. Зозулей, технология «Нейро-иммуно-тест»);
4. Нейрофизиологический метод (совместно с руководителем лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа, д.б.н. И.С. Лебедевой, электроэнцефалография);
5. Нейропсихологический метод (совместно с ведущим научным сотрудником отдела юношеской психиатрии И.В. Плужниковым);
6. Статистический метод.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ, протокол № 251 от 15.12.2015.

Критерии включения:

1. Диагноз шизофрении по МКБ–10 (F20.0, F20.4, F20.5);
2. Резистентность психопатологической симптоматики в отношении лекарственных методов лечения;
3. Манифестация заболевания с психотическими проявлениями в юношеском возрасте;
4. Наличие добровольного информированного согласия.

Критерии невключения:

1. Наличие выраженной психотической симптоматики на момент включения в исследование (оценки отдельных пунктов шкалы позитивных синдромов PANSS более 4 баллов);

2. Сопутствующие психические, соматические и неврологические заболевания, затрудняющие проведение исследования;

3. Обострение инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение 2-х месяцев до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Отзыв добровольного информированного согласия;
2. Возникновение серьезных нежелательных явлений в процессе терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция является эффективным методом преодоления терапевтической резистентности при шизофрении. Совместное применение рТМС с психофармакотерапией приводит к более выраженной редукции симптоматики по сравнению с лечением психотропными препаратами.

2. Ритмическая ТМС является безопасным методом немедикаментозной терапии, а большинство нежелательных явлений не требует изменения тактики лечения.

3. Для прогнозирования результатов лечения необходим комплексный клинико-биологический подход, включающий клинико-психопатологическую оценку, анализ исходной фоновой ЭЭГ и вызванных потенциалов, определение воспалительных и аутоиммунных маркеров, а также исследование особенностей нейрокогнитивного функционирования.

Личный вклад автора

Автором лично были выполнены все этапы исследования: разработан его дизайн, определены цель и задачи, проведен анализ актуальной научной литературы, проведен сбор материала и обработка данных и их статистический анализ. Автором были сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены к публикации результаты по теме

исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных положений и выводов достигнута благодаря репрезентативности данных, а также комплексной методикой обследования, включающей клинико-психопатологический, психометрический, клинико-иммунологический, нейрофизиологический, нейропсихологический и статистический методы.

Основные положения диссертации изложены на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья (7 июня 2019 г., Москва), на European Congress of Psychiatry (10-13 апреля 2021 год, Флоренция, Италия), на конференции XVII Съезд психиатров России «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (15-18 мая 2021 год, Санкт-Петербург), на Всероссийской школе молодых психиатров «Суздаль-2021» (23–27 сентября 2021, Суздаль), на конференции, посвященной памяти академика А.В. Снежневского (25 мая 2022, Москва), на 5-ой Костромской Всероссийской школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Биологическая парадигма клиники психических расстройств» (6–8 октября 2022, Кострома), на Всероссийской Школе молодых психиатров "Суздаль-2023" (13-17 апреля 2023 год, Суздаль).

Публикации результатов исследования

Основные результаты исследования изложены в 9 публикациях, 7 статей опубликованы в изданиях, рецензированных ВАК Минобрнауки РФ для публикации диссертационных материалов, в том числе 5 из них в журнале, индексируемом в Scopus.

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования нашли применение в практической работе клиники ФГБНУ НЦПЗ, а также филиалов ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер №8», «Психоневрологический диспансер №9».

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 252 страницах машинописного текста (основной текст составляет 167 страниц, приложение – 85 страниц), работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка литературы, практических рекомендаций и клинических наблюдений. Приведено 20 таблиц, 33 рисунка и 4 клинических наблюдения. Библиографический указатель содержит 291 источник (из них 62 отечественных, 229 иностранных).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные положения проблемы терапевтической резистентности

Проблема терапевтически резистентной шизофрении на сегодняшний день остается далекой от разрешения и не теряет своей актуальности в связи с отсутствием как единой позиции среди специалистов в типологизации данного феномена, критериев соответствия состояния резистентному, а также методик ее преодоления. Первые упоминания о когорте больных, устойчивых к лечению, относятся к 20-м годам XX века, вскоре после появления в практике методов «шоковой терапии»: маляротерапии, наркотического сна, медикаментозной судорожной терапии, инсулинокоматозной терапии, электросудорожной терапии [Forrester A.T. 1920; Klaesi J. 1922; Sakel M.; 1935; Meduna L.J.1937; Vini L. 1938]. Активизация процесса расширения границ и критериев резистентности происходит с конца 50-х годов XX века, после появления в психиатрии фармакологического метода и сохраняется до настоящего времени, что подтверждается фактом существования множества актуальных определений и классификаций резистентности.

Дифференциация резистентности с ориентацией на выраженность терапевтического ответа либо особенности неблагоприятного течения эндогенного процесса связана с трудами различных авторов 60-70х годов. Так Лазарев Н.В. (1961) Курапова Г.М. 1967, Равкин И.Г. (1970), Ежкова В.А. (1974) выделяли «положительную и отрицательную» резистентность, подразумевая под отрицательной непереносимость пациентом даже минимальных доз препаратов, по сути интолерантность, а под положительной - устойчивость симптоматики в отношении лекарственных средств, также отдельно рассматривалась «резистентность острого и хронического состояния» Pichot P. (1974).

Исследователи того же периода дополнили характеристику резистентности понятием «специфичность» и «неспецифичность»,

подразумевая под этим невосприимчивость к конкретному препарату или лечению в целом [Равкин И.Г. и соавт., 1970; Вовин Р.Я., Хвиливицкий Т.Я. 1978]. Появились работы [Glatzel J. 1973; Pichot P. 1974; Baer R. 1968], отражающие феномен постепенной адаптации организма к терапии с выделением «первичной» резистентности при изначальной невосприимчивости к лечению и «вторичной», когда на фоне изначального положительного ответа на лечение развивалось постепенное снижение его эффективности за счет «адаптации». Упоминание того же самого процесса «адаптации», при длительно проводящейся терапии, было отмечено и другими исследователями. Так подробная классификация Долишня Н.И. (1989), помимо разновидности больных, «обнаруживающих адаптацию к лечению», выделяла пациентов «первично резистентных» и пациентов с «повышенной чувствительностью к нейролептикам».

Систематизация накопленных знаний нашла отражение в концепции Авруцкого Г.Я. и Недувы А.А. (1988), где ученые ранжировали резистентность на: резистентность, обусловленную клиническими факторами (некурабельность в связи с выраженной прогрессивностью заболевания); резистентность, обусловленная как клиническими, так и терапевтическими факторами (формирование стабильных состояний при исчерпании возможностей терапии на поздних этапах умеренно-прогрессивного процесса); резистентность, обусловленная терапевтическими факторами (снижение эффективности препаратов при их длительном применении в связи с адаптацией, при отсутствии прогрессивности процесса); идиопатическая резистентность или «псевдорезистентность» (включает в себя множество факторов от непереносимости минимальных доз лекарственных препаратов, некомплаентности пациентов, а также погрешности тактики лечения пациентов). Последующая эволюция представлений о резистентности, как правило, основывается на данной классификации, дополняя ее за счет расширения и переосмысления отдельных постулатов.

Важно отметить, что включение тех или иных параметров в понятие резистентности всегда было обусловлено текущими возможностями терапии и задачами, поставленными перед психиатрами. Если на заре психофармакологии первостепенной задачей было лечение продуктивной симптоматики (60-70 годы XX века), то с достижением определенного успеха в данном направлении [Авруцкий Г.Я. 1979; Мосолов С.Н. 2012] (лекарственный патоморфоз, внедрение в практику типичных нейролептиков и увеличение их арсенала), внимание исследователей сместилось на иные аспекты эндогенного процесса, такие как негативные расстройства. В настоящее время в рамках общего понятия резистентности отдельного выделения заслуживает резистентность негативной симптоматики [Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. 2020]. Традиционно негативные расстройства рассматривались, в рамках формирующегося в течение шизофренического процесса дефекте [Краепелин Е. 1920; Janzarik W. 1968; Huber G. 1983], по своей сути являющегося завершенным состоянием, рефрактерным к терапевтическому воздействию. Данные нарушения предполагают полную утрату или дефицит психических функций [Корсаков С.С. 1901; Сербский В.П. 1906; Jackson J.H. 1875; Carpenter W.T. et al., 1988; Kirkpatrick B. et al., 1989], прежде всего в сферах мотивации и интересов, хотя возможно выпадения любых функций [Pearce J.M. 2004]. Развитие психофармакологического метода с внедрением в практику антипсихотиков второй генерации изменило представление исследователей о дефекте при шизофрении как о необратимом явлении [Калинин В.В. 2010; Морозова М.А. 2012; Мосолов С.Н. 2012; Newcomer J.W., Haupt D.W. 2006], что способствовало постепенному замещению в литературе понятия «шизофренического дефекта» более мягкими характеристиками данных состояний (негативные расстройства, дефицитарные расстройства). Но, несмотря на благоприятные тенденции в решении данной проблемы, обусловленные главным образом за счет изменения характера течения болезни в сторону менее тяжелых форм (положительный лекарственный патоморфоз) [Хохлов Л.К. и соавт., 1972;

Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974; Ромасенко Л.В. 1999], достижения фармакологического подхода носят ограниченный характер, а также имеют свои отрицательные стороны, одной из которых является проблема первичной и вторичной негативной симптоматики [Мосолов С. Н., Ялтонская П.А. 2020]. Если первичная негативная симптоматика является отражением неполной эффективности терапии и неподконтрольности течения эндогенного процесса, то вторичная негативная симптоматика, имея схожий внешний фасад, представляет собой более гетерогенную группу из продуктивных симптомов (депрессивная симптоматика, ограничительное поведение при бредовой трактовке происходящего), побочных эффектов (экстрапирамидные нарушения, поведенческая токсичность и седация, депрессогенное действие нейролептиков, социальная изоляция в результате продолжительных госпитализаций) [Kirkpatrick В. 2014], а также последствий употребления психоактивных веществ. Правильная и своевременная дифференциация первичной и вторичной негативной симптоматики в будущем может стать ключом, отчасти решающим проблему включения таких состояний в категорию резистентных, однако до настоящего времени представляет определенные сложности из-за необходимости специальной методологии организации исследований [Мосолов С. Н., Ялтонская П.А. 2020; Möller H.J. 1995].

Следующим важным и наиболее современным этапом в развитии концепции резистентности является включение в нее положений об уровне функционирования пациентов, что выводит ее на стык с другой значимой темой психиатрии, такой как «достижение ремиссии при шизофрении» [Борисов Д. В. 2017].

Уже в 80-х годах XX века все большее внимание исследователи уделяют вопросам реабилитации и социального функционирования у пациентов с резистентностью, так Kane J. (1988) считает ключевым фактором «хорошее функционирование», а Meltzer H. (1992) для отнесения состояния к

резистентному, указывает на «невозможность достижения преморбидного уровня функционирования».

К концу 20 века представления о терапевтической резистентности сформировались в концептуально новую, сложную систему учитывающие позитивную и негативную симптоматику, когнитивные нарушения, аффективные расстройства, субъективную оценку качества жизни, социально-трудовую адаптацию [Гурович И.Я и соавт., 2004], сохраняя при этом положение о невосприимчивости к лечению (типичными нейролептиками) [Brenner H.D., Merlo M.C. 1995]. Однако, в зарубежных руководствах, объединяющих данные исследований 2001-2017 годов [Conley R.R., Kelly D.L. 2001; Lehman A.F. et al., 2004; Miller A.L. et al., 2004; Hasan A. et al., 2013; Howes O.D. et al., 2017], прослеживается иная тенденция. Акцент в выявлении терапевтической резистентности смещается в сторону неэффективности лечебных мер, а психопатологическая и социально-трудовая оценка тяжести состояния рассматривается в упрощенном виде, представляя собой формулировку как «недостаточный», «неадекватный» ответ на лечение или его отсутствие.

1.2 Стандартизация критериев резистентности

Параллельно с типологической разработкой феномена резистентности предпринимались попытки стандартизации критериев данных состояний. Начало разработки этого направления относится к исследованию D. Hall (1968), где в качестве единственного критерия резистентности рассматривалась «устойчивость психоза к лечению». В более позднем исследовании R. McCreadie (1977) невосприимчивость к лечению устанавливалась в случае безуспешности 2-3 последовательных курсов антипсихотической терапии.

Формирование качественно новой классификации, учитывающей клинические, терапевтические и функциональные составляющие связана с работой Kane J.M. et al., (1988) и предполагала установление резистентности

в случаях удовлетворяющих следующим критериям: отсутствия ответа на последовательное лечение двумя антипсихотическими препаратами разной химической структуры с продолжительностью курса от 4 до 6 недель, в дозах 400-700 мг в хлорпромазиновом эквиваленте или 5 мг рисперидона; более 3 попыток лечения в течение 5 лет антипсихотическими препаратами в дозах эквивалентных как минимум 1000 мг/день; наличие средней или тяжелой симптоматики, особенно бредовых, галлюцинаторных расстройств и симптомов концептуальной дезорганизации, соответствующих диагностическим критериям шизофрении по DSM-III; квалификация тяжести состояния «как минимум среднего уровня» по шкалам BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) и CGI-S (Clinical Global Impression – Severity).

Стоит отметить, что основные положения данной классификации не утратили актуальности до настоящего времени, претерпевая лишь дополнения, привносимые развитием данного направления. Так вместо дихотомического разделения на «восприимчивость к лечению и резистентность» было предложено использование континуума, предполагающего 5 степеней тяжести от «легкой резистентности» до «полной резистентности» [Brenner H.D. et al., 1990], что позволило скорректировать представления исследователей о прогнозируемом ответе у конкретной когорты пациентов. Для объективизации понятия «эффективность и неэффективность лечения» стал использоваться психометрический метод, где 20% редукции баллов по шкалам PANS или BPRS соответствовали минимальному улучшению [Rosenheck R. et al., 1997].

Последующая эволюция взглядов на резистентность, сохраняя положения об оценке психопатологической симптоматики, уровне функционирования, приверженности лечению и его адекватности, рассматривает такие аспекты, как уровень когнитивных функций, нежелательные явления терапии, экономическую составляющую лечения, что с одной стороны способствует комплексному восприятию проблемы резистентности, а с другой стороны в значительной степени усложняет

алгоритмы квалификации данных состояний и помощи больным [Meltzer H.Y. 1992; Suzuki T. et al., 2012]. В руководствах начала XXI века (2004-2016 гг.) (таблица 1.1) позиции ученых сходятся только в том, что неэффективных курсов терапии должно быть два. Расхождения обнаруживаются как в продолжительности курса (2-8 недель), так и в выборе приоритетных препаратов, но большинство исследователей склоняются в сторону атипичных нейролептиков. Также не оговариваются дозировки препаратов, а констатация неэффективности лечения проводится без количественных измерений (психометрия) и сводится общим характеристикам: неадекватный ответ на лечение”, “сохранение значимой позитивной симптоматики”, “отсутствие улучшений” (таблица 1.1).

Наиболее простое и удобное для практического применения определение резистентности дается в руководстве АРА (2004 год), согласно которому, резистентность определяется при «незначительном уменьшении тяжести продуктивных расстройств или отсутствии положительной динамики после последовательного лечения двумя антипсихотическими препаратами разных фармакологических групп длительностью 6-8 недель в среднетерапевтических или максимально возможных дозах». Однако в более позднем мета-анализе было показано, что отсутствие улучшения в течение двух недель лечения, коррелирует с отсутствием эффекта от 4-6 недельного курса [Samara M.T. et al., 2015; Howes O.D. et al., 2017], а учитывая развитие побочных эффектов, делает его нецелесообразным. Согласно позиции современных исследований [Faden J., Citrome L. 2018] для диагностики истинно резистентных состояний необходим учет приверженности лечению. Так наиболее полные критерии включают в себя: как минимум умеренную тяжесть симптомов и функциональных нарушений по стандартизированным психометрическим шкалам; минимум шестинедельный курс антипсихотической терапии, эквивалентный как минимум 600 мг/день в хлорпромазиновом эквиваленте; два и более последовательных курса лечения разными антипсихотиками (не обязательно разных классов); более 80%

приверженность лечению, оцененная с помощью двух источников один из которых терапевтический лекарственный мониторинг.

Таблица. 1.1. Критерии резистентности, приводимые в зарубежных руководствах

Руководство	Количество курсов	Характеристик и антипсихотика	Продолжительность лечения	Дозировки	Характеристик и ответа на лечение
АРА	2	один из двух атипичный	6 недель	В терапевтическом окне	неадекватный ответ
PORT	2	не указана	не указана	не указана	сохранение клинически значимых позитивных симптомов
ТМА	2	два разных атипичных антипсихотика	4 недели	Максимальные терапевтические дозы	частичный ответ или отсутствие ответа
IPAP	2	два препарата разных химических классов	4-6 недель	400 мг в ХЭ или эквивалентные 5 мг рисперидона	отсутствие периода хорошего функционирования в течение 5 лет
NICE	2	один из двух препаратов должен быть атипичным (не азалептин)	не указана	оптимальные дозы	отсутствие адекватного ответа на лечение
WFSBP	2	два препарата разных химических классов	2-8 недель	Рекомендованные дозы	без значимого улучшения
ВАР	2	один из двух антипсихотиков должен быть приоритетным при данном состоянии	не указана	адекватные	не указана

АРА (American Psychiatric Association) – Американская психиатрическая ассоциация;
 PORT – Patient Outcomes Treatment Team;
 ТМА – Texas Medication Algorithm Project;
 IPAP (International Psychopharmacology Algorithm Project) – Международный проект алгоритмов психофармакологии;
 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) – Национальный институт здравоохранения и передового опыта;
 WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) – Международная федерация сообществ биологической психиатрии;

1.3. Стратегии преодоления резистентности

Учитывая высокую распространенность и значимость резистентных состояний, а также многолетнюю работу по их преодолению, в настоящее время имеются устоявшиеся стратегии лечения, используемые как отечественными, так и большинством зарубежных специалистов. До начала реализации противорезистентных мероприятий необходимо осуществить точную верификацию состояния, в первую очередь для исключения случаев так называемой «псевдорезистентности» (неадекватной терапии и некомплаентности пациентов). Также стоит задача по стандартизации используемой терапии, для решения которой были предложены «хлорпромазиновые эквиваленты» J.M. Davis (1974). Согласно данной концепции, эффективность всех препаратов практически одинакова при применении адекватных доз, уровень которых определяется индивидуальной силой действия антипсихотического препарата. Хлорпромазиновый эквивалент представляет собой эмпирически установленную дозу нейролептика, эквивалентную по силе действия 100 мг [Davis J.M. 1974] или 500 мг [Cornwall P. et al., 1996] хлорпромазина. Эффективность аминазина принимается за одну условную единицу, а эффективность других нейролептиков выражается в этих единицах. В процессе лечения требуется строгое соблюдение продолжительности курса терапии, недопустимо отменять антипсихотический препарат сразу после развития положительного эффекта, а также, не выдержав определенную экспозицию (менее 2-4 недель) при его отсутствии [Мосолов С.Н. 2002]. Также необходим динамический контроль за нежелательными явлениями проводимой терапии, при отсутствии которого значимость побочных эффектов лечения может нивелировать основной терапевтический эффект. Многими авторами подчеркивается целесообразность объективного контроля дозировок препаратов по их

концентрации в плазме крови [Lehman A.F. et al., 2003; Buchanan R.W. et al., 2010; Maroney M. 2020].

В настоящее время в качестве основных направлений противорезистентных мероприятий можно выделить [Малин Д.И. 2003; Оленева Е.В. и соавт., 2010; Мосолов С.Н. 2012]:

1. Шоковые методы терапии (электросудорожная терапия – ЭСТ, инсулинокоматозная - ИКТ).
2. Усиление действия антипсихотической терапии (использование комбинаций нейролептиков, назначение высоких дозировок, метод «зигзага», одномоментная отмена препаратов, «быстрая нейролептизация»). В более поздней редакции это положение представлено «методами оптимизации терапии»: подбор препаратов с учетом спектра терапевтической активности и побочных эффектов, индивидуализация подбора дозировок, применение препаратов с минимально выраженными побочными эффектами (атипичные антипсихотики), присоединение препаратов патогенетической терапии – ангиопротекторов, антиоксидантов, нейрометаболических препаратов.
3. Использование специальных методик, усиливающих терапевтический эффект, с помощью изменения реактивности организма (гемосорбция, плазмаферез, внутривенное лазерное облучение крови, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция мозга – рТМС).

Применение электросудорожной терапии (ЭСТ) в психиатрии берет свое начало с 1938 года, когда впервые [Cerletti U. 1938] курсовое лечение этим методом было применено у пациента с бредовой симптоматикой. В качестве обоснования ее использования в тот период рассматривалось предположение L. Meduna (1937) об антагонистическом влиянии эпилептических припадков на психотическую симптоматику и прогрессивность шизофрении, что в дальнейшем не получило должного подтверждения. Механизмы лечебных эффектов электросудорожной терапии остаются до конца не раскрытыми и активно изучаются вплоть до настоящего времени. В качестве классической

рассматривается гипотеза, в соответствии с которой действие электрического тока на нервную ткань приводит к изменению электрической среды и ионного состава нейронов, провоцируя развитие судорожного приступа, что в свою очередь оказывает стимулирующее действие на кору головного мозга, подкорку, таламус, базальные ганглии, лимбическую систему и определяет психотропные эффекты ЭСТ [Enev M. et al., 2007; Swartz C.M. 2014]. Не менее актуальной является теория, связанная с воздействием ЭСТ на процессы нейротрансмиссии (серотонинергическую, адреналинергическую, дофаминергическую, ГАМК-ергическую) и способностью посредством судорожного приступа модулировать синаптическую передачу и «перезапускать рецепторы» [Nikisch G. et al., 2008; Saijo T. et al., 2010; Goto S. et al., 2012; Njau S. et al., 2017].

Также накоплена теоретическая основа, свидетельствующая о влиянии, ЭСТ на регуляцию гуморальных процессов в ЦНС, посредством стимуляции диэнцефальной области, и в том числе гипоталамо-гипофизарную системы электрическим током [Нельсон А.И. 2005]. В пользу состоятельности этой теории приводятся сравнительные данные большей эффективности ЭСТ с билатеральным наложением электродов, при котором воздействие электрического тока охватывает диэнцефальную область, в сравнении с унилатеральной ЭСТ, где воздействие носит более локальный характер [Серейский М.Я. 1938, 1950; Николаенко Н. Н. 1978]. В настоящее время имеется достаточное количество работ подтвердившие связь судорожных припадков с последующими изменениями концентрации пролактина [Balldin J. et al., 1982; Schoretsanitis G. et al., 2020], кортизола [Авруцкий Г.Я. и соавт., 1975; Apéria V. 1986], АКТГ [Бовин Р.Я. и соавт., 1975; Cameron O.G. 1984]. Некоторые исследователи указывают на вовлеченность при ЭСТ системы нейротрофинов, в частности нейротрофического фактора головного мозга, регулирующего процессы роста, обладающего нейропротекторными функциями, а также опосредовано участвующего в синаптической передаче

[Duman R.S. 1998]. Современный перечень показаний для проведения ЭСТ включает широкий спектр расстройств, однако приоритетной целью наряду с аффективными расстройствами по-прежнему остается резистентная продуктивная симптоматика, определяющая основную картину заболевания и оказывающая максимальное дезадаптирующее действие на пациентов [Baghai T.C. 2008].

Ранее кроме ЭСТ использовались и другие «шоковые методы»: инсулинокоматозная терапия, пирогенная терапия, маляротерапия. Однако с начала 60-х годов XX века (с момента появления и распространения антипсихотических препаратов) можно наблюдать постепенное вытеснение «шоковых методов» в пользу более совершенных и безопасных способов лечения психических заболеваний. В современной клинической практике конкурировать с достижениями психофармакологии способна только ЭСТ, в первую очередь благодаря высокой эффективности, безопасности, а также доступности данного метода [Нельсон А.И. 2005; Baghai T.C. 2008; Зубов Д.С. 2020].

Одним из переломных моментов в вопросе преодоления резистентности, во многом определяющим принципы лечения и по сегодняшний день является азалептин. Внедрение в практику азалептина в качестве противорезистентного средства относится к работе Г.П. Пантелеевой и М. Я. Цуцукловской (1984), где доля респондеров при непрерывном течении шизофрении составила 66,7%, а при приступообразном течении - 92,1%. Несколькими годами позже в работе J. Kane (1988), где была продемонстрирована его способность снижать выраженность психотической симптоматики у 30% пациентов, ранее не реагирующих на лечение.

В дальнейшем эффективность азалептина была подтверждена многими исследователями, однако количество пациентов, ответивших на лечение, варьировала в широких диапазонах от 50% до 75% [Owen R.R. et al., 1989; Conley R. et al., 1997], а сроки ожидания терапевтического эффекта могли составлять до 6 месяцев [Meltzer H.Y. 1992]. Широкое применение и

доступность азалептина выявили ряд ограничений, связанных в первую очередь с длительным лечением и необходимостью применения высоких доз. К опасным побочным эффектам относится угнетение кроветворения (агранулоцитоз, гранулоцитопения), изменения на ЭЭГ (снижение порога судорожной готовности, спонтанная судорожная активность), кардиологические и метаболические побочные эффекты. По мнению ряда авторов противорезистентная эффективность клозапина была переоценена [Friedman J.I. et al., 2011; Nielsen J. et al., 2012; Gunduz-Bruce H. et al., 2013], однако более поздние публикации [Samara M.T. et al., 2016], подтверждают сохранение за азалептином стандарта противорезистентного антипсихотика, связывая отрицательный результат его применения с неадекватными дозировками, либо низкой концентрацией азалептина в крови. Так в мета-анализе Samara M.T. et al., (2016) подчеркивалась необходимость достижения минимально необходимой концентрации (392 нг/мл) азалептина в плазме на протяжении всего курса лечения, а результаты исследования Remington G. et al., (2013) свидетельствовали о необходимости достижения концентрации хотя бы в пределах окна 350-500 нг/мл, оптимально 600-838 нг/мл. Потребность в поиске новых препаратов с антирезистентными свойствами была в первую очередь обусловлена позициями безопасности и эффективности, что и определило ход исследований в дальнейшем. Большой объем работ, был посвящен выявлению противорезистентных свойств и у новых нейрорептиков. В соответствии с данными целого ряда мета-анализов [Davis J.M. et al., 2003; Leucht S. et al., 2009-2013] проводится «ранжирование» антипсихотиков с доказанными и потенциальными противорезистентными свойствами, в соответствии с которой азалептин рассматривается как отдельный класс, оланзапин, рисперидон и амисульприд приоритетны в сравнении с препаратами первого поколения, а другие антипсихотики имеют сходную эффективность, но отличаются спектром побочных эффектов и терапевтическими профилями. В исследовании McEvoy J.P. et al., (2006), посвященном сравнительной эффективности клозапина,

оланзапина, рисперидона и кветиапина оценивалось время до прекращения лечения в связи с исчерпанием эффекта. Было показано, что продолжительность эффективного лечения для клозапина значительно больше, чем для других препаратов из группы атипичных антипсихотиков, также лечение азалептином коррелировало с большим снижением общего балла PANSS. Параллельное исследование Lewis S.W. et al., (2006) пришло к схожим результатам о превосходстве азалептина, однако не выявило его преимуществ в вопросах улучшения качества жизни по сравнению с другими атипичными нейролептиками. Другой мета-анализ сравнительной эффективности азалептина и оланзапина свидетельствует о схожести их эффектов при оценке редукции общего балла PANSS, однако, показатели снижения баллов по шкалам позитивных и негативных синдромов были выше у пациентов получающих азалептин. Вместе с тем некоторые авторы допускают преимущество оланзапина над азалептином при его использовании в более высоких дозах (до 30-40 мг/сут.), но при условии благоприятного профиля метаболических нарушений [Kinon B.J. et al., 2008; Citrome L., Kantrowitz J.T. 2009].

Аналогичные исследования сравнительной эффективности азалептина с рисперидоном [Bondolfi G. et al., 1998; Breier A.F. et al., 1999; Azorin J.M. et al., 2001], зипразидоном [Sacchetti E. et al., 2009], арипипразолом [Kane J.M. et al., 2007] и кветиапином [Emsley R.A. et al., 2000] не выявили существенных преимуществ более современных атипичных препаратов, при этом дизайн исследований не позволял надежно дифференцировать истинную резистентность от случаев интолерантности к лечению.

Существуют данные свидетельствующие о том, что порядка 12-20% [Siskind D. et al., 2017], а по некоторым данным 40-70% [Tranulis C. et al., 2006] пациентов обладают ультрарезистентностью, в том числе к лечению азалептином, значимость и масштаб данного феномена способствовала внедрению отдельного термина «азалептин резистентная шизофрения» [Chiu

У.Н. et al., 2020]. Данная проблема требует в свою очередь новых подходов лечения, одним из которых может быть метод аугментации терапии.

В большинстве исследований приводятся данные, свидетельствующие о большей результативности сочетанного применения, ЭСТ и антипсихотической терапии в сравнении с эффективностью этих методов по отдельности [Nothdurfter С. 2006]. Отдельного внимания заслуживает направление исследований по совместному применению ЭСТ и клозапина [Sanghani, S. et al., 2015]. Первые сообщения о комбинации клозапина и ЭСТ относятся к концу 20 века [Klapheke M.M. 1991; Fink M. 1998], при этом останавливающим фактором для развития этого направления всегда были вопросы безопасности. Ряд авторов в ранних работах указывал на усиление судорожной активности и пролонгацию судорожных приступов при использовании данной комбинации [Masiar S.J. et al., 1991; Bloch Y. et al., 1996], однако дальнейшие исследования свидетельствовали о развитии данных осложнений только у части пациентов, а выраженность положительных эффектов оправдывала возможные риски [Navaki-kontaxaki B.J. et al., 2006; Tranulis C. et al., 2006; Vayisoglu S. et al., 2014]. В обзорной работе Tranulis, C. et.al., (2006), систематизирующей данные о безопасности, сообщается о развитии заявленных ранее побочных эффектах (не угрожающих жизни) в 12% случаев, в 65% случаев отмечалось изменение продолжительности припадков (в 6% происходило укорочение приступа, в 25% – удлинение), также сообщалось об одном случае развития продолжительного судорожного пароксизма (6 минут) [loch Y. 1996]. В отдельных работах сообщается о развитии делирия [Sienaert P. et al., 2004], нарушении сердечного ритма и наджелудочковой тахикардии при одновременном приеме кофеина [Beale M.D. et al., 1994], а также артериальной гипертензии [Safferman A.Z. et al., 1992]. В литературе зафиксирован единичный летальный исход у пациента с развившейся наджелудочковой тахикардией через 3 недели после курса ЭСТ [Beale M.D. et al., 1994], одна из работ сообщает об отсроченных тяжелых судорожных приступах (через 72 часа после процедуры) при обрыве приема

клозапина за 4 дня до ЭСТ [Masiar S.J. 1991]. Несмотря на единичные отрицательные публикации, касающиеся в основном безопасности, но не эффективности данной методики, можно наблюдать постепенное укрепление позиций сочетанного использования ЭСТ и азалептина для пациентов с резистентной шизофренией. Кроме того, в большинстве последних работ сообщается об улучшении клинической картины (при оценке по психометрическим шкалам), а данные некоторых исследований свидетельствуют о долгосрочных положительных результатах лечения. Так в одном из недавних исследований Lally, J. et al., (2020), посвященном оценке эффективности и продолжительности совместной терапии клозапином и ЭСТ, было установлено, что частота ответа составляла 66 %, при этом 76% случаев наблюдалось быстрое развитие улучшения, а 75 % респондеров не нуждались в повторном стационарном лечении в течение года, при условии приема поддерживающей терапии. О схожих по выраженности результатах говорят данные нескольких более ранних работ, 66% – Grover S. et al., (2017), 69% – Kim, H.S. et al., (2017).

В рамках стратегии аугментации при неэффективности монотерапии клозапином в клинической практике часто используется присоединение второго нейролептика, при этом результативность такого лечения, по мнению ряда авторов остается спорной. Так данные метаанализа 2012 года указывали только на хорошую переносимость при реализации данного терапевтического подхода [Taylor D.M. et al., 2012], а результаты параллельного метаанализа свидетельствовали об эффективности только в случае сочетания клозапина и сульпирида по сравнению с комбинацией азалептина и других препаратов (амисульпирид, арипипразол, рисперидон и галоперидол) [Sommer I.E. et al., 2012]. В другом метаанализе была подтверждена эффективность изолированного влияния комбинации азалептина с арипипразолом на негативные расстройства при резистентной шизофрении, а также благоприятность этого сочетания в отношении эндокринологических побочных эффектов (снижение пролактина) [Galling B. et al., 2017]. Однако

целый ряд работ не подтвердил эффективности стратегии аугментации терапии азалептином [Barbui C. et al., 2009; Porcelli S. et al., 2012]. Подводя итог, стоит отметить, что до сих пор не обнаружено нейролептиков, достоверно потенцирующих действие азалептина, а положительные эффекты от сочетанного применения связаны по большей части с повышением безопасности терапии и опосредованным улучшением в некоторых аспектах психического состояния за счет уменьшения выраженности нежелательных эффектов лечения [Galling B. et al., 2016].

Еще одной из стратегий аугментации является усиление антипсихотической терапии психотропными препаратами других классов. Были получены положительные результаты сочетанного применения антипсихотической терапии с вальпроатами в дозах до 1125 мг/с., положительные изменения при оценке по PANSS были зафиксированы по шкале позитивных синдромов и шкале общей психопатологии [Zheng W. et al., 2017], результаты другого исследования говорили о положительном влиянии сочетанного применения азалептина с вальпроатами на когнитивную сферу [Tracy D.K. et al., 2015]. Противоречивые результаты были получены для ламотриджина: если по данным более ранних исследований [Tiihonen J. et al., 2009] его эффективность была отмечена в случаях азалептин резистентной шизофрении, то данные более поздних метаанализов не смогли подтвердить эти результаты [Sommer I.E. et al., 2012; Porcelli S. et al., 2012]. Также не было получено достоверной эффективности от использования лития, не смотря на популярность и эффективность этого сочетания при шизофрении [Citrome L. et al., 2009].

Применение антидепрессантов в комплексном лечении резистентной шизофрении имеет под собой достаточное научное обоснование. Helfer B. et al., (2016) в крупном систематическом обзоре, посвященном сравнительной эффективности антидепрессантов при резистентной шизофрении, было обнаружено влияние антидепрессантов на негативную и депрессивную симптоматику, при этом выраженность эффекта была существенно больше в

группах пациентов с доминированием негативной и депрессивной симптоматики, в сравнении с резистентными пациентами, состояние которых определялось другими расстройствами. По мнению авторов дулоксетин, циталопрам, флувоксамин и миртазапин были значительно более эффективны в отношении негативных расстройств. Метаанализ Galling B. et al., (2018), проведенный в тот же период, лишь отчасти подтвердил ранние результаты, не выявив значимого влияния большинства антидепрессантов на депрессивную симптоматику, за исключением группы СИОЗС, а также эффективности аугментации антидепрессантами антипсихотической терапии, за исключением случаев их совместного приема с типичными антипсихотиками.

Достижение объективных успехов в развитии метода аугментации при резистентной шизофрении не останавливает это направление, а только повышает интерес исследователей и способствует включению более современных методик в качестве «адьювантных агентов». Поиск противорезистентных свойств у новых перспективных методик по-прежнему сохраняет положение о безопасности и эффективности, но также предъявляет требования к простоте реализации. В качестве перспективного метода для комплексного лечения резистентной шизофрении с 2007 года все чаще рассматривается метод рТМС [Aleman A. et al., 2007; Wang J. et. al 2013; Hi S. et al 2014; Siskind D.J. et al., 2018]. Однако в большинстве своем проведенные исследования говорят только о безопасности данного метода и благоприятности профиля побочных эффектов у резистентных больных. Данные об эффективности рТМС носят неоднозначный характер, но и дизайн исследований включал в основном низкочастотную рТМС, что с позиций современных взглядов на этот метод полностью не раскрывает его потенциал, также не проводится исследований о тропности различных параметров стимуляции по отношению к разным кластерам резистентных расстройств, что в свою очередь определяют направление будущей исследовательской деятельности.

1.4. Общие положения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод неинвазивной стимуляции головного мозга переменным магнитным полем, позволяющий оказывать модулирующее действие на структуры головного мозга, как в зоне стимуляции, так и за ее пределами посредством функциональных связей между отделами головного мозга.

Впервые влияние магнитного поля на нервную систему человека описано в работах Д'Арсонваля в 19 веке (1896 год). Им была продемонстрирована способность переменного и импульсного магнитного поля вызывать у испытуемых ощущение «вспышек света» (фосфены) при воздействии в проекции зрительного анализатора [Homberg V. et al., 1989; Marg E. et al., 1994]. В 1992 году А. Pollacsek и В. Beer смогли повторить результаты Д'Арсонваля, а также отметили положительное влияние магнитной стимуляции для лечения «депрессий и неврозов», однако ученые полагали, что в основе этого эффекта лежит «механическое перемещение» головного мозга под влиянием электромагнитного поля. В современном виде, основываясь на концепции об электромагнитной индукции Майкла Фарадея, метод был впервые рассмотрен в Великобритании. В 1985 году группой ученых во главе с А. Barker был разработан магнитный стимулятор, позволявший неинвазивно возбуждать нейроны коры человека [Barker A.T. et al., 1985], что открыло возможность использовать метод ТМС в диагностике для оценки состояния проводящих путей между моторной корой и другими отделами нервной системы, имеющими отношение к двигательным путям. В 1987 году R. Bickford и M. Guidi зафиксировали тимолептический эффект ТМС у здоровых добровольцев при стимуляции одиночными импульсами моторных зон коры головного мозга, что в свою очередь инициировало дальнейшие исследования транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии.

Магнитные импульсы могут применяться отдельно (single-pulse TMS одноимпульсная ТМС), попарно (paired-pulse TMS, стимуляция парными импульсами) и сериями (ритмическая ТМС, рТМС). Если первые два типа стимуляции применяются в диагностике заболеваний и исследовании возбудимости коры, то рТМС предназначена для решения терапевтических задач. К понятию протокола или параметров стимуляции относится частота подачи импульсов и интенсивность стимуляции, которая представляет собой выраженное в процентах значение интенсивности (в зависимости от максимальной мощности конкретного оборудования для стимуляции) необходимое для получения эффекта. Интенсивность стимуляции подбирается индивидуально в зависимости от задачи стимуляции, критериев безопасности, а также порога моторного ответа (ПМО) или вызванного моторного ответа (ВМО). Регистрация ПМО происходит при стимуляции моторных зон коры головного мозга, ответственных за управление определенными мышцами, с визуальным контролем сократительной активности этих мышц. Помимо визуальной оценки, моторный ответ можно измерить с помощью электромиографа.

В классическом варианте, поиск зон мозга, для проведения стимуляции, происходит с ориентацией на краниометрические параметры (переносица, большой затылочный бугор, козелки). Например, проекцию моторной коры ищут, отступая 5 сантиметров латеральнее от точки пересечения срединной линии (между переносицей и затылочным бугром) и линии, условно проведенной между козелками. Проекция основной терапевтической мишени – дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК), находится на 5 см спереди от проекции моторной коры. Данный подход при его простоте и доступности, к сожалению, не всегда точен из-за погрешностей в размещении катушки, что отражается на результатах стимуляции. Более точные результаты позиционирования дает размещение катушки по методике расположения электродов для ЭЭГ (система 10/20), суть которой состоит в использование относительных величин (разделение расстояний между анатомическими

ориентирами на отрезки), а не абсолютных, как при классическом варианте позиционирования, что исключает ошибки при вариабельности размеров черепа у разных людей. В соответствии с системой 10/20 проекция ДЛПК соответствует точке F3. Однако наибольшую точность дает размещение катушки в соответствии с данными нейровизуализации. Принцип подобного подхода подразумевает картирование головного мозга (МРТ) и позиционирования катушки с помощью нейронавигационного оборудования.

1.5. Механизмы действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (механизмы действия магнитного поля на ткани)

Действие переменного магнитного поля ткани человека основывается на принципе электромагнитной индукции, а именно на свойстве переменного магнитного поля приводить к появлению электрических токов в расположенных рядом тканях. На поверхности головы устанавливается индуктор (электромагнитная катушка), в которой возникает электрический ток. Этот ток, силой в несколько тысяч ампер, генерирует перпендикулярно направленное по отношению к плоскости катушки магнитное поле высокой интенсивности (до 2 Тесла) [Hallett M. 2005], которое беспрепятственно проникает сквозь ткани черепа на глубину до 3 см и достигает коры головного мозга. Магнитное поле в свою очередь индуцирует в тканях мозга параллельное электромагнитной катушке электрическое поле [Rossia S. et al., 2009; Najib U. et al., 2011], приводящее к деполяризации нейронов. Возникший в нейронах потенциал действия посредством синаптической передачи распространяется через аксон на соседние нейроны, что способствует дальнейшей генерализации индуцированного возбуждения с переходом возбуждения от отдельных групп нейронов, в том числе разной модальности, на уровень нейрональных сетей, функционально или анатомически связанных с областью первичной стимуляции [Huerta P. 2009; Eldaief M. et al., 2013]. Стимуляция функционально различных нейронов переменным магнитным

полем может приводить к развитию противоположных эффектов - возбуждению и торможению [Hallett M. 2005] , что было обнаружено еще в 1994 году и подтверждено различными исследователями на примере моторной коры [Pascual-Leone A. et al., 1994; Chen R. et al., 1997]. На протяжении длительного времени среди исследователей было распространено суждение, в соответствии с которым определяющим фактором в отношении инициирования процессов активации или торможения являлась частота стимуляции [Valero-Cabre A. et al., 2007]. Согласно этой позиции, воздействие с частотой выше 5 Гц приводит к активизации нейронов, а с частотой 1 Гц и менее, производит ингибирующий эффект [Rossi S. et al., 2009]. Однако более современные исследования, посвященные изучению процессов активации и торможения, вызванных ТМС свидетельствуют о множественности факторов, влияющих на эти процессы.

1.6. Гипотетические механизмы психотропного действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

Механизмы долгосрочных эффектов ТМС в настоящее время активно изучаются. В качестве основной гипотезы рассматривается возможность ТМС влиять на процессы синаптической пластичности, а именно долговременной потенциации (англ. LTP, longterm potentiation) и депрессии (англ. LTD, long-term depression) [Пойдашева А.Г. 2022; Klomjai W. et al., 2015]. Изучение регуляция (увеличение или уменьшение) синаптической передачи в контексте процессов долговременной потенциации и депрессии рассматривалось еще в 1973 году в работе Bliss T.V. et al., (1973). Более поздние работы в рамках этой концепции смогли подтвердить способность ТМС оказывать влияние на процессы синаптической пластичности [Lenz M. et al., 2015; Tang A. et al., 2017], при этом считается, что характер эффекта определяется параметрами стимуляции, в частности частотой стимулов [Di Lazzaro V. et al., 2011]. В качестве ингибирующих видов стимуляции в настоящее время рассматриваются низкочастотная стимуляция (≤ 1 Гц) и непрерывная тета-

берст стимуляция, так как они снижают возбудимость коры вследствие усиления процессов долгосрочного ингибирования. В свою очередь высокочастотная стимуляция и прерывистая тета-берст стимуляция повышают возбудимость коры, усиливая процессы долгосрочной потенциации [Valero-Cabré A. et al., 2017]. Однако данная концепция, скорее всего не учитывает всех факторов лежащих в основе механизмов ТМС, что подтверждается некоторыми работами, где был получен переменный эффект стимуляции, а также эффект противоположный заявленному, для конкретного протокола ТМС [Hamada M. et al., 2013].

1.7 Виды транскраниальной магнитной стимуляции

В настоящее время ТМС подразделяется на следующие виды: диагностическая (исследование процессов возбудимости коры, картирование моторных и немоторных зон коры) и терапевтическая. В контексте данной работы более подробно остановимся на видах терапевтической ТМС или ритмической ТМС.

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) является разновидностью ТМС, при которой стимуляция осуществляется сериями импульсов с различной частотой. В зависимости частоты стимулов, принято выделять низкочастотную рТМС (≤ 1 Гц) и высокочастотную рТМС (≥ 5 Гц) [Пойдашева А.Г. 2022; Klomjai W. et al., 2015]. При низкочастотном протоколе воздействия стимулы предъявляются непрерывно на протяжении всего периода стимуляции (в среднем около 20-30 минут). Высокочастотная рТМС предполагает предъявления стимулов сериями, которые в различных источниках называются «трейнами» или «пачками», в периодах между сериями импульсов стимуляция не производится (межтрейновый интервал).

С 2005 года внедряется новый вид протокола – стимуляция тета-вспышками или «тета-берст» стимуляция (от англ. theta burst stimulation, TBS), в котором серии стимулов подаются с частотой 5 Гц, а каждая серия содержит по 3 стимула с частотой 50 Гц [Huang Y.Z. et al., 2005]. В зависимости от

особенностей предъявления стимулов данный протокол может проводиться непрерывно – тета-вспышки продолжаются в течение 20 или 40 секунд (continuous TBS, C-TBS), а также с интервалами, когда стимулы предъявляются в течение 2 секунд, а перерывы между сериями стимулов составляют 8 секунд (intermittent TBS, I-TBS) [Rounis E. et al., 2020].

Квадрипульсная стимуляция (quadri-pulse stimulation, QPS) – более поздний протокол, представляющий собой стимуляцию, при которой трейны состоят из 4 стимулов и подаются каждые 5 секунд в течение 30 мин, межстимульный интервал составляет 5 мс. (QPS5) или 50 мс. (QPS50) [Hamada M. et al., 2007; Matsumoto H. et al., 2020]. Использование протокола QPS5 в проекции первичной моторной коры у здоровых субъектов приводит к увеличению амплитуды ВМО, а протокол QPS50 – к ее уменьшению [Hamada M. et al., 2008]. Предполагается, что эффекты квадрипульсной стимуляции реализуются посредством метапластичности и имеют меньшую индивидуальную вариабельность результатов [Nakamura K. et al., 2016; Tiksnadi A. et al., 2020]. Однако следует отметить, что работы по применению квадрипульсной стимуляции ограничены исследованием моторной коры в аспекте процессов торможения и возбуждения, а специальных исследований по терапии психических заболеваний пока не проводилось. Также в современной литературе в полной мере остаются не разработанными вопросы безопасности данного протокола.

1.8 Аспекты безопасности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

Организация безопасного проведения рТМС представляет собой многоуровневый процесс, включающий в себя принципы отбора пациентов с учетом соответствия терапевтических задач протоколам стимуляции, отслеживание изменения состояния пациентов во время лечения, профилактика развития и устранение нежелательных явлений в процессе стимуляции. Вопросы безопасности рТМС продолжают получать подробное

освещение в связи с совершенствованием технического обеспечения данного метода, расширения перечня показаний для его проведения, внедрением новых протоколов в клиническую практику.

В актуальных рекомендациях по безопасности, охватывающих период 1998-2021 годов [Wassermann E.M. 1998; Rossini S. et al. 2009; Rossi S. et al., 2021], принципы безопасного проведения рТМС структурированы по трем основным направлениям: показания и противопоказания к проведению рТМС, критерии безопасного протокола стимуляции, а также нежелательные явления при проведении рТМС.

На протяжении длительного времени абсолютным противопоказанием проведения ТМС являлось наличие любых металлических элементов в организме, особенно в области головы. Однако, последние рекомендации [Rossi S. et al., 2021] свидетельствуют о безопасности выполнения стимуляции пациентам с кардиостимуляторами, стимуляторами спинного мозга и блуждающего нерва, при условии использования восьмиобразной катушки-индуктора магнитного поля. Также ранее считалось, что беременность является прямым противопоказанием для проведения рТМС, однако результаты систематического обзора 2020 года [Hebel T. et al., 2020] свидетельствуют об отсутствии отрицательных эффектов на плод (зона магнитного поля не достигает плода), а также большей безопасности этого метода для пациентов по сравнению с лекарственной терапией.

Современные представления о методе рТМС, рассматривают эпилепсию лишь как относительное противопоказание для проведения стимуляции в рамках лечения психической патологии. Также к настоящему времени накоплен значительный объем публикаций, где низкочастотные протоколы рТМС приводили к снижению частоты судорожных приступов у пациентов с эпилепсией [Walton D. et al., 2021]. Тем не менее, современные подходы оказания помощи пациентам с психическими расстройствами методом рТМС по-прежнему предполагают ЭЭГ-контроль и динамический ЭЭГ-мониторинг из-за рисков развития судорожных состояний. К факторам повышенного риска

индуцированных судорожных припадков в настоящее время относятся: прием пациентом препаратов, влияющих на возбудимость коры, а также резкая отмена данных препаратов; наличие у пациента органической патологии головного мозга, ассоциированной с эпилептогенным очагом; эпилепсия или эпилептические приступы в анамнезе, в том числе у родственников; травмы головы с потерей сознания более чем на 15 секунд; нейрохирургические вмешательства в анамнезе [Помыткин и соавт., 2019].

Оценка безопасности протоколов рТМС формируется с учетом основных шести характеристик протокола стимуляции: интенсивность стимуляции (выражается в % ПМО и обычно соответствует минимальной интенсивности импульса, необходимого для получения моторного ответа от мышцы-мишени и выраженного в процентах от максимального возможной мощности генерируемого магнитного поля), частота стимуляции (Гц), продолжительность периода стимуляции (трейна), длительность межтрейнового интервала, а также общая продолжительность сеанса и курса стимуляции.

В клинической практике наиболее распространенным является установление интенсивности стимуляции для немоторных областей коры (основных локусов для рТМС) в соответствии с ответом для моторной коры с визуальным контролем сокращения мышцы-мишени или с помощью миографии. Несовершенством данного подхода [Rossi S. et al., 2009] является превышение интенсивности на 10-27,8%, что в свою очередь повышает как риск развития нежелательных явлений, так и может привести к развитию противоположных эффектов стимуляции (торможение синаптической передачи в результате гиперстимуляции). Сравнение визуального и миографического подхода в определении порога моторного ответа в свою очередь показывает, что в 50% визуальная фиксация порога ответа приводила к нарушению принципов безопасности в результате завышения значений интенсивности. Немаловажным является феномен динамического изменения возбудимости коры в процессе лечения, в исследованиях Zarkowski P. et al.,

(2009) было показано, что у 10% пациентов значения ПМО меняются в пределах 20% при стимуляции ДЛПК, что свидетельствует о необходимости повторного определения ПМО и коррекции интенсивности стимуляции. Такие параметры как частота, продолжительность серий стимулов (трейнов), продолжительность межтрейновых периодов на настоящий момент недостаточно изучены, существующие протоколы безопасности лишь регламентируют данные параметры, опираясь на уже существующие протоколы, использованные на крупных, выборка и доказавшие свою безопасность.

При рассмотрении перечня зарегистрированных побочных эффектов рТМС (таблица 1.2) стоит отметить, что в сравнении с другими методами стимуляции мозга, например ЭСТ, а также лекарственной терапией, данный метод является наиболее безопасным.

Таблица 1.2. Побочные эффекты рТМС.

Тип побочного эффекта		Рекомендации и тактика
Психотропные эффекты	Индуцированный психоз	Прекращение стимуляции, купирующая психотропная терапия
	Смена аффективной фазы (индуцированная мания)	Приостановка стимуляции или изменение протокола стимуляции, проведение купирующей терапии
	Тревога	Изменение протокола стимуляции, прекращение стимуляции
	Суицидальные мысли	Отмена стимуляции или изменение параметров стимуляции, коррекция психотропной терапии
Неврологические эффекты	Алгии паракраниальных и мимических мышц	Приостановка сеанса, контроль расположения индуктора. При необходимости снизить интенсивность стимуляции или изменить протокол стимуляции
	Гиперкинезы мимических мышц	
	Головокружение	Изменение протокола стимуляции или прекращение стимуляции
	Нарушение слуха	Использование средств защиты органов слуха
	Эпилептиформная активность	прекращение стимуляции, ЭЭГ-мониторинг, противосудорожная терапия
Соматические	Синкопальные состояния	Дифф. диагностика с судорожным приступом. Оценка психического состояния, так как данный эффект не связан с биологическими эффектами магнитного поля
	Ожоги (нагревание тканей в месте контакта с катушкой)	Замена катушки, использование оборудования с автоматическим охлаждением

В соответствии с литературными данными к наиболее распространенным побочными эффектам относятся непроизвольные мышечные сокращения, а также разнообразные болезненные ощущения, обусловленные распространением магнитного поля на мимическую и паракраниальную мускулатуру и ветви тройничного нерва. При этом данные нежелательные явления носят дозозависимый характер и коррелируют с

частотой и интенсивностью стимуляции [Zis P. et al., 2020]. Данные эффекты в основном имеют хорошую переносимость и крайне редко (менее чем в 2% случаев) требуют прекращения стимуляции [Loo C.K. et al., 2008; Taylor R. et al., 2018]. Наиболее редким и опасным побочным эффектом является развитие судорожного припадка. По данным литературы частота подобного осложнения не превышает 0,1% [Perera T. et al., 2016], однако требует прекращения стимуляции в случае его развития, а также мероприятий, направленных на предупреждение подобного нежелательного явления – соблюдение и проверка параметров безопасности стимуляция, заблаговременная оценка рисков у каждого конкретного пациента. Ранее на этапе подготовки к проведению рТМС подчеркивалась необходимость проведения ЭЭГ, однако в соответствии с современными позициями использование данного метода считается необоснованным в связи с отсутствием доказанной диагностической значимости для предикции судорожных припадков [Супонева И.С. и соавт., 2017].

1.9. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии

Вплоть до настоящего времени продолжается разработка и совершенствование метода при широком спектре психических расстройств. Однако не все актуальные и значимые для исследования темы в психиатрии получили достаточное освещение и разработку. Наиболее успешно потенциал метода реализован в настоящее время в терапии депрессивной патологии, в том числе фармакорезистентных депрессий.

1.10. Депрессивные расстройства

В настоящее время применение рТМС для лечения депрессий является распространенной мировой практикой и одобрено различными экспертными организациями: Американской психиатрической ассоциацией, Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии, Канадской сетью лечения

аффективных и тревожных расстройств, а в соответствии с рекомендациями международной группы экспертов, протоколу высокочастотной стимуляции левой ДЛПК присвоен уровень доказанности эффекта «А» [Lefaucheur J.P. et al., 2020]. По данным двух метаанализов [Berlim M.T. et al., 2013; Sehatzadeh S. et al., 2019] доля пациентов с резистентной депрессией, ответивших на рТМС составила от 25% до 55%, при этом данный метод позволил достичь ремиссии в 16-30 % случаев

Первые работы, инициировавшие начало применения рТМС для лечения депрессий, принадлежат George M.S. et al., (1992), они были посвящены дисфункции префронтальной коры при депрессиях, и в свою очередь стали теоретическим обоснованием, подтверждающим целесообразность применения рТМС. С опорой результаты этой работы несколько лет спустя были проведены плацебо контролируемые исследования, использовавшие в качестве мишени зону дорсолатеральной префронтальной коры и выявившие эффективность рТМС по сравнению с плацебо [Pascual-Leone A. et al., 1996; George M.S. et al., 1997]. В тех же работах был предложен и принцип определения зоны стимуляции с помощью «правила 5 см», что остается актуальным в исследовательской и клинической практике до настоящего времени [Пойдашева А.Г. 2022]. В соответствии с этим правилом проекции дорсолатеральной префронтальной коры соответствует точка, находящейся на 5 см кпереди от проекции моторной коры (точки определения ПМО) [Pascual-Leone A. et al., 1994]. Полученные обнадеживающие результаты послужили мощным стимулом активной исследовательской деятельности следующих десятилетий.

Направленность исследований рТМС при депрессиях включала в себя в первую очередь поиск оптимальных параметров, соответствующих наиболее выраженному ответу, и сравнивала характеристики разных протоколов по частоте, интенсивности и локализации стимуляции.

В 2008 г. применение рТМС при резистентных депрессиях было одобрено FDA (Food and Drug Administration, США), при этом протокол

лечения предполагал курс из 20-30 сессий высокочастотной (10 Гц) рТМС левой ДЛПК с интенсивностью 120% ПМО [O'Reardon, J.P. et al., 2007; George M.S. et al., 2010]. В дальнейшем, эффективность данных высокочастотной стимуляции была подтверждена в серии исследований и метаанализов, а выраженность терапевтического эффекта была сопоставима с эффектами антидепрессантов [Мосолов С.Н. и соавт 2016; Rossini D. et al., 2005; Avery D.H. et al., 2006; Berlim M.T. et al., 2005].

В 1999 году впервые был рассмотрен протокол низкочастотной стимуляции ДЛПК правого полушария [Klein E. et al., 1999]. Результаты метаанализа, проведенного Berlim, M.T. et al., (2012), включающего всего 8 исследований (263 наблюдения), свидетельствовали о меньшей эффективности низкочастотной стимуляции (38% респондеров в группе стимуляции и 15% респондеров в группе плацебо) по сравнению с высокочастотной. В литературе до настоящего времени накоплен существенно меньший объем данных результативности применения этого протокола, что позволило международной группе экспертов установить только уровень «В» доказанности эффекта [Lefaucheur J.P. et al., 2020].

Также проводились исследования последовательного применения высокочастотной стимуляции ДЛПК левого полушария и низкочастотной стимуляции ДЛПК правого полушария. Полученные результаты имели противоречивый характер, с одной стороны, показывая большую эффективность по сравнению со стимуляцией левой ДЛПК [Blumberger D.M., et al., 2016], при этом в другом исследовании не было выявлено преимуществ двусторонней стимуляции не только по сравнению с односторонней стимуляцией, но и с плацебо [Valkonen-Korhonen M. et al., 2018]. Тем не менее, в соответствии с рекомендациями международных экспертов двусторонняя рТМС (высокочастотная рТМС лДЛПК + низкочастотная рТМС пДЛПК) получила уровень доказанности эффекта категории «В» [Lefaucheur J. P. et al., 2020].

При анализе источников литературы на предмет влияния количества импульсов за процедуру, а также количества сеансов на выраженность терапевтического эффекта, можно обнаружить значительное разнообразие позиций отдельных авторов на этот вопрос. Так среди протоколов, имеющих в той или иной степени подтвержденную эффективность, общее количество стимулов за процедуру варьирует от 120 до 3000, а общее количество процедур за курс от 10 до 30. Однако общая позиция состоит в том, что чем больше количество стимулов за процедуру и чем больше продолжительность курса стимуляции, тем более выраженных эффектов удастся достичь. Определенного консенсуса в этом вопросе удалось достичь, объединив данные 1990-2016 гг. по протоколам высокочастотной стимуляции (1000-3000 импульсов за сессию) в метаанализе Teng S. et al., (2017), где было установлено, что оптимальная продолжительность сеанса должна включать 1200-1500 стимулов.

Говоря о новых протоколах, в первую очередь необходимо отметить разработанную в 2005 году стимуляцию тета-вспышками (TBS, theta-burst stimulation) [Huang Y.Z. et al., 2005]. Начало исследований этого протокола относится к 2010 году и ассоциировано с обнадеживающими результатами работы Holzer M. et al., (2010), где около 70% пациентов ответили на стимуляцию лДЛПК прерывистыми тета-вспышками, а состояние 42% пациентов соответствовало ремиссии при оценке по шкале HDRS (менее 9 баллов). Значительное количество исследований с использованием данного протокола, инициировало в 2018 году проведение исследования сравнительной эффективности прерывистой тета-берст стимуляции и ранее одобренной FDA высокочастотной рТМС лДЛПК. В результате было установлено, что эффект прерывистой тета-берст стимуляции сопоставим с эффектом высокочастотной рТМС лДЛПК, что позволило включить этот протокол в алгоритмы оказания помощи при резистентных депрессиях [Brooks M. et al., 2018]. Немаловажным для практического применения является тот факт, что тета-стимуляция сравнима по параметрам безопасности с

высокочастотной стимуляцией [Blumberger D. et al., 2018], но имеет значительное преимущество из-за более короткой продолжительности сеанса [Korzhova J. et al., 2019].

Также немаловажным представляется и продолжительность сохраняющегося эффекта после стимуляции. По разным источникам продолжительность эффекта оценивается в 1 месяц [Kedzior K.K. et al., 2015], единичные публикации свидетельствуют о 16-недельном сохранении улучшения после рТМС [Mogg A.A. et al., 2008; Moisak G.I. et al., 2021]. В качестве одной из мер, способствующей пролонгации эффектов, предлагается внедрение нового протокола – «акселерированной стимуляции». Под «акселерированным» подразумевается протокол, включающий проведение нескольких сеансов в день вместо одного, а также многократное повышение общего количества стимулов. Однако в исследовании Fitzgerald P. et al., (2018), сравнивавшем обычную высокочастотную стимуляцию и «акселерированный протокол» (3 сеанса рТМС 3 раза в неделю, с интервалом между сеансами от 15 до 30 минут), не было обнаружено преимуществ последнего, а данные метаанализа Sonmez A.I. et al., (2019) свидетельствовали о нивелировании эффекта «акселерированного протокола» за счет выраженной индивидуальной вариабельности.

Подводя итог, стоит отметить, что использование рТМС при депрессиях является наиболее разработанным направлением среди других состояний в психиатрии, где этот метод применяется. Эффективность ТМС подкреплена позициями экспертных сообществ, имеет под собой патофизиологическое обоснование (данные о снижении функционального состояния левой ДЛПК), а также предлагает определенные алгоритмы проведения процедур, с доказанной клинической эффективностью. При этом стоит отметить не снижающиеся темпы развития этого направления, что находит подтверждение в продолжающейся исследовательской деятельности по усовершенствованию уже имеющихся и разработке новых принципов проведения процедур.

1.11 Негативные расстройства

В соответствии с современными представлениям о соотношении продуктивных и негативных расстройств при шизофрении [Galderisi S. et al., 2013; Mucci A. et al., 2016; Mucci A. 2017], негативные расстройства являются самостоятельной категорией, имеющей собственную патофизиологическую основу, а также в значительной степени независимую от продуктивной симптоматики траекторию развития [Смулевич А.Б. и соавт., 2016]. В настоящее время понятие негативные расстройства включает в себя гетерогенную группу, которая состоит из 5 доменов: уплощенный аффект, ангедония, ассоциальность, аволюция, алогия [Kirkpatrick B. et al., 2006; Kring A.M. et al., 2013 Galderisi S. et al., 2018]. Негативные расстройства могут обнаруживаться уже на ранних этапах эндогенного процесса, так через год после манифестации негативные расстройства диагностируются в 16-35% случаев [Chang W. et al., 2011; Üçok A. et al., 2014] и в дальнейшем сохраняются, не имея тенденций к обратному развитию, что подтверждается в 35% случаев через 2 года [Galderisi S. et al., 2013]. По сравнению с позитивными симптомами негативные расстройства не имеют тенденции к спонтанному разрешению в течение болезни и редко поддаются коррекции современными лекарственными средствами [Austin S. et al., 2015]. Данные симптомы имеют приоритетное влияние на ряд важных характеристик, таких как качество и благополучие жизни, а также негативно влияют на исходы шизофрении. Помимо снижения качества жизни данные расстройства обуславливают падение уровня функционирования в социальной и трудовой сферах [Дмитриева Т.Б. и соавт., 2012; Мосолов С.Н. 2010; Джонс П.Б. 2009], приводят к уменьшению количества, продолжительности и качества ремиссий [Galderisi S. et al., 2013; Kirkpatrick B. 2014], что в конечном итоге является причиной инвалидизации трудоспособного населения. К сожалению, и фармакологические стратегии не продемонстрировали достаточную эффективность в преодолении негативных расстройств, а также не всегда соответствовали критериям безопасности и экономической целесообразности.

Параллельно данным методам лечения происходило развитие альтернативных способов терапии негативных расстройств, одним из которых является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) [Помыткин А.Н. и соавт., 2019].

По данным нейровизуализационных исследований одним из звеньев патогенеза негативных расстройств [Potkin S.G. et al., 2002] является дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПК) – одна из основных мишеней для стимуляции рТМС при шизофрении. Более поздние исследования выявляли различные структурные и функциональные отклонения, соотносящиеся с выраженностью негативных расстройств. Так, по данным Novington C.L. et al., (2012), уменьшение объема префронтальной коры, передней поясной извилины, островковой доли, левой височной коры и расширение желудочков коррелировали с выраженностью первичных негативных расстройств. Схожие изменения были выявлены при снижении кровотока в некоторых теменных и стриальных областях, таламусе, лобной, префронтальной, задней поясной извилинах [Caravaggio F. et al., 2018]. Данные электроэнцефалографических методик продемонстрировали связь негативных расстройств со снижением альфа-активности и повышением дельта-активности в лобной, височной и центральных областях, а также увеличением тета- и бета-активности в лобной области [John J.P. et al., 2009].

История применения рТМС в качестве альтернативного метода лечения негативной симптоматики берет свое начало с 1997-1999 годов [Geller V. et al., 1997; Feinsod M. et al., 1998; Klein E. et al., 1999]. Работы тех лет, не имея под собой соответствующей научной базы, опирались на протоколы стимуляции, разработанные для депрессий (высокочастотные и низкочастотные протоколы воздействия на ДЛПК). Учитывая небольшие объемы выборок, а также малый объем воздействия переменного магнитного поля (рТМС) эффекты лечения редко были положительными или продолжительными по времени [Novak T. et al., 2006; Mogg A. et al., 2007], а также воспроизводимыми в параллельных исследованиях. Большинство следующих работ имело направленность к

постепенному увеличению продолжительности курса и интенсивности стимуляции, а также внедрению новых протоколов лечения, подразумевающих под собой как поиск альтернативных локусов воздействия, так и индивидуализацию стимуляции, что в свою очередь повысило объем публикаций с положительным результатом. Одним из новых и нестандартных подходов было использование стимуляции на индивидуальной альфа-частоте пациента основанное на предположении о том, что дефицит осциляторной активности на этой частоте связан с патогенезом негативных симптомов. Стимуляция на α -частоте способствовала большей редукции негативных симптомов в сравнение с плацебо и высокочастотной (20 Гц) стимуляцией [Jin Y. et al., 2006]. Также предпринимались попытки с двусторонней стимуляцией префронтальной коры, основанные на предположении о симметричном снижении активности в префронтальной области у пациентов с негативными расстройствами, тем не менее достоверных положительных результатов достигнуто не было [Barr M.S. et al., 2012; Fitzgerald P.V. et al., 2008]. В 2015 году [Quan W.X. et al., 2015] в рандомизированном исследовании с плацебо контролем получили положительные результаты при более длительном курсовом лечении (10 Гц, 20 процедур) по сравнению с контрольной группой. Немаловажным фактом было то, что улучшение у пациентов развивалось ближе к концу терапевтического курса (6 неделя). Схожие положительные результаты были продемонстрированы в тот же период Dlabac-de Lange et al., (2015) для двусторонней стимуляции с частотой 10 Гц, которые сохранялись на протяжении 3х месячного катамнестического наблюдения. В 2014 году была проведена попытка сравнения эффективности трех различных протоколов стимуляции, традиционных ритмических с частотой 10 Гц и 20 Гц, а также более нового протокола прерывистой тета-берст стимуляции, состоящей из кратковременных «вспышек» при частоте 50-100 Гц, которые повторяются на тета-частоте, 5 Гц) [Zhao S. et al., 2014]. Результаты этих исследований были положительные и статистически достоверные, а также нашли отражение в мета-анализе [Aleman A. et al., 2018; Osoegawa C. et al.,

2018]. Несколько следующих работ обнаружило, что рТМС с частотой 10 и 20 Гц, помимо воздействия на негативные расстройства способна оказывать положительное влияние на сопряженные с ними когнитивные нарушения [Zhao S. et al., 2014; Zhuo K. et al., 2019], преимущественно на рабочую память, а метаанализ, проведенный в 2018 году (9 исследований, 351 пациента) подтвердил, что нарушение рабочей памяти является целевым симптомом для стимуляции среди широкого спектра когнитивных нарушений [Jiang Y. et al., 2019]. Из данных последнего систематического обзора 2022 года [Lorentzen R. et al., 2022], анализирующего плацебо контролируемые исследования (57 исследований, 2633 участника) следует, что рТМС эффективна при лечении негативных симптомов шизофрении, однако авторы склоняются в пользу эффективности более низких частот стимуляции, но не менее 1 Гц.

Подводя итог имеющейся в литературе информации, можно сделать вывод о единстве мнений среди ученых в отношении эффективности стимуляции префронтальной коры в качестве локуса воздействия. Выраженность и длительность эффекта повышается при проведении более продолжительных по времени курсов лечения. Тета-берст стимуляция позиционируется как перспективный метод, который требует дальнейшего изучения. Ограниченные данные на сегодняшний день не позволяют ответить на вопрос о том, обладает ли рТМС прокогнитивными эффектами за исключением способности благотворно влиять на рабочую память.

1.12. Продуктивная симптоматика

Исследования, посвященные применению рТМС в отношении позитивных расстройств при шизофрении говорят о неоднозначном и противоречивом характере эффекта магнитной стимуляции в отношении данного спектра симптомов. Исследователей объединяет лишь позиция, в соответствии с которой данный метод рассматривается как дополнение к лекарственной терапии. Определенная результативность применения рТМС в терапии галлюцинаций основана на предположении о связи повышенной

активности левой височно-теменной коре [Silbersweig D.A. et al., 1995] с данными расстройствами, что в дальнейшем получило подтверждение в исследованиях с использованием нейровизуализационных данных [Hoffman R.E., Boutros N. 2001; Hoffman R.E., Cavus I. 2002]. По данным фМРТ было обнаружено повышение активности в зонах, связанных с восприятием, обработкой и формировании речи: в лобно-височных областях, в медиальной височной доле [Jardri S. et al., 2011], зоне Вернике [Vercammen A. et al., 2010]. Также, был обнаружен патологический характер коннективности между слуховой, вербальной и лимбической областями [CurCic-Blake et al., 2017].

Предполагается, что основу феномена вербальных галлюцинаций составляют аберрантные соединения в лобно-височной сети обоих полушарий, то есть нарушения согласованной работы этих структур [Lawrie S.M. et al., 2002; Ribolsi M. et al., 2009; Brown G.G. et al., 2010]. Отсутствие согласованной работы между обеими областями (зоной Брока и ее гомологом) может приводить к ошибочной интерпретации эмоционального компонента собственной речи, осуществляемой в правом полушарии, и восприятия ее как чуждых «голосов», слышимых извне. Стимуляция этих областей может, модулировать функцию нейрональной сети, и, следовательно, уменьшать слуховые галлюцинации. В подтверждение этой гипотезы можно привести исследование, которое обнаружило, что гиперперфузия в верхней височной извилине перед стимуляцией является прогностическим фактором ответа на рТМС [Hofman R. et al., 2012].

В большинстве исследований, свидетельствующих о положительном эффекте рТМС проводилась низкочастотная стимуляция (1 Гц) теменно-височной области [Bagati et al., 2009; Hoffman R.E. et al., 2001; Hoffman R.E. et al., 2003; Hoffman R.E. et al., 2005]. В исследовании с использованием высокочастотной стимуляции префронтальной коры [Schreiber S. et al., 2002], по мнению авторов, обнаруженное общее клиническое улучшение, а также редукция психотических симптомов были обусловлены восстановлением

баланса функциональной активности между лобной долей, базальными ганглиями и гиппокампом.

Данные о продолжительности эффектов в отношении позитивных симптомов ограничены в связи с незначительным количеством специальных исследований, исключение составляет работа R. Hoffman et al., (2003), где улучшение сохранялось только у 52% пациентов на протяжении 15 недель. Результаты более современных метаанализов свидетельствуют о статистически достоверном, но невыраженном эффекте в отношении галлюцинаторных расстройств [Kennedy N.I. et al., 2018; Guttesen L.L. et al., 2021], подчеркиваются существенные риски усиления других позитивных симптомов [Kennedy N.I. et al., 2018] из-за возможности активизации дофаминергической передачи в префронтальной коре [Pogarell O. et al., 2007; Mehta U.M. et al., 2019].

1.13. Перспективы транскраниальной магнитной стимуляции при резистентной шизофрении

Объем знаний по вопросам лечения резистентной шизофрении стремительно расширяется. Однако до сих пор остаются не полностью разработанными стратегии, направленные на коррекцию хронической резистентной симптоматики, которая с одной стороны не требует срочных медицинских мер, а с другой стороны существенно влияет на качество жизни пациента и снижает уровень функционирования и возможности адаптации. В связи с этим поиск новых методов преодоления терапевтической резистентности является оправданным. Немаловажным остается и то, что имеющиеся в данный момент в арсенале психиатра биологические методы преодоления резистентности несут в себе значительные риски развития опасных нежелательных явлений, а также требуют пребывания пациента в стационаре. Перспективным в этом отношении представляется рТМС, применение которой не требует привлечения значительных медицинских ресурсов, а также может использоваться у подавляющего большинства

пациентов из-за своей безопасности. В литературе приводятся данные о применении рТМС для лечения резистентной шизофрении, но доказательства эффективности этого метода пока ограничены, в том числе из-за отсутствия специальных исследований.

ГЛАВА II

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование состояло из 3 этапов. *На первом этапе* происходил отбор пациентов с шизофренией, соответствующих критериям резистентности. Анализировались данные, полученные при сборе субъективных и объективных анамнестических сведений. Общая выборка была разделена на 4 типологической разновидности в зависимости от преобладающей резистентной симптоматики: с депрессивной симптоматикой, с галлюцинаторной симптоматикой, с негативной симптоматикой, с бредовой симптоматикой. Пациенты каждой разновидности были рандомизированы на численно равные группы (основная и контрольная). Коррекция лекарственной терапии ни в одной из групп не проводилась.

На втором этапе (1-21 день) больные получали аугментацию психофармакотерапии методом рТМС (15 процедур, 3 недели), в контрольной группе проводилось наблюдение за пациентами, продолжающими прием стабильных доз психофармакотерапии. Были изучены особенности динамики резистентных расстройств с позиции эффективности рТМС у пациентов разной типологической разновидности, также проводилось сравнение основной и контрольной группы. Был проведен анализ клинических психометрических, и биологических данных с выделением объективных параметров, дающих возможность судить об эффективности рТМС у пациентов с резистентной шизофренией.

На третьем этапе (22-42 день) проводилась оценка стойкости терапевтического эффекта.

Пределы юношеского возраста (16-25 лет) устанавливались в соответствии с критериями ВОЗ (2011) и позициями современных исследователей [Тихонов Д.В. 2020; Jaworska N., MacQueen G. 2015].

2.2. Материал исследования

В процессе работы было изучено 88 больных мужского пола с манифестацией шизофрении в юношеском возрасте. Для исключения психопатологических и физиологических особенностей, присущих разному полу, в данное исследование включались только мужчины.

Установление резистентности проводилось на основании клинических данных (анамнестические сведения, данные медицинской документации) в период текущего стационарного лечения. В связи с отсутствием в литературе единого подхода для квалификации резистентности, в данном исследовании были рассмотрены и объединены критерии ряда работ, дающих исчерпывающее представление о продолжительности и количестве курсов лечения, дозах и наименованиях препаратов, а также объективном контроле лечения. [Мосолов С.Н. 2002; Howes O.D., et al., 2017; Faden J., Citrome L. 2019]. Таким образом критериями резистентности к проводимой психофармакотерапии являлись: отсутствие положительной динамики или незначительное снижение тяжести симптомов после двух последовательных курсов антипсихотической терапии препаратами разных фармакологических групп (в течение 6-8 недель) в дозах от среднетерапевтических до максимально допустимых, с учетом индивидуальной переносимости, а также при условии контроля за приёмом препаратов.

Пациенты были рандомизированы в две группы. *Основная группа (44 человека)* была представлена пациентами, получавшими комбинированную терапию, состоящую из ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) и психофармакотерапии. *Контрольная группа (44 человека)* состояла из пациентов, получавших только психотропную терапию.

В обеих группах пациенты продолжали получать терапию, подобранную до начала исследования, коррекции терапии не проводилось для исключения влияния данного фактора на оценку эффективности рТМС. Отсутствие коррекции лечения в период проведения стимуляции было

допустимо в связи со стабильностью психического состояния данной когорты больных.

Группы были сопоставимы по клиническим и социально-демографическим характеристикам и не имели статистически значимых различий ($p>0,05$), что позволило объединить сведения и экстраполировать их на всю когорту больных. На каждого пациента была составлена персонализированная карта, где содержались данные о клинических, социально-трудовых и демографических параметрах, также была составлена единая база, объединяющая всю информацию (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Социодемографическая характеристика больных (n=88)

Параметры	Основная группа (n=44)		Контрольная группа (n=44)		Общая выборка (n=88)	
	n	%	n	%	n	%
Возраст на момент исследования (p=0,08)						
18-25 лет	14	31,8	12	27,3	26	29,6
26-30 лет	17	38,6	16	36,4	33	37,5
31-36 лет	9	20,5	6	13,6	15	17,0
36-40 лет	3	6,8	7	15,9	10	11,4
41-45 лет	1	2,3	3	6,8	4	4,5
Образование (p=0,073)						
Неполное среднее	6	13,6	5	11,4	11	12,5
Общее среднее	22	50	17	38,6	39	44,3
Специальное среднее	9	20,5	17	38,6	26	29,6
Высшее образование	7	15,9	5	11,4	12	13,6
Социально-трудовой статус (p=0,078)						
Не ведет учебную/трудовую деятельность	25	56,8	21	47,7	46	52,3
Учащийся/студент	9	20,5	10	22,7	19	21,7
Низкоквалифицированный труд	7	15,9	8	18,2	15	17,0
Специалист (среднее образование)	2	4,5	2	4,5	4	4,5
Специалист (высшее образование)	1	2,3	3	6,8	4	4,5

Инвалидами по психическому заболеванию являлись 19 пациентов (43,2%) основной группы и 13 пациентов (29,5%) контрольной, вторую группу инвалидности имели 12 пациентов (27,3%) основной группы и 8 пациентов (18,1%) контрольной, третью – 7 (15,9%) и 5 пациентов (11,4%)

соответственно. Основная часть больных общей выборки (63,6%) не имела инвалидности — 25 пациентов в основной группе (56,8%) и 31 в контрольной (70,4%).

При этом трудовую деятельность вели 10 пациентов основной группы (22,7%) и 13 в группе контроля (29,5%). В основной группе 3-е пациентов (6,8%) работали по специальности – 1 пациент в соответствии с высшим образованием (2,3%), 2-е по профессии (4,5%), полученной в рамках среднего специального образования, 3-е пациентов (6,3%) группы контроля занимались трудовой деятельностью, как специалисты с высшим образованием, 2-е в соответствии со средним специальным образованием (4,5%). В сферах, не требующих квалифицированного труда, имели занятость 15 пациентов (17,0%) – 7 в основной группе (15,9%) и 8 в группе контроля (18,2%).

В общей выборке пациентов наблюдалось относительно равномерное распределение возраста манифестации шизофрении (ср. значение $19,8 \pm 2,8$ лет). При сравнении групп наблюдались незначительные отличия в распределении сроков манифестации эндогенного процесса – с более ранним началом (16-19 лет) в основной группе и преобладанием в контрольной группе случаев с манифестацией в период 20-22 года. При этом количество наблюдений с манифестацией к концу юношеского возраста (23-25 лет) было одинаковым (таблица 2.2).

Таблица 2.2 Распределение пациентов по основным клиническим характеристикам (n=88)

Параметры	Основная группа (n=44)		Контрольная группа (n=44)		Общая выборка (n=88)	
	n	%	n	%	N	%
Возраст манифестации (p=0,067)						
16-19 лет	18	40,9	15	34,1	33	37,5
20-22 года	14	31,8	17	38,6	31	35,2
23-25 лет	12	27,3	12	27,3	24	27,3
Длительность заболевания (p=0,079)						
1-5 лет	14	31,8	11	25,0	25	28,4
6-10 лет	28	63,6	30	68,2	58	65,9
10-15 лет	2	4,6	3	6,8	5	5,7
Количество перенесенных приступов (p=0,09)						
1-3 приступа	30	68,2	33	75,0	63	71,6
4-5 приступов	11	25,0	10	22,7	21	23,9
Более 5 приступов	3	6,8	1	2,3	4	4,5

Средняя продолжительность заболевания в общей выборке составляла $7,2 \pm 2,1$ лет. В группах большинство пациентов имели продолжительность заболевания в пределах 6-10 лет – 65,9% (n=58), около четверти пациентов – 27,3% (n=24) страдали шизофренией в пределах пяти лет, в меньшей части наблюдений – 6,8% (n=6), продолжительность шизофрении превышала десять лет (таблица 2.3). К моменту включения в исследование пациенты перенесли в среднем $2,97 \pm 1,48$ рецидивов болезни, в большинстве наблюдений общей выборки (71,6%) количество перенесенных приступов составляло от одного до трех, более чем в четверти случаев (28,4%) обнаруживалась большая частота рецидивирования.

Таблица 2.3. Распределение пациентов по формам и типу течения шизофрении (n=88)

Параметры	Основная группа (n=44)		Контрольная группа (n=44)		Общая выборка (n=88)	
	n	%	N	%	N	%
Форма шизофрении (МКБ-10)						
Параноидная F20.0	22	50,0	22	50,0	44	50,0
Постшизофреническая депрессия F20.4	11	25,0	11	25,0	22	25,0
Остаточная шизофрения F20.5	11	25,0	11	25,0	22	25,0
Тип течения заболевания						
Эпизодический со стабильным дефектом	6	13,6	10	22,7	16	18,2
Эпизодический с нарастающим дефектом	15	34,1	10	22,7	25	28,4
Непрерывный	23	52,3	24	54,6	47	53,4

У преобладающего большинства исследуемых – 53,4% пациентов общей выборки (n=47), а также в группах – 52,3% в основной (n=23) и 54,6% в контрольной (n=24), заболевание протекало непрерывно. Вторым по встречаемости типом течения болезни был эпизодический с нарастающим дефектом, его распространенность среди всех пациентов составила 22,7% всех наблюдений (n=25), 34,1% случаев в основной группе (n=15) и 22,7% в контрольной группе (n=10). Эпизодический тип течения со стабильным дефектом был диагностирован у 18,2% пациентов (n=16), 13,6% наблюдений в основной группе (n=6) и 22,7% в контрольной (n=10) (рисунок 2.4).

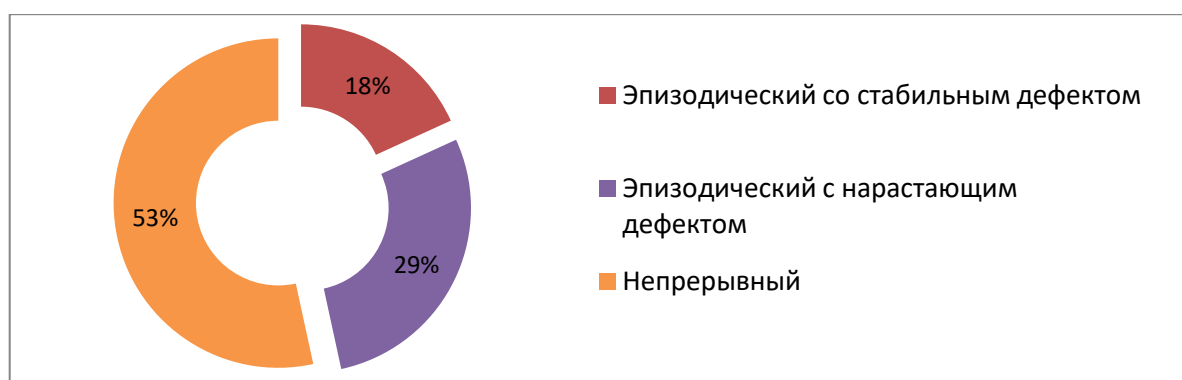


Рисунок 2.4. Соотношение типов течения шизофрении в общей выборке пациентов (по МКБ-10)

Клинико-психопатологическая оценка происходила с привлечением субъективных и объективных анамнестических данных, медицинской документацией других учреждений, что позволило составить детальное представление о ведущем синдроме, течении болезни, а также ее прогнозе. На основе ведущего симптомокомплекса психопатологической симптоматики материал был разделен на четыре типологические разновидности: с преобладанием депрессивной симптоматики (1 разновидность), с преобладанием галлюцинаторной симптоматики (2 разновидность), с преобладанием негативной симптоматики (3 разновидность), с преобладанием бредовой симптоматики (4 разновидность), включающие в себя равное количество случаев из основной и контрольной группы (таблица 2.5).

Таблица 2.5. Распределение пациентов в зависимости от типологической разновидности резистентного состояния (n=88)

Разновидности	Основная группа		Контрольная группа		Общая выборка	
	n	%	N	%	N	%
1 разновидность	11	25,0	11	25,0	22	25,0
2 разновидность	12	27,3	12	27,3	24	27,3
3 разновидность	11	25,0	11	25,0	22	25,0
4 разновидность	10	22,7	10	22,7	20	22,7
Всего	44	100,0	44	100,0	88	100,0

Пациенты получали 15 сеансов (1-21 день) рТМС в зависимости от типологической разновидности. Учитывая инертность и статичность доминирующей симптоматики, а также прогрессирующее течение заболевания была предпринята попытка достижения максимально возможного результата лечения, путем выбора оптимальных параметров рТМС. Для

каждой типологической разновидности был выбран отдельный протокол проведения рТМС. Выбор параметров стимуляции осуществлялся на основании литературных данных и учитывал наряду с наибольшей гипотетической эффективностью в отношении конкретных психопатологических образований, также безопасность данных параметров процедур. В связи с отсутствием в литературе протоколов стимуляции для резистентной симптоматики, в исследовании использовались протоколы эффективные в отношении психопатологических образований, не имеющих признаков резистентности. (таблица 2.6). При первой и второй разновидности проводилась высокочастотная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры (лДЛПК) [Zhao S. et al., 2014; Kang J. et al., 2016], при третьей разновидности использовался протокол низкочастотной стимуляции височно-теменной области [Bais L. et al., 2014]. При четвертой разновидности был выбран протокол высокочастотной стимуляции лДЛПК, в связи с ограниченностью исследований влияния рТМС на бредовую симптоматику, а также единичным положительным опытом высокочастотной стимуляции [Wobrock T. et al., 2015] (таблица 2.6).

Таблица 2.6. Протоколы рТМС в зависимости от разновидности резистентного состояния (n=44)

Разновидности	Пациенты		Протокол стимуляции		Авторы
	N	%			
1 разновидность	11	25,0	лДЛПК*	10 Гц, 110% ПМО, 1600 импульсов	Kang J., et al., 2016
2 разновидность	12	27,3	височно-теменная область	1 Гц, 90% ПМО, 1200 импульсов	Bais L., et al., 2014
3 разновидность	11	25,0	лДЛПК*	20 Гц, 1500 импульсов , 100% ПМО	Zhao S., et al., 2014

4 разновидность	10	22,7	лДЛПК*	10 Гц, 110% ПМО, 1600 импульсов	Wobrock T. et al., 2015
Всего	44	100			
<i>Примечание: *- левая дорсолатеральная префронтальная кора</i>					

2.3 Методы исследования

Научная работа была проведена в соответствии с положениями Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и учитывала права, интересы и личное достоинства участников. План исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (протокол №251 участия в ней, после чего от 15.12.2015). Всем участникам в доступной форме были разъяснены положения и содержание работы, а также характер и объем персонального ими было подписано добровольное информированное согласие.

В соответствии с целью и задачами в данном исследовании были использованы клинические и параклинические методы: клинко-психопатологический, психометрический, клинко-иммунологический, нейрофизиологический, нейропсихологический и статистический.

Клинко-психопатологический метод позволил выявить структуру и особенности текущего психического состояния, основные закономерности течения шизофрении, а также изучить динамические аспекты болезни в процессе применения рТМС. Клинко-психопатологическому методу была отведена одна из ведущих ролей в исследовании. Пациентов обследовали перед началом лечения, а также после каждого сеанса стимуляции на протяжении всего исследования, что сделало возможным наблюдение не только за динамикой психопатологических образований значимых с позиций работы, но и за комплексом потенциально возможных нежелательных явлений.

Психометрический метод применялся для повышения объективности оценки психопатологической симптоматики различных регистров и включал набор оценочных шкал [Мосолов С.Н. 2001]: PANSS, SANS, CDSS, ANRS, CGI-S, CGI-I. Пациентов обследовали трижды – перед началом исследования (0 день), непосредственно после окончания курса рТМС (21 день), и через 3 недели после курса стимуляции (42 день).

В литературных источниках степень редукции симптоматики, соответствующая терапевтическому ответу, составляет от 20% до 50% [Зубов Д.С. 2020; Emsley R.A. et al., 2002; Leucht et al. 2005; Gabriel D. et al., 2017; Goldman R. 2017; Bighelli I. et al., 2018; Chen Y.L. et al., 2018]. В соответствии с рекомендациями Российского общества психиатров «Шизофрения F20» (2019) минимальному положительному терапевтическому ответу соответствует снижение общей выраженности симптоматики по шкале PANSS на 20%, что с учетом когорты пациентов резистентных к лекарственной терапии, было установлено в качестве критерия ответа на лечение в данном исследовании.

Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS – Positive and negative syndrome scale) [Kay S.R. 1986], являлась основным психометрическим инструментом, позволявшим наравне с клинико-психопатологической оценкой судить о ведущей симптоматике, а также динамически оценивать влияние стимуляции на широкий диапазон проявлений заболевания.

Для более детальной оценки, а также для наблюдения за динамикой приоритетных симптомов использовались профильные шкалы, учитывающие большее, чем PANSS количество параметров, относимое к тем или иным синдромам, за исключением пациентов четвертой разновидности, для которых также использовалась шкала PANSS. Для оценки динамики бредовых расстройств рассматривались данные кластера параноидных расстройств (П6+П7+08) и кластера возбуждения (П4+04+05), как наиболее

чувствительные психометрические параметры, отражающие изменение бредовой симптоматики [Sandyk R. 1993; Lindenmayer J.P. et al., 1995].

Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI) [Guy W. 1976], в связи с универсальностью использования для любого терапевтического метода, использовалась для краткой оценки состояния и его изменений в процессе исследования.

Шкала депрессии при шизофрении Калгари (CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia) [Addington D. et al., 1990] использовалась у пациентов типологической разновидности с депрессивной симптоматикой для изначальной оценки, а также в качестве показателя эффективности проведенного рТМС.

Шкала негативных симптомов (SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms) [Andreasen N.C. et al., 1982] использовалась у пациентов типологической разновидности с негативной симптоматикой.

Шкала оценки вербального галлюциноза (AHRS – Auditory Hallucinations Rating Scale) [Hoffman R.E. et al., 2003] использовалась у пациентов типологической разновидности с галлюцинаторной симптоматикой.

Статистический метод

В описательной статистике количественные данные были представлены в форме $M \pm SD$, в качестве показателя разброса использовалось стандартное отклонение. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета Microsoft Excel 2013. Использовались: двухвыборочный критерий Стьюдента, парный критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Шапиро-Уилка. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Количество проведенных исследований и использование методов статистической обработки материала позволили получить необходимый объем достоверных результатов.

Клинико-иммунологический метод

Иммунологическое обследование проведено в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель - профессор, д.м.н. Т.П. Ключник). В плазме крови определяли воспалительные и аутоиммунные маркеры: ферментативную активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) – сериновой протеазы нейтрофилов [Доценко В.Л., и соавт., 1994], функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) – острофазного белка, синтезируемого в печени [Нартикова В.Ф. и соавт., 1979], а также уровень аутоантител к белку S-100B и основному белку миелина (ОБМ) (медицинская технология “Нейроиммунотест”). Как было неоднократно показано ранее, эти показатели отражают активность патологического процесса в мозге при шизофрении и коррелируют с остротой и тяжестью клинического состояния пациентов [Ключник Т.П. и соавт., 2014]. В исследование включен 31 пациент мужского пола, определение иммунологических показателей проводили до начала рТМС (0 день), у части обследованных (n=23, 74,2%) после окончания курса стимуляции (21 день) была прослежена динамика изучаемых иммунологических показателей. В соответствии с динамикой клинических и психометрических показателей (данные на 21 день) все пациенты были разделены на три группы: 1-ю группу составили 8 пациентов (25,8%) с ухудшением клинического состояния; 2-ю группу – 12 пациентов (38,7%), клиническое состояние которых после проведенного лечения оставалось без изменений; в 3-ю группу вошли 11 пациентов (35,5%) с улучшением клинического состояния после проведенной рТМС.

Для более подробного анализа иммунологических особенностей выделенных клинических групп у каждого пациента оценивали уровень активации иммунной системы (УАИС), определяемый по совокупности значений всех иммунологических показателей и учитывающий взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом [Зозуля С.А. и соавт., 2021].

1-й уровень – «контрольный» (уровень показателей находится в диапазоне значений контрольной группы);

2-й уровень – умеренное повышение активности только воспалительных маркеров (значения, соответствующие 75-95% контрольной группы);

3-й уровень – выраженное повышение активности воспалительных маркеров (выше 95% контрольной группы),

4-й уровень – повышение активности как воспалительных, так и аутоиммунных маркеров (выше 75% в контроле).

В качестве контроля были использованы показатели 18 здоровых доноров, не имеющих признаков психических и соматических заболеваний.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе IBM SPSS Statistics 26. Проверка гипотезы о соответствии исследуемых показателей выборки закону нормального распределения выявила несоответствие распределения критериям нормальности, в связи с чем в данной работе были использованы непараметрические статистические методы. Результаты представлены в виде медианы Me и межквартильного размаха Me (Q_1-Q_3). Сравнение групп проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса и критерия Шапиро-Уилка. Связь показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 -Пирсона в таблицах сопряженности. Критический уровень значимости равен $p \leq 0,05$.

Нейрофизиологический метод применялся совместно с руководителем лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа д.б.н. И.С. Лебедевой и включал в себя ЭЭГ-обследование и регистрацию вызванных потенциалов на момент включения в исследование (0 день), выборка составила 43 пациента.

Учитывая практическую ориентацию проводимого исследования, задачами настоящего фрагмента работы стали:

1) исследование особенностей исходной фоновой ЭЭГ (в количественном и качественном форматах), вероятно ассоциированных с

последующими наличием или отсутствием побочных эффектов при проведении рТМС;

2) исследование особенностей исходной фоновой ЭЭГ и вызванных потенциалов (парадигма oddball), вероятно ассоциированных с терапевтическим ответом на рТМС.

ЭЭГ регистрировали до начала лечения (в тот же день или за 2-3 дня до первого сеанса). Регистрацию проводили в состоянии спокойного бодрствования у испытуемых с закрытыми глазами в 16 отведениях (система 10-20), с референтным объединенным ушным электродом на системе картирования биопотенциалов Neuro-КМ (Россия). Полоса пропускания составляла 0,3-70 Гц (после off-line фильтрации 1,6-30 Гц), частота оцифровки – 500 Гц.

Анализ включал два этапа. На первом проводился стандартный визуальный анализ с диагностической оценкой функционального состояния головного мозга. На втором проводили спектральный анализ безартефактной («ручное» удаление) ЭЭГ с последующим сопоставлением индивидуальных данных с нормативными показателями для соответствующей возрастной группы (использовалась имеющаяся в системе картирования база данных по нормативным записям, оценивали т.н. Z-преобразование, использовали спектры логарифма мощности) (иллюстрация в виде карт подобных отклонений см на рисунок 2.7).

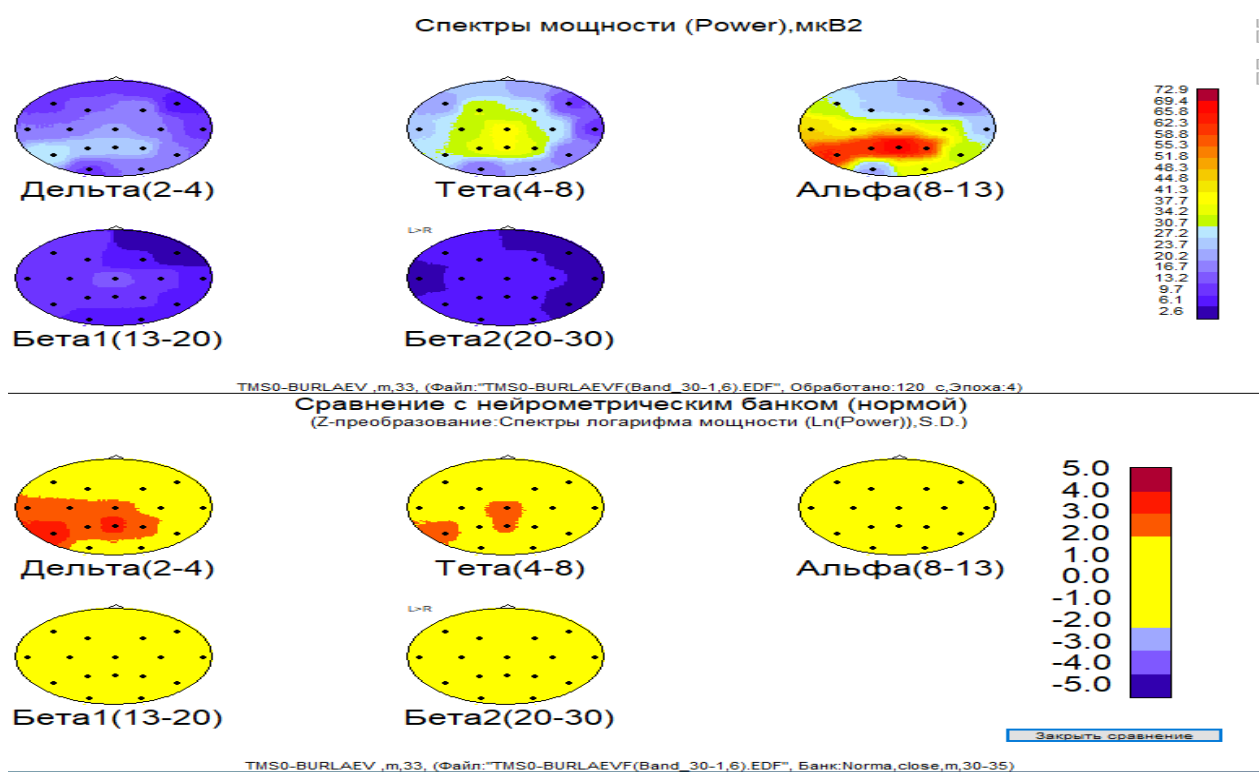


Рисунок 2.7. Результаты спектрального анализа и данных сравнения с нормативными данными у одного из испытуемых

Полученные результаты формировали качественные показатели – группы были разделены на две подгруппы: с наличием и с отсутствием побочных эффектов, а также – с неизменной или измененной (повышенной или пониженной) спектральной мощностью (СМ) дельта-(2-4 Гц), тета-(4-8 Гц) и альфа-(8-13 Гц) поддиапазонов ЭЭГ.

Учитывая малые объемы выборок, для статистического анализа был выбран точный критерий Фишера (анализ проводили с помощью пакета SPSS16.0).

В фрагменте с анализом эффективности терапии была также проведена регистрация слуховых ВП в парадигме oddball.

Регистрацию слуховых ВП в парадигме oddball проводили с вероятностью предъявления значимого, целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,2 и незначимого, нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,8. Межстимульный интервал составлял 2 секунды с вариацией в пределах 20%. Испытуемый получал инструкцию нажимать

большим пальцем правой руки на кнопку в ответ на предъявление «целевого» стимула и пропускать «нецелевые» стимулы. В начале обследования проводили короткую обучающую серию.

После «ручного» удаления артефактов проводили усреднение (у каждого испытуемого отдельно) фрагментов биоэлектрической активности отрезков, включающих 30 первых правильно распознанных «целевых» стимулов (престимульный интервал 200 мс., постстимульный – 700 мс.). Определяли амплитуды и латентные периоды волны P300 – максимального позитивного пика в диапазоне 280-450 мс. в отведениях F7, F3, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, P3, PZ, P4.

Статистический анализ проводили для следующих нейрофизиологических показателей: спектральная мощность в тета-, альфа- и бета1- поддиапазонах, нормализованная когерентность в тета-, альфа- и бета1-диапазонах, пиковая частота в тета- и альфа- диапазонах, соотношение спектральной мощности альфа к тета диапазону, амплитуды и латентные периоды волны P300.

Проводили корреляционный анализ (корреляция Спирмена) между разницей суммарной оценки по шкале CDSS и нейрофизиологическими показателями и затем - только для выявленных статистически значимых показателей, - проводили сравнение «краевых» групп (критерий Манн-Уитни), для коррекции на множественные сравнения использовали критерий Бонферрони.

Нейропсихологический метод

В процессе проведенного совместно с ведущим научным сотрудником. отдела юношеской психиатрии И.В. Плужниковым исследования были изучены нейропсихологические симптомокомплексы, характерные для пациентов с разным терапевтическим ответом на курсовое лечение рТМС.

Проведено нейропсихологическое обследование 44 пациентов основной группы на момент включения в исследование (0 день). Все испытуемые были праворукими.

Обследование проводилось по принципу нейропсихологического синдромного анализа А.Р. Лурия (1973) с использованием качественно-количественной шкалы. Были обследованы следующие психические функции: память (в различных модальностях), внимание, гнозис (зрительный, тактильный, слуховой оптико-пространственный), интеллектуальные процессы, произвольные действия и движения. Общее количество использованных нейропсихологических проб составило 43. Для обработки результатов был выделен ряд качественных индексов, рассчитываемых на основании появления типичных ошибок, связанных с нарушением работы одного из нейропсихологических факторов. Так, при выполнении пробы на запоминание 2 групп по 3 слова оценивалось не только устойчивость следов памяти interfering воздействиям, но и наличие контаминаций при воспроизведении (нейропсихологический фактор произвольной регуляции). При проведении количественной оценки по каждой из субшкал выставлялись баллы от 0 (отсутствия нарушений) до 3 (наличия выраженных нарушений), которые затем складывались и переводились в Т-баллы. Итоговой оценке подлежало 11 показателей-факторов: энергетический, модально-неспецифический, произвольности, кинетический, кинестетический, пространственный, зрительный, межполушарного взаимодействия, акустический (вербальный и невербальный) и тактильный. Помимо этого, выделялись 3 макроиндекса – свидетельствующих о функционировании 3 блоков мозга [Лурия А.Р., 1973; Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. 2003; Тихонов Д.В. 2020]. Группы сравнивались с использованием U критерия Манна-Уитни с поправкой на критерий Краскела-Уоллеса.

ГЛАВА III

Клинико-психопатологические аспекты эффективности рТМС

3.1 Общие характеристики терапевтического ответа

Анализ и оценка достигнутых результатов терапии резистентных состояний при шизофрении с использованием рТМС подразумевали не только ранжирование основного терапевтического эффекта, но также учитывали особенности переносимости стимуляции, риски развития побочных эффектов и их значимость, а также стабильность состояния и стойкость достигнутого результата к окончанию исследования. Было выделено три варианта терапевтической траектории.

К *благоприятной терапевтической траектории* относились пациенты, продемонстрировавшие отчетливую положительную клиническую и психометрическую динамику (редукция симптоматики по PANSSS более 20%), при отсутствии значимых нежелательных явлений.

Нейтральная терапевтическая траектория включала в себя случаи не выявившие, какого-либо отчетливого положительного или отрицательного влияния стимуляции. К этому варианту реагирования были отнесены случаи без существенной клинической динамики и редукции симптоматики по PANSSS менее 20%, а также случаи с повышением оценок психометрических шкал менее чем на 10%, которое можно было интерпретировать, как в рамках невыраженного ухудшения, так и в рамках эндогенной динамики психического заболевания.

Отрицательная траектория включала пациентов, в процессе лечения которых наблюдалось клинически значимое ухудшение состояния, подкрепленное отрицательными данными психометрической оценки (утяжеление симптоматики по PANSSS более 10%).

Отнесение случая к той или иной терапевтической траектории подразумевало под собой совокупный анализ и ранжирование основного терапевтического эффекта, любых нежелательных эффектов стимуляции, а

также приверженность пациента лечению. Таким образом, случаи, продемонстрировавшие равновесное соотношение отрицательных и положительных эффектов, не могли относиться к положительным исходам и расценивались нами в рамках отрицательной и нейтральной траектории. Важно отметить, что первичная оценка проводилась сразу после окончания курса стимуляции (21 день), то есть без учета стойкости эффекта, достигнутого на лечении, повторная оценка с возможностью отнесения случая к другой траектории происходила к окончанию исследования (42 день).

К моменту завершения исследования (42 день) положительная траектория отмечалась в 40,9% наблюдений (n=18), 52,3% пациентов (n=23) отнесено к нейтральной траектории и 6,8% к отрицательной (n=3) (рисунок 3.1). К моменту окончания стимуляции (21 день) положительная траектория отмечалась у 34,1% пациентов (n=15), при этом у 40,9% пациентов (n=18) исход лечения соответствовал нейтральной траектории, 25,0% наблюдений (n=11) были отнесены к отрицательной траектории.

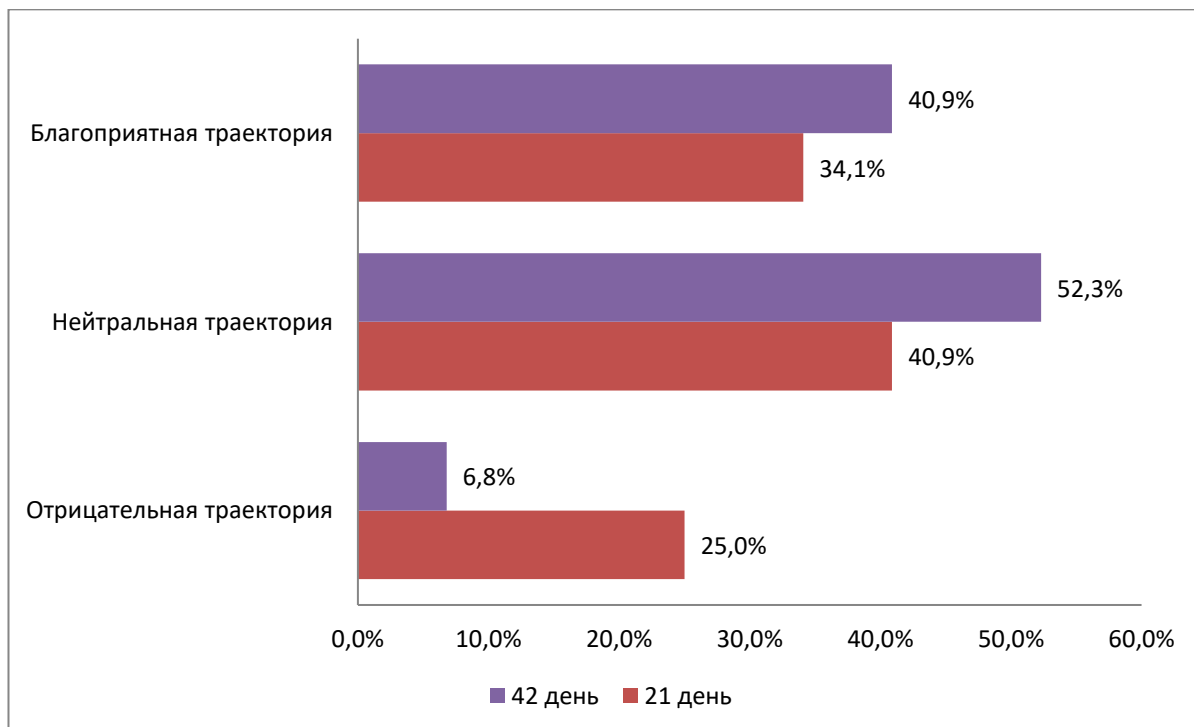


Рисунок 3.1. Распределение пациентов основной группы по терапевтическим траекториям за весь период исследования

Анализируя исходы лечения, стоит отметить большую информативность данных, полученных к окончанию исследования, так как

они в большей степени раскрывали потенциал рТМС – учитывали случаи с отсроченным положительным эффектом, соответствующие статистически достоверной редукции психометрической оценки ($p < 0,05$), а также давали представление о стойкости и истощаемость терапевтического эффекта.

В основной группе к окончанию исследования (42 день) количество благоприятных исходов было на 16,7% больше по сравнению с окончанием стимуляции (21 день). Данный феномен может быть отчасти обусловлен как отсроченностью терапевтического эффекта, характерного для разрешения депрессивных состояний под влиянием рТМС, так и специфичностью течения ятрогенного субпсихотического состояния у больных с бредовой симптоматикой, претерпевшего разрешение только к окончанию исследования. Увеличение числа исходов в рамках нейтральной траектории на 21,7%, наблюдавшееся к окончанию исследования (42 день), отражало постепенную утрату терапевтического эффекта, связанную с прекращением стимуляции. Данное явление наиболее ярко находило отражение на примере динамики негативных расстройств под влиянием рТМС. Уменьшение числа случаев отнесенных к отрицательной терапевтической траектории на 72,7% к 42 дню по сравнению с 21 днем исследования можно интерпретировать как с позиции уменьшения нежелательных явлений – разрешение ятрогенных субпсихотических состояний, имевших место у пациентов с доминирующей бредовой симптоматикой, так и с позиции преодоления резистентности у этих же пациентов ввиду эффективности проведенного после стимуляции курса лекарственной терапии.

Важной особенностью рТМС по сравнению с другими видами стимуляции мозга, а также лекарственной терапией является иной профиль побочных эффектов. Подразумевая под собой локальность и неинвазивность воздействия, для рТМС не характерно развитие опасных и необратимых побочных эффектов, предполагающих под собой прекращение лечения или требующих оказания дополнительной медицинской помощи.

Большинство наблюдаемых нами побочных эффектов (таблица 3.2) развивались постепенно, их течение было предсказуемым и управляемым. Пик побочных эффектов, обусловленных влиянием магнитного поля на ткани головы (боль или дискомфорт в месте стимуляции), как правило, приходился на начало курса с последующей постепенной адаптацией пациентов к ним. В данном исследовании в процессе стимуляции был зарегистрирован ряд нежелательных явлений, потребовавших изменения тактики лечения. Так развившееся у части пациентов субпсихотическое состояние (n=9), несмотря на его благоприятный исход, свидетельствует о необходимости особой осторожности применения рТМС у пациентов с бредовой симптоматикой, а при сохранении тенденции к ухудшению состояния, решения вопроса о досрочном прекращении курса стимуляции. Зарегистрированное ятрогенное гипоманиакальное состояние в одном из наблюдений в отличие от субпсихотического не требовало дополнительных мер и разрешилось самостоятельно. Развитие психотропных эффектов, приводящих к изменению психического состояния, могло происходить на всех этапах лечения. Тем не менее, данные явления было легко проследить не только в силу их наглядности и очевидности для клинициста, но также из-за сохранения у пациентов критичности и комплаентности с возможностью объективной трактовки своих переживаний.

Таблица 3.2. Профиль нежелательных явлений у пациентов основной группы

Типологические разновидности	Нежелательное явление		
	Боль или дискомфорт в месте стимуляции	Индукцированное гипоманиакальное состояние	Индукцированное субпсихотическое состояние
С преобладанием депрессивной симптоматики (n=11)	6 (54,5%)	1 (9,1%)	–
С преобладанием галлюцинаторной симптоматики (n=12)	4 (33,3%)	–	1 (8,33%)
С преобладанием негативной симптоматики (n=11)	5 (45,4%)	–	–
С преобладанием бредовой симптоматикой (n=10)	3 (30,0%)	–	8 (80,0%)
Всего (n=44)	18 (40,9%)	1 (2,2%)	9 (20,4%)

3.2.1 Особенности психопатологии и клиники при разновидности с преобладанием депрессивной симптоматикой (1 разновидность)

Данная разновидность была представлена 22 наблюдениями (25,0%). Резистентная депрессивная симптоматика формировалась преимущественно в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении, в 63,6% случаев (n=14) после очередного психотического рецидива, в 36,4% случаев (n=8) формирование резистентности происходило во время одной из аутохтонно развившихся депрессий, вне зависимости от этапа течения шизофрении. Продолжительность резистентной депрессии в среднем составляла $1,2 \pm 0,4$ лет. Результаты оценки по шкале PANSS (ср. значение): общий балл составил $71,72 \pm 6,8$, балл по шкале позитивных синдромов – $12,09 \pm 2,5$, шкале негативных синдромов – $17,09 \pm 2,5$, балл по общей психопатологической шкале составил $42,5 \pm 3,85$ (рисунок 3.3).

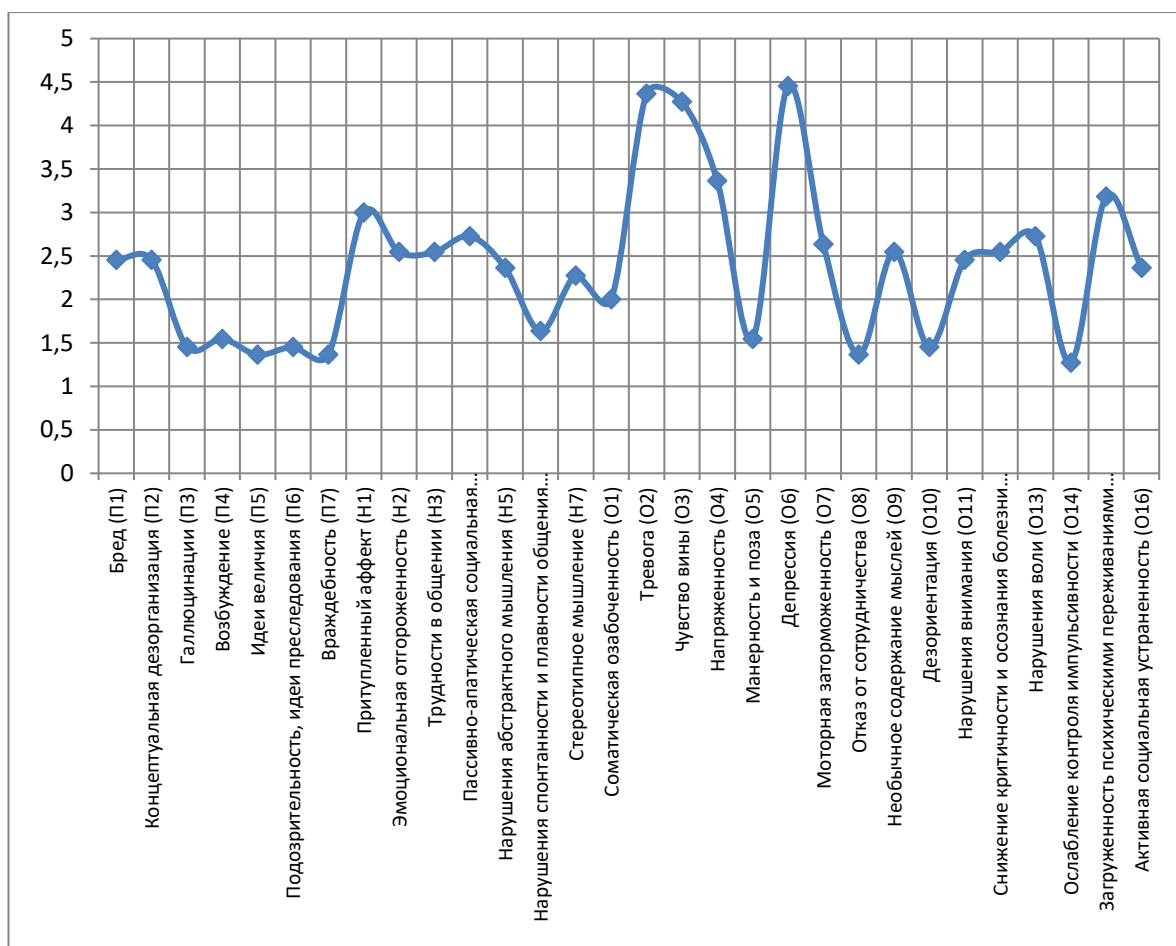


Рисунок 3.3. Средние показатели по шкале PANSS у пациентов разновидности с преобладанием депрессивной симптоматики (n=22)

Клиническая характеристика депрессивного состояния представляла собой сочетание устойчивой гипотимии с элементами ангедонии, аффективной уплощенностью, формированием равнодушно-пессимистического мировоззрения. Ослабление волевых побуждений отражалось в поведении больных, приводило к избегающему поведению, повышенной раздражительности и истощаемости в ситуациях требующих мобилизации психических ресурсов. Стойко пониженному настроению сопутствовали антивитаальные размышления, содержанию которых соответствовал пессимистический настрой в отношении будущего и его перспектив, ощущение несостоятельности, утрата и невозможность восстановления доболезненного уровня функционирования. Пациенты высказывали идеи обвинения, как в свой адрес, называя себя обузой для близких, полагая, что они недостойны помощи со стороны врачей, так как «сами допустили ухудшение состояния», так и в адрес окружающих, виня

родственников в «неправильном воспитании, холодном отношении и безразличии». Наблюдалась различная выраженность суточных колебаний настроения (от стертой до умеренной), с утяжелением депрессивных переживаний в утренние часы. Когнитивные расстройства наряду с обеднением и замедленностью темпа ассоциативного процесса, были представлены специфическими процессуальными расстройствами – аморфностью мышления, ощущением утраты контроля над мыслями и их последовательностью. В части случаев трактовка когнитивных нарушений флюктуировала в зависимости от их стойкости, интенсивности, а также мировоззренческих особенностей. Снижение уровня активности и функционирования, обусловленное тимическими расстройствами дополнялось и утяжелялось убежденностью в недоброжелательном отношении и повышенном внимании со стороны окружающих. Причиной для такого внимания, по мнению пациентов, становилась «заметность» их ментальных расстройств для других людей. Пациенты стремились минимизировать контакты с другими людьми, полагая, что по особенностям их внешнего вида, моторики и вербального контакта, собеседники догадаются о психическом расстройстве или психотропной терапии, что приведет к предвзятому отношению в обществе, а также станет предметом насмешек. К особенностям аффекта можно отнести ограничение спектра эмоциональных реакций рамками актуальных психопатологических переживаний, снижение экспрессивности эмоций. Моторные нарушения характеризовались замедленностью темпа движений, так и стереотипностью и угловатостью двигательных актов [Помыткин А.Н. и соавт., 2021].

Анализ течения болезни показал, что у больных на доманифестном этапе наблюдались психопатоподобные расстройства, сочетавшиеся с нарушениями настроения в виде тревожных фаз и аффективной лабильности. Постепенное развитие болезни представляло собой усложнение аффективной симптоматики за счет рудиментарных сенситивных идей отношения,

несостоятельности, обсессивно-компульсивной симптоматики с преобладанием идеаторных навязчивостей.

Манифестное психотическое состояние имело полиморфную структуру с несистематизированными отрывочными бредовыми идеями преследования, воздействия, галлюцинаторными расстройствами, а также выраженным психотическим аффектом с чувством испуга, растерянности, явлениями психомоторного возбуждения. Выраженные колебания аффекта в течение приступа могли определять содержание бреда и галлюцинаторных расстройств. Обратная динамика характеризовалась опережающей редукцией аффективных расстройств по отношению к остальной симптоматике. Выход из приступа представлял собой переход от психотического регистра расстройств к более легкому уровню с симптоматикой доманифестного этапа: психопатоподобной, неврозоподобной и стертыми аффективными расстройствами. Дальнейшее течение заболевания было приступообразно-прогредиентным с постепенным формированием в течение нескольких рецидивов картины стабильных негативных расстройств, проявлявшихся в виде ригидности, монотонности, аутизации, эгоцентричности, которые в целом не препятствовали функционированию пациентов. При отчетливой редукции галлюцинаторно-бредовой симптоматики периодов обострений, прослеживалось утяжеление аффективных (депрессивных) расстройств и формирование резистентности к терапии. Депрессивные фазы развивались преимущественно по выходу из психоза, либо после непродолжительного периода лабильного аффекта и психопатоподобных расстройств, наблюдавшегося на этапе стабилизации эндогенного процесса. Происходила трансформация аффективных расстройств острого периода в виде тревоги, растерянности, к таким явлениям как заторможенность, апатия, вялость. После окончания лечения в стационаре больные продолжительное время оставались дезадаптированными, пассивными, безучастными к происходящим событиям именно за счет выраженных депрессивных расстройств. Наряду с внешними проявлениями сохранялось ощущение стойко пониженного настроения с

чувством тоски и безразличия. Отмечались вариации суицидальных явлений от пассивных антивитаальных размышлений с жалобами о невозможности жить в подобном состоянии, желании «уснуть и не проснуться или исчезнуть из этого мира, чтобы не мучиться», до более отчётливых суицидальных мыслей.

3.2.2. Особенности терапевтической динамики на фоне рТМС при разновидности с преобладанием депрессивной симптоматикой (1 разновидность)

В соответствии с дизайном исследования пациенты были рандомизированы на две группы. Психометрический профиль пациентов основной и контрольной группы показал сопоставимость как, по суммарной оценке, PANSS, так и по отдельным пунктам шкал, отражающим аффект. Общая оценка по PANSS соответствовала $71,72 \pm 6,8$ в основной и $70,1 \pm 6,64$ в контрольной группе ($p > 0,05$, 0,23). Тем не менее, оценки по некоторым отдельным пунктам в группах отличались. Так наиболее важной для анализа была субшкала общих психопатологических синдромов и отдельные ее пункты, представляющие собой депрессивный фактор [Kay S., Sevy S. 1990]: тревога (02), чувство вины (03), депрессия (06), озабоченность соматическим состоянием (01). В основной подгруппе значения данных пунктов были выше, хотя эта разница и не являлась статистически значимой (таблица 3.4).

Таблица 3.4. Сравнение основной и контрольной групп типологической разновидности с преобладанием депрессивной симптоматики по шкале PANSS (n=88)

Параметры	Основная группа	Контрольная группа	P
Шкала позитивных синдромов	12,0±2,54	13,36±2,1	0,15
Шкала негативных синдромов	17,0±2,5	16,6±3,7	0,17
Общая психопатологическая шкала	42,5±3,8	40,1±3,4	0,21
Общий балл	71,72±6,8	70,1±6,64	0,23
Соматическая озабоченность (O1)	2,0±0,8	1,7±0,78	0,34
Тревога (O2)	2,8±0,46	2,7±0,64	0,34
Чувство вины (O3)	2,9±0,9	2,5±0,5	0,13
Депрессия (O6)	4,0±0,53	3,7±0,46	0,053

Значения шкалы негативных синдромов преобладали над значениями шкалы позитивных синдромов, как в основной, так и в контрольной группе. Общий балл по шкале негативных синдромов в основной группе и в группе контроля составили 17,0±2,5 и 16,6±3,7 ($p>0,05$, 0,17). Композитный индекс для основной группы составлял -5,0, для контрольной - 3,3, что наряду со средними значениями общего балла шкалы позитивных синдромов 12,0±2,54 в основной группе и 13,36±2,1 в контрольной ($p>0,05$, 0,15), а также значениями отдельных пунктов шкалы позитивных синдромов, не превышавших 4 баллов, позволило заключить, что пациенты находились вне обострения психотической симптоматики.

В процессе проведения рТМС у пациентов основной группы, отмечалось статистически достоверная редукция баллов практически по всем пунктам шкалы CDSS, которое к 21 дню исследования в процентном отношении составило: депрессия – 29,13% ($p<0,05$, 0,01), безнадежность – 22,38% ($p<0,05$, 0,02), самоуничтожение – 39,52% ($p<0,05$, 0,001), идеи обвинения – 26,0% ($p<0,05$, 0,025), патологическое чувство вины – 26,0% ($p<0,05$, 0,03), утренняя депрессия – 10,5% ($p>0,05$, 0,34), раннее пробуждение – 42,0% ($p<0,05$, 0,023),

суицид – 14,7% ($p > 0,05$, 0,19), наблюдаемая депрессия – 42,31% ($p < 0,05$, 0,007) (таблица 3.5).

Таблица 3.5. Динамика психометрических данных у пациентов разновидности с преобладанием депрессивной симптоматики по шкале Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)

Параметр	0 день	21 день	42 день	P
Депрессия	2,3±0,5	1,63±0,67 (29,13%)*	1,6±0,23 (30,43%)**	$P_{1-2}=0,01$; $P_{2-3}=0,8$; $P_{1-3}=0,03$
Безнадежность	2,1±0,4	1,63±0,6 (22,38%)*	1,54±0,52 (26,67%)**	$P_{1-2}=0,02$; $P_{2-3}=0,72$; $P_{1-3}=0,01$
Самоуничужение	2,1±0,4	1,27±0,46 (39,52%)*	1,24±0,62 (40,95%)**	$P_{1-2}=0,001$; $P_{2-3}=0,87$; $P_{1-3}=0,001$
Идеи обвинения	2,2±0,4	1,63±0,5 (26,0%)*	1,6±0,5 (27,27%)**	$P_{1-2}=0,025$; $P_{2-3}=0,78$; $P_{1-3}=0,04$
Патологическое чувство вины	2,3±0,4	1,7±0,46 (26,0%)*	1,54±0,52 (33,1%)**	$P_{1-2}=0,03$; $P_{2-3}=0,44$; $P_{1-3}=0,004$
Утренняя депрессия	1,9±0,3	1,7±0,64 (10,5%)	1,63±0,8 (14,21%)	$P_{1-2}=0,34$; $P_{2-3}=0,67$; $P_{1-3}=0,27$
Раннее пробуждение	2,5±0,5	1,45±0,5 (42,0%)*	1,36±0,5 (45,6%)**	$P_{1-2}=0,023$; $P_{2-3}=0,724$; $P_{1-3}=0,004$
Суицид	1,7±0,4	1,45±0,5 (14,7%)	1,18±0,4 (30,6%)**	$P_{1-2}=0,19$; $P_{2-3}=0,08$; $P_{1-3}=0,025$
Наблюдаемая депрессия	2,6±0,5	1,5±0,68 (42,31%)*	1,27±0,46 (51,2%)**	$P_{1-2}=0,001$; $P_{2-3}=0,081$; $P_{1-3}=0,005$
Общий балл	19,9±1,7	14,0±3,3 (29,65%)*	13,0±3,4 (34,7%)**	$P_{1-2}=0,007$; $P_{2-3}=0,23$; $P_{1-3}=0,006$

Примечание: статистически достоверные отличия с доверительным интервалом $p < 0,05$.

* – P_{1-2} – 1-21 день (период стимуляции)

– P_{2-3} – 21-42 день (период наблюдения)

** – P_{1-3} – 1-42 день (весь период исследования)

К окончанию исследования (42 день) сохранялась положительная динамика психического состояния, подтверждавшаяся снижением оценок по CDSS, хоть и не имеющим статистической достоверности при сравнении с оценкой на 21 день исследования. При стабильном сохранении баллов по большинству пунктов обращало на себя внимание статистически достоверное

снижение по пунктам суицид 30,6% ($p < 0,05$, 0,025) и наблюдаемая депрессия 51,2% ($p < 0,05$, 0,005) по сравнению с началом исследования (рисунок 3.6).

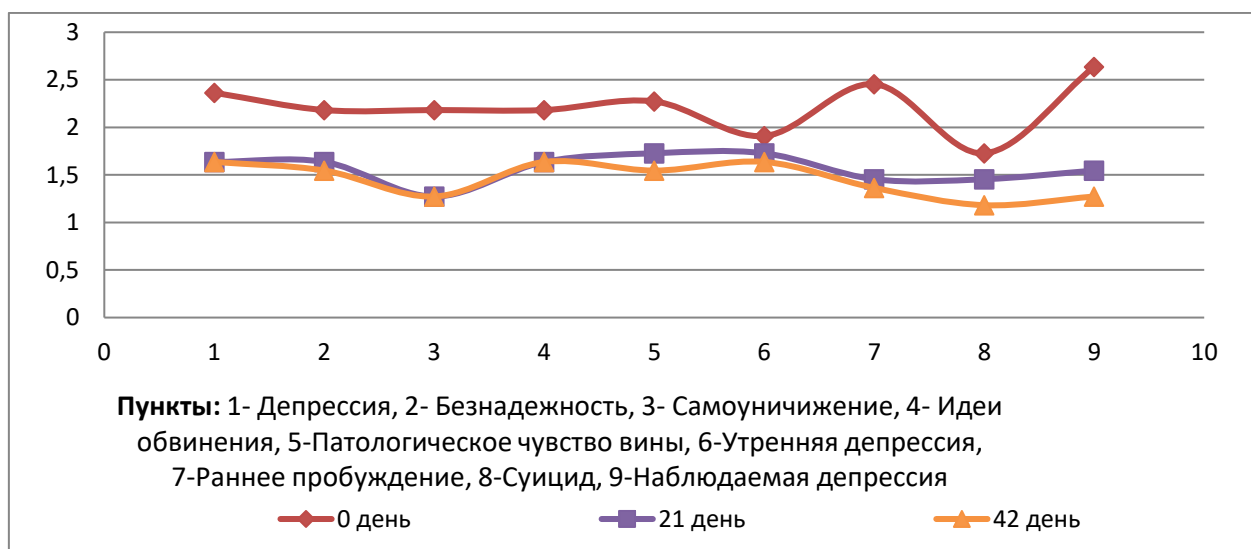


Рисунок 3.6. Психометрическая динамика депрессивной симптоматики (1 разновидность) в основной группе по шкале Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) за весь период исследования

Оценки пациентов по шкале CGI-S демонстрировали статистически достоверные отличия во все периоды исследования, в основной группе преобладали пациенты с «легким и пограничным расстройством», как на 21 день ($p=0,009$), так и к 42 дню исследования ($p=0,001$) (рисунок 3.7). Улучшение по шкале CGI-I наблюдалось в 61,36% случаев ($n=7$), средняя оценка после курса стимуляции составила $2,8 \pm 0,83$, а к окончанию исследования – $3,1 \pm 0,33$, что соответствовало диапазону «легкое улучшение - заметное улучшение».

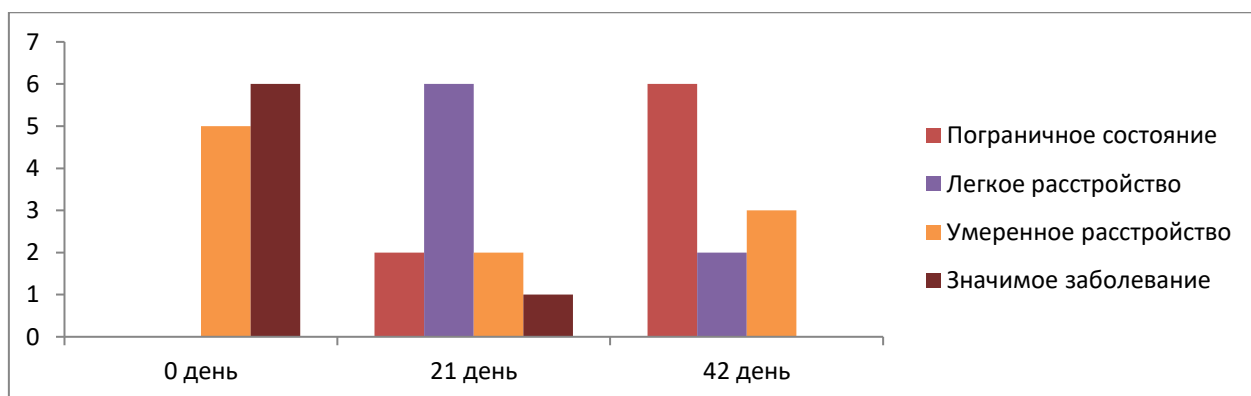


Рисунок 3.7. Характеристика состояния по CGI-S в основной группе (1 разновидность) за весь период исследования

Говоря о клинических особенностях разрешения депрессивного состояния, стоит отметить некоторое опережающее влияние рТМС на двигательную сферу по сравнению с самим настроением. На начальном этапе улучшения наблюдалось оживление мимики, общее повышение активности, находящее отражение как в поведенческих актах, так и в особенностях когнитивного функционирования (ускоренность ответов, повышение их информативности). Пациенты легче вовлекались в коммуникацию, охотнее поддерживали диалог. В дальнейшем заметными становились изменения в объеме депрессивных переживаний – уменьшалась разработка идей вины и несостоятельности, антивитаальных размышлений, мыслей о безысходности и пессимистической настроенности в отношении будущего, постепенно восстанавливался фон настроения. Максимальное улучшение соответствовало закреплению достигнутых результатов, склонности к рецидивированию симптоматики за период посткурсового наблюдения не наблюдалось. Во всех наблюдениях после окончания стимуляции сохранялся либо стойко зафиксированный результат, в ряде же наблюдений прослеживалась дальнейшая положительная динамика. Описанные особенности динамики резистентных депрессий по психометрическим и клиническим данным могут свидетельствовать о потенцировании эффекта стимуляции, его отсроченности, но вместе с тем стойкости.

У пациентов контрольной группы, получавшей только психофармакотерапию, значимых изменений не наблюдалось. Оценки по общему баллу PANSS, а также по отдельным шкалам не достигали статистически достоверных отличий в течение всего исследования ($p > 0.05$). Изменение оценок по отдельным пунктам шкалы CDSS, по-видимому, стоит интерпретировать в рамках эндогенной динамики заболевания. Наиболее выраженные изменения в оценках за весь период исследования были выявлены только по некоторым пунктам: самоуничижение ($2,27 \pm 0,46$ и $2,09 \pm 0,53$, $p > 0,05$, $0,34$), ранние пробуждения ($2,45 \pm 0,68$ и $2,0 \pm 0,63$ $p > 0,05$, $0,09$), суицид ($1,45 \pm 0,52$ и $1,18 \pm 0,4$, $p > 0,05$, $0,08$), но данные изменения не

имели статистической значимости (рисунок 3.8). К окончанию периода наблюдения данные изменения нивелировались, приближаясь к значениям начала исследования, за исключением пункта раннее пробуждение, где на уровне тенденции сохранялись отличия – $2,45 \pm 0,68$ и $2,18 \pm 0,6$ ($p > 0,05$, $0,1$).

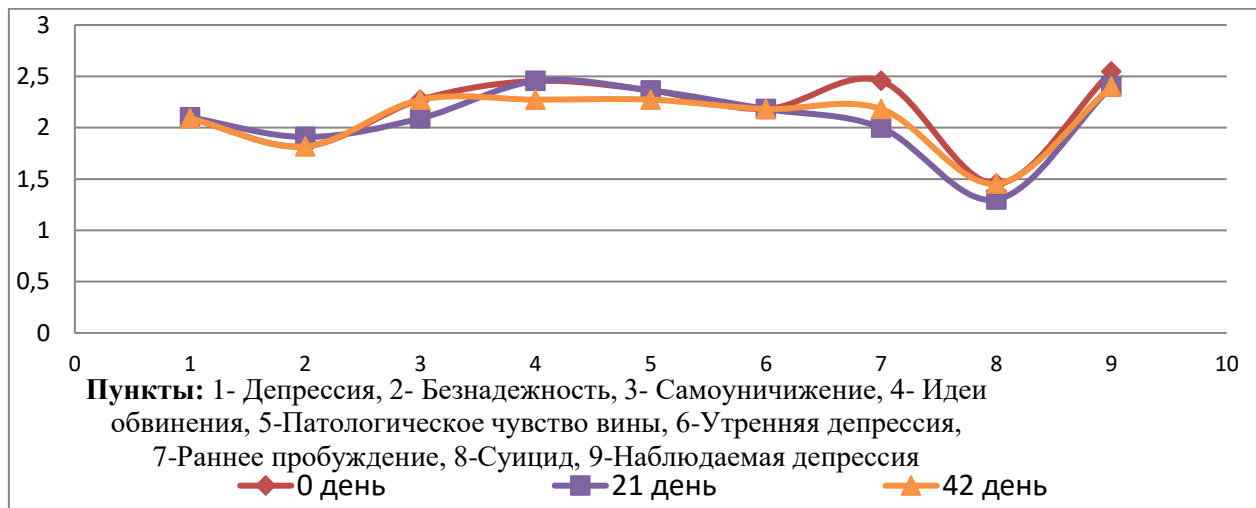


Рисунок 3.8. Динамика состояния по шкале CDSS в контрольной группе (1 разновидность) за весь период исследования

При сравнении групп как на 21 день, так и на 42 день исследования обнаруживалось, что в основной группе выраженность симптомов по шкале PANSS была достоверно ниже. Так по окончании стимуляции общий балл в основной группе был на 22,32% ниже чем в контрольной ($53,6 \pm 14,5$ и $69,0 \pm 5,48$; $p < 0,05$, $0,003$), а к моменту завершения исследования различие составляло 26,01% ($53,0 \pm 11,51$ и $71,63 \pm 6,65$, $p < 0,05$, $0,001$). Значения шкалы позитивных синдромов к 21 дню исследования были ниже на 28,68% ($9,2 \pm 1,5$ и $12,9 \pm 1,75$; $p < 0,05$, $0,03$), и на 32,66% ($9,36 \pm 1,36$ и $13,9 \pm 2,34$, $p = 0,002$) к 42 дню. Баллы общей психопатологической шкалы были на 24,94% ниже после стимуляции в основной группе ($29,8 \pm 8,25$ и $39,7 \pm 2,7$; $p < 0,05$, $p = 0,006$) и на 28,18% ($29,18 \pm 6,75$ и $40,63 \pm 3,64$; $p < 0,05$, $0,004$) к завершению исследования.

По шкале CGI-S распределение пациентов основной и контрольной группе отличалось после стимуляции ($p < 0,05$; $0,001$), средние оценки тяжести состояния в основной группе была достоверно ниже. Так к 21 дню квалификации состояния распределились в диапазоне «легкое - пограничное расстройство» (ср. значение $3,09 \pm 1,04$), а в контрольной группе между

«умеренным и тяжелым расстройством» (ср. значение $4,36 \pm 0,63$). Различия в квалификации тяжести состояний сохранялись и на момент окончания исследования ($p < 0,05$; $0,02$).

В соответствии с ранжированием терапевтического ответа пациенты 1 разновидности к 21 дню распределились следующим образом: положительная траектория – 54,6%, нейтральная траектория – 45,5%. К окончанию исследования (42 день) наблюдалось увеличение количества благоприятных исходов: 63,6% пациентов были отнесены к положительной траектории, 36,4% к нейтральной траектории (рисунок 3.9).

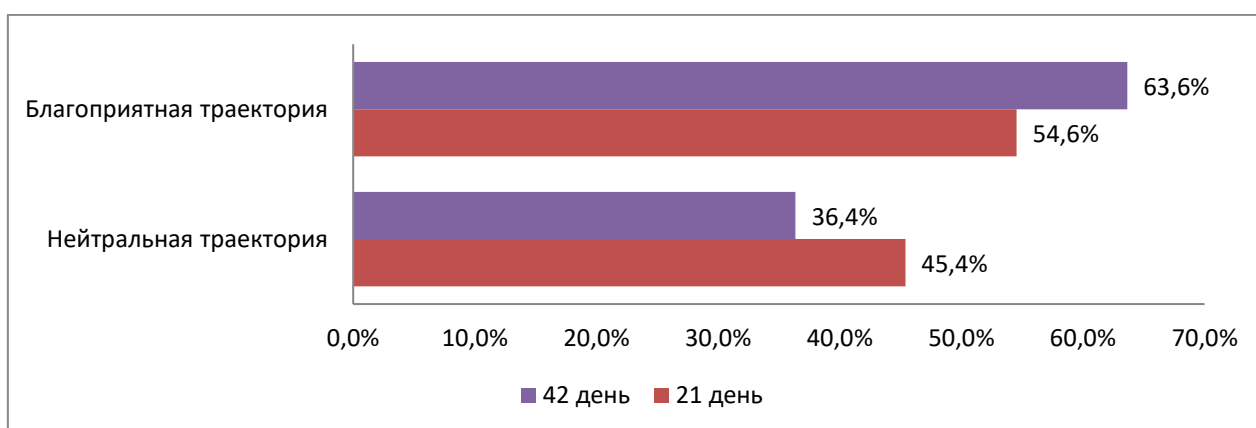


Рисунок 3.9. Распределение по терапевтическим траекториям пациентов 1 разновидности за весь период исследования

Стоит отметить хорошую переносимость рТМС у пациентов данной разновидности. Спектр развившихся побочных эффектов в основном ограничивался алгическими ощущениями, за исключением инверсии аффекта в одном наблюдении. Течение побочных эффектов было благоприятным, наблюдалась адаптация пациентов к нежелательным явлениям с постепенным уменьшением их выраженности к середине курса.

3.3.1. Особенности психопатологии и клиники при разновидности с галлюцинаторной симптоматикой (2 разновидность)

Данная разновидность была представлена 24 наблюдениями (27,3%). Клиническая картина ведущей симптоматики характеризовалась вариабельностью обманов восприятия по интенсивности, содержанию,

эмоциональной окрашенности. В 70,8% наблюдений (n=17) резистентная к терапии галлюцинаторная симптоматика формировалась в течение нескольких лет болезни (ср. значение 4,7±1,8 лет), во время одного из приступов. В 29,2% наблюдений (n=7) невосприимчивость к терапии определялась уже после затяжного манифестного психотического приступа, продолжительность резистентного состояния в среднем была в пределах 4,2±0,7 лет. На момент включения в исследование средние значения по шкале PANSS составили: общий балл 73,0±7,78, шкала позитивных синдромов – 16±1,75, шкала негативных синдромов – 22,08±2,74, оценка по общей психопатологической шкале соответствовала 34,9±3,75 баллам (рисунок 3.10).

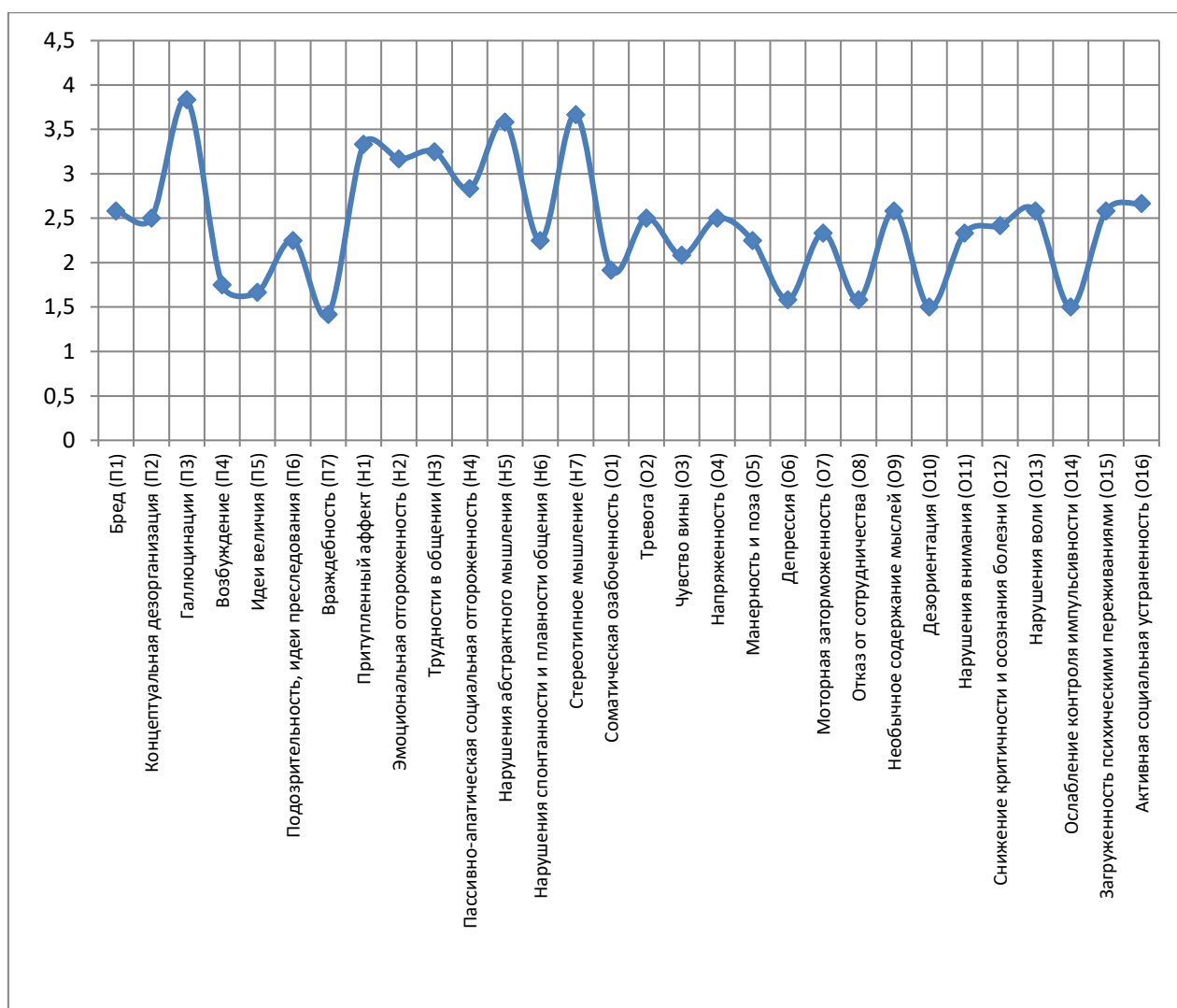


Рисунок 3.10. Средние показатели по шкале PANSS пациентов разновидности с галлюцинаторной симптоматикой

Течение галлюцинаторных расстройств в основном характеризовались непрерывностью, стереотипностью и обыденностью содержания, воспринимались пациентами в качестве одного или нескольких источников «голосов». Такой вариант галлюциноза обычно имел нейтральное по отношению к пациенту или обезличенное содержание, реже «голоса» принимали комментирующий, императивный и оскорбляющий характер. Подобные особенности галлюцинаций хорошо отражали и всю динамику шизофренического процесса виде стабильного длительного течения, структурной завершенности либо неподвижности сопутствующих психопатологических синдромов, которые были в основном представлены резидуальными, отрывочными бредовыми идеями преследования и отношения. Стоит отметить, что у пациентов не выявлялось признаков активного бредообразования, то есть бред относился исключительно к событиям прошлого, например, больные сохраняли убежденность в том, что за ними ранее велось «преследование», однако отрицали его возможность в настоящее время. В ряде наблюдений отмечалась бредовая ретроспекция с тенденцией к парафренизации, например факт «преследования в прошлом» воспринимался как доказательство того, что пациент является «особенно важным», так как «за обычными никто следить не станет».

В части наблюдений обманы восприятия возникали вторично по отношению к бреду и постепенно интегрировались в уже имеющуюся фабулу, направляя ее дальнейшее развитие. Была характерна более отчетливая динамика развития галлюцинаторных расстройств, отражавшаяся в отдельных характеристиках и содержании «голосов». Голоса отличались поливокальностью, эмоциональной насыщенностью, вариабельностью характера – от комментирующего до императивного. Воспринимались пациентами не как отдельные стереотипные фразы, а как структурированные диалоги или монологи, практически всегда имеющие непосредственное отношение к пациенту. Содержание «голосов» в большинстве своем оценивалось пациентом как «морально неприемлемое», то есть содержало в

себе бранную и нецензурную лексику, оскорбления, угрозы. Зачастую «голоса» в интерпретации пациентов оказывали влияние на другие психопатологические переживания, например «озвучивали» мысли больного для окружающих или, «подтверждая бредовые идеи», говорили о преследовании, имитировали «переговоры преследователей». Бредовые расстройства в большинстве случаев характеризовались хроническим интерпретативным бредом с различной степенью разработанности бредовой фабулы, в содержании которой были представлены персекуторные идеи.

Преморбидные особенности личности в данной группе больных заключались в превалировании стеничности, замкнутости, малоэмоциональности, склонностью к интроверсии. В периоды декомпенсации, основном связанные с изменением укладов жизни, развивались непродолжительные тревожные реакции с сенситивными идеями отношения, снижением продуктивности.

Анализ динамики заболевания в группе выявил, что манифестное состояние развивалось после непродолжительного инициального этапа, представленного аффективными и психопатоподобными нарушениями. Вербальный галлюциноз возникал в первом приступе наряду с бредовыми идеями преследования, инсценировки, воздействия и сопровождался выраженными аффективными нарушениями в виде тревоги, достигающей до степени ажитации, напряженностью и подозрительностью. Бредовые идеи часто соответствовали содержанию галлюцинаторных переживаний. Манифестное состояние носило затяжной характер из-за сохраняющейся длительное время охваченности больных галлюцинаторными переживаниями, отсутствии критики, низкой комплаентности. Под влиянием императивных «голосов» пациенты совершали нелепые или деструктивные действия. Значительная часть пациентов не получила своевременной помощи. Выход из состояния характеризовался умеренной или значительной редукцией бредовых расстройств, при незначительной редукции или дезактуализации галлюцинаторной симптоматики. Постпсихотический этап характеризовался

развитием депрессивных состояний, формированием формальной критики или критического отношения к отдельным элементам болезни, что в большинстве случаев являлось поводом для обращения за психиатрической помощью. Дальнейшее течение заболевания носило приступообразно-прогредиентный характер с развитием «галлюцинаторных ремиссий», характеризовавшихся приемлемым уровнем социального и трудового функционирования. Развитие рецидивов заболевания в основном было связано с оживлением галлюцинаторных переживаний, то есть увеличением их интенсивности, изменением характера «голосов» с нейтрального и комментирующего на императивный, а также изменением содержания «голосов» с нейтрального на негативный и субъективно неприемлемый для пациента, что в свою очередь приводило к нарушению функционирования и декомпенсации. Негативная симптоматика формировалась в основном на протяжении первых нескольких приступов и не имела склонности к прогрессированию. Негативные расстройства в основном проявлялись в виде характерологических сдвигов с заострением преморбидных черт личности, снижением экспрессии эмоций, эгоцентричностью, а также мягким снижением энергетического потенциала.

3.3.2. Особенности терапевтической динамики на фоне рТМС при разновидности с галлюцинаторной симптоматикой (2 разновидность)

На этапе включения в исследование пациенты основной и контрольной подгрупп не демонстрировали статистически значимых различий при оценке по шкале PANSS как по общему баллу ($73,0 \pm 7,78$ и $75,3 \pm 6,1$; $p > 0,05$, 0,2), так и по оценкам отдельных шкал: шкала позитивных синдромов – $16,0 \pm 1,75$ и $16,91 \pm 1,24$ ($p > 0,05$, 0,07), шкала негативных синдромов – $22,08 \pm 2,74$ и $20,5 \pm 1,67$ ($p > 0,05$, 0,79), шкала общей психопатологии – $34,91 \pm 3,75$ и $37,83 \pm 3,18$ ($p > 0,05$, 0,52). Тем не менее, значения некоторых показателей в контрольной группе превосходили значения основной: возбуждение ($1,75 \pm 0,45$ и $2,08 \pm 0,28$, $p < 0,05$, 0,042), агрессивность ($1,5 \pm 0,52$ и $2,16 \pm 0,57$, $p < 0,05$, 0,01). Распределение оценок тяжести состояния по шкале CGI-S для

обеих групп ($p > 0.05$, 0.3) находилось в пределах «умеренное расстройство-тяжелое заболевание» (среднее значение $3,75 \pm 0,6$).

Влияние проведенного курса магнитной стимуляции оценивалось с помощью шкалы Auditory Hallucination Rating Scale (AHRS) (рисунок 3.11).

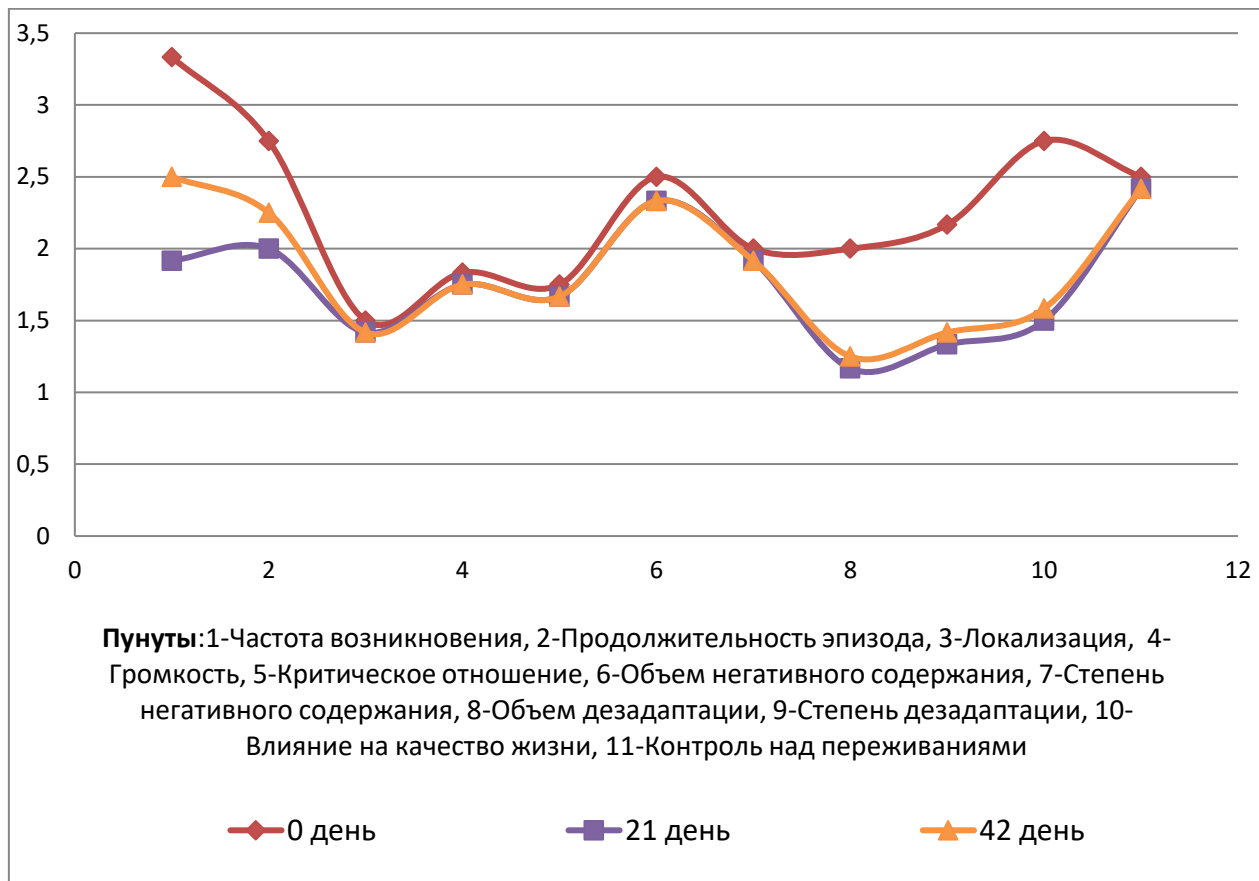


Рисунок 3.11. Динамика вербального галлюциноза по шкале AHRS в основной группе (2 разновидности) за весь период исследования

В отличие от других исследуемых групп, где наблюдалось более равномерное изменение оценок по большинству пунктов шкал, у пациентов с резистентным вербальным галлюцинозом прослеживалось специфическое влияние на определенные характеристики обманов восприятия. Наиболее значимым изменениям подверглись «частота возникновения обманов восприятия», где снижение оценки составило 42,64% ($p < 0,05$, 0,002) и – «продолжительность отдельных эпизодов галлюцинаций», средняя оценка снизилась на 27,3% ($p < 0,05$, 0,02). Значимые изменения также наблюдалось в пунктах, отражающих качество жизни и адаптационные возможности пациентов – средний балл по пункту «объем дезадаптации» снизился на 42,0%

($p < 0,05$, $0,002$), снижение оценки пункта «степень дезадаптации» составило 38,43% ($p < 0,05$, $0,004$), пункта «влияние на качество жизни» – 45,5% ($p < 0,05$, $0,004$). Редукция общей оценки составила 22,5% ($p < 0,05$, $0,001$), соответствовало значимому улучшению на клиническом уровне (таблица 3.12).

Таблица 3.12. Динамика галлюцинаторной симптоматики в основной группе (2 разновидность) по шкале АНRS за весь период исследования

Параметр	0 день	21 день	42 день	P
Частота возникновения галлюцинаций (п.1)	3,33±0,65	1,91±0,79 (42,64%)*	2,5±1,38 (24,92%)**	$P_{1-2} = 0,002$; $P_{2-3} = 0,08$; $P_{1-3} = 0,034$
Продолжительность эпизода галлюцинаций (п.2)	2,75±1,13	2,0±1,04 (27,3%)*	2,25±0,9 (18,1%)	$P_{1-2} = 0,002$; $P_{2-3} = 0,08$; $P_{1-3} = 0,166$
Объем дезадаптации (п.8)	2,0±0,85	1,16±0,71 (42,0%)*	1,25±0,6 (37,5%)**	$P_{1-2} = 0,002$; $P_{2-3} = 0,58$; $P_{1-3} = 0,012$
Степень дезадаптации (п.9)	2,16±0,71	1,33±0,77 (38,43%)*	1,41±0,7 (34,72%)**	$P_{1-2} = 0,004$; $P_{2-3} = 0,33$; $P_{1-3} = 0,005$
Влияние на качество жизни (п.10)	2,75±0,96	1,5±1,0 (45,5%)*	1,58±0,9 (42,55%)**	$P_{1-2} = 0,004$; $P_{2-3} = 0,33$; $P_{1-3} = 0,002$
Общий балл	25,0±3,6	19,4±4,8 (22,5%)*	20,5±4,8 (20,06%)**	$P_{1-2} = 0,001$; $P_{2-3} = 0,071$; $P_{1-3} = 0,002$
Примечание: статистически достоверные отличия с доверительным интервалом $p < 0,05$. * – P_{1-2} – 1-21 день (период стимуляции) # – P_{2-3} – 21-42 день (период наблюдения) ** – P_{1-3} – 1-42 день (весь период исследования)				

Период наблюдения за основной группой после стимуляции (22-42 день) показал относительную устойчивость достигнутых результатов. Оценки исследуемых пунктов, а также общий балл статистически достоверно отличались от значений начала исследования. Исключение составлял пункт «продолжительность обманов восприятия», оценка по которому на 42 день не отличалась от периода включения.

Влияние стимуляции на другие аспекты психического состояния можно было проследить по динамике PANSS. Наиболее значимыми для анализа, с точки зрения возможного обострения состояния, были данные шкалы позитивных синдромов, кластера «параноидных расстройств» (P6+P7+08), кластера «возбуждение» (P4+04+05). Наибольший интерес – вариабельность эффектов магнитной стимуляции при использовании на схожие по структуре галлюцинаторно-бредовые состояния, но с доминированием разного «полюса» (обманов восприятия или бредовых расстройств). По психометрической динамике можно было сделать однозначный вывод об изолированности действия рТМС (с учетом использования низкочастотной стимуляции височно-теменной области) на другие психопатологические образования. Так снижение общего балла по шкале позитивных синдромов составило 11,9% ($p < 0,05$, 0,035), при этом изменения по отдельным пунктам не имело статистически достоверных различий, за исключением пункта «галлюцинации», где снижение оценки составило 34,2% ($p < 0,05$, 0,006) (рисунок 3.13).

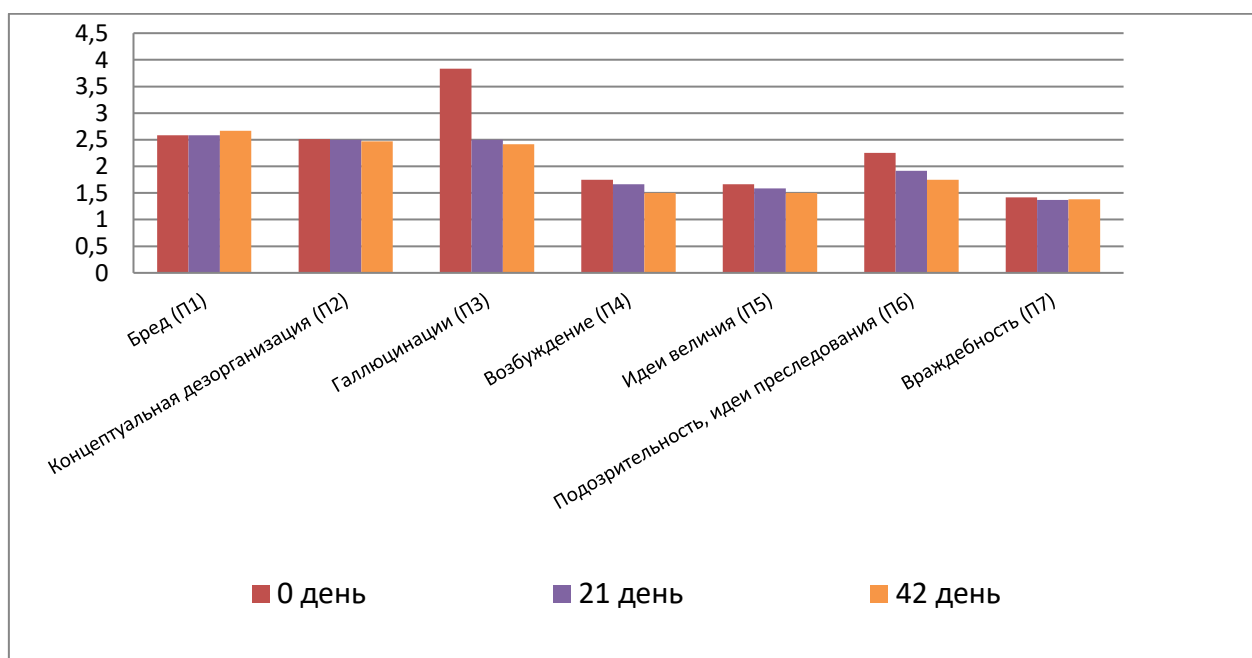


Рисунок 3.13. Сравнение данных шкалы позитивных синдромов PANSS в основной группе (2 разновидность) за весь период исследования

В кластере «параноидных расстройств» статистически значимых изменений выявлено не было ($p > 0.05$, 0.21), вместе с тем снижение оценки составило 12.6%. При менее выраженном снижении среднего балла в кластере «возбуждение» на 9.3% ($p < 0.05$, 0.046), изменения носили статистически достоверный характер (рисунок 3.14).

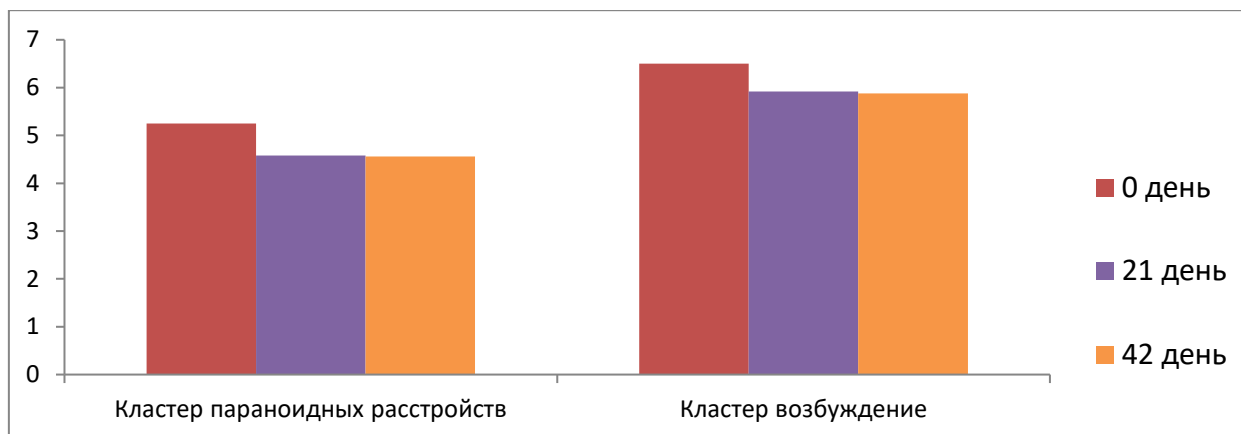


Рисунок 3.14. Сравнение оценок кластера «параноидных расстройств» и «возбуждения» в основной группе (2 разновидность) за весь период исследования

Изменения шкалы CGI-S в основной группе имели статистическую достоверность как после окончания стимуляции ($p = 0,04$), так и за весь период исследования ($p = 0,03$). Квалификация тяжести состояния на 21 день исследования соответствовала диапазону «легкое - умеренное расстройство», в среднем составляя 3 ± 1.27 , при этом полученный эффект носил стойкий характер и не претерпевал обратной динамики (рисунок 3.15). Положительный эффект от лечения (по шкале CGI-I) развился в 50,0% наблюдений ($n = 6$), и соответствовал диапазону «легкое улучшение-заметное улучшение» (среднее значение $2,8 \pm 0,7$).

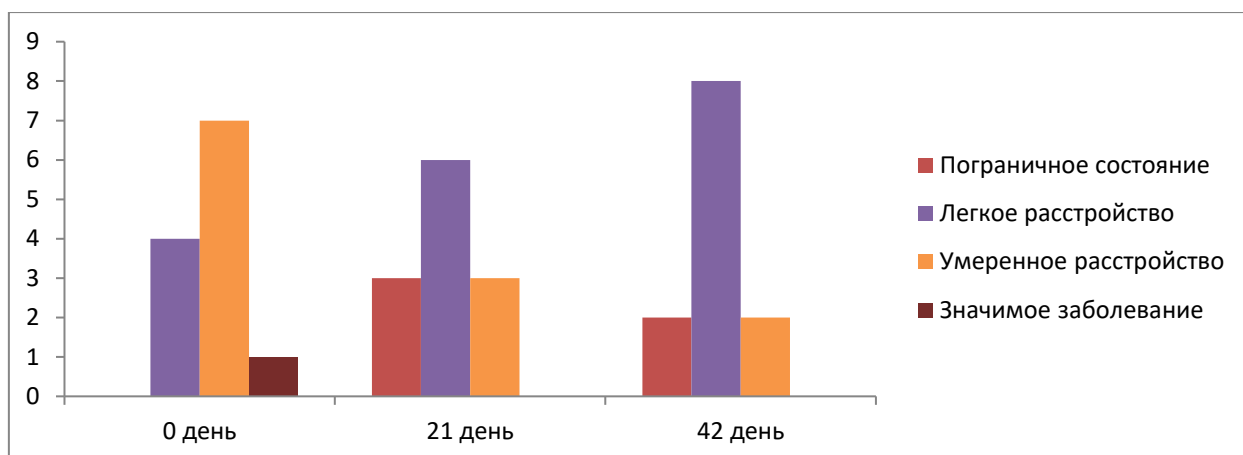


Рисунок 3.15. Распределение оценок по CGI-S в основной группе за весь период исследования

В результате проведенного курса лечения можно было наблюдать относительно изолированное влияние на вербальные псевдогаллюцинации, без негативного действия на другие клиничко-психопатологические образования. Было характерно поступательное и стабильное развитие эффекта, начальные проявления которого относились ко второй половине курса, и пиком эффекта, приходящимся на завершение терапии. Прекращение активного лечения в 16,67% наблюдений (n=2) способствовало постепенной потере эффекта, заметного в течение периода наблюдения. Тем не менее у большинства пациентов достигнутый эффект сохранился в максимально выраженном виде. Наиболее заметно влияние стимуляции было на объем галлюцинаторной продукции – сокращалась продолжительность эпизодов галлюциноза, а также количество галлюцинаций в течение дня, что снижало дезадаптирующее влияние данной симптоматики и способствовало повышению качества жизни пациентов. Помимо основного эффекта отмечалось умеренное седирующее и противотревожное действие, что находило отражение в уменьшении загруженности переживаниями, напряженности, способствовало улучшению качества сна и его продолжительности. Отмечалась хорошая переносимость процедур у данной группы больных с отсутствием выраженных нежелательных явлений, как неврологических, так и психотропных.

Безопасность проведенного лечения в совокупности со значительным числом пациентов, отреагировавших на лечение, позволяет говорить о результативности данного метода в терапии резистентной галлюцинаторной симптоматики. Нестойкость эффекта, обнаруженная в некоторых наблюдениях, свидетельствует о необходимости проведения более длительных курсов стимуляции.

Рассмотрение контрольной группы не выявило значимых изменений по данным психометрии, прослеживалась тенденция повышения оценок отдельных пунктов, не имеющих достоверных отличий при статистическом анализе за весь период исследования (рисунок 3.16, рисунок 3.17).

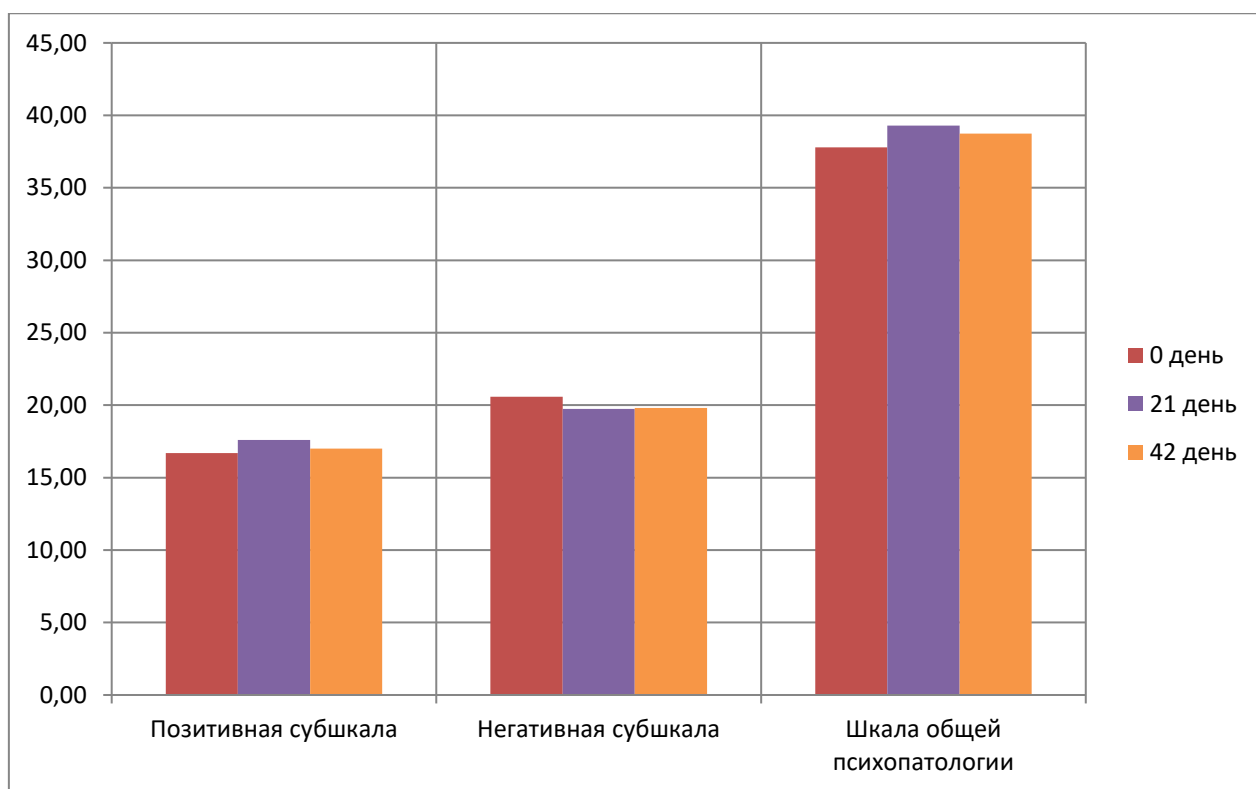


Рисунок 3.16. Динамика оценок по шкале PANSS в контрольной группе (2 разновидности) за весь период исследования

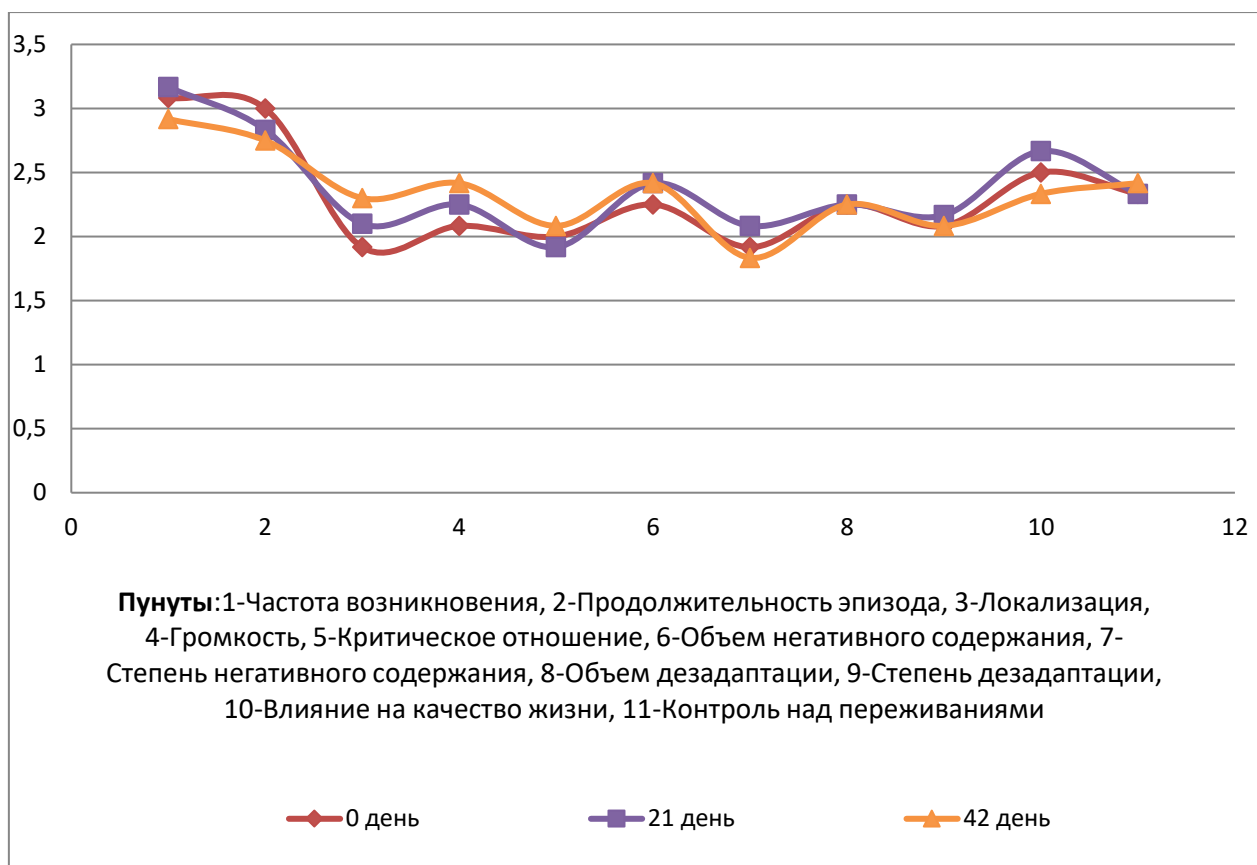


Рисунок 3.17. Динамика вербального галлюциноза по шкале АНРS в контрольной группе (2 разновидности) за все исследование

Психометрическая динамика в контрольной группе за весь период исследования не достигала достоверных отличий ($p > 0,05$) по общей оценке, PANSS и АНРS: снижение оценок по шкале PANSS к 21 дню составило 5,6%, к 42 дню 4,5%, по шкале АНРS к 21 дню 2,3% и 1,16% к 42 дню. Сравнение данных двух групп обнаружило, что в основной группе средние баллы были достоверно ниже как на 21 день, так и на 42 день исследования. Общий балл по шкале PANSS был на 11,4% ниже в основной группе после стимуляции ($p = 0,03$) и на 11,28% ниже к окончанию исследования ($p = 0,02$). Оценки шкалы позитивных синдромов были ниже на 20,0% к 21 дню ($p = 0,02$) и на 19,12% ниже к окончанию исследования ($p = 0,019$), изменения шкалы негативных синдромов не достигали статистически достоверных отличий к окончанию лечения ($p = 0,55$), также как и к концу исследования ($p = 0,75$). Различия в оценках по общей психопатологической шкале на 21 день составляло 15,9% ($p = 0,002$), к 42 дню – 13,55% ($p = 0,007$). Сравнение групп по тяжести

симптоматики (шкала CGI-S) показывало преобладание пациентов с более легкими состояниями в основной группе как на 21 день ($p=0,016$), так и по окончании исследования ($p=0,023$).

В соответствии с ранжированием терапевтического эффекта у пациентов 2 разновидности распределение к 21 дню исследования демонстрировало равное соотношение случаев благоприятной и нейтральной траектории – 41,7%, 16,7% случаев были отнесены к отрицательной траектории. К 42 дню исследования 50,0% пациентов соответствовали благоприятной траектории, 41,7% – нейтральной и 8,3% – отрицательной (рисунок 3.18). К отрицательной траектории пациенты были отнесены в связи с развитием в одном из наблюдений субъективно значимых нежелательных явлений (болезненные ощущения в месте стимуляции), отчасти нивелирующие положительные эффекты лечения. В одном из случаев наблюдалось ухудшение психического состояния с актуализацией психотической симптоматики.

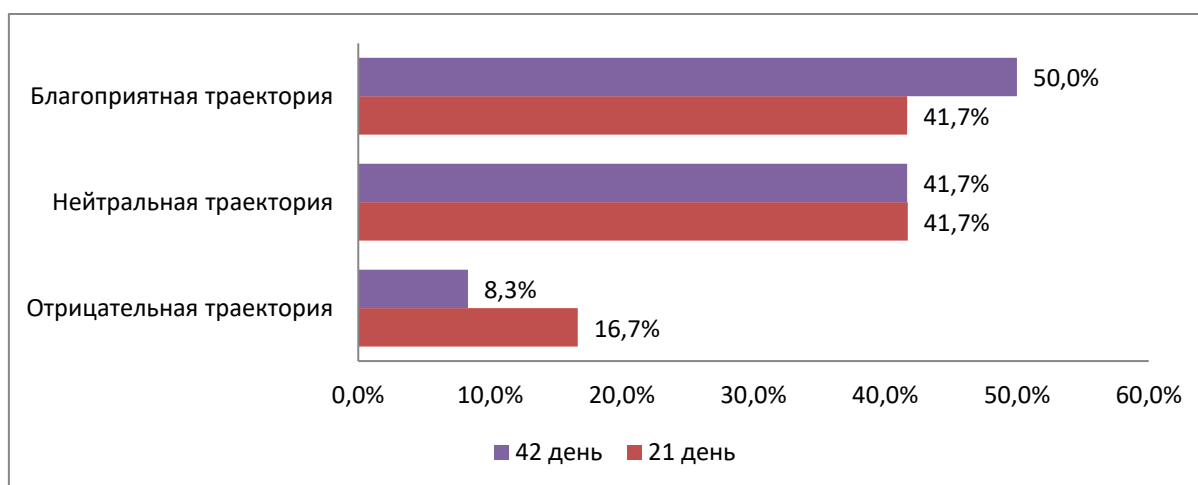


Рисунок 3.18. Распределение по терапевтическим траекториям пациентов разновидности с преобладанием галлюцинаторной симптоматики за весь период исследования

3.4.1 Особенности психопатологии и клиники при разновидности с негативной симптоматикой (3 разновидность)

Данная разновидность была представлена 22 случаями (25,0%). Формирование негативных расстройств можно было обнаружить в 27,27% наблюдений ($n=6$) еще на доманифестном этапе, однако в большинстве

случаев – 72,73% (n=16) становление устойчивой негативной симптоматики происходило по выходу из очередного психотического приступа в рамках приступообразно-прогредиентного течения шизофрении. При этом в 22,73% наблюдений (n=5) негативная симптоматика обнаруживалась после манифестного психоза, 77,27% (n=17) случаев после повторного психоза. Продолжительность текущего резистентного состояния в среднем составляла $4,1 \pm 1,9$ лет. На момент включения в исследование общий балл по шкале PANSS составлял $73,18 \pm 5,4$, оценка по шкале позитивных синдромов – $11,7 \pm 1,84$, шкале негативных синдромов – $24,0 \pm 2,6$, по общей психопатологической шкале – $37,45 \pm 4,1$. (рисунок 3.19).

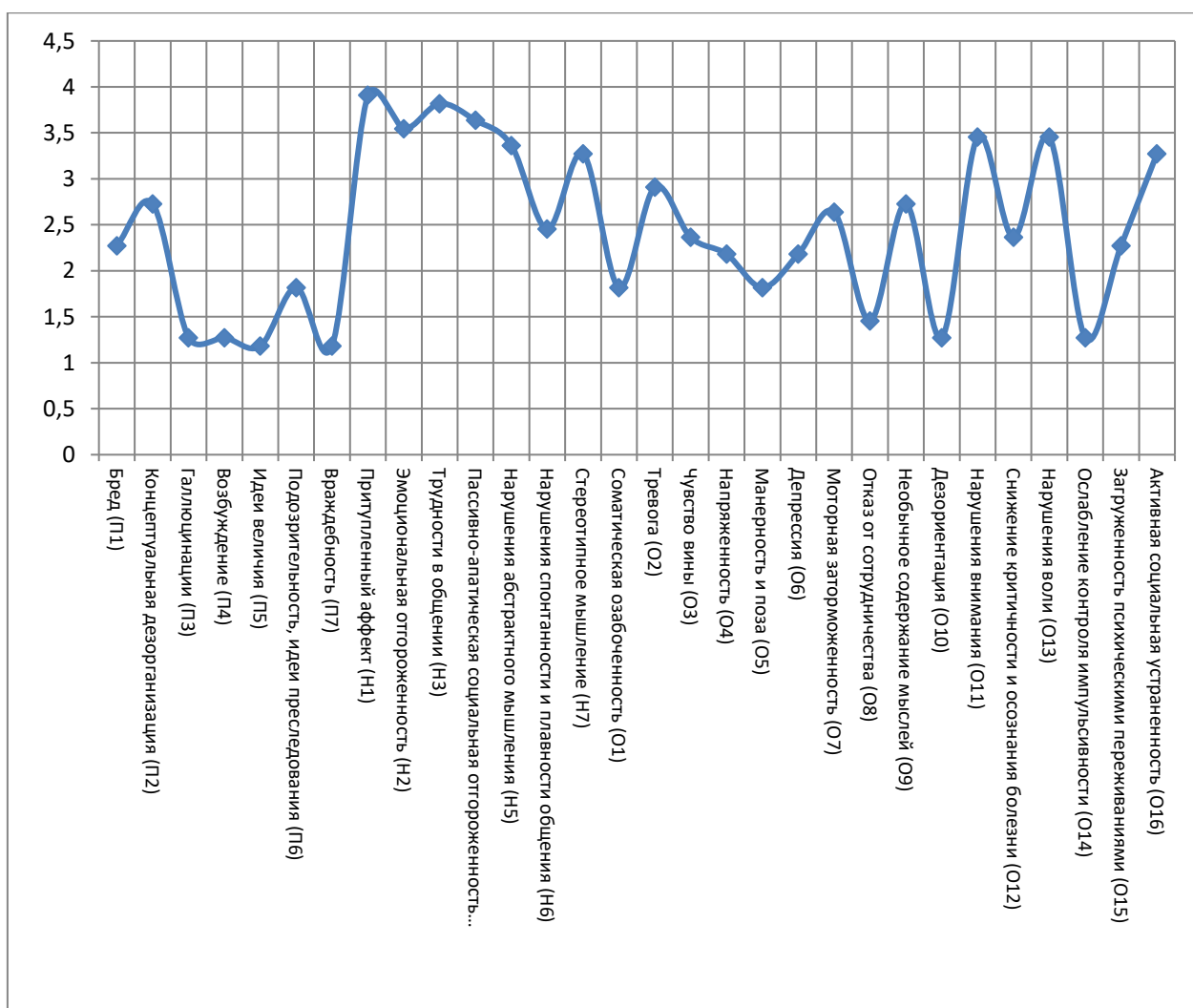


Рисунок 3.19. Средние показатели по шкале PANSS у пациентов разновидности с преобладанием негативной симптоматики (3 разновидность)

Многообразие клинических проявлений негативных расстройств при шизофрении было проанализировано в соответствии с современной концепцией [Смулевич А.Б., и соавт., 2016; Kirkpatrick В., et al., 2006; Galderisi S., et al., 2018], где они выступали в качестве самостоятельных и гетерогенных клинических образований, обнаруживающих независимые от продуктивной симптоматики собственные клинико-патогенетические зависимости, а также стереотипы развития. Для выборки пациентов было характерно становление негативных расстройств как на доманифестном этапе, так и приуроченных к манифестации эндогенного заболевания с вариабельностью дальнейшей динамики от статичной (их стабилизации и синдромальной завершенности), до выраженной в разной степени прогрессивности в процессе дальнейшего течения заболевания. Наблюдавшиеся изменения в эмоциональной сфере были представлены ограничением выраженности реагирования на внешние события, от снижения экспрессии эмоций, до полной утраты способности понимать эмоции других людей, а также своих эмоции и настроения. Контакт с больными характеризовался монотонностью речи, снижением или полным отсутствием жестикуляции, отсутствием интереса к беседе и вовлеченности в нее. Была затруднена субъективная трактовка аффективного фона, настроение воспринималось как что-то неопределенное или отсутствовало как таковое. Уплотнение эмоциональной сферы приводило к безразличию и пассивности не только в отношении событий и занятий, предполагающих получение удовольствия, но ситуаций и событий, имеющих судьбоносное значение. Прослеживалось смещение психастенической пропорции в сторону эмоциональной тупости, что приводило к рассудительности, расчетливости и холодности в межперсональных отношениях. Зачастую о глубине нарушений в эмоциональной сфере свидетельствовали сглаженность личностных черт, снижение волевых побуждений, пассивная подчиняемость. Особенности установления вербального контакта с пациентами характеризовались обеднением речевой продукции, невозможностью больных спонтанно включиться в беседу, стереотипностью и малой информативностью ответов.

Содержание речи больных отражало снижение темпов мыслительных процессов, нецеленаправленность мышления, а также его паралогичность. В сфере социальных интересов пациентов доминировали снижение мотивации к социальной активности, с избеганием общения, его формализацией, а также ограничением контактов кругом близкого окружения (родственники). Заинтересованность в поддержании контактов с родственниками была обусловлена избегающим поведением в отношении тех или иных ситуаций и попыткой привлечь близких для их решения. Сами пациенты не испытывали интереса к общению, не получая от него положительного эмоционального подкрепления. Проявления ангедонии обнаруживались и за пределами социальной сферы, охватывая область прежних интересов. Утратив возможность получения удовольствия от ранее приятных занятий, пациенты предпочитали проводить время бездеятельно, либо вовлекались в них крайне неохотно и по инициативе окружающих, выбирая виды деятельности, не требующие активного участия (просмотр телевизора, компьютерные игры). С позиций функциональных возможностей все пациенты данной группы имели выраженные расстройства и, как правило, были несамостоятельны даже на уровне организации быта. Любые виды физических и интеллектуальных нагрузок вызывали значительную истощаемость, не сопровождались положительным результатом. При этом отсутствие успеха или ошибки в работе не вызывали у пациента отрицательных эмоций. Пациенты не реагировали на стимулы со стороны окружающих – равнодушно воспринимали похвалу и порицание.

Рассматривая особенности течения заболевания в группе, можно отметить, что преморбидный склад характеризовался склонностью к замкнутости, ограниченностью спектра эмоционального реагирования, отсутствием рефлексии. Пациенты, как правило, изначально имели сниженные характеристики социально-трудовой адаптации по сравнению со сверстниками, не проявляли заинтересованности в обучении, требовали помощи в организации быта и досуга. Будучи пассивными, легко принимали

инструкции от окружающих. По этой причине часто вовлекались в деликventные компании с формированием соответствующего поведения: употребление ПАВ и алкоголя, пренебрежение социальными нормами. На доманифестном этапе заболевания уже наблюдались признаки прогрессивности за счет выхода дефицитарных проявлений за рамки личностных аномалий со снижением энергетического потенциала, аутизацией, истощаемостью. Манифестное психотическое состояние характеризовалось галлюцинаторно-бредовой симптоматикой с несистематизированными идеями воздействия и преследования, инсценировки, отрывочностью галлюцинаторных расстройств. Аффективный компонент психотического состояния включал в себя выраженную тревогу, растерянность, сменяющуюся раздражительностью и злобностью. Выход из состояния характеризовался частичным сохранением продуктивной симптоматики, отсутствием критического отношения к данным расстройствам. Прогрессивный характер шизофренический процесс приобретал из-за утяжеления негативных расстройств как за счет мягких характерологических изменений (в меньшем количестве наблюдений), так и из-за более распространенных эмоционально-волевых, когнитивных нарушений, а также снижения психической активности. Рецидивы на протяжении длительного времени представляли собой клишированные по структуре состояния с оживлением галлюцинаторно-бредовой симптоматики, потенцирующие дезадаптирующее влияние дефицитарных расстройств на пациентов. Рецидивирование заболевания не всегда требовало госпитализации в стационар и в большинстве наблюдений купировалось амбулаторно.

3.4.2. Особенности терапевтической динамики на фоне рТМС при разновидности с преобладанием негативной симптоматики (3 разновидность)

К моменту включения обе группы пациентов были сопоставимы по основным психометрическим показателям. Отсутствовали статистически значимые различия по общему баллу PANSS ($73,18 \pm 5,4$ и $71,82 \pm 9,4$; $p > 0,05$, $0,06$), шкале позитивных синдромов ($11,7 \pm 1,84$ и $12,8 \pm 1,6$; $p > 0,05$, $0,061$), шкале общей психопатологии ($37,45 \pm 4,1$ и $36,09 \pm 4,8$; $p > 0,05$, $0,71$), а также наиболее значимой шкале негативных синдромов $24,0 \pm 2,6$ и $23,55 \pm 3,0$ ($p > 0,05$, $0,37$) (рисунок 3.20). Значение композитного индекса в основной группе составляло $-12,27$, в контрольной $-11,37$, что наряду с низким общим баллом шкалы позитивных синдромов и оценками отдельных пунктов этой шкалы, не превышающими четырех баллов, свидетельствовало о доминирующей позиции негативных расстройств в статусе пациентов.

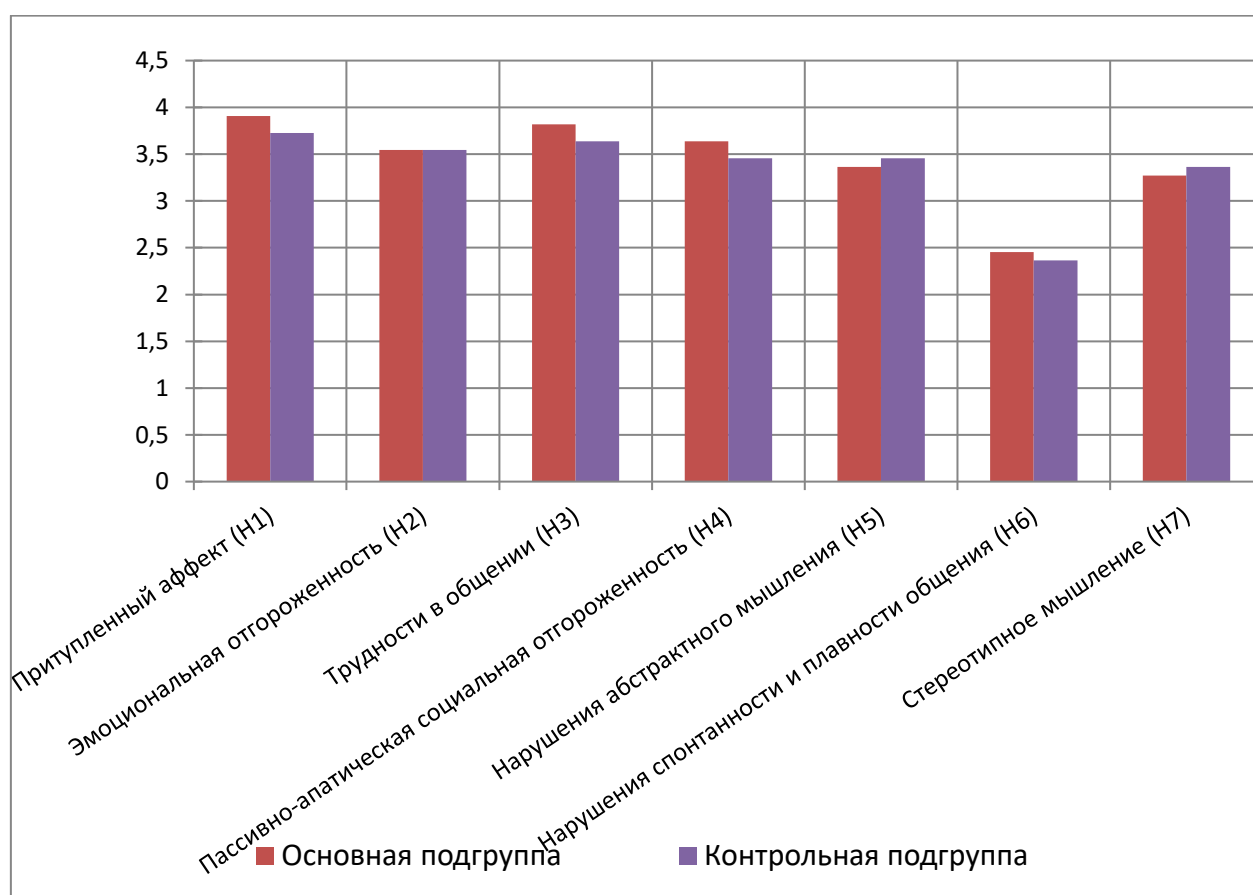


Рисунок 3.20. Сравнение пациентов основной и контрольной группы (3 разновидность) по шкале негативных расстройств PANSS

Для динамической оценки в основной группе использовались данные шкалы негативных симптомов SANS. Статистически достоверные отличия психометрических данных были обнаружены только к 21 дню исследования (таблица 3.21).

Таблица 3.21. Динамика негативной симптоматики по шкале SANS в основной группе (3 разновидность)

Параметр	0 день	21 день	42 день	P
Аффективное уплощение	22,09±3,33	16,5±3,1 (25,31%) *	20,6±1,85 (6,75%) #	P ₁₋₂ =0,004; P ₂₋₃ =0,001; P ₁₋₃ =0,33
Алогия (бедность речевой продукции)	12,9±2,0	10,9±2,0 (15,0%) *	13,6±2,2 (5,43%) #	P ₁₋₂ =0,002; P ₂₋₃ =0,004; P ₁₋₃ =0,46
Абулия-апатия	12,27±1,8	7,72±2,1 (37,0%) *	11,7±2,1 (4,65%) #	P ₁₋₂ = 0,001; P ₂₋₃ =0,004; P ₁₋₃ =0,08
Ангедония-асоциальность	15,0±3,1	13,91±2,2 (7,27%,)	14,27±2,45 (5.12%)	P ₁₋₂ =0,08; P ₂₋₃ =0,5; P ₁₋₃ =0,36
Внимание	7,54±2,0	6,63±1,5 (12,0%)	7,5±1,12 (0,53%)	P ₁₋₂ =0,15; P ₂₋₃ =0,05; P ₁₋₃ =0,8
Общий балл	69,18±10,74	55,72±9,41 (19,46%) *	67,54±7,94 (3,41%) #	P ₁₋₂ =0,007; P ₂₋₃ =0,009; P ₁₋₃ =0,059
Примечание: статистически достоверные отличия с доверительным интервалом p<0,05. * – P ₁₋₂ – 0-21 день (период стимуляции) # – P ₂₋₃ – 21-42 день (период наблюдения) ** – P ₁₋₃ – 1-42 день (весь период исследования)				

Наиболее выраженные изменения за период стимуляции наблюдались внутри симптомов «аффективное уплощение» и «апато-абулические расстройства». Редукция баллов по симптому «аффективное уплощение» составляла 25,31%, достигая статистически значимых различий, как по общему баллу (22,09±3,33 и 16,5±3,1, p<0,05, 0,004), так и по отдельным пунктам этого симптома: «застывшее выражение лица» – 28,74% (3,27±0,9 и 2,54±0,93; p<0,05, 0,003), «снижение спонтанных движений» – 41,38% (2,9±0,7 и 1,7±0,6; p<0,05, 0,0039), «бедность экспрессивных жестов» – 26,0% (2,9±0,7 и 2,3±0,6; p<0,05, 0,025), «аффективная безответность» – 36,36% (3,0±0,7 и

2,73±0,46; $p<0,05$, 0,01) и «глобальная оценка аффективного уплощения» – 40,0% (3,0±0,8 и 1,8±0,4; $p<0,05$, 0,0003) (рисунок 3.22).

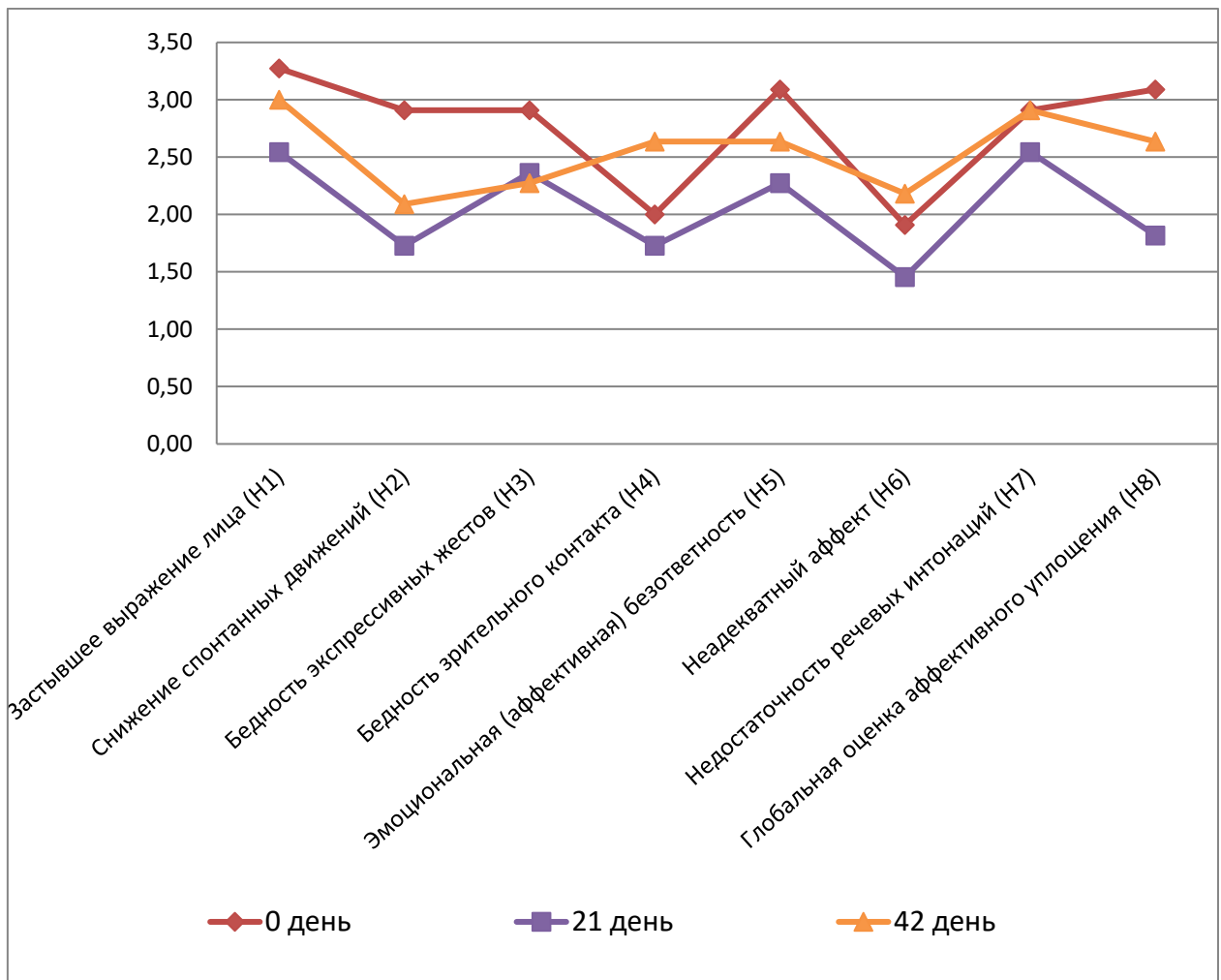


Рисунок 3.22. Динамика симптома «аффективное уплощение» (SANS) в основной группе (3 разновидности)

Менее выраженное изменение наблюдалось в симптоме «алогия», где при статистически значимом снижении общего балла на 15,0% ($12,9\pm 2,0$ и $10,9\pm 2,0$ $p<0,05$, 0,002) на фоне лечения (21 день), изменения оценок отдельных пунктов этого симптома не были статистически достоверными (рисунок. 3.23).

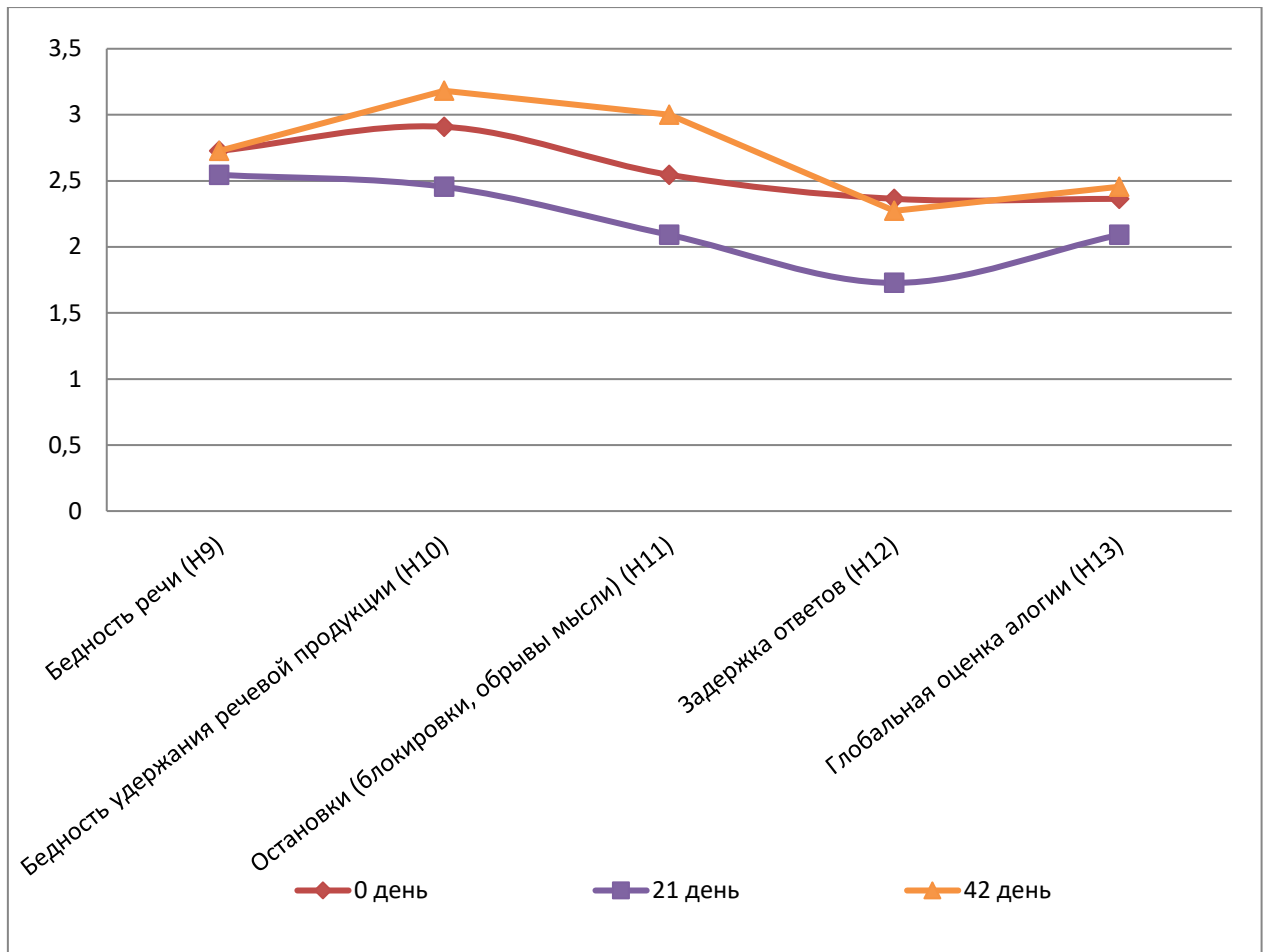


Рисунок 3.23. Динамика симптома «алогия» (SANS) в основной группе (3 разновидности)

Изменение симптома «абулия – апатия» были статистически достоверны по общему баллу - снижение оценки составило 37,0%, ($12,27 \pm 1,8$ и $7,72 \pm 2,1$; $p < 0,05$, 0,001), редукция по отдельным пунктам этого симптома составила: 50,0% – «неопрятность в одежде и недостаточность гигиенических навыков» ($2,4 \pm 0,5$ и $1,2 \pm 0,4$; $p < 0,05$ 0,0003), 31,55% – «недостаток настойчивости в труде и учебе» ($3,36 \pm 1,1$ и $2,3 \pm 0,5$, $p < 0,05$ 0,004), 48,28% – «физическая анергия» ($2,9 \pm 0,8$ и $1,5 \pm 0,52$, $p < 0,05$ 0,002), 28,57% – «глобальная оценка абулии-апатии» ($3,5 \pm 0,52$ и $2,5 \pm 0,52$; $p < 0,05$, 0,01) (рисунок 3.24).

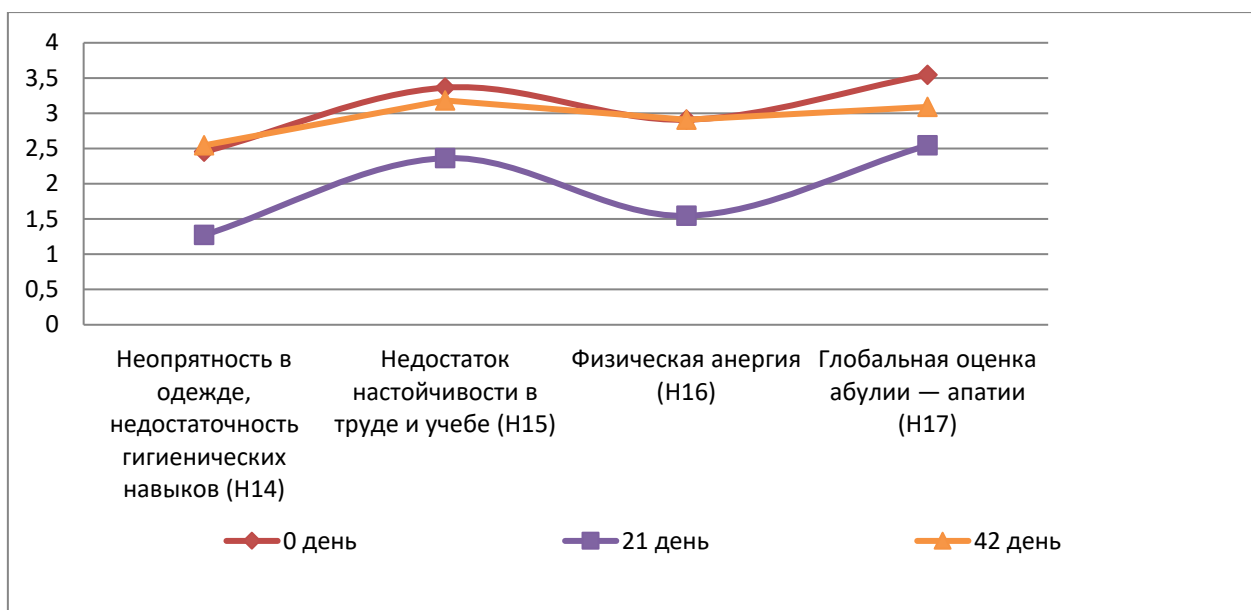


Рисунок 3.24. Динамика симптома «абулия-апатия» (SANS) в основной группе (3 разновидность)

Динамика оценок симптома «ангедония-асоциальность» (рисунок 3.25) не была статистически достоверной как по общему баллу, где снижение составило 7,27%, ($15,0 \pm 3,1$ и $13,91 \pm 2,2$, $p > 0,05$, 0,08), так и по значениям практически всех пунктов, за исключением «глобальная оценка ангедонии-асоциальности», где снижение составило 20,13%, ($3,18 \pm 0,6$ и $2,54 \pm 0,52$, $p < 0,05$, 0,01).

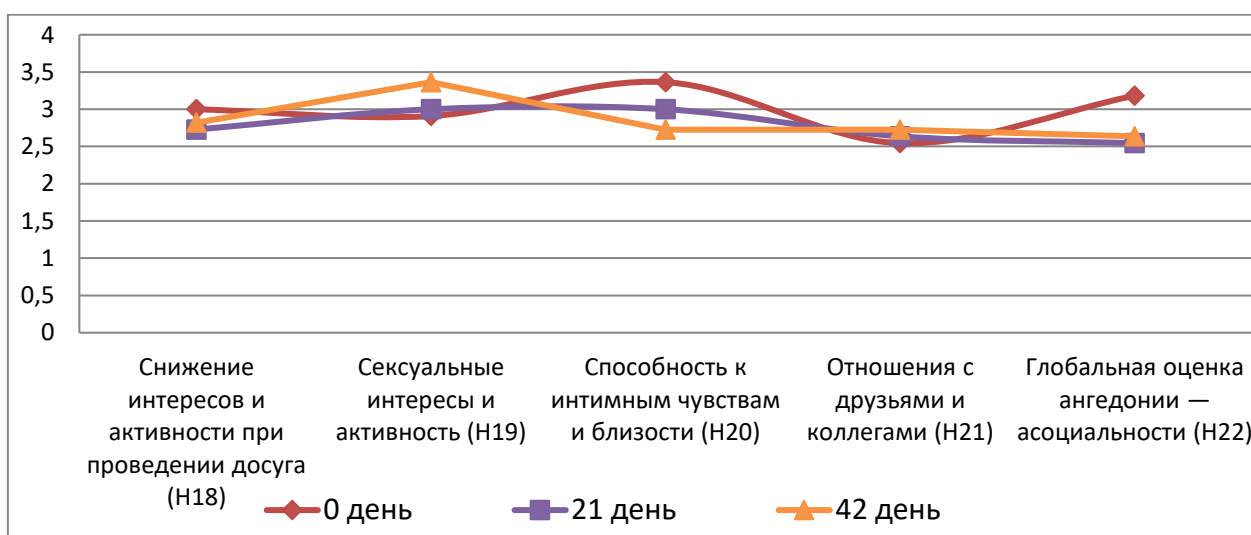


Рисунок 3.25. Динамика симптома «ангедония-асоциальность» (SANS) в основной группе (3 разновидность)

Редукция общего балла симптома «внимание» на 12,07%, ($7,54 \pm 2,0$ и $6,63 \pm 1,5$, $p > 0,05$, 0,15), также как изменение отдельных пунктов в процессе

курса стимуляции не достигли статистически достоверных отличий: 5% – «нарушение внимания при социальной активности» ($2,0 \pm 0,7$ и $1,9 \pm 0,53$, $p > 0,05$, 0,34), 7,35% – «нарушение внимания при тестировании» ($2,45 \pm 0,82$ и $2,27 \pm 0,9$, $p > 0,05$, 0,46), 15,52% – «глобальная оценка нарушений внимания» ($2,9 \pm 1,13$ и $2,45 \pm 0,82$, $p > 0,05$, 0,09).

За время периода наблюдения (21-42 день) по психометрическим данным в основной группе отмечалась постепенная обратная динамика (рисунок 3.26). Статистически достоверные отличия сохранялись только для оценок симптома «аффективное уплощение», где общий балл был на 6,75% ниже, чем в момент включения ($22,09 \pm 3,3$ и $20,6 \pm 1,85$, $p < 0,05$, 0,03), а также его отдельных пунктов: «снижение спонтанных движений» – 45,0% ($2,9 \pm 0,7$ и $2,0 \pm 0,56$, $p < 0,05$, 0,01), «бедность экспрессии и жестов» – 27,75% ($2,9 \pm 0,7$ и $2,27 \pm 0,48$, $p < 0,05$, 0,01). Сравнение общего балла SANS началом исследования и его окончанием при снижении оценки на 3,41%, также не выявило статистически значимых различий ($69,82 \pm 10,74$ и $67,54 \pm 7,95$, $p > 0,05$, 0,059).

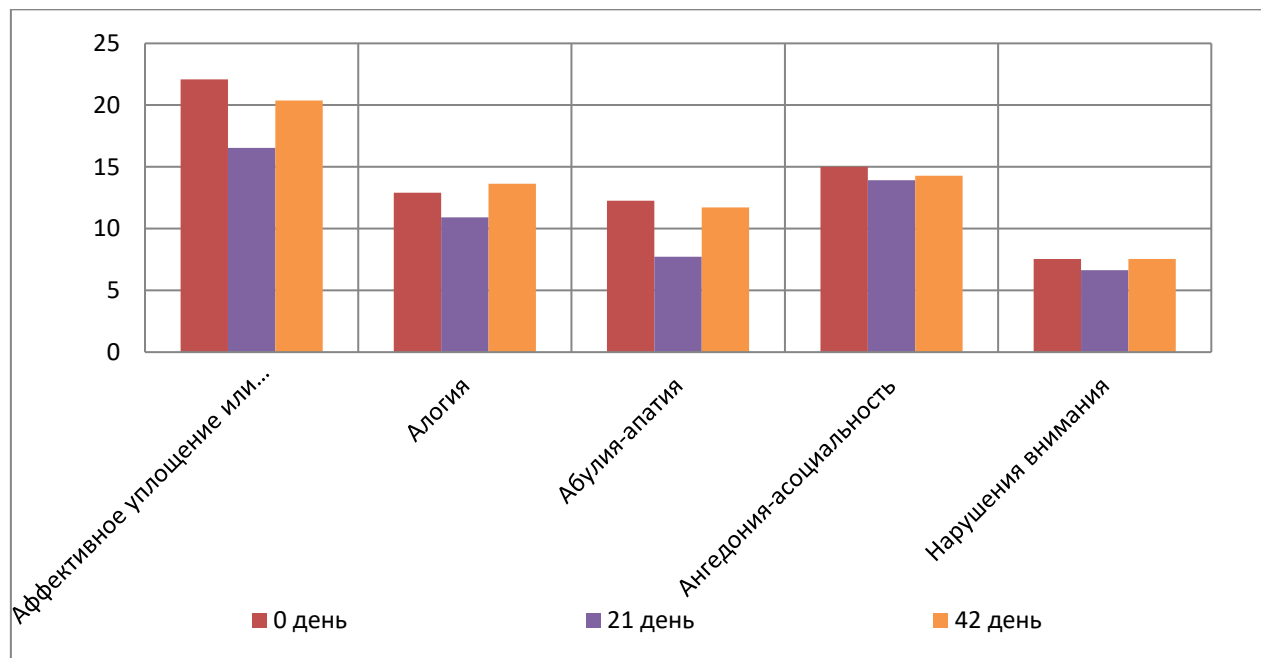


Рисунок 3.26. Динамика по шкале SANS в основной группе (3 разновидности) за весь период исследования

Большинство случаев по CGI-S на 21 исследования были распределены в пределах квалификаций «легкое расстройство – умеренное расстройство»

(ср. значение $3,54 \pm 0,68$), что достоверно отличалось ($p < 0,05, 0,03$) от периода включения в исследование (ср. значение $4,36 \pm 0,5$). Положительный ответ на лечение развился в 36,36% случаев ($n=4$), а его максимальная выраженность по CGI-I соответствовала диапазону «легкое улучшение – заметное улучшение» (ср. значение $3,27 \pm 0,78$). Тем не менее, после окончания стимуляции наблюдалась тенденция возвращения оценок CGI-S к значениям начала исследования, что свидетельствовало о недостаточной стойкости достигнутого эффекта (рисунок 3.27).

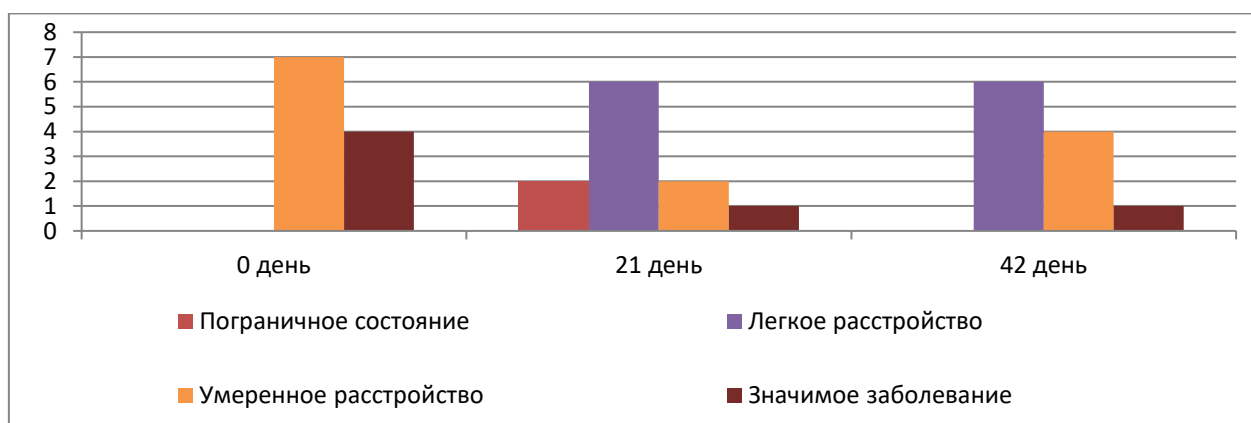


Рисунок 3.27. Распределение оценок по CGI-S в основной группе (3 разновидность) за весь период исследования

Влияние рТМС на клинические проявления негативных расстройств регистрировалось как на уровне внешних проявлений (экспрессия эмоций, объем речевой продукции, гигиеническая запущенность, зрительный контакт), так и при беседе (спонтанность коммуникации, интерес к происходящим событиям и вовлеченность в них, формирование планов и способность им следовать, социальные интересы, возможность формировать социальные контакты). Наиболее заметные изменения происходили в сфере мотивации. Пациентам легче удавалось вовлекаться в деятельность и поддерживать целенаправленную активность, что находило отражение в уходе за собой, попытках вести познавательную деятельность (чтение, просмотр телепередач, освоение простых профессий удаленно). Уменьшалась выраженность снижения энергетического потенциала - повышался объем физической активности и переносимость нагрузок, пациентов удаваясь вовлечь в

реабилитационные программы и ЛФК. При осмотрах пациенты показывали большую осведомленность в отношении происходящих вокруг и значимых для них событий, повышался объем эмоционального реагирования и выраженность отдельных эмоций. Увеличивался объем спонтанной речевой продукции, а также скорость ответов на вопросы, в ряде наблюдений пациенты проявляли заинтересованность в рамках важных для обсуждения тем и стремились к их поддержанию. В отдельных наблюдениях имели место качественные изменения эмоциональной сферы – уменьшение монотонности и стереотипности реакций, их ситуационная адекватность. В основном объеме наблюдений заметным становилось влияние терапии на истощаемость, что проявлялось как в объективных возможностях пациентов дольше поддерживать какой-либо вид деятельности, в том числе коммуникативный, так и субъективном ощущении уменьшения потребности в отдыхе после работы и чувстве «истощенности». Также важным изменением в статусе пациентов являлось стремление к самостоятельной организации свободного времени, что реализовывалось в установлении контактов с другими больными, восстановлении прежнего круга общения из родственников и приятелей.

Наблюдаемые положительные изменения негативной симптоматики не были стойкими. В 18,18% наблюдений ($n=2$) прослеживалась связь между непосредственным послаблением негативной симптоматики сразу же после терапевтического сеанса, которое сохранялось от нескольких часов до суток. К окончанию исследования наблюдалось постепенное возвращение к характеристикам психического статуса, соответствующим началу исследования. Данные результаты свидетельствуют, по-видимому, о необходимости проведения более длительных курсов стимуляции, а при соответствии параметров стимуляции требованиям безопасности, рассмотрения о возможности проведения длительной поддерживающей терапии наравне с медикаментозной терапией.

Сравнение основной и контрольной группы выявило ряд характерных отличий, обусловленных проведением стимуляции. В основной группе была

обнаружена достоверно меньшая выраженность расстройств по ряду пунктов шкалы негативных синдромов PANSS к 21 дню исследования: «притупленный аффект» – 38,98% ($p < 0,001$, 0,001), «эмоциональная отгороженность» – 24,4% ($p < 0,05$, 0,02), «трудности в общении» - 38,42% ($p < 0,001$, 0,0005), «пассивно-апатическая социальная отгороженность» – 29,55% ($p < 0,05$, 0,14), «нарушения абстрактного мышления» – 18,55% ($p < 0,05$, 0,036), «нарушения спонтанности и плавности общения» – 29,63% ($p < 0,05$, 0,01), «стереотипное мышление» – 33,33% ($p < 0,001$, 0,002). К 42 дню исследования различия в психометрическом профиле групп, как по общему баллу, так и по отдельным пунктам нивелировались (рисунок 3.28).

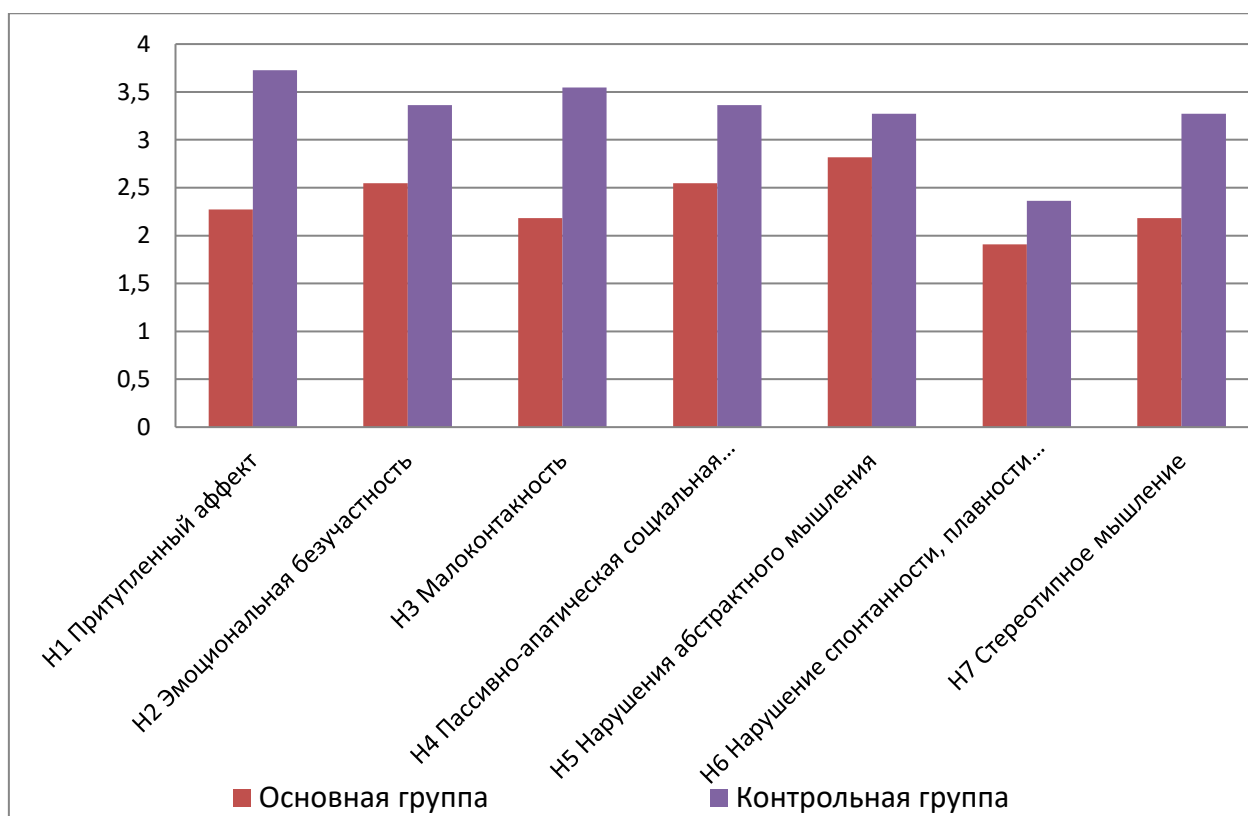


Рисунок 3.28. Сравнение оценок шкалы негативных синдромов PANSS в основной и контрольной группе (3 разновидность) на 21 день исследования

Сравнение данных двух групп по SANS показало достоверно меньшие показатели в основной группе только к 21 дню исследования, среднее значение общего балла было на 17,53% меньше чем в контрольной ($p < 0,001$, 0,001). Также оценки отдельных симптомов в основной группе были достоверно

ниже: «аффективное уплощение» – 22,54% ($p < 0,05$, 0,004), «алогия» – 14,17% ($p < 0,05$, 0,01), «абулия-апатия» – 30,63% ($p < 0,05$, 0,001).

Сравнение групп по тяжести состояния (шкала CGI-S) показывало достоверные отличия групп только на 21 день исследования ($p = 0,011$), к окончанию исследования группы значимо не отличались ($p = 0,27$).

При 3 разновидности к 21 дню исследования 36,4% случаев соответствовали благоприятной траектории, 54,6% – нейтральной траектории, 9,1% – отрицательной траектории. Трое пациентов, несмотря на достоверную редукцию симптоматики по психометрическим шкалам, были исключены из положительной траектории и отнесены к нейтральной, в связи с развитием субъективно значимых побочных эффектов (алгические ощущения). К 42 дню исследования только 18,2% случаев было отнесено к благоприятной траектории в связи с объективной нивелировкой эффекта лечения, 81,8% наблюдений соответствовало нейтральной траектории (рисунок 3.29).

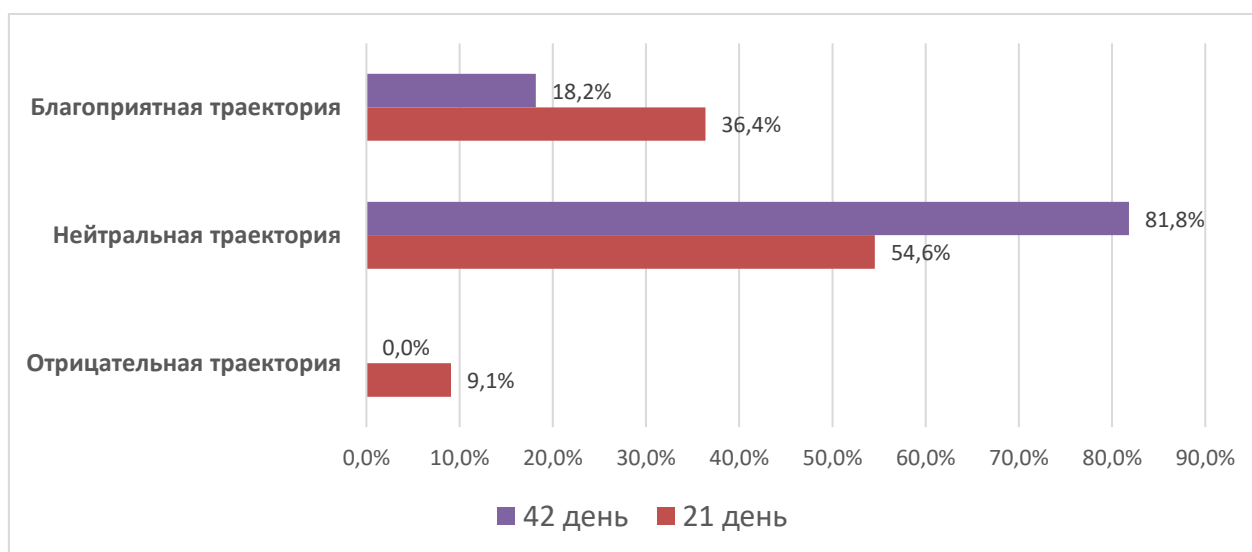


Рисунок 3.29. Распределение по терапевтическим траекториям пациентов разновидности с преобладанием негативной симптоматики за весь период исследования

3.5.1. Особенности психопатологии и клиники при типологической разновидности с бредовой симптоматикой (4 разновидность)

Данная разновидность была представлена 20 наблюдениями (22,7%). У пациентов на протяжении болезни обнаруживалась прогрессирующая динамика бредовых расстройств, характеризующуюся увеличением

продолжительности эскалаций, а также тенденций к сохранению актуальности бредовых идей, несмотря на постоянную психофармакотерапию. Резистентная к терапии бредовая симптоматика формировалась преимущественно в рамках непрерывного течения параноидной шизофрении, средняя длительность манифестного психотического этапа составляла $2,1 \pm 0,8$ месяца. В 35,0% наблюдений ($n=7$) бредовая симптоматика приобретала непрерывный характер после первого приступа, в 65,0% наблюдений ($n=13$) после нескольких рецидивов заболевания, в среднем к $5,3 \pm 1,4$ годам болезни. Длительность резистентного состояния составляла в среднем $2,7 \pm 1,2$ лет. На момент включения в исследование общий балл по шкале PANSS составлял $73,7 \pm 5,29$, по шкале позитивных синдромов – $18,2 \pm 1,03$, шкале негативных синдромов – $17,7 \pm 1,82$, общей психопатологической шкале – $37,8 \pm 3,9$ (рисунок 3.30).

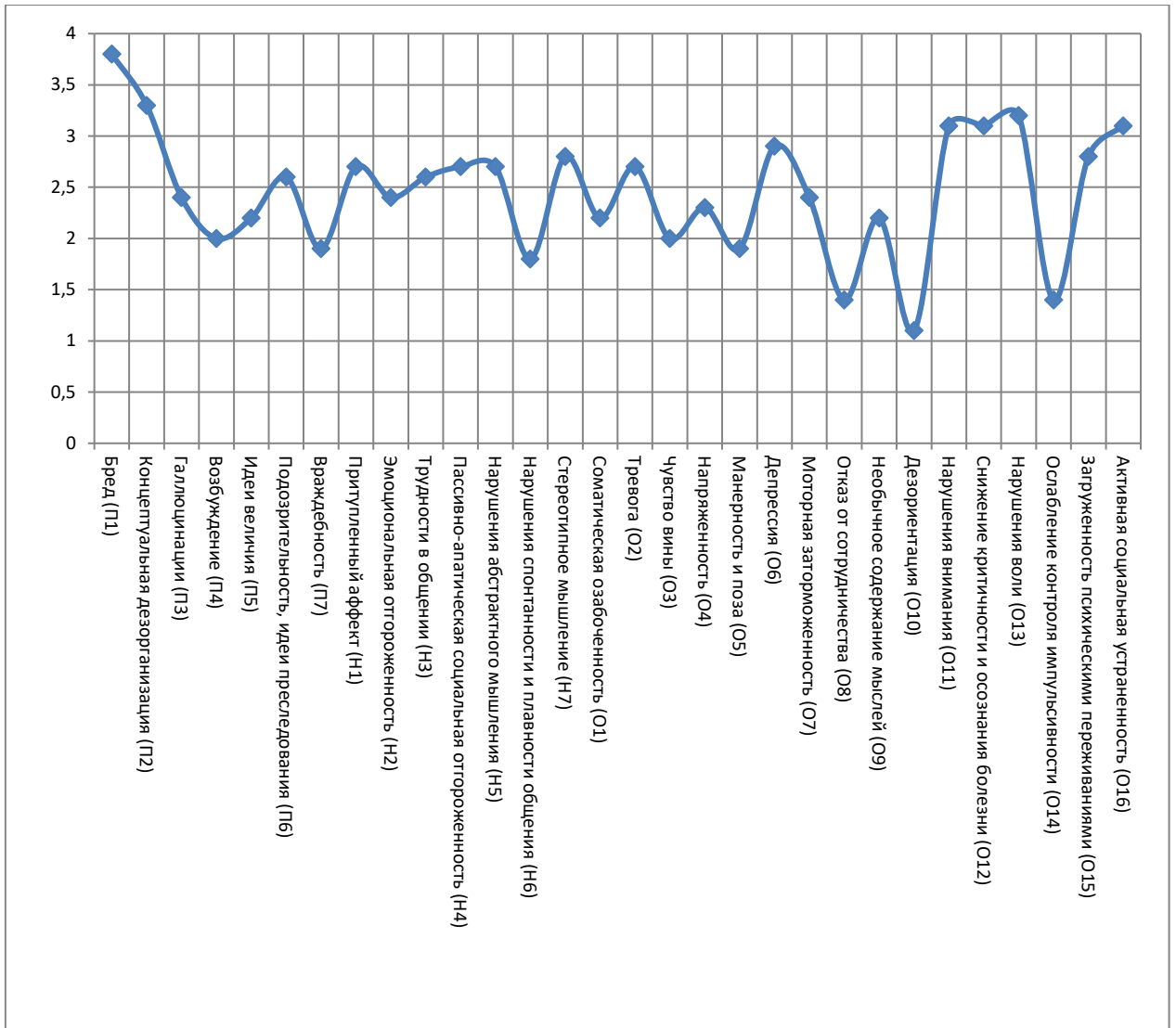


Рисунок 3.30. Средние показатели по шкале PANSS пациентов с разновидностями с бредовой симптоматикой (4 разновидности)

В периоды эскалаций, а также в период текущего исследования, при отсутствии тенденции к расширению бредовой фабулы наблюдалась оживление уже имевшихся бредовых идей, сопровождающихся исчезновением осознания болезни, а также появлением признаков бредового аффекта с негативизмом, замкнутостью, напряженностью. По выходу из периодов эскалации не обнаруживалось тенденции к бредообразованию, поведение пациентов не сопровождалось подозрительностью и враждебностью в адрес вовлеченных в бредовую фабулу лиц, проявления болезни также не сказывались на взаимоотношениях с остальными людьми. Наличие бредовой симптоматики обычно не удавалось обнаружить в

поведении больных, а только при целенаправленном расспросе. Изложение бреда зачастую не характеризовалось детальностью описания, монологичностью, ригидностью переключения, но при этом требовало дополнительных и наводящих вопросов со стороны исследователя. По мере течения болезни бредовые расстройства все в большей степени приобретали статичный характер, а в редких случаях наблюдалось ее структурное упрощение, фабула бреда, оставаясь неизменной и не обогащаясь новыми фактами, постепенно утрачивала аффективную составляющую. Говоря об особенностях критического отношения, стоит подчеркнуть ограниченность такого явления у пациентов представленной выборки. Наблюдалось формирование критического отношения к части бредовых переживаниям или элементов критического отношения, которому присуще целый ряд особенностей. Бредовые переживания не воспринимались пациентами как элементы болезни (то есть «абсурдные, чуждые или нелепые»), вместе с тем при изложении бредовой фабулы можно наблюдать некоторую утрату уверенности и охваченности, а также попытки пациентов найти приемлемые для собеседника аргументы, подтверждающие концепцию или оправдывающие, совершенные по болезненным мотивам поступки, а также сделать их психологически понятными для других людей.

Ретроспективный анализ группы показал, что для этих больных на доманифестном этапе была характерна склонность к сверхценным образованиям, эмоциональной ригидности, замкнутости, ограниченности адаптационных возможностей в социуме с развитием в неблагоприятных условиях сенситивных и паранойяльных реакций.

Болезнь дебютировала в юношеском возрасте развитием психопатоподобной симптоматики, характерологическими сдвигами с заострением преморбидных черт. Постепенное падение общей продуктивности было обусловлено комплексом расстройств в виде редукции энергетического потенциала, когнитивных нарушений со снижением темпов мыслительной деятельности, а также специфическими идеаторными

расстройствами в виде резонерства, соскальзываний и непоследовательности мышления. На доманифестном этапе также прослеживались проявления, по-видимому, бредового поведения, в виде усиления замкнутости, напряжённости, избирательности и «ограничительного поведения» в отношении определенных людей. Поведение в целом при этом оставалось упорядоченным, не отражая актуальных психопатологических переживаний.

Манифестный этап характеризовался развернутым психотическим состоянием аффективно-бредовой или галлюцинаторно-бредовой структуры с преобладанием персекуторной бредовой симптоматики над аффективными и галлюцинаторными расстройствами. В синдроме Кандинского-Клерамбо в большинстве случаев обнаруживались идеаторные автоматизмы, а галлюцинаторные расстройства, как правило, развивались на высоте психоза. Аффективные нарушения, не являлись самостоятельными образованиями, были вторичны по отношению к галлюцинациям и бреду, содержание которых они отражали.

Терапевтические особенности манифестных состояний заключались в неоднородности темпов редукции различных психопатологических феноменов. На ранних этапах лечения обнаруживалась редукция аффективной составляющей психоза с уменьшением подозрительности, настороженности, повышением доступности, что формально могло интерпретироваться как продолжение развития или утяжеления психоза. В дальнейшем прослеживалась неустойчивая положительная динамика в виде постепенной неполной редукции или дезактуализации галлюцинаторно-бредовой симптоматики, сопровождавшейся периодами обострения, что придавало затяжной характер манифестному состоянию. По выходу из острого состояния критики, как правило, не формировалось, при этом пациенты демонстрировали определенную «ориентированность» в разграничении переживаний и могли диссимулировать симптомы с целью скорейшей выписки. В дальнейшем течение заболевания характеризовалось постепенным расширением и систематизацией бредовых расстройств, что неуклонно

приводило к ухудшению качества периодов ремиссий, сокращению межприступных интервалов. Наблюдалось и нарастание негативных расстройств разнообразное по темпу, как равномерное на протяжении периода болезни, так и более отчетливо выраженное утяжеление после очередного рецидива болезни. Вместе с тем значительная часть пациентов к периоду настоящего исследования обнаруживала определенное замедление темпа прогрессивности, проявлявшееся в завершенности и статичности содержания бреда, отсутствии бредообразования в периоды обострений, обеднение галлюцинаторной продукции, ограничивающейся в основном отрывочными вербальными псевдогаллюцинациями нейтральной окрашенности, однотипностью и обыденностью их содержания. Автоматизмы обнаруживали изменение характера воздействия с негативного на нейтральный или положительный. Ощущение воздействия возникало лишь периодами, не достигало по выраженности «чувства охваченности» и носило фрагментарный характер.

3.5.2. Особенности терапевтической динамики на фоне рТМС при разновидности с бредовой симптоматикой (4 разновидность)

Резистентная бредовая симптоматика у пациентов обеих групп в начале исследования была сопоставима по PANSS (рисунок 3.31). Не выявлялось различий как по суммарному баллу ($73,7 \pm 5,29$ и $71,3 \pm 7,6$; $p > 0,05$, 0,42), так и по значениям шкалы позитивных синдромов ($18,2 \pm 1,0$ и $17,8 \pm 2,4$; $p > 0,05$, 0,63), шкалы негативных синдромов ($17,6 \pm 1,8$ и $17,7 \pm 1,6$; $p > 0,05$, 0,87) и общей психопатологической шкале ($37,8 \pm 3,9$ и $35,9 \pm 6,4$; $p > 0,05$, 0,43). Значения композитного индекса в основной группе составляло 0,6, а в контрольной 0,1, что говорило о равной выраженности продуктивной и негативной симптоматики.

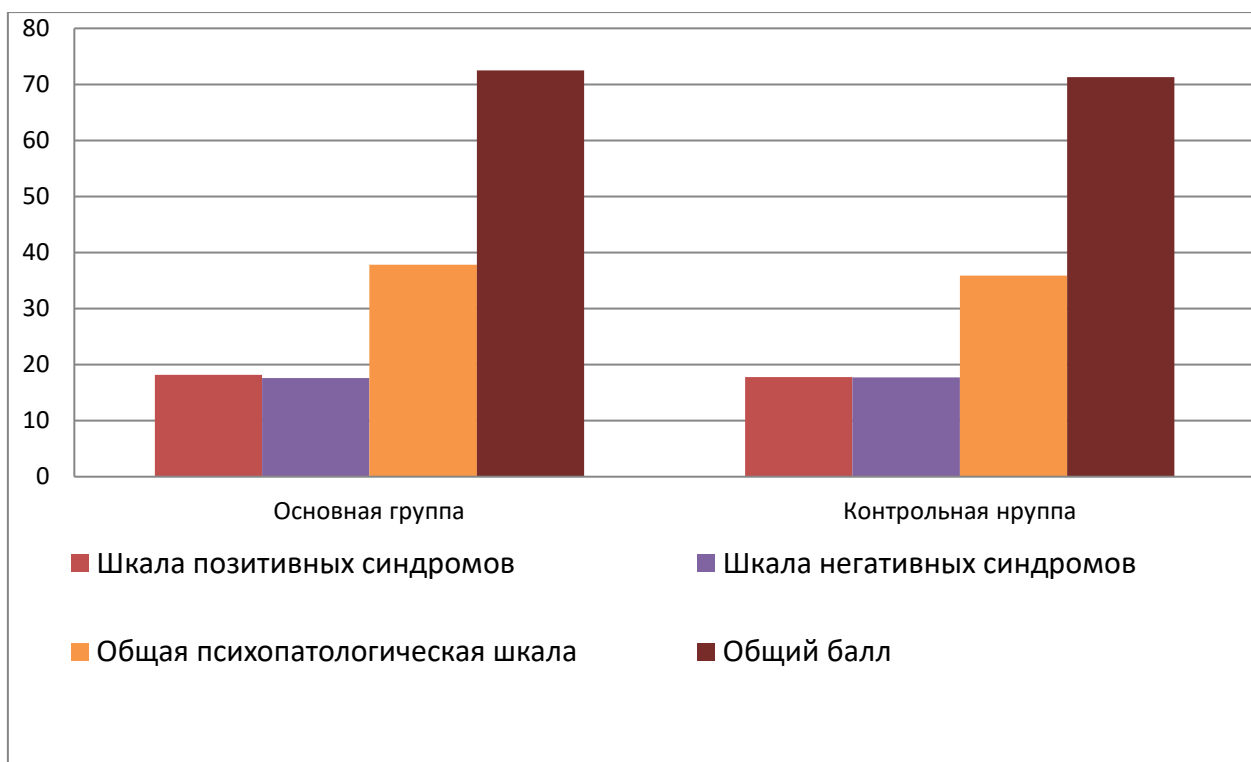


Рисунок 3.31. Сравнение основной и контрольной группы (4 разновидность) в начале исследования по шкале PANSS

Для оценки специфических изменений в группах использовались данные кластера параноидных расстройств (П6+П7+08), кластера возбуждения (П4+04+05). В основной подгруппе на фоне курса стимуляции наблюдалось постепенное повышение оценок по всем выбранным для анализа параметрам PANSS (таблица 3.32).

Наиболее чувствительными в отношении терапевтического воздействия оказался «кластер параноидных расстройств», где повышение среднего балла составило 40,6% ($5,9 \pm 0,31$ и $8,3 \pm 0,39$; $p < 0,05$, 0,002), в «кластере возбуждение» значение средний балла увеличилось на 24,0% ($6,2 \pm 0,56$ и $7,7 \pm 0,47$; $p < 0,05$, 0,002) по сравнению с началом исследования. Повышение бала по шкале позитивных синдромов составило 13,74% ($18,2 \pm 1,03$ и $21,11 \pm 3,44$; $p < 0,05$, 0,002). Анализ данных шкалы негативных синдромов ($17,7 \pm 1,82$ и $17,8 \pm 1,87$; $p > 0,05$, 0,84) не выявил статистически значимых изменений, как по общему баллу, так и по значениям отдельных пунктов. Изменение суммарной оценки по шкале общей психопатологии на 11,48% ($37,8 \pm 3,9$ и $42,7 \pm 2,94$, $p < 0,05$,

0,004) достигало степени статистической достоверности, но, тем не менее, не было столь информативным, как повышение значений отдельных ее пунктов. Так выраженность оценки по пункту «тревога» (O2) возросла на 48,0% ($2,7 \pm 0,67$ и $4,0 \pm 0,81$, $p=0,0023$), «отказ от сотрудничества» (O8) на 71,0% ($1,4 \pm 0,69$ и $2,4 \pm 0,51$, $p=0,0037$), «ослабление контроля импульсивности» (O14) на 71,0% ($1,4 \pm 0,51$ и $2,4 \pm 0,69$, $p=0,004$).

Таблица 3.32. Психометрическая динамика по шкале PANSS в основной группе (4 разновидность)

PANSS	0 день	21 день	42 день	P
Шкала позитивных синдромов	$18,2 \pm 1,03$	$21,11 \pm 3,44$ (13,74%)*	$15,4 \pm 1,42$ (18,18%)*#	$P_{1-2}=0,002$; $P_{2-3}=0,004$; $P_{1-3}=0,002$
Шкала негативных синдромов	$17,7 \pm 1,82$	$17,8 \pm 1,87$ (0,56%)	$18,2 \pm 2,39$ (2,75%)	$P_{1-2}=0,84$; $P_{2-3}=0,49$; $P_{1-3}=0,34$
Общая психопатологическая шкала	$37,8 \pm 39$	$42,7 \pm 2,94$ (11,48%)*	$36,1 \pm 2,64$ (4,71%) #	$P_{1-2}=0,004$; $P_{2-3}=0,001$; $P_{1-3}=0,063$
Кластер параноидных расстройств (П6+П7+O8)	$5,9 \pm 0,22$	$8,3 \pm 0,39$ (40,6%)*	$4,9 \pm 0,17$ (16,95%)*#	$P_{1-2}=0,002$; $P_{2-3}=0,001$; $P_{1-3}=0,038$
Кластер возбуждения (П4+O4+O5)	$6,2 \pm 0,56$	$7,7 \pm 0,47$ (24,0%)*	$5,5 \pm 0,66$ (11,3%)*#	$P_{1-2}=0,002$; $P_{2-3}=0,001$; $P_{1-3}=0,016$
Общий балл	$73,7 \pm 5,29$	$81,61 \pm 5,67$ (9,68%)*	$69,7 \pm 3,97$ (5,74%)*#	$P_{1-2}=0,007$; $P_{2-3}=0,006$; $P_{1-3}=0,01$
Примечание: статистически достоверные отличия с доверительным интервалом $p < 0,05$. * – P_{1-2} – 1-21 день (период стимуляции) # – P_{2-3} – 21-42 день (период наблюдения) ** – P_{1-3} – 1-42 день (весь период исследования)				

Психометрическая динамика периода стимуляции отражала развитие у пациентов непродолжительного субпсихотического состояния, что потребовало проведения курса купирующей антипсихотической терапии сразу после окончания рТМС. Однако к моменту завершения исследования (42 день) отмечалась отчетливая редукция психотической симптоматики, при этом баллы PANSS по общей оценке ($73,7 \pm 5,29$ и $69,7 \pm 3,97$; $p < 0,05$, 0,01), шкале

позитивных синдромов ($18,2 \pm 1,03$ и $15,4 \pm 1,42$; $p < 0,05$, $0,002$), кластеру параноидных расстройств ($5,9 \pm 0,22$ и $4,9 \pm 0,17$; $p < 0,05$, $0,038$) и кластеру возбуждения ($6,2 \pm 0,56$ и $5,5 \pm 0,66$; $p < 0,05$, $0,016$) были достоверно ниже в сравнении с началом исследования, что свидетельствовало об эффективности психотропной терапии и преодолении резистентности.

Оценки по CGI-S на 21 день исследования соответствовали квалификациям от «умеренного расстройства» до «тяжелого заболевания», а выраженность ухудшения по CGI-I (ср. значение $5,3 \pm 0,48$) варьировали от «легкого ухудшения» в 70,0% случаев до «умеренного ухудшения» в 30,0% случаев. (рисунок 3.33).

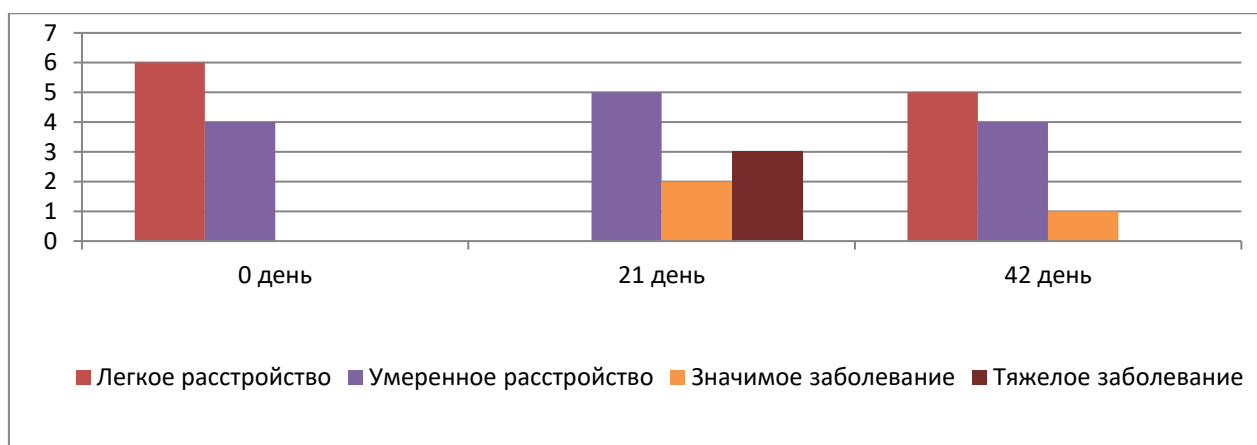


Рисунок 3.33. Динамика по CGI-S у пациентов основной группы (4 разновидности)

При сравнении групп на 21 день исследования (рисунок 3.34) было обнаружено статистически значимое повышение исследуемых параметров в основной группе по сравнению с контрольной: «кластер возбуждения» ($7,7 \pm 0,47$ и $6,4 \pm 0,69$; $p < 0,05$, $0,003$), «параноидный кластер» ($8,3 \pm 0,39$ и $6,0 \pm 0,56$; $p < 0,05$, $0,003$), шкала позитивных синдромов ($21,1 \pm 3,44$ и $17,2 \pm 1,13$; $p < 0,05$, $0,002$).

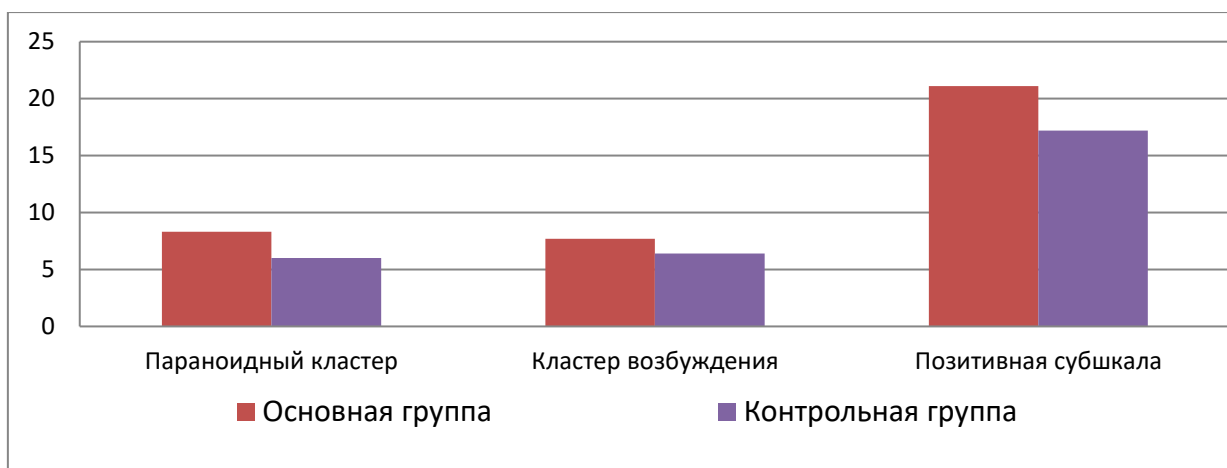


Рисунок 3.34. Сравнение основной и контрольной группы (4 разновидность) после окончания стимуляции (PANSS)

Сравнение групп на 42 день исследования (рисунок 3.35) выявило статистически достоверные отличия по «кластеру возбуждение» ($5,5 \pm 0,66$ и $6,6 \pm 0,62$, $p < 0,05$, $0,03$), «параноидному кластеру» ($4,9 \pm 0,17$ и $5,5 \pm 0,59$, $p < 0,05$, $0,026$), значениям шкалы позитивных синдромов ($15,4 \pm 1,42$ и $16,9 \pm 0,9$, $p < 0,05$, $0,013$), при этом различия по общему баллу не были статистически достоверны ($69,7 \pm 3,97$ и $72,2 \pm 5,28$; $p > 0,05$, $0,24$).

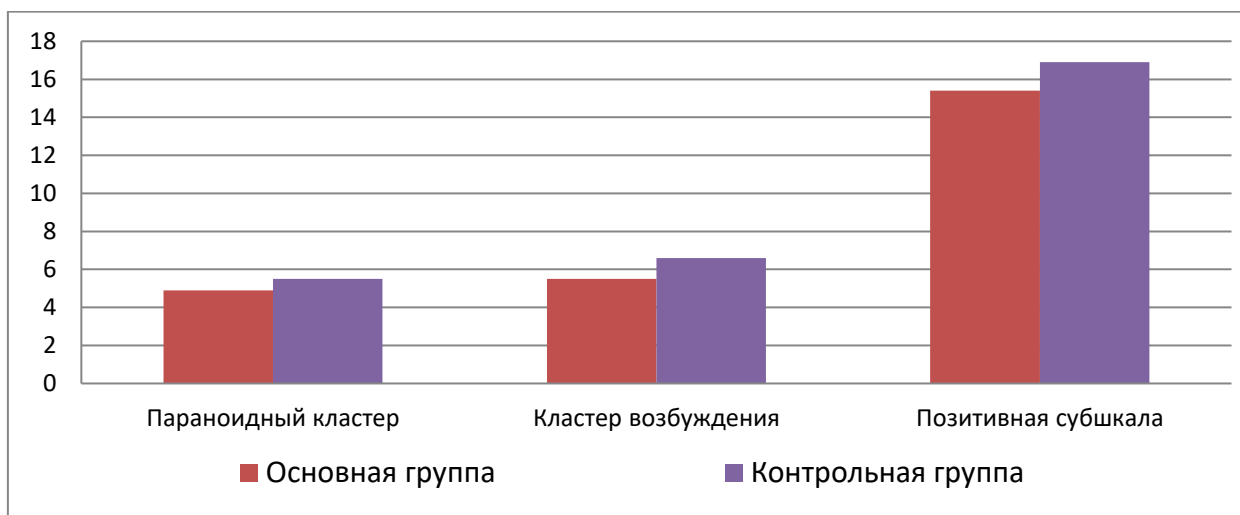


Рисунок 3.35. Сравнение основной и контрольной группы (4 разновидность) на момент окончания исследования (PANSS)

Сравнение групп по тяжести состояния (шкала CGI-S) демонстрировало отличия на 21 день исследования ($p < 0,05$; $p = 0,01$), при этом в основной группе диапазон квалификаций соответствовал «умеренному расстройству-тяжелому заболеванию» (среднее значение $4,8 \pm 0,9$), а в контрольной «легкому

расстройству-значимому заболеванию» (среднее значение $3,8\pm 0,63$). Достоверные отличия групп сохранялись к 42 дню исследования ($p<0,05$; $p=0,02$), при том же диапазоне квалификаций тяжести состояний в основной группе преобладали пациенты с более легкими расстройствами (среднее значение $3,1\pm 0,61$) чем в контрольной (среднее значение $3,6\pm 0,51$).

Проведенный курс стимуляции показал неоднозначное влияние рТМС в отношении бредовой симптоматики. С одной стороны, курс стимуляции привел к развитию субпсихотического состояния, о чем однозначно свидетельствовали клинические и психометрические данные. С другой стороны, развившееся ятрогенное состояние имело благоприятное течение и разрешалось на антипсихотической терапии.

Значимые клинические изменения касались актуализации уже имеющихся бредовых переживаний без тенденции к расширению системы бредовых построений, а также тематики бреда. Помимо оживления собственно бредовых переживаний наблюдалась общая тенденция к переходу инертного резистентного состояния в сторону психотического рецидива: у пациентов нарушался ночной сон, появлялись подозрительность и напряженность, недоверчивость, как в отношении проводимого исследования, так и диффузная подозрительность по отношению к окружающим, в ряде случаев обнаруживались элементы бредового поведения в виде враждебности и вербальной агрессии. Психотическая симптоматика была в целом флюктуирующей и обнаруживала закономерное усиление непосредственно после очередного сеанса стимуляции. Также было характерно сохранение у пациентов элементов критического отношения и правильности поведения, отсутствие гетеро и аутоагрессивных проявлений за исключением вербальных.

Распределение результатов при 4 *разновидности* к 21 дню исследования однозначно демонстрировало ухудшение состояния на фоне проведения курса рТМС – 80.0% пациентов соответствовали отрицательной траектории, 20.0% – нейтральной. Отнесение большинства пациентов к отрицательной

траектории было обусловлено развитием психотропного побочного эффекта (обострением психотической симптоматики) и как следствие, снижением приверженности лечению, при этом у пациентов данной разновидности не наблюдалось других значимых побочных эффектов. К 42 дню исследования (после проведения купирующей терапии) 30,0% пациентов были отнесены к благоприятной траектории в связи с развитием улучшения на фоне лечения, подтвержденного на клиническом уровне и по данным психометрии. В 50,0% наблюдений исход лечения соответствовал нейтральной траектории, в 20,0% случаях сохранялось обострение заболевания, подтвержденное клиническими и психометрическими данными (рисунок 3.36).

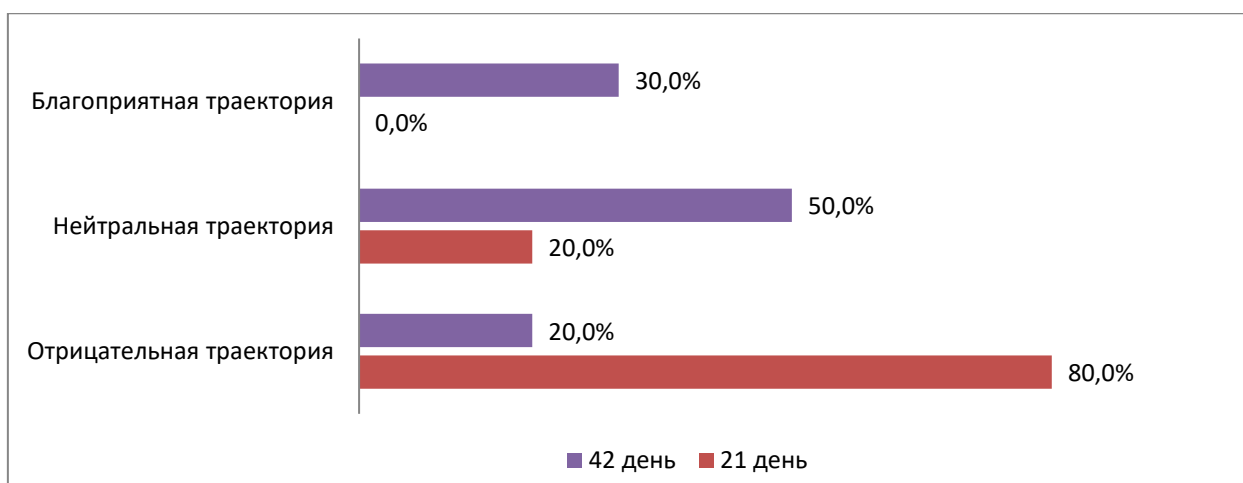


Рисунок 3.36. Распределение по терапевтическим траекториям пациентов разновидности с бредовой симптоматикой за весь период исследования

ГЛАВА IV

Результаты клинико-биологических методов исследования

Формирование комплексного представления о влиянии рТМС на резистентную симптоматику шизофрении становится возможным при использовании мультидисциплинарного подхода. В данной главе были представлены результаты параклинических исследований, полученных в рамках нейропсихологического, нейрофизиологического и нейроиммунологического методов.

4.1 Нейрофизиологическая характеристика пациентов с резистентной шизофренией в процессе лечения рТМС

При проведении нейрофизиологического исследования изучались особенности исходной фоновой ЭЭГ (в количественном и качественном форматах), вероятно ассоциированные с последующим наличием или отсутствием побочных эффектов при проведении рТМС, а также особенности исходной фоновой ЭЭГ и вызванных потенциалов (парадигма oddball), ассоциированных с эффективностью рТМС. Впервые была предпринята попытка проанализировать исходные особенности ЭЭГ в связи с потенциальными побочными эффектами при проведении рТМС с разными частотами в выделенных типологических разновидностях.

Выборка составила 43 пациента, которые распределились по параметрам стимуляции следующим образом: 11 больных – 1 Гц и локусом в височно-теменной зоне левого полушария, с аппликацией в проекции лДЛПК 21 пациент получал рТМС с частотой 10 Гц и 11 пациентов с частотой 20 Гц.

Нейрофизиологические данные и побочные эффекты рТМС

При визуальном анализе ни в одном из случаев не была зафиксирована эпилептиформная активность, а также выраженные пароксизмальные ЭЭГ-феномены. При количественном анализе ЭЭГ частоты отклонений от нормативных данных по диапазонам ЭЭГ для рТМС с различной частотой представлены в таблицах 4.1-4.3.

Таблица 4.1 Частота встречаемости изменений спектральной мощности поддиапазонов исходной ЭЭГ при разновидности с преобладанием галлюцинаторной симптоматики (частота 1 Гц.)

Диапазоны ЭЭГ	Изменения по ср. с нормативными данными	Без побочных эффектов		С побочными эффектами	
Дельта-диапазон	Нет отклонений	6		1	
	Выше	3	3	0	1
	Ниже	0		1	
Тета-диапазон	Нет отклонений	4		1	
	Выше	5	5	1	1
	Ниже	0		0	
Альфа-диапазон	Нет отклонений	6		1	
	Выше	0	3	0	1
	Ниже	3		1	

Таблица 4.2 Частота встречаемости изменений спектральной мощности поддиапазонов исходной ЭЭГ при разновидностях резистентного состояния с преобладанием депрессивной и бредовой симптоматики (частота рТМС 10 Гц.)

Диапазоны ЭЭГ	Изменения по ср. с нормативными данными	Без побочных эффектов		С побочными эффектами	
Дельта-диапазон	Нет отклонений	10		4	
	Выше	5	6	1	1
	Ниже	1		0	
Тета-диапазон	Нет отклонений	9		1	
	Выше	6	7	4	4
	Ниже	1		0	
Альфа-диапазон	Нет отклонений	11		4	
	Выше	1	5	1	1
	Ниже	4		0	

Таблица 4.3 Частота встречаемости изменений спектральной мощности поддиапазонов исходной ЭЭГ при разновидности с преобладанием негативной симптоматики (частота рТМС 20 Гц.).

Диапазоны ЭЭГ	Изменения по ср. с нормативными данными	Без побочных эффектов		С побочными эффектами	
Дельта-диапазон	Нет отклонений	4		7	
	Выше	2	2	1	1
	Ниже	0		0	
Тета-диапазон	Нет отклонений	4		6	
	Выше	2	2	2	2
	Ниже	0		0	
Альфа-диапазон	Нет отклонений	4		6	
	Выше	0	2	1	2
	Ниже	2		1	

Проведенный анализ не выявил статистически значимых ($p < 0.05$) различий.

Нейрофизиологические данные и эффективность терапии

В результате проведенного нейрофизиологического исследования не были выявлены статистически значимые различия между динамикой клинических показателей и показателями соотношения спектральной мощности в альфа\тета диапазонах, спектральной мощности и пиковой частоты альфа-ритма, спектральной мощности бета1 диапазона, когерентности в тета- и альфа-диапазонах.

Были выявлены обратные корреляции между клиническим показателем и спектральной мощностью в тета-диапазоне в отведениях Т4 ($r = -0,56$, $p = 0,013$), О1 ($-0,49$, $0,034$), О2 ($-0,48$, $0,038$), а также пиковой частотой тета-ритма в отведении Т4 ($r = -0,52$, $p = 0,024$).

Сравнение пациентов благоприятной терапевтической траектории с пациентами нейтральной и отрицательной траектории по данным в указанных выше отведениях выявило статистически значимые различия по спектральной мощности тета-ритма в отведении Т4 ($U = 6$, $p = 0,02$) (рисунок 4.4), в то время как для отведений О1 и О2 различия были на уровне тенденции ($p = 0,06-0,08$),

межгрупповые различия выявили статистическую значимость только для отведения С4 ($U=7,5$, $p=0,029$).

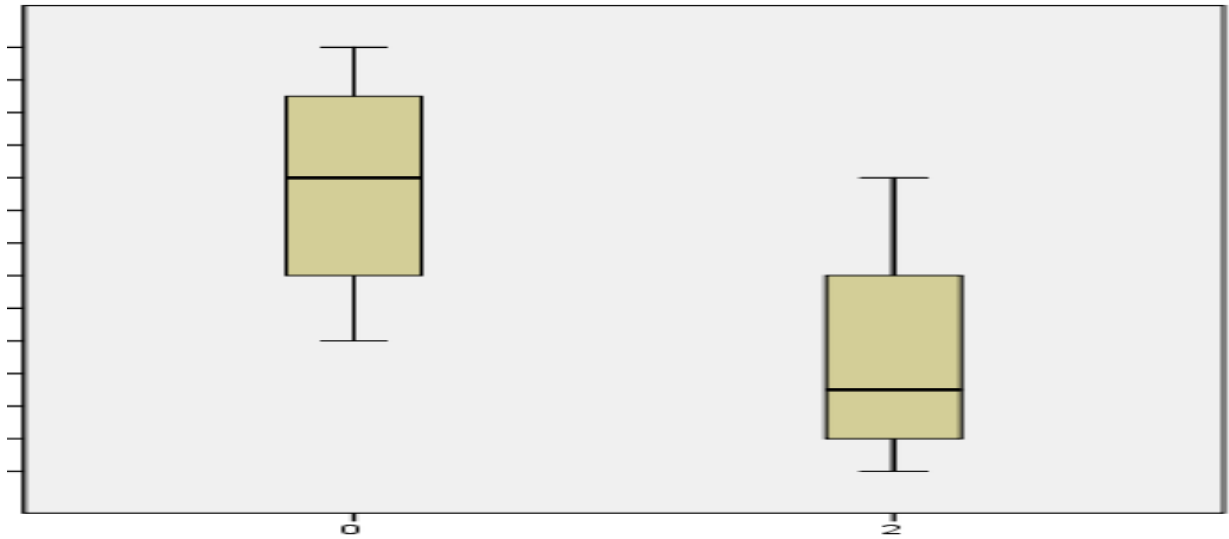


Рисунок 4.4. Величины спектральной мощности ($\mu\text{В}^2$) тета-диапазона (ось ординат), усредненные у пациентов нейтральной и отрицательной траектории (0) и благоприятной траектории (2)

Также была обнаружена прямая корреляция между когерентностью в бета1-поддиапазоне (височно-теменные зоны) и разницей в суммарной оценке по шкале CDSS (рис. 4.5), а также различия по этим показателям для пациентов благоприятной терапевтической траектории по сравнению с пациентами других траекторий (рис. 4.6). Вместе с тем, следует отметить, что все полученные результаты не проходили коррекцию на множественные сравнения.

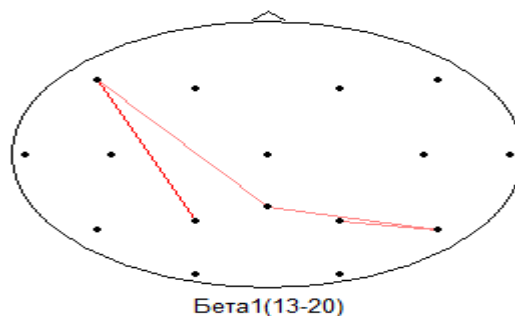


Рисунок 4.5 Результаты сравнения пациентов 3-х терапевтических траекторий между когерентностью в бета1-поддиапазоне и динамикой по шкале CDSS.

Примечание: линии соединяют области головного мозга, коэффициент когерентности между которыми для бета1 диапазона статистически значимо ($p<0.05$) коррелирует с разницей по суммарной оценке по шкале CDSS.

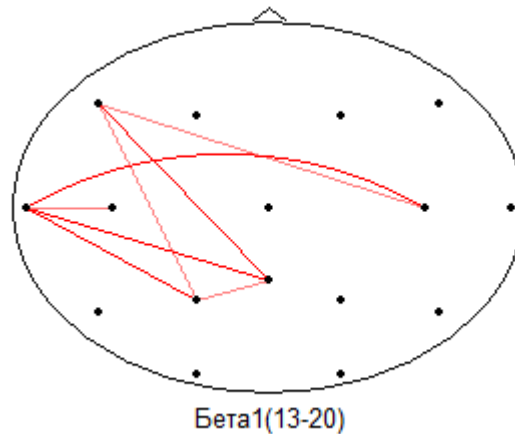


Рисунок 4.6 Результаты сравнения пациентов 3-х терапевтических траекторий по коэффициенту когерентности в бета1-диапазоне.

В проведенном исследовании была практически впервые предпринята попытка проанализировать особенности исходной ЭЭГ в связи с будущими побочными эффектами при проведении ритмической транскраниальной магнитной стимуляции с разными параметрами в группах больных с различными разновидностями резистентных состояний при шизофрении. Полученные результаты указывают на отсутствие отличий по частоте отклонений поддиапазонов исходной ЭЭГ в группах с и без побочных эффектов.

Очевидной причиной может быть связь побочных эффектов с какими-либо механизмами, которые не отражаются (или слабо отражаются на ЭЭГ), например, ассоциируемыми с вариабельностью функционирования цереброваскулярной системы. Кроме того, в настоящем исследовании анализировали показатель – величина спектральной мощности, который может быть «особо нечувствительным» к упомянутым выше механизмам.

Результаты оценки корреляций между психометрической оценкой клинического состояния позволили выявить несколько потенциально значимых нейрофизиологических показателей. К ним относилась большая когерентность в бета1-поддиапазоне. Следует отметить, что бета-активность ассоциируется не только с сенсомоторными процессами, но и с

топографически специфичной обработкой информации [Spitzer B. et al., 2017]. Так, у больных шизофренией данный показатель снижен по сравнению с контролем [Yeragani et al., 2006; Kam et al., 2013] (здесь авторы прицельно исследовали бета1-диапазон), при этом большая когерентность в бета-диапазоне ассоциируется с редукцией клинической симптоматики у этих пациентов [Higashima M. et al., 2007; Помыткин и соавт., 2021]. Аналогично – несмотря на непоследовательность результатов, большинство авторов описывает снижение когерентности в бета-диапазоне при депрессивных расстройствах [Лапин И.А. и соавт., 2014]. Таким образом, можно предположить, что менее выраженные нарушения в работе нейронных сетей, отражающихся в большей когерентности бета1 являются прогностически более благоприятным маркером [Помыткин и соавт., 2021].

Другим показателем, коррелирующим с разницей психометрических показателей, стала спектральная мощность тета-диапазона – меньшая исходная спектральная мощность ассоциировалась с большим клиническим эффектом. Согласно современным представлениям, биоэлектрическая активность в диапазоне 4-8 Гц (тета-ритм) является гетерогенным по своим механизмам феноменом, при этом повышенная по сравнению с психически здоровым контролем спектральная мощность тета-активности является наднормальным феноменом, регулярно регистрируемым при различных психических заболеваниях [Голубев С.А. 2022; Newson J.J. et al., 2019]. Тета-активность связывают с процессами взаимодействия между гиппокампом и префронтальной корой [Colgin L.L. 2011; Benchenane K. et al., 2011], и, таким образом, большее нарушение соответствующих функциональных и структурных нейронных сетей может быть прогностически неблагоприятным явлением.

Необходимо отметить, что полученные данные совпадали с результатами одних авторов [Arns M. et al., 2012], но противоречили другим [Изнак Е.В. и соавт., 2020]. Причина может быть связана с различными клиническими

особенностями изученных больных, а также с использованием разных психометрических шкал для анализа клинической эффективности терапии.

Проведенное исследование позволило выявить нейрофизиологические феномены, ассоциированные с большим снижением после лечения суммарной оценки по шкале CDSS – к ним относились большая исходная когерентность в бета1 диапазоне и меньшая спектральная мощность тета-активности. Нейрофизиологическая\психофизиологическая интерпретация данных феноменов связывает их с более сохранными процессами сенсомоторного характера и обработкой информации корой головного мозга, а также более сохранными процессами взаимодействия в сети гиппокамп-префронтальная кора, что и может определять большую эффективность терапии методом рТМС (следует подчеркнуть, в связи с последним, что локусом стимуляции в проведенном исследовании являлась как раз префронтальная кора).

С другой стороны, исходя из полученных данных, прогностическая значимость исходной фоновой ЭЭГ относительно побочных эффектов во время курса рТМС представляется незначимой.

4.2 Нейроиммунологическая характеристика пациентов с резистентной шизофренией в процессе лечения рТМС

Целью настоящего этапа исследования было выявление связи клинко-иммунологических параметров больных резистентной шизофренией с эффективностью рТМС для возможного их использования в качестве предикционных маркеров. Определение иммунологических показателей у пациентов (n=31) до начала проведения рТМС выявило умеренное повышение активности воспалительных маркеров ЛЭ и α 1-ПИ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) по сравнению с показателями 18 здоровых доноров, не имеющих признаков психических и соматических заболеваний.

Уровень антител к антигенам к S100B и ОБМ оставался в пределах контрольных значений ($p > 0,05$). Результаты проведенного сопоставления представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7. Иммунологические показатели крови у пациентов с РШ до начала рТМС и в контрольной группе (Me, Q1-Q3)

Показатель	Резистентная шизофрения (n=31)	Контрольная группа (n=18)	P
Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	224,6 (190,6-238,7)	200,4 (192,0-203,0)	<0,05
Активность α 1-ПИ, ИЕ/мл	40,5 (33,8-49,2)	32,6 (30,2-35,0)	<0,01
Антитела к S100B, е.о.п.	0,67 (0,60-0,72)	0,70 (0,62-0,78)	0.76
Антитела к ОБМ, е.о.п.	0,64 (0,54-0,80)	0,70 (0,65-0,79)	0.75

Примечание: $p \leq 0,05$ - статистически значимые различия

У больных с резистентной шизофренией до проведения рТМС выявлено высокодостоверное повышение активности острофазного белка α 1-ПИ по сравнению с контрольной группой, свидетельствующее о значительном уровне воспаления. Наряду с этим, повышение активности ЛЭ было не столь значимо и не соответствовало высокому уровню α 1-ПИ. Отмечалось также, что большинство наблюдаемых значений ЛЭ находилось в пределах контрольного диапазона. Такой спектр периферических воспалительных маркеров может расцениваться как признак дисбаланса воспаления, связанный с недостаточной функциональной активностью нейтрофилов или как свидетельство критического нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие длительно текущего воспалительного процесса и трансмиграции нейтрофилов в мозг. Необходимо отметить, что, как было показано нами ранее, для большинства пациентов с шизофренией характерно высокодостоверное повышение активности как ЛЭ, так и α 1-ПИ [Клюшник Т.П. и соавт., 2021].

По окончании курса рТМС все пациенты были разделены на три группы в соответствии с динамикой клинических и психометрических показателей. Для выявления иммунологических предикторов эффективности рТМС выделенные группы пациентов сопоставлялись с иммунологическими

показателями, определенными до начала рТМС. Полученные результаты приведены в таблице 4.8.

Таблица 4.8. Иммунологические показатели крови, определенные до начала терапии, у пациентов с разным терапевтическим ответом (Me, Q1-Q3)

Показатель	Отрицательная терапевтическая траектория (n=8)	Нейтральная терапевтическая траектория (n=12)	Благоприятная терапевтическая траектория (n=11)	P _{1,2,3}
Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	200,6 (168,5- 220,3)	236,5 (223,6-264,0) p ^{контр} <0,05	219,8 (209,5-234,0) p ^{контр} <0,05	0,02
Активность α1-ПИ, ИЕ/мл	40,4 (34,8-50,1) p ^{контр} <0,01	47,0 (33,9-51,6) p ^{контр} <0,001	36,3 (33,0-44,3) p ^{контр} <0,05	0,33
Антитела к S100B, е.о.п.	0,68 (0,64-0,80)	0,66 (0,58-0,70)	0,69 (0,58-0,75)	0,65
Антитела к ОБМ, е.о.п.	0,80 (0,68-0,91) p ^{контр} <0,05	0,59 (0,52-0,65)	0,75 (0,50-0,81)	0,05
УАИС	4 (3-4)	3 (2-3)	2 (1-3)	-

Примечание: p≤0,05 - статистически значимые различия

Приведенные в таблице результаты свидетельствуют, что для групп с разным терапевтическим ответом была характерна различная степень повышения уровня воспалительных и аутоиммунных маркеров по сравнению с контрольными значениями. Межгрупповые различия выявлены по активности ЛЭ и уровню аутоантител к ОБМ.

Оценка УАИС до проведения рТМС в выделенных группах пациентов с различной эффективностью лечения показала, что наиболее высоким уровнем активации иммунной системы характеризовались случаи, отнесенные к отрицательной и нейтральной траектории. При этом высокий УАИС, сочетающийся с низкой активностью ЛЭ, а также наличием аутоиммунного компонента к ОБМ (p<0,05) наблюдался у пациентов отрицательной траектории. Для наблюдений, соответствовавших нейтральной траектории

также был характерен высокий УАИС, ассоциированный с выраженным повышением активности обоих воспалительных маркеров как по сравнению с контролем, так и с наблюдениями в рамках отрицательной траектории ($p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно). Случаи, отнесенные к благоприятной терапевтической траектории, отличалась умеренным УАИС, характеризующимся незначительным повышением активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что качественные и количественные особенности спектра иммунных маркеров, отражающие уровень активации иммунной системы пациентов до начала проведения ТМС, связаны с эффективностью проводимой терапии.

Связь иммунологических показателей с эффективностью рТМС пациентов с резистентной шизофренией подтверждается также анализом динамики иммунологических показателей (сравнение показателей до и после рТМС) в группах пациентов с различной эффективностью терапии. Результаты проведенного сопоставления представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9. Распределение пациентов с резистентной шизофренией с разной эффективностью рТМС в зависимости от динамики иммунологических показателей

Терапевтические траектории	Нормализация иммунологических показателей (n=11)	Отрицательная динамика иммунологических показателей (n=12)
Отрицательная (n=6)	3 (50,0%)	3 (50,0%)
Нейтральная (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)
Благоприятная (n=8)	5 (75,0%)	3 (25,0%)

Из представленных данных видно, что большинство (75,0%) пациентов благоприятной терапевтической траектории после проведения рТМС характеризуются нормализацией иммунологических показателей крови, а отсутствие эффекта от проведенного лечения, характерное преимущественно для пациентов нейтральной терапевтической траектории ассоциировано с отрицательной динамикой исследуемых маркеров (77,8%). В рамках

отрицательной терапевтической траектории с одинаковой частотой (50,0%) встречаются пациенты, как с положительной, так и с отрицательной динамикой иммунологических показателей ($\chi^2=4,74$, $p=0,093$).

При анализе взаимосвязи между выделенными типологическими разновидностями и динамикой иммунологических показателей до и после проведения терапии было обнаружено, что нормализация иммунологических показателей, являющаяся объективным критерием снижения интенсивности патологического процесса в мозге, характерна в большей степени при разновидности с депрессивной симптоматикой ($\chi^2=3,7$, $p=0,29$) (таблица 4.10), где также наблюдался наиболее выраженный терапевтический ответ.

Таблица 4.10. Динамика иммунологических показателей в зависимости от типологической разновидности резистентного состояния

Типологическая разновидность	Нормализация иммунологических показателей (n=11)	Отрицательная динамика иммунологических показателей (n=12)
4 разновидность (n=7)	3 (42,9%)	4 (57,1%)
2 разновидность (n=5)	1 (20,0%)	4 (80,0%)
3 разновидность (n=6)	3 (50,0%)	3 (50,0%)
1 разновидность (n=5)	4 (80,0%)	1 (20,0%)

Таким образом, совокупность полученных в работе результатов свидетельствует, что качественные и количественные различия спектров иммунологических показателей, таких как активность ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ и уровень аутоантител к нейроантигенам, а также общий уровень активации иммунной системы, выявляемые у больных с резистентной шизофренией до начала курса рТМС, наряду с психопатологическими особенностями пациентов могут использоваться в качестве маркеров предикции эффективности рТМС.

В процессе исследования установлено, что наиболее эффективным курс рТМС оказался у пациентов с умеренным уровнем активации иммунной системы, ассоциированным с повышением активности как ЛЭ, так и $\alpha 1$ -ПИ, и отсутствием аутоиммунного компонента, с преобладающей депрессивной

симптоматикой в клиническом статусе. У большинства таких пациентов улучшение клинического состояния после курса терапии сопровождается относительной нормализацией иммунологических показателей, что является объективным маркером снижения интенсивности патологического процесса в мозге [Клюшник Т.П. и соавт., 2020]. Напротив, высокий УАИС, ассоциированный не только с активацией воспалительных, но и аутоиммунных реакций, характерен преимущественно для пациентов с бредовой и галлюцинаторной симптоматикой и в большинстве случаев сопряжен с низкой эффективностью рТМС, т.е. отсутствием улучшения клинического состояния, и сопровождается отрицательной динамикой иммунологических показателей.

4.3 Нейропсихологическая характеристика пациентов с резистентной шизофренией в процессе лечения рТМС

В данном фрагменте работы было проведено нейропсихологическое обследование 44 пациентов основной группы. Все испытуемые были праворукими. Прежде чем перейти к обнаруженным частным нейропсихологическим характеристикам, следует отметить общие особенности нейропсихологического функционирования выборки пациентов с резистентной шизофренией, а именно: относительную (по сравнению с пациентами с органическими психическими расстройствами) «мягкость» нейропсихологической симптоматики, ее незавершенность и лакунарность.

В результате проведенного исследования высших психических функций пациентов с резистентной шизофренией были выявлены специфические и неспецифические симптомокомплексы.

У всех пациентов выборки обнаруживалась неспецифическая нейропсихологическая симптоматика, а именно:

1. Неспецифический симптомокомплекс нарушений произвольной регуляции психической деятельности характеризовался расстройством функционирования лобных отделов мозга, что влекло за собой снижение

контроля над высшей психической деятельностью, трудности планирования и выполнения задач, в некоторых случаях отмечались трудности переключения двигательных актов, что свидетельствует о нарушении кинетического праксиса.

2. Дисфункция теменно-височно-затылочной области правой гемисферы, ответственной за обработку оптико-пространственной информации, приводила к зрительно-пространственным ошибкам (метрические, структурно-топологические, зеркальность восприятия) в рисуночных методиках и пробах на произвольные движения и действия, что позволило выделить неспецифический симптомокомплекс дефицита оптико-пространственных функций.

3. Дисфункция подкорковых зон мозга характеризовалась модально-неспецифическими нарушениями памяти и энергетического обеспечения психической деятельности, что находило отражение в различных модальностях – слуховой, зрительной, тактильной – и влияло на обработку пространственной и двигательной информации. Следует отметить, что у большинства обследуемых пациентов доминировала слухоречевая модальность с модально-неспецифическими расстройствами памяти: отмечались трудности запоминания информации устной речи, зрительной, и тактильной информации.

Именно этот, неспецифический нейропсихологический симптомокомплекс наблюдался 52,0% больных (n=23), которые соответствовали нейтральной терапевтической траектории.

По итогам нейропсихологического обследования, сравнения с результатами, полученными при клинико-психопатологическом исследовании с выделением вариантов терапевтического ответа, а так же с группой здорово контроля, были выявлены два специфических симптомокомплекса.

У 7,0% пациентов (n=3), включенных в отрицательную терапевтическую траекторию, был выявлен симптомокомплекс нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности: по результатам статистической

обработки материала было выявлено существенное повышение макроиндекса «III блок мозга», включающего индексы левого полушария, а именно кинетический фактор, произвольную регуляцию, при этом другие нейропсихологические домены оставались относительно сохранными.

Выявленные нарушения, по-видимому, связаны с дисфункцией префронтальной коры левого полушария. Симптомокомплекс нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности характеризуется умеренными альтерациями интеллектуальной сферы, связанными с исполнением операций планирования, программирования и контроля. Обследуемые демонстрировали затруднения в решении несложных математических задач, не могли пошагово спланировать вычислительные действия, легко переключиться с неправильно выбранного пути решения, пытались трафаретно экстраполировать мыслительные схемы между разными задачами, требовавшими различных подходов к решению. Так же отчетливо снижался уровень доступных обобщений, обследуемые не понимали юмора и переносного смысла пословиц и поговорок. Экспрессивная речь обеднялась за счёт сокращения длины предложений, редукции форм глаголов.

2. У 41,0% пациентов (n=18), соответствовавших положительной терапевтической траектории, определялся нейропсихологический симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов.

По итогам статистического анализа данных, полученных в ходе нейропсихологического исследования, помимо неспецифических симптомокомплексов, определялись признаки следующих правополушарных индексов: «невербальный акустический анализ и синтез», «пространственный анализ и синтез». У данной группы пациентов превалировала диффузная нейропсихологическая симптоматика, что свидетельствует о дисфункции преимущественно задних отделов коры, а также подкорковых структур правого полушария, при этом выявленные расстройства были достаточно мягкими. Тем не менее, обнаруженные расстройства отличались широким спектром проявлений, и, по-видимому, развивались по механизму нарушения

избирательности психической деятельности. У испытуемых определялись грубые топологические, фрагментарные, метрические ошибки, нарушения стратегии рисования, а так же нерелевантные и импульсивные ответы в пробах на опознание недорисованных, зашумлённых или наложенных, изображений, вышеперечисленное определяло оптико-пространственные нарушения. При нейропсихологическом обследовании мнестической деятельности нередко демонстрировались конфабуляторные включения в стимульный материал (воспроизведение невербализуемых фигур, серии из двух групп слов), а так же в отсроченное воспроизведение рассказа, причем конфабуляции в большинстве случаев носили нелепый характер. При пробах на невербальный акустический гнозис отмечались как переоценка, так и недооценивание простых и сложных ритмических структур, в мнестических пробах изменялся порядок стимулов.

Таким образом, была выявлена дисфункция правой гемисферы как I, так и II структурно-функционального блоков мозга по А.Р. Лурия.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Нейропсихологический подход А.Р. Лурия является адекватным методом изучения особенностей нейрокогнитивного функционирования больных резистентной шизофренией и позволяет выявлять вероятные церебральные механизмы этих состояний при проведении комплексной терапии с участием рТМС.
2. При нейропсихологическом обследовании высших психических функций изученной когорты больных были выделены три типа нейропсихологических симптомокомплексов, которые соответствуют трем терапевтическим траекториям:
 - а) комплекс нарушений избирательности психических процессов, связанный с дисфункцией правого полушария был характерен для благоприятной терапевтической траектории;

- b) нарушения регуляции произвольной деятельности, обработки слухоречевой информации, а также нарушения пространственного анализа и синтеза разной степени выраженности были специфичны для нейтральной терапевтической траектории;
- с) комплекс выраженных нарушений произвольной регуляции мыслительных процессов, связанный с дисфункцией префронтальной коры левого полушария соответствовал отрицательной терапевтической траектории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение резистентности при шизофрении в контексте разработки и совершенствования методов лечения остается актуальным до настоящего времени вследствие высокой распространенности и социальной значимости резистентных состояний. Так, по данным ряда исследователей, распространенность резистентных состояний у впервые заболевших пациентов может достигать 20-30% [Kennedy J.L. et al., 2014; Correll C.U. et al., 2019; Taylor D.M. et al., 2021], а в процессе дальнейшего течения заболевания увеличиваться до 60% [Данилов Д.С., Морозова В.Д. 2010; Gillespie A.L. et al., 2017; Kim J.H. et al., 2018].

Проблема преодоления резистентности при шизофрении до сих пор остается далекой от разрешения, в пользу чего свидетельствует большой объем исследований, сосредоточенных на совершенствовании уже существующих противорезистентных мероприятий [Зубов Д.С. 2020; Keepers G.A. et al., 2020; Potkin S.G. et al., 2020], что в свою очередь подчеркивает необходимость развития альтернативных нелекарственных методов преодоления резистентности, в качестве которых рассматривается электросудорожная терапия и ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

Электросудорожная терапия в настоящее время по-прежнему является единственным методом преодоления резистентности, однако, наибольшую эффективность этот метод, по данным многих источников, показывает в отношении резистентной симптоматики острого периода заболевания [Зубов Д.С. 2020; Duman R.S. et al., 1998; Baghai T.C. et al., 2008; Lally J. et al., 2019], что не отменяет необходимости поиска альтернатив с приоритетным влиянием на хронифицированную симптоматику в периоды стабилизации заболевания. Немаловажным является и фактор ограничивающий применение ЭСТ у пациентов с целым рядом хронических соматических и неврологических заболеваний из-за существенных рисков их декомпенсации [Нельсон А.И. 2005], а также высокая вероятность развития стойких когнитивных

расстройств [Пуговкина О.Д. и соавт., 2006; Lisanby S.H. et al., 2000], в отличие от рТМС, для которой напротив характерно улучшение ряда когнитивных показателей [Пуговкина О.Д. и соавт., 2006; Mogg A. et al., 2007; Vegemann M.J. et al., 2020].

В последнее десятилетие в центре внимания исследователей [Потапов И.В. и соавт., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2020, 2023; Wobrock T. et al., 2015; Aleman A. et al., 2019], в качестве метода способного влиять не резистентную симптоматику, рассматривается транскраниальная магнитная стимуляция – метод неинвазивной стимуляции головного мозга переменным магнитным полем, позволяющий оказывать модулирующее действие на структуры головного мозга, как в зоне стимуляции, так и за ее пределами посредством функциональных связей между отделами головного мозга.

Изначально рТМС использовалась для лечения депрессий, однако лежащая в ее основе возможность оказывать модулирующее действие на нервную ткань, наряду с благоприятным профилем побочных эффектов, способствовала интенсивному изучению этого метода при широком спектре психических и неврологических заболеваний. На сегодняшний день получены убедительные доказательства эффективности рТМС в отношении обсессивно-компульсивного расстройства [Rehn S. et al., 2018; Mahmoud A.B. et al., 2022], доказана приоритетность использования рТМС в терапии депрессий при аффективных заболеваниях, в связи с чем, эффективности рТМС при депрессиях присвоен высший уровень доказанности эффекта «А» [Lefaucheur J.P. et al., 2020; Aleman C. et al., 2020].

Исследования рТМС при шизофрении на сегодняшний день носят более ограниченный характер, а результативность этого метода нуждается в дополнительных исследованиях. Наиболее изученными являются возможности рТМС в отношении вербальных галлюцинаций, во многих публикациях подтверждена эффективность низкочастотной стимуляции височно-теменной области [Потапов И.В. и соавт., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2023; Li J. et al., 2020], при этом влияние данного метода на другие

позитивные симптомы шизофрении, такие как бред, оценивалось крайне редко.

Изучение рТМС в качестве перспективного метода для комплексного лечения резистентной шизофрении берет свое начало с середины 2000-х годов [Tranulis C. et al., 2006; De Jesus et al. 2011; Hi S. et al., 2014]. Все проведенные исследования свидетельствуют о безопасности данного метода и благоприятности профиля побочных эффектов у резистентных больных, при этом данные об эффективности рТМС носят неоднозначный характер. Необходимо отметить, что дизайн данных исследований включал в основном низкочастотную рТМС, что с позиций современных взглядов на этот метод полностью не раскрывает его потенциал. Также не проводилось исследований, посвященных влиянию стимуляции на различную симптоматику при резистентной шизофрении, что в свою очередь определяют необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования – выявление комплекса клинико-биологических параметров, определяющих различный терапевтический ответ на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении.

Исследование было проведено в период 2015-2022 годов на базе отдела юношеской психиатрии (руководитель — доктор медицинских наук, В.Г. Каледа), лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа (руководитель — доктор биологических наук И.С. Лебедева) и лаборатории нейроиммунологии (руководитель — профессор Т.П. Ключник) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор — профессор Т.П. Ключник) на выборке пациентов с резистентной шизофренией. В соответствии с критериями включения, невключения и исключения объем выборки исследования составил 88 пациентов. Критериями включения являлись: диагноз, соответствующий шизофрении по МКБ–10 (F20.0, F20.4, F20.5); резистентность психопатологической симптоматики в отношении лекарственных методов; манифестация заболевания с психотическими

проявлениями в юношеском возрасте; наличие добровольного информированного согласия. Критериями исключения были: наличие острой психотической симптоматики на момент включения в исследование (оценки отдельных пунктов шкалы позитивных синдромов PANSS более 4 баллов); соматические и неврологические заболевания, затрудняющие проведение исследования; синдром зависимости от ПАВ; обострение инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение 2-х месяцев до включения в исследование. Критерии исключения представляли собой отзыв добровольного информированного согласия; возникновение серьезных нежелательных явлений в процессе терапии.

В исследование было включено 88 пациентов мужского пола. Установление резистентности проводилось на основании клинических данных (анамнестические сведения, данные медицинской документации) в период текущего стационарного лечения. В связи с отсутствием в литературе единого подхода для установления резистентности, в данном исследовании были рассмотрены и объединены критерии ряда работ, дающих исчерпывающее представление о продолжительности и количестве курсов лечения, дозах и наименованиях препаратов, а также объективном контроле лечения. [Мосолов С.Н. 2002; Howes O.D. et al., 2017; Faden J., Citrome L. 2019]. Таким образом критериями резистентности к проводимой психофармакотерапии являлись: отсутствие положительной динамики или незначительное снижение тяжести симптомов после двух последовательных курсов антипсихотической терапии препаратами разных фармакологических групп (в течение 6-8 недель) в дозах от среднетерапевтических до максимально допустимых, с учетом индивидуальной переносимости, а также при условии контроля за приёмом препаратов.

Критерием, свидетельствующем о терапевтической эффективности рТМС, было снижение общей выраженности симптоматики по шкале PANSS на 20% и более, в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества психиатров «Шизофрения F20» (2019).

На первом этапе исследования происходил отбор пациентов с шизофренией, соответствующих критериям резистентности. Анализировались данные, полученные при сборе субъективных и объективных анамнестических сведений. С позиций ведущего симптомокомплекса психопатологической симптоматики материал был разделен на четыре типологические разновидности: 1 разновидность – с преобладанием депрессивной симптоматики (n=22), 2 разновидность – с преобладанием галлюцинаторной симптоматики (n=24), 3 разновидность – с преобладанием негативной симптоматики (n=22), 4 разновидность – с преобладанием бредовой симптоматики (n=20). Пациенты были рандомизированы в две группы – основная и контрольная, включавшие в себя равное количество наблюдений из всех разновидностей резистентных состояний. Пациенты основной группы (44 человека) получали комбинированное лечение, состоящее из курса ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и психофармакотерапии, в контрольной группе (44 человека) пациенты получали только психотропную терапию. В обеих группах пациенты продолжали получать терапию, подобранную до начала исследования, коррекции терапии не проводилось для исключения влияния данного фактора на оценку эффективности рТМС. Отсутствие коррекции лечения в период проведения стимуляции было допустимо в связи со стабильностью психического состояния данной когорты больных.

На втором этапе исследования (1-21 день) больные основной группы получали 15 сеансов рТМС, параметры которой зависели от типологической разновидности. Учитывая инертность и статичность доминирующей симптоматики, а также прогрессирующее течение заболевания была предпринята попытка достижения максимально возможного результата лечения, путем выбора оптимальных параметров стимуляции. Для каждой типологической разновидности использовался отдельный протокол рТМС, выбор которого осуществлялся на основании литературных данных и учитывал наряду с наибольшей гипотетической эффективностью в отношении

конкретных психопатологических образований, также безопасность данных параметров для пациентов. В связи с отсутствием в литературе методик стимуляции для резистентной симптоматики, в исследовании использовались протоколы эффективные в отношении психопатологических образований не имеющих признаков резистентности. При разновидностях с преобладанием депрессивной и негативной симптоматики проводилась высокочастотная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры (лДЛПК) [Zhao S. et al., 2014; Kang J. et al., 2016], при разновидности с преобладанием галлюцинаторной симптоматики использовался протокол низкочастотной стимуляции височно-теменной области [Bais L. et al., 2014]. У пациентов, включенных в группу разновидности с преобладанием бредовой симптоматики, был выбран протокол высокочастотной стимуляции лДЛПК, в связи с ограниченностью исследований влияния рТМС на бредовую симптоматику, а также единичным положительным опытом высокочастотной стимуляции [Wobrock T. et al., 2015].

На третьем этапе (22-42 день) проводилась оценка стойкости терапевтического эффекта.

В качестве основных методов исследования в работе были использованы клинико-психопатологический, психометрический (PANSS, SANS, CDSS, ANRS, CGI-S, CGI-I), нейрофизиологический, иммунологический, нейропсихологический и статистический. Клинико-психопатологическая оценка пациентов проводилась ежедневно на всем протяжении исследования (0-42 день), психометрически пациентов обследовали трижды – перед началом исследования (0 день), непосредственно после окончания курса рТМС (21 день), и через 3 недели после курса стимуляции (42 день). Нейрофизиологическое (ЭЭГ) и нейропсихологическое исследование проводилось на момент включения в исследование (0 день), нейроиммунологическое исследование – в момент включения в исследование (0 день), также была прослежена динамика нейроиммунологических показателей (21 день).

Анализ и оценка достигнутых результатов терапии резистентных состояний при шизофрении с использованием рТМС подразумевали не только ранжирование основного терапевтического эффекта, но также учитывали особенности переносимости стимуляции, риски развития побочных эффектов и их значимость, а также стабильность состояния и стойкость достигнутого результата к окончанию исследования.

Было выделено три варианта терапевтической траектории. К *благоприятной терапевтической траектории* относились пациенты, продемонстрировавшие отчетливую клиническую динамику, оцененную также по психометрическим шкалам (редукция симптоматики по PANSSS более 20%) и, при отсутствии значимых побочных эффектов, как психотропных (обострение симптоматики, инверсия аффективной фазы), так и неврологических.

Нейтральная терапевтическая траектория включала в себя случаи не выявившие, какого-либо значимого влияния стимуляции. К этому варианту реагирования были отнесены случаи без существенной клинической динамики, с незначительным снижением психометрических оценок (редукция симптоматики по PANSS менее 20%), а также случаи с повышением оценок психометрических шкал менее чем на 10%, которое можно было интерпретировать, как в рамках невыраженного ухудшения, так и в рамках эндогенной динамики психического заболевания.

Отрицательная траектория включала пациентов, в процессе лечения которых наблюдалось клинически значимое ухудшение состояния, подкрепленное отрицательными данными психометрической оценки (утяжеление симптоматики по PANSS более 10%).

Изучение особенности терапевтического ответа показало, что к 21 дню исследования 34,1% пациентов (n=15) соответствовали благоприятной траектории, 40,9% пациентов (n=18) нейтральной траектории и 25,0% исходов лечения (n=11) были отнесены к отрицательной траектории. При этом окончанию исследования (42 день) 40,9% наблюдений (n=18) соответствовали

благоприятной траектории, 52,3% наблюдений (n=23) были расценены в рамках нейтральной траектории и 6,8% пациентов (n=3) были отнесены к отрицательной траектории. Анализируя распределение наблюдений в рамках терапевтических траекторий, стоит отметить большую информативность данных, полученных к окончанию исследования, так как они в большей степени раскрывали потенциал рТМС, а именно стойкость и истощаемость эффекта, а также учитывали случаи с отсроченным положительным эффектом.

В соответствии с предложенной комплексной оценкой исхода заболевания при разновидности резистентного состояния *с преобладанием депрессивной симптоматики* (n=11) к 21 дню 54,6% пациентов были отнесены к благоприятной траектории, 45,5% к нейтральной траектории. К окончанию исследования (42 день) наблюдалось увеличение количества положительных исходов: 63,6% пациентов соответствовали благоприятной траектории и 36,4% нейтральной траектории. Наблюдавшееся повышение количества благоприятных исходов на 16,7%, по-видимому, свидетельствует об отсроченности терапевтического эффекта при разрешении депрессивных состояний, характерного в целом для применения рТМС у пациентов с шизофренией [Freitas C. et al., 2008; Shi C. et al., 2014; Li Z. et al., 2016].

Исходно у пациентов данной разновидности в структуре депрессивного состояния наряду с устойчивой гипотимией основное место занимали явления негативной аффективности (ангедония, аффективная уплощенность, равнодушно-пессимистическое мировоззрение) [Смулевич А.Б. и соавт., 1997; Watson D. et al., 1984]. Содержание антивитаальных размышлений соответствовало пессимистическому настрою, ощущению бесперспективности, а также подкреплялось идеями несостоятельности и виновности. Дизайн настоящего исследования предполагал использование профильной шкалы CDSS, что позволило выделить пациентов с клинически значимой депрессией (общая оценка соответствовала 19.9 ± 1.7 баллам).

В отличие от других работ, где влияние рТМС на депрессивную симптоматику имело «транзиторный» характер [Geller V., et al., 1997] либо

обнаруживалась высокая истощаемость эффекта в процессе посткурсового наблюдения [Масленников Н.В. и соавт., 2007, 2010, 2013, 2017; Mosolov S.N. et al., 2017], в проведенном исследовании был получен выраженный и стойкий терапевтический эффект.

Динамика разрешения депрессивного состояния обнаруживала некоторое опережающее влияние на двигательную сферу по сравнению с тимическим компонентом. Качественное улучшение определялось как на клиническом уровне, так и по данным психометрии. Пациенты основной группы к окончанию исследования демонстрировали статистически достоверную редукцию по общему баллу PANSS в диапазоне 16,7%-38,9% (ср. значение 26,1% $p=0.002$), выраженность депрессивной симптоматики по шкале CDSS уменьшилась на 27,8-52,4% (ср. значение 34,7%; $p=0.006$), в то время как состояние пациентов контрольной группы не имело тенденцию к улучшению. При незначительном снижении выраженности депрессивной симптоматики по CDSS на 3,1% ($p=0,1$), наблюдалось повышение общего балла PANSS на 2,1% ($p=0,09$), что с позиций клинико-психопатологической оценки не соответствовало какому-либо изменению состояния. Стоит отметить, хорошую переносимость рТМС у пациентов данной разновидности. Спектр развившихся побочных эффектов в основном ограничивался алгическими ощущениями, за исключением инверсии аффекта в одном наблюдении. Течение побочных эффектов было благоприятным, наблюдалась адаптация пациентов к нежелательным явлениям с постепенным уменьшением их выраженности к середине курса.

В соответствии с ранжированием терапевтического эффекта у пациентов разновидности *с преобладанием галлюцинаторной симптоматики* ($n=12$) распределение к 21 дню исследования демонстрировало равное соотношение случаев благоприятной и нейтральной траектории – 41,7%, 16,7% случаев были отнесены к отрицательной траектории. К 42 дню исследования 50% пациентов соответствовали благоприятной траектории, 41,7% – нейтральной и 8,3% – отрицательной. К отрицательной траектории пациенты были

отнесены в связи с развитием в одном из наблюдений субъективно значимых нежелательных явлений (болезненные ощущения в месте стимуляции), отчасти нивелирующие положительные эффекты лечения. В одном из случаев наблюдалось ухудшение психического состояния с актуализацией психотической симптоматики.

На момент включения в исследование у пациентов данной разновидности обманы восприятия доминировали в клинической картине заболевания и характеризовались непрерывностью, стереотипностью и обыденностью содержания. Несколько реже в выборке обнаруживались случаи с их поливокальностью, эмоциональной насыщенностью и вариабельностью содержания – от комментирующего до императивного. Во всех случаях обманы восприятия персистировали на протяжении длительного времени и негативно отражались на повседневном функционировании. Бредовая симптоматика не имела значимого влияния на картину текущего состояния и была представлена персекуторными идеями с различной степенью разработанности бредовой фабулы.

В результате проведенного курса лечения можно было наблюдать относительно изолированное влияние рТМС на вербальные галлюцинации. Было характерно поступательное и стабильное развитие эффекта, начальные проявления которого относились ко второй половине курса, и пиком эффекта, приходящимся на завершение терапии. Прекращение рТМС не обнаруживало обратной динамики галлюцинаторных расстройств, а достигнутый эффект сохранился в максимально выраженном виде. Наиболее заметно влияние стимуляции было на объем галлюцинаторной продукции: сокращалась продолжительность эпизодов галлюциноза, а также количество галлюцинаций в течение дня, что снижало дезадаптирующее влияние данной симптоматики и способствовало повышению качества жизни пациентов. Помимо основного эффекта отмечалось умеренное седирующее и противотревожное действие, что находило отражение в уменьшении загруженности переживаниями, напряженности. Хорошая переносимость стимуляции в совокупности со

значительным числом пациентов, отреагировавших на лечение, позволяет говорить о результативности данного метода в терапии резистентной галлюцинаторной симптоматики.

Рассмотрение и анализ пациентов галлюцинаторной разновидности свидетельствовал о более селективном влиянии метода на отдельные характеристики галлюцинаторных расстройств, чем на картину заболевания в целом, что, тем не менее, опосредовано повышало адаптационные возможности и качество жизни пациентов. Редукция симптоматики к 42 дню исследования по общей оценке PANSS была в диапазоне 12,1-22,5% (в среднем 19,3%; $p=0,005$), а по общему баллу профильной шкалы АНRS находилась в диапазоне 9,5-45,8% (ср. значение 20,1%; $p=0,002$). Полученные результаты комбинированного применения психофармакотерапии и рТМС продемонстрировали преимущество над лечением исключительно лекарственными препаратами (контрольная группа). Психометрическая динамика в контрольной группе за весь период исследования не достигала достоверных отличий ($p>0.05$) по общему баллу PANSS и АНRS: снижение по шкале PANSS к 21 дню составило 5.6%, к 42 дню 4.5%, по шкале АНRS к 21 дню 2,3% и 1.16% к 42 дню. При этом имелись достоверные межгрупповые различия, так в среднем значения общего балла по PANSS в основной группе были на 11,4% ниже к 21 дню, ($p=0,03$) и на 11,3% к 42 дню ($p=0,02$), по шкале АНRS ниже на 26,2% ($p=0,002$) после стимуляции и на 20,5% ($p=0,003$) в конце исследования.

Результаты исследований других авторов со схожим дизайном имеют сопоставимые с нашей работой результаты по количеству пациентов ответивших на лечение (31,6%-52%) [Potapov I.V. et al., 2022; Hoffman R.E. et al 2003; Hoffman R.E. et al., 2013; Dollfus S. et al., 2020; Chen X. et al., 2019; Wagner E. et al., 2020]. Стоит отметить, что в большинстве работ не проводилась оценка продолжительности терапевтического эффекта, за исключением серии исследований R.E. Hoffman et al., (2003; 2013; 2015), свидетельствующих о стабильности результатов низкочастотной стимуляции

височно-теменной области, что также получило подтверждение в данном исследовании.

В группе *разновидности с преобладанием негативной симптоматики* (n=11) к 21 дню исследования 36,4% случаев соответствовали благоприятной траектории, 54,6% – нейтральной траектории, 9,1% – отрицательной траектории (n=1). При этом к 42 дню исследования только 18,2% наблюдений соответствовало благоприятной траектории в связи с постепенной нивелировкой эффекта лечения, 81,8% наблюдений были отнесены к нейтральной траектории, 27,3% пациентов, несмотря на достоверную редукцию симптоматики по психометрическим шкалам, были исключены из положительной траектории и отнесены к нейтральной, в связи с развитием субъективно значимых побочных эффектов (алгические ощущения).

Увеличение числа исходов в рамках нейтральной траектории к 42 дню на 33%, отражало постепенную утрату терапевтического эффекта, связанную с прекращением стимуляции, что соответствовало результатам других исследований [Holi M.M. et al., 2004; Novak T. et al., 2006; Mogg A. et al., 2007], и судя по данным более поздних публикаций, свидетельствует о недостаточном по продолжительности курсе стимуляции [Quan W.X. et al., 2015] в отношении негативной симптоматики.

При данной разновидности резистентных состояний негативная симптоматика носила персистирующий характер. Наблюдавшиеся изменения в эмоциональной сфере были представлены ограничением выраженности реагирования на внешние события: от снижения экспрессии эмоций до полной утраты способности понимать эмоции других людей, а также свои эмоции и настроение. Особенности установления вербального контакта с пациентами характеризовались обеднением речевой продукции, невозможностью больных спонтанно включиться в беседу, стереотипностью и малой информативностью ответов. Содержание речи больных отражало снижение темпов мыслительных процессов, нецеленаправленность мышления, а также его паралогичность.

Отмечались снижение или полное отсутствие жестикуляции, отсутствие интереса к беседе и вовлеченности в нее. Была затруднена субъективная трактовка аффективного фона, настроение воспринималось как что-то неопределенное или отсутствовало как таковое. Зачастую о глубине нарушений в эмоциональной сфере свидетельствовали сглаженность личностных черт, снижение волевых побуждений, пассивная подчиняемость. В сфере социальных интересов пациентов доминировали снижение мотивации к социальной активности, с избеганием общения, его формализацией, а также ограничением контактов кругом близкого окружения. Утратив возможность получения удовольствия от ранее приятных занятий, пациенты предпочитали проводить время бездеятельно, либо вовлекались в них крайне неохотно и по инициативе окружающих, выбирая виды деятельности, не требующие активного участия. С позиций функциональных возможностей все пациенты данной разновидности имели выраженные расстройства и, как правило, были несамостоятельны даже на уровне организации быта. Любые виды физических и интеллектуальных нагрузок вызывали значительную истощаемость, не сопровождались положительным результатом.

Влияние рТМС на клинические проявления негативных расстройств регистрировалось как на уровне внешних проявлений (экспрессия эмоций, объем речевой продукции, гигиеническая запущенность, зрительный контакт), так и при беседе (спонтанность коммуникации, интерес к происходящим событиям и вовлеченность в них, формирование планов и способность им следовать, социальные интересы, возможность формировать социальные контакты). Наиболее заметные изменения происходили в сфере мотивации. Пациентам легче удавалось вовлекаться в деятельность и поддерживать целенаправленную активность, что находило отражение в уходе за собой, попытках вести познавательную деятельность (чтение, просмотр телепередач, освоение простых профессий удаленно). Уменьшалась выраженность снижения энергетического потенциала – повышался объем физической активности и переносимость нагрузок, пациентов удаваясь вовлечь в

реабилитационные программы и ЛФК. В отдельных наблюдениях имели место качественные изменения эмоциональной сферы – уменьшение монотонности и стереотипности реакций, их ситуационная адекватность. В основном объеме наблюдений заметным становилось влияние терапии на истощаемость, что проявлялось как в объективных возможностях пациентов дольше поддерживать какой-либо вид деятельности, в том числе коммуникативный, так и субъективном ощущении уменьшения потребности в отдыхе после работы и чувстве «истощенности». Также важным изменением в статусе пациентов являлось стремление к самостоятельной организации свободного времени, что реализовывалось в установлении контактов с другими больными, восстановлении прежнего круга общения из родственников и друзей. Наблюдаемые положительные изменения негативной симптоматики не были стойкими. К окончанию исследования наблюдалось постепенное возвращение к характеристикам психического статуса, соответствующим периоду включения.

Описанные в настоящем исследовании особенности влияния на негативную симптоматику обнаруживали транзиторный характер терапевтического эффекта с постепенным снижением количества респондеров с 36,0% до 18,0% в период посткурсового наблюдения. При этом ослабление негативных расстройств, соответствовавшее 19,5% редукции общей оценки по SANS ($p=0.007$) было ниже, чем в среднем по данным исследований со схожим дизайном, где значение редукции составляло от 25,0% до 34,0% [Prikrýl R. et al., 2007; Suhua Z. et al., 2014; Zhuo K. et al., 2019]. Данные результаты свидетельствуют, по-видимому, о необходимости проведения более длительных курсов стимуляции, а при соответствии параметров стимуляции требованиям безопасности, рассмотрения возможности проведения длительной поддерживающей терапии. Достоверные отличия были получены только к моменту окончания стимуляции (21 день). Снижение общей оценки по шкале PANSS находилось в диапазоне 7,7%-18,3% (12,5%, $p=0.01$). При рассмотрении динамики по профильной шкале SANS обнаруживалось

приоритетное влияние рТМС на симптомы «аффективное уплощение» со снижением выраженности симптоматики на 25,3% ($p=0,001$), «алогии» на 15,0% ($p=0,002$), «абулии-апатии» на 37,0% ($p=0,001$). Отличия основной и контрольной группы имели статистическую достоверность только после стимуляции, так общий балл PANSS был на 9,9% ($p=0,03$) ниже в основной группе, по шкале SANS ниже на 16,6% ($p=0,031$).

При разновидности с преобладанием бредовой симптоматики ($n=10$) распределение пациентов по терапевтическим траекториям к 21 дню исследования демонстрировало ухудшение состояния на фоне проведения курса рТМС – 80,0% пациентов соответствовали отрицательной траектории, 20,0% – нейтральной. К 42 дню исследования, после проведения купирующей терапии, 30,0% пациентов были отнесены к положительной траектории в связи с развитием улучшения на фоне лечения, подтвержденного на клиническом уровне и по данным психометрии. В 50,0% наблюдений исход лечения соответствовал нейтральной траектории, в 20,0% случаях сохранялось обострение заболевания. Психометрическая динамика при данной разновидности отражала факт усиления психотического расстройств, но при этом симптомы шизофрении становились более чувствительными к нейролептической терапии, что говорило о преодолении резистентности.

На момент включения пациентов с бредовой разновидностью резистентного состояния в исследование, психический статус исчерпывался стабильной картиной хронических бредовых расстройств с персекуторными идеями, сопровождающимися бредовым аффектом, негативизмом и замкнутостью.

Значимые клинические изменения касались актуализации уже имеющихся бредовых переживаний без тенденции к расширению системы бредовых построений, а также тематики бреда. Помимо усиления собственно бредовых переживаний наблюдалась общая тенденция к переходу инертного резистентного состояния в сторону психотического рецидива: у пациентов нарушался ночной сон, появлялись подозрительность и напряженность,

недоверчивость, как в отношении проводимого исследования, так и диффузная подозрительность по отношению к окружающим, в ряде случаев обнаруживались элементы бредового поведения в виде враждебности и вербальной агрессии. Психотическая симптоматика была в целом флюктуирующей и обнаруживала закономерное усиление непосредственно после очередного сеанса стимуляции. Также было характерно сохранение у пациентов элементов критического отношения и правильности поведения, отсутствие гетеро и аутоагрессивных проявлений за исключением вербальных.

Окончание стимуляции в основной группе соответствовало повышению общего балла PANSS на 9,7% ($p=0,007$), а также увеличению оценок в кластерах возбуждения на 24,0% ($p=0,002$) и параноидных расстройств на 40,6% ($p=0,002$). Однако к моменту завершения исследования (42 день) общая оценка по PANSS снизилась на 5,43% ($p=0,01$), шкале позитивных синдромов на 15,4% ($p=0,002$), кластеру параноидных расстройств на 17,0% ($p=0,038$) и кластеру возбуждения на 11,3% ($p=0,016$), по сравнению с началом исследования, что свидетельствовало об эффективности психотропной терапии и преодолении резистентности. При сравнении основной и контрольной групп на 21 день исследования было обнаружено статистически значимое повышение баллов на 16,9% для «кластера возбуждения» ($p=0,003$), на 27,7% для «параноидного кластера» ($p=0,003$) и на 18,5% для шкалы позитивных синдромов ($p=0,002$) в основной группе. Однако к окончанию исследования все выбранные для анализа параметры в основной группе были достоверно ниже ($p=0,013-0,026$).

Исследования, посвященные применению рТМС в отношении психотических симптомов при шизофрении (за исключением вербального галлюциноза) носят ограниченный характер и говорят о неоднозначном и противоречивом эффекте магнитной стимуляции. Некоторые авторы отмечают общее улучшение психического состояния при проведении высокочастотной стимуляции префронтальной коры, но при этом не проводят

анализа динамики отдельных симптомов. В другой крупном исследовании сообщается о возможности усиления психотических симптомов при проведении рТМС [Kennedy N.I. et al., 2018; Guttesen L.L. et al., 2021], однако не проводится анализ дальнейшего течения психотического состояния с учетом изменения гомеостаза организма (повышение реактивности) и, следовательно, увеличением чувствительности к психофармакотерапии, что было продемонстрировано в настоящем исследовании.

Для объективизации клинических эффектов рТМС, а также получения представления о биологических параметрах, имеющих предиктивную значимость, в рамках мультидисциплинарного подхода было проведено дополнительное исследование иммунологических, нейрофизиологических и нейропсихологических показателей.

При проведении *нейрофизиологического исследования* изучались особенности исходной фоновой ЭЭГ (в количественном и качественном форматах), вероятно ассоциированные с последующим наличием или отсутствием побочных эффектов при проведении рТМС, а также особенности исходной фоновой ЭЭГ и вызванных потенциалов (парадигма oddball), ассоциированных с эффективностью рТМС. Впервые была предпринята попытка проанализировать исходные особенности ЭЭГ (0 день исследования) в связи с потенциальными побочными эффектами при проведении рТМС с разными частотами в выделенных типологических разновидностях. Выборка составила 43 пациента (1 разновидность – 11 наблюдений, 2 разновидность – 11 наблюдений, 3 разновидность – 11 наблюдений, 4 разновидность – 10 наблюдений).

Результаты оценки корреляций между психометрическими данными позволили выявить несколько потенциально значимых нейрофизиологических показателей, ассоциированных с большим клиническим эффектом. К ним относились большая когерентность в бета1-поддиапазоне и меньшая исходная спектральная мощность тета-диапазона.

Большая когерентность в бета1-поддиапазоне позволяет предположить менее выраженные нарушения в работе нейронных сетей, что является прогностически благоприятным маркером. Необходимо отметить, что по данным литературы бета-активность ассоциируется не только с сенсомоторными процессами, но и с топографически специфичной обработкой информации [Spitzer B. et al., 2017]. Так у больных шизофренией данный показатель снижен по сравнению с контролем [Yeragani V.K. et al., 2006; Kam J.W.U. et al., 2013], при этом большая когерентность в бета-диапазоне ассоциируется с редукцией клинической симптоматики [Higashima M. et al., 2007]. При этом, большинство авторов описывает снижение когерентности в бета-диапазоне при депрессивных расстройствах [Лапин И.А. и соавт., 2014]. Таким образом, можно предположить, что менее выраженные нарушения в работе нейронных сетей, отражающихся в большей когерентности, бета 1 диапазона, являются прогностически более благоприятным маркером.

Меньшая исходная спектральная мощность тета-диапазона в проведенном исследовании ассоциировалась с благоприятной терапевтической траекторией. Тета-активность связывают с процессами взаимодействия между гиппокампом и префронтальной корой [Colgin L.L. 2011; Benchenane K. et al., 2011], и, таким образом, большее нарушение соответствующих функциональных и структурных нейронных сетей может быть прогностически неблагоприятным явлением.

Задачей *нейроиммунологического* исследования было выявление связи клинических и иммунологических особенностей пациентов резистентной шизофренией с эффективностью рТМС для возможного их использования в качестве предикционных маркеров, а именно воспалительных и аутоиммунных: ферментативную активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) – сериновой протеазы нейтрофилов, функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) – острофазного белка, синтезируемого в печени, а также уровень аутоантител к белку S-100B и основному белку

миелина (ОБМ), которые отражают активность патологического процесса в мозге при шизофрении и коррелируют с остротой и тяжестью клинического состояния пациентов [Клюшник Т.П. и соавт., 2014]. Определение иммунологических показателей у пациентов с резистентной шизофренией проводили перед началом рТМС (0 день) и после окончания курса стимуляции (42 день).

При анализе иммунологических особенностей выделенных разновидностей у каждого пациента оценивали уровень активации иммунной системы (УАИС), определяемый по совокупности значений всех иммунологических показателей и учитывающий взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом [Зозуля С.А. и соавт., 2021]: 1-й уровень – «контрольный» (уровень показателей находится в диапазоне значений контрольной группы); 2-й уровень – умеренное повышение активности только воспалительных маркеров (значения, соответствующие 75 – 95% контрольной группы); 3-й уровень – выраженное повышение активности воспалительных маркеров (выше 95% контрольной группы); 4-й уровень - повышение активности как воспалительных, так и аутоиммунных маркеров (выше 75% в контроле).

Совокупность полученных в работе результатов свидетельствует, что качественные и количественные различия спектров иммунологических показателей, таких как активность ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ и уровень аутоантител к нейроантигенам, а также общий уровень активации иммунной системы, выявляемые у пациентов с резистентной шизофренией до начала курса рТМС, наряду с психопатологическими особенностями пациентов могут использоваться в качестве маркеров предикции эффективности ТМС.

Установлено, что для благоприятной терапевтической траектории, представленной в большинстве случаев пациентами с преобладанием депрессивной симптоматики, был характерен 2-ой УАИС. Для таких пациентов улучшение клинического состояния после курса рТМС сопровождалось относительной нормализацией иммунологических

показателей, что является объективным маркером снижения интенсивности патологического процесса в мозге [Клюшник Т.П. и соавт., 2020].

Напротив, 3-4-й УАИС характерен преимущественно для случаев, соответствующих отрицательной терапевтической траектории, и сопровождался отрицательной динамикой иммунологических показателей.

Для исходов лечения, соответствовавших нейтральной траектории, был характерен 3-й уровень УАИС, ассоциированный с выраженным повышением активности обоих воспалительных маркеров.

Нейропсихологическое исследование проводилось на момент включения (0 день), выборка составила 44 пациентов основной группы. Результаты исследования позволяют выделить три типа нейропсихологических симптомокомплексов, соответствующих трем терапевтическим траекториям: для *благоприятной терапевтической траектории* был характерен комплекс нарушений избирательности психических процессов, связанный с дисфункцией правого полушария; для *нейтральной терапевтической траектории* были характерны нарушения регуляции произвольной деятельности, обработки слухоречевой информации, а также нарушения пространственного анализа и синтеза разной степени выраженности; для *отрицательной терапевтической траектории* характерен комплекс выраженных нарушений произвольной регуляции мыслительных процессов, связанный с дисфункцией префронтальной коры левого полушария.

Таким образом, при определении тактики и объема медицинской помощи пациентам, в соответствии с полученными в настоящей работе результатами клинических и параклинических исследований, комбинированное лечение (pTMC и психофармакотерапию) следует рассматривать как эффективный метод преодоления резистентности при шизофрении, особенно у тех пациентов, где проведение других противорезистентных мероприятий ограничено в связи с риском

декомпенсации хронических заболеваний или сопряжено с опасными побочными эффектами. Важным представляется повышение информированности медицинских работников о клинико-биологических характеристиках данного метода и его терапевтическом потенциале с целью более широкого применения метода рТМС.

ВЫВОДЫ

1. Ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС) в сочетании с психофармакотерапией необходимо рассматривать как эффективный метод преодоления резистентности при шизофрении. В 34,1% наблюдений к концу курса стимуляции (21 день) применение комбинированной терапии характеризовалось благоприятной терапевтической траекторией – приводило к преодолению резистентности и отчетливой редукции психопатологической симптоматики ($p < 0,05$). При этом нейтральная терапевтическая траектория (без значимой динамики состояния) наблюдалась в 40,9% случаев, а отрицательная терапевтическая траектория (с ухудшением состояния) отмечалась в 25,0% случаев. Эффективность рТМС зависела от доминирующей психопатологической симптоматики, что позволило выделить четыре разновидности резистентного состояния: с преобладанием депрессивной симптоматики (1 разновидность), с преобладанием галлюцинаторной симптоматики (2 разновидность), с преобладанием негативной симптоматики (3 разновидность), с преобладанием бредовой симптоматики (4 разновидность).

1.1 На фоне проведения рТМС наиболее выраженная положительная динамика была характерна для 1 разновидности, в 54,6% наблюдений отмечалась благоприятная терапевтическая траектория, в 45,5% случаев – нейтральная терапевтическая траектория; редукция симптоматики по шкале PANSS составила 25,2% ($p < 0,05$), а выраженность депрессивной симптоматики по шкале CDSS снизилась на 29,6% ($p < 0,05$).

1.2. При 2 разновидности отмечался менее выраженный положительный эффект, количество наблюдений, соответствовавших благоприятной терапевтической траектории составило 41,7%, нейтральной терапевтической траектории – 41,7%, в 16,7% случаев наблюдалась отрицательная траектория; общая оценка по шкале PANSS снизилась на 12,5% ($p < 0,05$), а по профильной шкале AHRs на 22,5% ($p < 0,05$).

1.3. При 3 разновидности в 36,4% случаев наблюдалась благоприятная траектория, 54,6% – нейтральная траектория, в 9,1% – отрицательная траектория; снижение общей оценки по шкале PANSS составило 12,5%, ($p < 0.05$), по профильной шкале SANS 19,5% ($p < 0.05$);

1.4. При 4 разновидности наблюдалось утяжеление психотической симптоматики к 21 дню исследования: 80,0% наблюдений соответствовали отрицательной траектории, 20,0% – нейтральной; повышение общей оценки PANSS составило 9,7% ($p < 0.05$).

2. К концу посткурсового наблюдения (42 день) отмечалось увеличение случаев благоприятной терапевтической траектории до 40,9%, нейтральной терапевтической траектория до 52,3% и уменьшение отрицательной терапевтической траектории до 6,8% случаев. Устойчивость терапевтического эффекта рТМС напрямую зависела от клинико-психопатологических особенностей резистентного состояния.

2.1. Наиболее стабильный результат лечения был достигнут при 1 разновидности, где отсутствовали случаи отрицательной терапевтической траектории, при этом в период посткурсового наблюдения (22-42 день) сохранялась положительная тенденция, с увеличением благоприятной терапевтической траектории до 63,6% (на 9,0%).

2.2. При 2 разновидности отмечался стабильный терапевтический эффект, при этом в периоде посткурсового наблюдения (22-42 день) отмечалось повышение исходов лечения благоприятной терапевтической траектории до 50,0% (на 8,3%).

2.3. При 3 разновидности отмечался нестабильный положительный эффект, что подтверждалось сокращением исходов лечения, соответствовавших благоприятной терапевтической траектории до 18,2% за период посткурсового наблюдения (22-42 день), при этом при данной разновидности отсутствовали случаи с отрицательной терапевтической траекторией.

2.4. При 4 разновидности резистентного состояния отмечались отчетливые положительные тенденции, характеризовавшийся появлением случаев положительной траектории в 30% наблюдений, сокращением до 20,0% (на 60,0%) представленности отрицательной траектории, увеличением до 50,0% (на 30,0%) исходов в рамках нейтральной траектории, что отражало как индивидуальные особенности variability эффекта, так и его лабильность в рамках данной типологической разновидности.

3. Нежелательные явления, обусловленные влиянием магнитного поля на ткани головы (боль или дискомфорт в месте стимуляции), отмечались в 41,0% случаев, но имели благоприятное течение, не требовавшее прекращения стимуляции, при этом их максимальная выраженность приходилась на начало курса лечения с последующей постепенной редукцией нежелательных явлений. Развившееся у ряда пациентов (20,4%) субпсихотическое состояние, несмотря на его благоприятное течение, свидетельствовало о необходимости особой осторожности проведения рТМС у пациентов с актуальной психотической симптоматикой, а при сохранении тенденции к ухудшению состояния, решения вопроса о досрочном прекращении курса стимуляции. Зарегистрированное ятрогенное гипоманиакальное состояние (2,2%), в отличие от субпсихотического, не требовало дополнительных мер и разрешилось самостоятельно.

4. Терапевтическая эффективность рТМС определяется рядом биологических параметров. Установлено, что анализ особенностей исходной фоновой ЭЭГ и вызванных потенциалов, определение воспалительных и аутоиммунных маркеров, а также исследование особенностей нейрокогнитивного функционирования имеют высокое прогностическое значение.

4.1. Нейрофизиологическое исследование позволило выявить несколько показателей (по данным ЭЭГ), ассоциированных с благоприятной терапевтической траекторией, к которым относились большая когерентность

в бета1-поддиапазоне и меньшая исходная спектральная мощность волн тета-диапазона.

4.2. Нейроиммунологическое исследование, перед проведением рТМС, позволило выявить прогностически значимые различия иммунологических показателей у пациентов с резистентной шизофренией, которые могут использоваться для прогноза терапевтического ответа на рТМС. Установлено, что для благоприятной терапевтической траектории характерно исходное незначительное повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, при этом у 75,0% пациентов после курса рТМС отмечалась относительная нормализация иммунологических показателей, что является объективным маркером снижения интенсивности патологического процесса в мозге; нейтральная терапевтическая траектория характеризовалась изначально выраженным повышением активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ и в 77,8% ухудшением иммунологических показателей на фоне проведения рТМС; для отрицательной терапевтической траектории исходно характерна низкая активность ЛЭ в сочетании с аутоиммунным компонентом, при этом на фоне рТМС с одинаковой частотой (50,0%) встречаются случаи, как с положительной, так и с отрицательной динамикой иммунологических показателей.

4.3. Нейропсихологическое исследование выявило, что для благоприятной терапевтической траектории был характерен комплекс нарушений избирательности психических процессов, связанный с дисфункцией правого полушария; для нейтральной терапевтической траектории были характерны нарушения регуляции произвольной деятельности, обработки слухоречевой информации, а также нарушения пространственного анализа и синтеза, выраженные в разной степени; для отрицательной терапевтической траектории характерен комплекс выраженных нарушений произвольной регуляции мыслительных процессов, связанный с дисфункцией префронтальной коры левого полушария.

Практические рекомендации

Проводя анализ полученных результатов, можно выделить ряд характерных особенностей применения рТМС в отношении резистентных состояний при шизофрении:

1. Выраженность терапевтического эффекта рТМС обладает межиндивидуальной вариабельностью, что в данном исследовании было продемонстрировано различными темпами редукции симптоматики при рассмотрении психометрических данных.

2. Безопасность проведения рТМС напрямую зависит от клинико-психопатологических особенностей состояния. С учетом потенциального риска обострения психотической симптоматики более безопасно использовать рТМС для лечения инертных хронических состояний с резистентной симптоматикой, исключая периоды обострения. Наличие в статусе актуальной бредовой симптоматики требует пребывания пациента в стационаре для реализации противорезистентных мероприятий.

3. Метод рТМС, предполагая под собой селективность воздействия, проявляет тропность к определенным клинико-психопатологическим образованиям, в меньшей степени оказывая влияние на общую картину заболевания. Ввиду этого для более точного ранжирования эффекта от лечения необходимо наряду с психометрическими шкалами, предполагающими комплексную оценку состояния, использовать шкалы для оценки целевого кластера симптомов.

4. Рассмотрение особенностей терапевтического патокинеза различных разновидностей резистентных состояний свидетельствует о возможности изменения терапевтической тактики для улучшения конечных результатов. В соответствии с гипотезой о реализации терапевтических эффектов рТМС посредством активизации механизмов нейропластичности, оправдано и допустимо варьировать продолжительность курса, соблюдая при этом основные принципы безопасности. В данном исследовании было показано, что

в ряде случаев завершение курса лечения не соответствовало максимальному результату или его стабилизации.

Так потенциация эффектов стимуляции при отсутствии активного лечения была продемонстрирована на примере пациентов разновидности резистентного состояния с преобладанием депрессивной симптоматики. Противоположный феномен с быстрой потерей эффекта стимуляции наблюдался в группе разновидности резистентного состояния с преобладанием негативной симптоматики, что применительно к клинической практике, делает оправданным пролонгацию курса при обнаружении тенденции к утрате эффекта. Оптимальной тактикой относительно продолжительности курса лечения у пациентов разновидности резистентного состояния с преобладанием бредовой симптоматики является персонализированный подход в каждом конкретном случае с учетом выраженности обострения психотической симптоматики.

Список сокращений

- ВП – Вызванные потенциалы
- ДЛПК – дорсолатеральная префронтальная кора
- ЛС – Лекарственное средство
- ЛЭ – лейкоцитарная эластаза
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра
- НЦПЗ – Научный центр психического здоровья
- ОБМ – общий белок миелина
- ПАВ – Психоактивные вещества
- рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция
- РШ – резистентная шизофрения
- УИАС – уровень активации иммунной системы
- ЭЭГ – Электроэнцефалография
- α 1-ПИ – протеиназный ингибитор
- AHRS - Auditory Hallucinations Rating Scale
- APA – American Psychiatric Association
- BAP – British Association for Psychopharmacology
- CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia
- CGI – Clinical Global Impression Scale
- FDA – U.S. Food and Drug Administration
- IPAP – International Psychopharmacology Algorithm Project
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence
- PANSS – Positive and negative syndrome scale
- PORT – Patient Outcomes Treatment Team
- SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms
- TMAP – Texas Medication Algorithm Project
- WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Список литературы

1. Авруцкий, Г. Я. и др. Некоторые характеристики лекарственного патоморфоза на двух этапах развития психофармакотерапии / Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, С. Г. Зайцев // Журнал неврологии и психиатрии. – 1974. – №. 9. – С. 1376-1383.
2. Авруцкий, Г. Я. Изменение клиники и течения психозов в итоге массовой психофармакотерапии и их значение для совершенствования лечебной помощи / Г. Я. Авруцкий // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1979. – Т. 79. – №. 9. – С. 1387-1394.
3. Авруцкий, Г. Я. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
4. Авруцкий, Г. Я. Биологическая терапия психических заболеваний / Г. Я. Авруцкий, Р. Я. Бовин, А. Е. Личко, А. Б. Смулевич // М: Медицина, 1975; с. 153-177.
5. Бовин, Р. Я. Терапевтический патоморфоз бредовых синдромов при шизофрении / Р. Я. Бовин // Шизофрения. – 1975. – 373 с.
6. Борисов, Д. В. Особенности ремиссии у терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией (клинико-катамнестическое исследование): дисс. канд. мед. наук: Борисов Дмитрий Владимирович. – Москва, 2017. – 159 с.
7. Вовин, Р. Я. Некоторые способы преодоления терапевтической резистентности в психиатрической практике: метод. рекоменд. / Р. Я. Вовин, Т. Я. Хвиливицкий. – 1978.
8. Гурович, Я. А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация психически больных / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, Я. А. Сторожакова // Российский психиатрический журнал. – 2006. – №. 2. – С. 61-64.

9. Голубев, С. А. Отдалённые этапы юношеской шизофрении: клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты: дисс. доктора мед. наук / Голубев Сергей Александрович. - Москва, 2022. - 339 с
10. Джонс, П. Б., Бакли П. Ф. Шизофрения: клиническое руководство / П. Б Джонс, П. Ф. Бакли // пер. с англ. под общ. ред. С. Н. Мосолова. – М.: МЕД пресс Ринформ, 2009. Р – 192 с.
11. Дмитриева, Т. Б. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова, В. Я. Семке, А. С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. – 624 с.
12. Долишня, Н. И. Новые методы лечения психических заболеваний / Н. И. Долишня. – Минск: РКПБ, 1989. – 192 с.
13. Доценко, В. Л. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным альфа1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом / В. Л. Доценко, Е. А. Нешкова, Г. А. Яровая. //Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40. – №. 3. – С. 20-25.
14. Ежкова, В. А. О некоторых способах преодоления резистентности к терапии больных шизофренией с неблагоприятным течением: дисс. канд. мед. наук: Ежкова Валентина Александровна. – М., 1974. – 398с.
15. Зозуля, С. А. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте / С. А. Зозуля, Д. В Тихонов, В. Г. Каледа, Т. П. Ключник. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 6. – С. 59-66.
16. Зубов, Д. С. Эффективность и безопасность применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении: комплексная клинико-биологическая оценка: дисс. канд. мед. наук: Зубов Дмитрий Сергеевич. – М., 2020. – 166 с.

- 17.Изнак, Е. В. Количественная ЭЭГ в прогнозе эффективности комбинированной антидепрессивной терапии, включающей транскраниальную магнитную стимуляцию / Е. В. Изнак, А. Ф. Изнак, И. В. Олейчик. // Физиология человека. – 2020. – Т. 46. – №. 6. – С. 43-49.
- 18.Калинин, В. В. К проблеме отграничения новых нейролептиков от классических. Сопоставление клинического и нейрохимического подхода / Калинин В. В. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2010. – №. 6. – С. 36-40.
- 19.Клюшник, Т. П. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении / Т. П. Клюшник, А. Н. Бархатова, В. С. Шешенин, Л. В. Андросова, С. А. Зозуля, И. Н. Отман, В. В. Почуева. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 2. – С. 53-59.
- 20.Клюшник, Т. П. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний / Т. П. Клюшник, С. А. Зозуля, И. В. Олейчик //Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: изд-во. СО РАН. – 2017. – С. 34-46.
- 21.Клюшник, Т. П. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест. Медицинская технология) / Т. П. Клюшник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова, З. В. Сарманова, И. Н. Отман, Г. П. Пантелеева, И. В. Олейчик, Г. И. Копейко, О. А. Борисова, Л. Абрамова, П. В. Бологов, С. А. Столяров. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 32 с.
- 22.Корсаков, С. С. Курс психиатрии. Издание второе / С. С. Корсаков. – М.:Типо-литография В. Рихтеръ, 1901. – С. 1040-1053.
23. Корсакова Н. К. Клиническая нейропсихология: Учебное пособие для студ. высших учебн. заведений. / Н. К. Корсакова, Л. И Московичюте. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 144 с.

24. Лазарев, Н. В. Руководство по фармакологии / Н. В. Лазарев. – Ленинград: Медгиз. Ленингр. отд-ние, –1961. – 611 с.
25. Лапин, И. А., Алфимова М. В. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний / И. А. Лапин, М. В. Алфимова. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24. – №. 4. – С. 81-89.
26. Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия. – М.: изд-во МГУ. – 1973. – 374 с.
27. Малин, Д. И. Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами / Д. И. Малин // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5. – №. 1. – С. 38-40.
28. Маслеников, Н. В. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией / Н. В. Маслеников, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 5-11.
29. Масленников, Н. В. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и тимоаналептической фармакотерапии при депрессиях у стабильных непсихотических больных шизофренией, получающих нейролептики / Н. В. Масленников, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 39(336). – С. 28-33.
30. Морозова, М. А. Современная психофармакотерапия психических расстройств при шизофрении: проблемы и перспективы / М. А Морозова // Психиатрия. – 2012. – №. 4. – С. 28-31.
31. Мосолов, С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. - Москва, 2001. - 238 с.
32. Мосолов, С. Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов / С. Н. Мосолов

- //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 6. – С. 4-11.
33. Мосолов, С. Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрии //С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи Н. В. Масленников. под редакцией С. Н. Мосолова. – Иваново: Нейрософт, 2023 – 576 с.
34. Мосолов, С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления / С. Н. Мосолов //Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4. – №. 4. – С. 132-136.
35. Мосолов, С. Н. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, М. Я. Ладыженский // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – №. 3. – С. 27-40.
36. Мосолов, С. Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
37. Мосолов, С. Н. Алгоритмы биологической терапии шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи П. В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №. 1. – С. 27-36.
38. Мосолов, С. Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, С. Г. Капилетти // Биологические методы терапии психических расстройств. – 2012. – С. 11-61.
39. Мосолов, С. Н. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении / С. Н. Мосолов, П. А. Ялтонская // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – №. 2. – С. 2-10.
40. Мосолов, С. Н. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении / С. Н. Мосолов, П. А. Ялтонская // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – №. 1. – С. 2-14.

41. Мосолов, С. Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, Е. В. Оленева, П. В. Алфимов // Биологические методы терапии психических расстройств. – М., 2012. – С. 102-117.
42. Нартикова, В.Ф. Унифицированный метод определения активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы) / В.Ф. Нартикова // Вопр. Мед. Хим. – 1979. Т.25. - №4. – С. 494-499.
43. Нельсон, А. И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии / А. И. Нельсон. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
44. Николаенко, Н. Н. Клинико-электроэнцефалографические критерии прогноза эффективности унилатеральной электросудорожной терапии при шизофрении. / Николаенко Н. Н. В кн.: Алкогольные и экзогенно-органические психозы. Л: Медицина, Ленинградское отделение; 1978; С. 282-289.
45. Оленева, Е. В., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н. Прогноз эффективности применения электросудорожной терапии у резистентных к фармакотерапии больных шизофренией и некоторые методические сложности использования шкалы PANSS / Е. В. Оленева, Э. Э. Цукарзи С. Н. Мосолов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2009. – №. 4. – С. 42-45.
46. Пантелеева, Г. П. Клиническая эффективность лепонекса по данным международного исследования / Г. П. Пантелеева, М. Я. Цуцульковская, Б. С., Беляев, Чешкова, Е. П. Павловский. // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1984. – Т. 84. – №. 3. – С. 393.
47. Пойдашева, А. Г. Хроническая нейропатическая боль и фармакорезистентная депрессия: корково-подкорковые взаимодействия и клиническая эффективность навигационной ритмической

- транскраниальной магнитной стимуляции : дисс. канд.мед. наук: Пойдашева Александра Георгиевна. – Москва, 2022. - 169 с.
- 48.Помыткин, А.Н. Эффективность высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции при эндогенных депрессивных расстройствах в юношеском возрасте / А. Н. Помыткин, В. Г. Каледа, И. В. Ключкова, И. С. Лебедева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 12. – С. 38-45.
- 49.Помыткин, А.Н. Эффективность высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции при эндогенных депрессивных расстройствах в юношеском возрасте / А. Н. Помыткин, В. Г. Каледа, И. В. Ключкова, И. С. Лебедева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 12. – С. 38-45.
- 50.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, № 5-2. – С. 99-105.
- 51.Равкин, И. Г., Голодец Р. Г., Ежкова В. А. К вопросу о резистентности к терапии и способах преодоления у больных с неблагоприятным течением шизофрении / И. Г. Равкин, Р. Г. Голодец, В. А. Ежкова. Кемерово. – 1970. С. 63–67.
- 52.Ромасенко, Л. В. Истерия и ее патоморфоз: дис. докт. мед. наук: Ромасенко Любовь Владимировна. — М., – 1993.– 356 с.
- 53.Сербский, В. П. Руководство к изучению душевных болезней / В. П. Сербский. – М.: Студ. мед. изд. комис. им. Н.И. Пирогова. – 1906. – Т. 2.
- 54.Серейский, М. Я. Итоги и перспективы активной терапии психозов. / М. Я Серейский. – В кн.: Труды 3-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М: 1950; С. 347 — 356.
- 55.Серейский, М. Я. Судорожная терапия шизофрении. / Серейский, М. Я. // Невропатология и психиатрия 1938; 7(12):3—25.

56. Смулевич, А. Б. Психопатология депрессий (к построению типологической модели) / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, А. Ш. Тхостов // Депрессии и коморбидные расстройства. – 1997. – С. 28-54.
57. Смулевич, А. Б. Эволюция учения о шизофреническом дефекте / А. Б. Смулевич, Д. В. Романов, Е. И. Воронова, А. К. Мухорина, В. В. Читлова, О. Ю., Сорокина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – №. 9. – С. 117.
58. Снежневский, А. В. (ред.). Руководство по психиатрии / А. В. Снежневский. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.
59. Супонева, Н. А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные / Н. А. Супонева, И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, М. А. Пирадов // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7. – №. 2. – С. 21-36.
60. Тихонов, Д. В. Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование): дисс. канд. мед. наук: Тихонов Денис Витальевич. – Москва, 2020. – 219 с.
61. Тиганов, А. С. Психиатрия. Руководство для врачей в двух томах под ред. А. С. Тиганова. Т. I. – М.: Медицина, 2012. – 807 с.
62. Хохлов, Л. К. О патоморфозе шизофрении / Л. К. Хохлов, М. И. Воробьев, И. И. Винников Л. Н. Савельев // Журнал невропатологии и психиатрии 1972; 72: 12: С. 1841-1847.
63. Addington, D. A depression rating scale for schizophrenics / D. Addington, J. Addington, B Schissel // Schizophrenia research. – 1990. – Т. 3. – №. 4. – С. 247-251.
64. Aleman, A. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis / A. Aleman, I. E. Sommer, R. S. Kahn // Journal of Clinical Psychiatry. – 2007. – Т. 68. – №. 3. – С. 416-421.

65. Aleman, A. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials / A. Aleman, S. Enriquez-Geppert, H. Kneegtering, J. J. Dlabac-de Lange // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2018. – T. 89. – C. 111-118.
66. Andreasen, N. C. Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). / N. C. Andreasen. – Iowa City: University of Iowa, 1981.
67. Apéria, B. Hormone pattern and post-treatment attitudes in patients with major depressive disorder given electroconvulsive therapy / B. Apéria // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 1986. – T. 73. – №. 3. – C. 271-274.
68. Arns, M. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression / M. Arns, W. H. Drinkenburg, P. B. Fitzgerald, J. L. Kenemans // *Brain stimulation*. – 2012. – T. 5. – №. 4. – C. 569-576.
69. Austin, S. F. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort / S. F. Austin, O. Mors, E. Budtz-Jørgensen, R. G. Secher, C. R. Hjorthøj, M. Bertelsen, M. Nordentoft // *Schizophrenia research*. – 2015. – T. 168. – №. 1-2. – C. 84-91.
70. Avery, D. H. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression / D. H. Avery, P. E. Holtzheimer, W. Fawaz, J. Russo, J. Neumaier, D. L. Dunner, P. Roy-Byrne, // *Biological psychiatry*. – 2006. – T. 59. – №. 2. – C. 187-194.
71. Azorin, J. M. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia / J. M. Azorin, R. Spiegel, G. Remington, J. M. Vanelle, J. J. Péré, M. Giguere, I Bourdeix // *American Journal of Psychiatry*. – 2001. – T. 158. – №. 8. – C. 1305-1313.
72. Baer, R. Pharmaco-psychiatric combination therapy / R. Baer // *International Pharmacopsychiatry*. – 1968. – T. 1. – №. 1. – C. 46-55.

73. Baghai, T. C., Möller H. J. Electroconvulsive therapy and its different indications / T. C. Baghai, H. J. Möller // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2022. – T. 128. – C. 28-37.
74. Baldin, J. Neuroendocrine evidence for increased responsiveness of dopamine receptors in humans following electroconvulsive therapy / J. Baldin, A. K. Granerus, G. Lindstedt, K. Modigh, J. Walinder, // *Psychopharmacology*. – 1982. – T. 76. – №. 4. – C. 371-376.
75. Barbui, C. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? / C. Barbui, A. Signoretti, S. Mule, M. Boso, A. Cipriani // *Schizophrenia bulletin*. – 2009. – T. 35. – №. 2. – C. 458-468.
76. Barker, A. T. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex / A. T. Barker, R. Jalinous, I. L. Freeston // *The Lancet*. – 1985. – T. 325. – №. 8437. – C. 1106-1107.
77. Barr, M. S. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia / M. S. Barr, F. Farzan, L. C. Tran, P. B. Fitzgerald, Z. J. Daskalakis // *Brain stimulation*. – 2012. – T. 5. – №. 3. – C. 337-346.
78. Beale, M. D. Supraventricular tachycardia in a patient receiving ECT, clozapine, and caffeine / M. D. Beale, J. T. Pritchett, C. H. Kellner // *The Journal of ECT*. – 1994. – T. 10. – №. 3. – C. 228-231.
79. Benchenane, K. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention / K. Benchenane, P. H. Tiesinga, F. P. Battaglia // *Current opinion in neurobiology*. – 2011. – T. 21. – №. 3. – C. 475-485.
80. Berlim, M. T. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials / M. T. Berlim, F. Van den Eynde, S. Tovar-Perdomo, Z. J. Daskalakis // *Psychological medicine*. – 2014. – T. 44. – №. 2. – C. 225-239.

81. Berlim, M. T., Van den Eynde F., Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials / M. T. Berlim, F. Van den Eynde, Z. Daskalakis // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – T. 38. – №. 4. – C. 543-551.
82. Bickford, R. G. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique / R. G. Bickford, M. Guidi, P. Fortesque, M. Swenson // *Neurosurgery*. – 1987. – T. 20. – №. 1. – C. 110-116.
83. Bighelli, I. Response rates in patients with schizophrenia and positive symptoms receiving cognitive behavioural therapy: a systematic review and single-group meta-analysis / I. Bighelli, M. Huhn, J. Schneider-Thoma, M. Krause, C. Reitmeir, S. Wallis, S. Leucht, // *BMC psychiatry*. – 2018. – T. 18. – №. 1. – C. 1-10.
84. Bini, L. Experimental researches on epileptic attacks induced by the electric current / L Bini // *American Journal of Psychiatry*. – 1938. – T. 94. – №. 6S. – C. 172-174.
85. Bliss, T. V. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path / T. V. Bliss, T. Lømo // *The Journal of physiology*. – 1973. – T. 232. – №. 2. – C. 331-356.
86. Bloch, Y. Should the administration of ECT during clozapine therapy be contraindicated? / Y. Bloch, M. Pollack, I. Mor // *The British Journal of Psychiatry*. – 1996. – T. 169. – №. 2. – C. 253-254.
87. Bloch, Y. Should the administration of ECT during clozapine therapy be contraindicated? / Y. Bloch, M. Pollack, I. Mor // *The British Journal of Psychiatry*. – 1996. – T. 169. – №. 2. – C. 253-254.
88. Blumberger, D. M. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression

- (THREE-D): a randomised non-inferiority trial / D. M. Blumberger, F. Vila-Rodriguez, K. E. Thorpe, K. Feffer, Y. Noda, P. Giacobbe, J. Downar // *The Lancet*. – 2018. – T. 391. – №. 10131. – C. 1683-1692.
89. Blumberger, D. M. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study / D. M. Blumberger, J. J. Maller, L. Thomson, B. H. Mulsant, T. K. Rajji, M. Maher, Z. J. Daskalakis // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2016. – T. 41. – №. 4. – C. E58-E66.
90. Bondolfi, G. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study / G. Bondolfi, H. Dufour, M. Patris, J. P. May, U. Billeter, C. B. Eap, P. Baumann // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – T. 155. – №. 4. – C. 499-504.
91. Breier, A. F. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response / A. F. Breier, A. K. Malhotra, T. P. Su, D. A. Pinals, I. Elman, C. M. Adler, D. Pickar // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – T. 156. – №. 2. – C. 294-298.
92. Brenner, H. D. At issue: defining treatment refractoriness in schizophrenia / H. D. Brenner, S. J., Dencker M. J. Goldstein, J. W. Hubbard, D. L. Keegan, G. Kruger, K. K. Midha // *Schizophrenia bulletin*. – 1990. – T. 16. – №. 4. – C. 551-561.
93. Brenner, H. D., Merlo M. C. G. Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment / H. D. Brenner, M. C. G. Merlo. // *European psychiatry*. – 1995. – T. 10. – №. S1. – C. 11s-17s.
94. Brooks, M. 3-Minute Brain Stimulation Protocol for Depression / M. Brooks, F. D. Clears // *MedScape Medical News Published Online First*. – 2018. – T. 22.
95. Brown, G. G. Thompson W. K. Functional brain imaging in schizophrenia: selected results and methods / G. G. Brown, W. K. Thompson // *Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment*. – 2010. – C. 181-214.

96. Buchanan, R. W. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements / R. W. Buchanan, J. Kreyenbuhl, D. L. Kelly, J. M. Noel, D. L. Boggs, B. A. Fischer, W. Keller // *Schizophrenia bulletin*. – 2010. – T. 36. – №. 1. – C. 71-93.
97. Buchanan, R. W. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update / R. W. Buchanan, P. F. Buckley, J. A. Chiles, S. M. Essock, M. Finnerty, S. R. Marder, B. Tarin-Godoy // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – T. 65. – №. 4. – C. 500-508.
98. Cameron, O. G. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. / O. G. Cameron Z. Kronfol, J. F. Grenden B.J. Carroll // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1984. – T. 41. – C. 1090-1095.
99. Caravaggio, F. The neural correlates of apathy in schizophrenia: an exploratory investigation / F. Caravaggio, G. Fervaha, M. Menon, G. Remington, A. Graff-Guerrero, P. Gerretsen // *Neuropsychologia*. – 2018. – T. 118. – C. 34-39.
100. Carpenter W. T. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept / W. T. Carpenter, D. W. Heinrichs, A. M. Wagman // *The American journal of psychiatry*. – 1988.
101. Cerletti, U. Un nuevo metode di shockterapie" L'elettro-shock" / U. Cerletti // *Boll. Accad. Med. Roma*. – 1938. – T. 64. – C. 136-138.
102. Chang, W. C. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study / W. C. Chang, C. L. Hui, J. Y. Tang, G. H. Wong, M. M. Lam, S. K. Chan, E. Y. Chen // *Schizophrenia research*. – 2011. – T. 133. – №. 1-3. – C. 22-28.
103. Chen, R. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation / R. M. Chen, J. Classen, C. Gerloff, P. Celnik, E. M. Wassermann, M. Hallett, L. G. Cohen // *Neurology*. – 1997. – T. 48. – №. 5. – C. 1398-1403.

104. Chen, R. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy / R. Chen, D. C. Spencer, J. Weston, S. J. Nolan // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – №. 8.
105. Chen, Y. L. Early predictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics / Y. L. Chen, K. P. Chen, C. C. Chiu, M. H. Tai, F. W. Lung // *BMC psychiatry*. – 2018. – T. 18. – C. 1-8.
106. Chiu, Y. H. Augmentation strategies for clozapine-resistant patients with schizophrenia / Y. H. Chiu, C. Y. Hsu, M. L. Lu, C. H. Chen // *Current Pharmaceutical Design*. – 2020. – T. 26. – №. 2. – C. 218-227.
107. Citrome, L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? / L. Citrome // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2009. – T. 9. – №. 1. – C. 55-71.
108. Citrome, L. Olanzapine dosing above the licensed range is more efficacious than lower doses: fact or fiction? / L. Citrome, J. T. Kantrowitz // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2009. – T. 9. – №. 7. – C. 1045-1058.
109. Colgin, L. L. Oscillations and hippocampal–prefrontal synchrony / L. L. Colgin // *Current opinion in neurobiology*. – 2011. – T. 21. – №. 3. – C. 467-474.
110. Conley, R. R. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia / R. R., Conley R. W. Buchanan // *Schizophrenia bulletin*. – 1997. – T. 23. – №. 4. – C. 663-674.
111. Conley, R. R. Management of treatment resistance in schizophrenia / R. R. Conley, D. L. Kelly // *Biological psychiatry*. – 2001. – T. 50. – №. 11. – C. 898-911.
112. Cornwall, P. L. High-dose antipsychotic medication: improving clinical practice in a psychiatric special (intensive) care unit / P. L. Cornwall F. Hassanyeh, C. Horn // *Psychiatric Bulletin*. – 1996. – T. 20. – №. 11. – C. 676-680.

113. Ćurčić-Blake, B. Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations / B. Ćurčić-Blake, J. M. Ford, D. Hubl, N. D. Orlov, I. E. Sommer, F. Waters, A. Aleman // *Progress in neurobiology*. – 2017. – T. 148. – C. 1-20.
114. d'Arsonval, M. A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences / M. A. d'Arsonval // *Compt. rend. Soc. biol.* – 1896. – T. 3. – C. 450-451.
115. Davis, J. M. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics / J. M. Davis, N. Chen, I. D. Glick // *Archives of general psychiatry*. – 2003. – T. 60. – №. 6. – C. 553-564.
116. Davis, J. M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs / J. M. Davis, // *Catecholamines and Schizophrenia*. – Pergamon, 1975. – C. 65-73.
117. Di Lazzaro, V. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation / V. Di Lazzaro, M. Dileone, F. Pilato, F. Capone, G. Musumeci, F. Ranieri, P. Profice // *Journal of neurophysiology*. – 2011. – T. 105. – №. 5. – C. 2150-2156.
118. Dlabac-de Lange, J. J. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial / J. J. Dlabac-de Lange, L. Bais, F. D. Es, B. G. Visser, E. Reinink, B. Bakker, H. Knegtering // *Psychological medicine*. – 2015. – T. 45. – №. 6. – C. 1263-1275.
119. Duman, R. S. Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures / R. S. Duman, V. A. Vaidya // *The journal of ECT*. – 1998. – T. 14. – №. 3. – C. 181-193.
120. Eldaief, M. C. Transcranial magnetic stimulation in neurology: a review of established and prospective applications / M. C. Eldaief, D. Z. Press, A. Pascual-Leone // *Neurology: Clinical Practice*. – 2013. – T. 3. – №. 6. – C. 519-526.

121. Emsley, R. A. A comparison of the effects of quetiapine ('Seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment / R. A. Emsley, J. Raniwalla, P. J. Bailey, A. M. Jones // *International clinical psychopharmacology*. – 2000. – T. 15. – №. 3. – C. 121-131.
122. Emsley, R. A. Ethnicity and treatment response in schizophrenia: a comparison of 3 ethnic groups / R. A. Emsley, M. C. Roberts, S. Rataemane, J. Pretorius, P. P. Oosthuizen, J. Turner, D. J. Stein // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – T. 63. – №. 1. – C. 9-14.
123. Enev, M. Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures / M. Enev, K. A. McNally, G. Varghese, I. G. Zubal, R. B. Ostroff, H. Blumenfeld // *Epilepsia*. – 2007. – T. 48. – №. 2. – C. 238-244.
124. Faden, J. Resistance is not futile: treatment-refractory schizophrenia—overview, evaluation and treatment / J. Faden, L. Citrome // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2019. – T. 20. – №. 1. – C. 11-24.
125. Feinsod, M. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia / M. Feinsod, B. Kreinin, A. Chistyakov, E. Klein // *Depression and anxiety*. – 1998. – T. 7. – №. 2. – C. 65-68.
126. Fink, M. ECT and clozapine in schizophrenia / M. Fink // *The journal of ECT*. – 1998. – T. 14. – №. 4. – C. 223-226
127. Fitzgerald, P. B. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia / P. B. Fitzgerald, S. Herring, K. Hoy, S. McQueen, R. Segrave, J. Kulkarni, Z. J. Daskalakis // *Brain Stimulation*. – 2008. – T. 1. – №. 1. – C. 27-32.
128. Forrester, A. Malaria and insanity / A Forrester // *Lancet*. 1920;195:16–7
129. Friedman, J. I. Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine

- monotherapy / J. I. Friedman, J. P. Lindenmayer, F. Alcantara, S. Bowler, M. Parak, L. White, K. L. Davis // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – T. 36. – №. 6. – C. 1289-1295.
130. Gabriel, D. Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study / D. Gabriel, E. Jakubovski, J. H. Taylor, B. B. Artukoglu, M. H. Bloch // *Psychiatry Research*. – 2017. – T. 255. – C. 248-255.
131. Galderisi, S. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial / S. Galderisi // *European Neuropsychopharmacology*. – 2013. – T. 23. – №. 3. – C. 196-20.
132. Galling, B. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis / B. Galling, A. Roldan, K. Hagi, L. Rietschel, F. Walyzada, W. Zheng, C. U. Correll // *World Psychiatry*. – 2017. – T. 16. – №. 1. – C. 77-89.
133. Galling, B. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia / B. Galling, J. A. Vernon, A. K. Pagsberg, A. Wadhwa, E. Grudnikoff, A. J. Seidman, C. U. Correll // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2018. – T. 137. – №. 3. – C. 187-205.
134. Galling, B. Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / B. Galling, A. Roldán, L. Rietschel, K. Hagi, F. Walyzada, W. Zheng, C. U. Correll // *Expert opinion on drug safety*. – 2016. – T. 15. – №. 5. – C. 591-612.
135. Gargiulo, G. A new EEG recording system for passive dry electrodes / G. Gargiulo, R. A. Calvo, P. Bifulco, M. Cesarelli, C. Jin, A. Mohamed, A. Schaik // *Clinical Neurophysiology*. – 2010. – T. 121. – №. 5. – C. 686-693.
136. Geller, V. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia / V. Geller, N. Grisaru, J. M. Abarbanel, T., Lemberg, R.

- H. Belmaker // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 1997. – T. 21. – №. 1. – C. 105-110.
137. George, M. S. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial / M. S. George, S. H. Lisanby, D. Avery, W. M. McDonald, V. Durkalski, M. Pavlicova, H. A. Sackeim // *Archives of general psychiatry*. – 2010. – T. 67. – №. 5. – C. 507-516.
138. George, M. S. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial / M. S. George, E. M. Wassermann, T. A. Kimbrell, J. T. Little, W. E. Williams, A. L. Danielson, R. M. Post // *American Journal of Psychiatry*. – 1997. – T. 154. – №. 12. – C. 1752-1756.
139. George, M. S. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression / M. S. George, T. A. Ketter, R. M. Post // *Depression*. – 1994. – T. 2. – №. 2. – C. 59-72.
140. Giordani, S. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial / S. Giordani, E. Smeraldi, R. Zanardi // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – T. 66. – №. 12. – C. 1569-1575.
141. Glatzel, J. Endogene Depressionen: zur Psychopathologie, Klinik u. Therapie zyklischer Verstimmungen / J. Glatzel – 1973.
142. Goldman, R. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized placebo-controlled study / R. Goldman, A. Loebel, J. Cucchiaro, L. Deng, R. L. Findling // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. – 2017. – T. 27. – №. 6. – C. 516-525.
143. Goto, S. Is serotonergic function associated with the antidepressant effects of modified-electroconvulsive therapy? / S. Goto, T. Terao, N. Hoaki, Y. Wang, K. Tsuchiyama, Y. Araki, K. Kohno // *Journal of affective disorders*. – 2012. – T. 136. – №. 3. – C. 1062-1066.

144. Grover, S. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: a retrospective study / S. Grover, S. Chakrabarti, N. Hazari, A. Avasthi // *Psychiatry research*. – 2017. – T. 249. – C. 349-353.
145. Gunduz-Bruce, H. Efficacy of pimozide augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia / H. Gunduz-Bruce, S. Oliver, R. Gueorguieva, K. Forselius-Bielen, D. C. D'Souza, Z. Zimolo, G. Petrides, // *Schizophrenia research*. – 2013. – T. 143. – №. 2-3. – C. 344-347.
146. Guttesen, L. L. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis / L. L. Guttesen, N. Albert, M. Nordentoft, C. Hjorthøj // *Journal of psychiatric research*. – 2021. – T. 143. – C. 163-175.
147. Guy, W. Clinical global impressions scale / W. Guy // *Psychiatry*. – 1976.
148. Hallett, M. Transcranial magnetic stimulation: a primer / M. Hallett // *Neuron*. – 2007. – T. 55. – №. 2. – C. 187-199.
149. Hamada, M. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation / M. Hamada, Y. Terao, R. Hanajima, Y. Shirota, S. Nakatani-Enomoto, T. Furubayashi, Y. Ugawa // *The Journal of physiology*. – 2008. – T. 586. – №. 16. – C. 3927-3947.
150. Hamada, M. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex / M. Hamada, R. Hanajima, Y. Terao, N. Arai, T. Furubayashi, S. Inomata-Terada, Y. Ugawa // *Clinical neurophysiology*. – 2007. – T. 118. – №. 12. – C. 2672-2682.
151. Hamada, M. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity / M. Hamada, N. Murase, A. Hasan, M. Balaratnam, J. C. Rothwell // *Cerebral cortex*. – 2013. – T. 23. – №. 7. – C. 1593-1605.

152. Hasan, A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects / A. Hasan, P. Falkai, T. Wobrock, J. Lieberman, B. Glenthøj, W. F. Gattaz // *The world journal of biological psychiatry*. – 2013. – T. 14. – №. 1. – С. 2-44.
153. Havaki-Kontaxaki, B. J. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia / B. J. Havaki-Kontaxaki, P. P. Ferentinos, V. P. Kontaxakis, K. G. Paplos, C. R. Soldatos // *Clinical Neuropharmacology*. – 2006. – T. 29. – №. 1. – С. 52-56.
154. Hebel, T., Schecklmann M., Langguth B. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression during pregnancy: a review / T. Hebel, M. Schecklmann, B. Langguth // *Archives of Women's Mental Health*. – 2020. – T. 23. – С. 469-478.
155. Helfer, B. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / B. Helfer, M. T. Samara, M. Huhn, E. Klupp, C. Leucht, Y. Zhu, S. Leucht // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – T. 173. – №. 9. – С. 876-886.
156. Hoffman, R. E. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders / R. E. Hoffman, I. Cavus // *American Journal of Psychiatry*. – 2002. – T. 159. – №. 7. – С. 1093-1102.
157. Hoffman, R. E. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample / R. E. Hoffman // *Biological psychiatry*. – 2005. – T. 58. – №. 2. – С. 97-104
158. Hoffman, R. E. Transcranial magnetic stimulation studies of schizophrenia / R. E. Hoffman, N. Boutros // *Epilepsy & Behavior*. – 2001. – T. 2. – №. 3. – С. S30-S35.
159. Holzer, M. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series / M. Holzer, F. Padberg // *Brain*

- Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation. – 2010. – T. 3. – №. 3. – C. 181-183.
160. Homan, R. E. Cerebral blood flow identifies responders to transcranial magnetic stimulation in auditory verbal hallucinations / R. E. Homan // *Translational psychiatry*. – 2012. – T. 2. – №. 11. – C. e189-e189.
161. Hömberg, V. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex / V. Hömberg, J. Netz // *The Lancet*. – 1989. – T. 334. – №. 8673. – C. 1223.
162. Hovington, C. L., Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia / C. L. Hovington, M. Lepage // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2012. – T. 12. – №. 1. – C. 53-69.
163. 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. A. McCutcheon, A. De Bartolomeis, N. J. Van Beveren, M. L. Birnbaum, C. U. Correll // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – T. 174. – №. 3. – C. 216-229.
164. Huang, Y. Z. Theta burst stimulation of the human motor cortex / Y. Z. Huang, M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia, J. C. Rothwell // *Neuron*. – 2005. – T. 45. – №. 2. – C. 201-206.
165. Huber, G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung fuer Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen / G Huber // *Nervenarzt*. – 1983. – Vol. 54. – P. 23–32.
166. Huerta, P. T. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations / P. T. Huerta, B. T. Volpe // *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. – 2009. – T. 6. – C. 1-10.
167. Jackson, J. H. On temporary mental disorders after epileptic paroxysms (1875) / J. H. Jackson // *Selected writings of John Hughlings Jackson*. – New York: Basic Books. Inc., 1958.

168. Janzarik, W. Versuch einer strukturdynamischen Interpretation / W. Janzarik // Schizophrene Verläufe: Eine strukturdynamische Interpretation. – 1968. – C. 83-130.
169. Jardri, R. Functional brain imaging of hallucinations: symptom capture studies / R. Jardri, I. Sommer // The Neuroscience of Hallucinations. – 2013. – C. 375-391.
170. Jaworska, N. La adolescencia como periodo de desarrollo único / N. Jaworska, G MacQueen // J. Psiquiatría Neurosci. – 2015. – T. 40. – №. 5. – C. 291-293.
171. Jiang, Y. Effects of high-frequency transcranial magnetic stimulation for cognitive deficit in schizophrenia: a meta-analysis / Y. Jiang, Z. Guo, G. Xing, L. He, H. Peng, F. Du, Q. Mu // Frontiers in psychiatry. – 2019. – T. 10. – C. 135.
172. Jijun, W. Should repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) be considered an effective adjunctive treatment for auditory hallucinations in patients with schizophrenia? / W. Jijun, X. U. Yifeng // Shanghai Archives of Psychiatry. – 2013. – T. 25. – №. 4. – C. 254.
173. Jin, Y. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (α TMS) on the negative symptoms of schizophrenia / Y. Jin, S. G. Potkin, A. S. Kemp, S. T. Huerta, G. Alva, T. M. Thai, W. E. Bunney // Schizophrenia bulletin. – 2006. – T. 32. – №. 3. – C. 556-561.
174. John, J. P. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naive schizophrenia patients / J. P. John, M. Rangaswamy, K. Thennarasu, S. Khanna, R. B. Nagaraj, C. R. Mukundan, N. Pradhan // The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. – 2009. – T. 21. – №. 2. – C. 160-172.
175. Kam, J. W. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia / J. W. Kam, A. R. Bolbecker, B. F.

- O'Donnell, W. P. Hetrick, C. A. Brenner // *Journal of psychiatric research*. – 2013. – T. 47. – №. 12. – C. 1893-1901.
176. 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.
177. Kane, J. Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic / J. Kane // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1988. – T. 45. – C. 789-796.
178. Kane, J. M. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine / J. M. Kane, H. Y. Meltzer, W. H. Carson, R. D. McQuade, R. N. Marcus, R. Sanchez // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – T. 68. – №. 2. – C. 213-223.
179. Kay, S. R. Pyramidal model of schizophrenia / S. R. Kay, S. Sevy // *Schizophrenia bulletin*. – 1990. – T. 16. – №. 3. – C. 537-545.
180. Kay, S. R., Opler L. A., Fiszbein A. Positive and negative symptoms scale (PANSS) / S. R. Kay, L. A. Opler, A. Fiszbein // *Psychiatric University Hospital Zurich*. – 1986.
181. Kedzior, K. K. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) In the absence of maintenance treatment in major depression: A systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials / K. K. Kedzior, S. K. Reitz, V. Azorina, C. Loo // *Depression and Anxiety*. – 2015. – T. 32. – №. 3. – C. 193-203.
182. Kim, H. S. Effectiveness of electroconvulsive therapy augmentation on clozapine-resistant schizophrenia / H. S. Kim, S. H. Kim, N. Y. Lee, T. Youn, J. H. Lee, S. Chung, I. W. Chung // *Psychiatry investigation*. – 2017. – T. 14. – №. 1. – C. 58.

183. Kinon, B. J. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study / B. J. Kinon, J. Volavka, V. Stauffer, S. E. Edwards, H. Liu-Seifert, L. Chen, L. Citrome // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2008. – T. 28. – №. 4. – С. 392-400.
184. Kirkpatrick, B. Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression / B. Kirkpatrick // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2014. – T. 75. – №. suppl. 1. – С. 4313.
185. Kirkpatrick, B. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms / B. Kirkpatrick, W. S. Fenton, W. T. Carpenter, S. R. Marder // *Schizophrenia bulletin*. – 2006. – T. 32. – №. 2. – С. 214-219.
186. Kirkpatrick, B. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia / B. Kirkpatrick, R. W. Buchanan, P. D. McKenny, L. D. Alphas, W. T. Carpenter // *Psychiatry research*. – 1989. – T. 30. – №. 2. – С. 119-123.
187. Klapheke, M. M. Clozapine, ECT, and schizoaffective disorder, bipolar type / M. M. Klapheke // *Convulsive therapy*. – 1991.
188. Klapheke, M. M. Follow-up on clozapine and ECT / M. M. Klapheke // *The Journal of ECT*. – 1991. – T. 7. – №. 4. – С. 303-305.
189. Kläsi, J. Über die therapeutische Anwendung der „Dauernarkose“ mittels Somnifens bei Schizophrenen / J. Kläsi // *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. – 1922. – T. 74. – №. 1. – С. 557-592.
190. Klein, E. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study / E. Klein, Y. Kolsky, M. Puyerosky, D. Koren, A. Chistyakov, M. Feinsod // *Biological psychiatry*. – 1999. – T. 46. – №. 10. – С. 1451-1454.
191. Klein, E. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study / E. Klein, Y. Kolsky, M. Puyerosky, D. Koren, A. Chistyakov, M. Feinsod // *Biological psychiatry*. – 1999. – T. 46. – №. 10. – С. 1451-1454.

192. 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.
193. 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.
194. Korzhova, J. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis / J. Korzhova, I. Bakulin, D. Sinitsyn, A. Poydasheva, N. Suponeva, M. Zakharova, M. Piradov // *European Journal of Neurology*. – 2019. – T. 26. – №. 4. – C. 680.
195. Kraepelin, E. Die erscheinungsformen des irreseins / E. Kraepelin // *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. – 1920. – T. 62. – №. 1. – C. 1-29
196. Kring, A. M. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation / A. M. Kring, R. E. Gur, J. J. Blanchard, W. P. Horan, S. P. Reise // *American journal of psychiatry*. – 2013. – T. 170. – №. 2. – C. 165-172.
197. Lally, J. Augmentation of clozapine with ECT: a retrospective case analysis / J. Lally, E. Breese, M. Osman, C. H. Sim, H. Shetty, A. Krivoy, J. H. MacCabe // *Acta neuropsychiatrica*. – 2021. – T. 33. – №. 1. – C. 31-36.
198. Lawrie, S. M. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations / S. M. Lawrie, C. Buechel, H. C. Whalley, C. D. Frith, K. J. Friston, E. C. Johnstone // *Biological psychiatry*. – 2002. – T. 51. – №. 12. – C. 1008-1011.
199. 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, U. Ziemann // *Clinical neurophysiology*. – 2020. – T. 131. – №. 2. – C. 474-528.
200. 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 // *Am. J. Psychiatry*. 2004;161:1–56.
201. Lehman, A. F. Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia / A. F. Lehman, J. A. Lieberman, L. B. Dixon // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – T. 161. – №. suppl. – C. 1-56.
202. Lenz, M. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of excitatory postsynapses on proximal dendrites of cultured mouse CA1 pyramidal neurons / M. Lenz, S. Platschek, V. Priesemann, D. Becker, L. M. Willems, U. Ziemann, A. Vlachos // *Brain Structure and Function*. – 2015. – T. 220. – C. 3323-3337.
203. Leucht, S. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis / S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli, D. Mavridis, D. Örey, F. Richter, J. M. Davis // *The Lancet*. – 2013. – T. 382. – №. 9896. – C. 951-962.
204. Leucht, S. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials / S. Leucht, D. Arbter, R. R. Engel, W. Kissling, J. M. Davis // *Molecular psychiatry*. – 2009. – T. 14. – №. 4. – C. 429-447.
205. Leucht, S. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis / S. Leucht, C. Corves, D. Arbter, R. R. Engel, C. Li, J. M. Davis // *The Lancet*. – 2009. – T. 373. – №. 9657. – C. 31-41.
206. Lewis, S. W. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia / S. W. Lewis, T. R. Barnes, L. Davies, R. M. Murray, G. Dunn,

- K. P. Hayhurst, P. B Jones // *Schizophrenia bulletin*. – 2006. – T. 32. – №. 4. – C. 715-723.
207. Lindenmayer, J. P. Five factor model of schizophrenia: replication across samples / J. P. Lindenmayer, S. Grochowski, R. B. Hyman // *Schizophrenia research*. – 1995. – T. 14. – №. 3. – C. 229-234.
208. Loo, C. K. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression / C. K. Loo, T. F. McFarquhar, P. B. Mitchell // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2008. – T. 11. – №. 1. – C. 131-147.
209. Lorentzen, R. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / R. Lorentzen, T. D. Nguyen, A. McGirr, F. Hieronymus, S. D. Østergaard // *Schizophrenia*. – 2022. – T. 8. – №. 1. – C. 35.
210. Marg, E. Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation / E. Marg, D. Rudiak // *Optometry and Vision Science*. – 1994. – T. 71. – №. 5. – C. 301-311.
211. Masiar, S. J. ECT following clozapine / S. J. Masiar, C. A. Johns // *The British Journal of Psychiatry*. – 1991. – T. 158. – №. 1. – C. 135-136.
212. Matsumoto, H. Quadripulse stimulation (QPS) / H. Matsumoto, Y. Ugawa // *Experimental brain research*. – 2020. – T. 238. – C. 1619-1625.
213. McEvoy J. P. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment / J. P. McEvoy, J. A. Lieberman, T. S. Stroup, S. M. Davis, H. Y. Meltzer, R. A. Rosenheck // *American Journal of Psychiatry*. – 2006. – T. 163. – №. 4. – C. 600-610.
214. Meduna, L. J. Die konvulsionstherapie der schizophrenie / L. J Meduna. – 1937.
215. 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. – C. 1-14
216. Meltzer, H. Y. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient / H. Y Meltzer // *Schizophrenia bulletin*. – 1992. – T. 18. – №. 3. – C. 515-542.
217. Mogg, A. A. randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression / A. Mogg, G. Pluck, S. V. Eranti, S. Landau, R. Purvis, R. G. Brown, D. M. McLoughlin // *Psychological medicine*. – 2008. – T. 38. – №. 3. – C. 323-333.
218. Moisak, G. I. Psychological status before and after surgery in patients with trigeminal neuralgia / G. I. Moisak, E. V. Amelina, N. A. Zubok, J. A. Rzaev // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2021. – T. 203. – C. 106578.
219. Möller, H. J. A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients: a re-evaluation of the North American risperidone study / H. J. Möller, H., Borison, R. L., Schooler, N. R., G. Chouinard // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. – 1995. – T. 245. – C. 45-49.
220. Moore, T. A. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update / P. F. Buckley, J. A. Chiles, R. R. Conley, D. G. Robinson, N. R. Schooler, S. P. Shon, A. L. Miller // *J. Clin. Psychiatry*. 2007;68(11):1751-1762.
221. Mucci, A. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases / A. Mucci, E. Merlotti, A. Üçok, A. Aleman, S. Galderisi // *Schizophrenia research*. – 2017. – T. 186. – C. 19-28.
222. Najib, U. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions / U. Najib, S. Bashir, D. Edwards, A. Rotenberg, A. Pascual-Leone // *Neurosurgery Clinics*. – 2011. – T. 22. – №. 2. – C. 233-251.
223. Nakamura, K. Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex / K. Nakamura, S. J. Groiss, M. Hamada, H. Enomoto, S.

- Kadowaki, M. Abe, Y. Ugawa // *Brain stimulation*. – 2016. – T. 9. – №. 6. – C. 859-866.
224. Newcomer, J. W. The metabolic effects of antipsychotic medications / J. W. Newcomer, D. W. Haupt // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2006. – T. 51. – №. 8. – C. 480-491.
225. Newson, J. J. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State / J. J. Newson, T. C. Thiagarajan // *Studies. Front. Hum. Neurosci.* 2018. – T. 17. – №. 4. – C. 523-548.
226. Nielsen, J. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / J. Nielsen, C. Emborg, S. Gydesen, J. Dybbro, J. Aagaard, K. Haderup, D. Taylor // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2012. – T. 32. – №. 2. – C. 173-178.
227. Nikisch, G. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy / G. Nikisch, A. A. Mathé // *European Psychiatry*. – 2008. – T. 23. – №. 5. – C. 356-359.
228. Njau, S. Neurochemical correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression / S. Njau, S. H. Joshi, R. Espinoza, A. M. Leaver, M. Vasavada, A., Marquina, K. L Narr // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2017. – T. 42. – №. 1. – C. 6-16.
229. Nothdurfter, C. The influence of concomitant neuroleptic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy / C. Nothdurfter, D. Eser, C. Schüle, P. Zwanzger, A. Marcuse, I. Noack, T. C. Baghai // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2006. – T. 7. – №. 3. – C. 162-170.
230. Novak, T. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results / T. Novak, J. Horacek, P. Mohr, M. Kopecek, L. Skrdlantova, M., Klirova, C. Hoschl // *Neuroendocrinology Letters*. – 2006. – T. 27. – №. 1-2. – C. 209-213.

231. O'Reardon, J. P. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial / J. P. O'Reardon, H. B. Solvason, P. G. Janicak, S. Sampson, K. E. Isenberg, Z. Nahas, H. A. Sackeim // *Biological psychiatry*. – 2007. – T. 62. – №. 11. – C. 1208-1216.
232. Osoegawa, C. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis / C. Osoegawa, J. S. Gomes, R. B. Grigolon, E. Brietzke, A. Gadelha, A. L. Lacerda, A. P. Trevizol // *Schizophrenia research*. – 2018. – T. 197. – C. 34-44.
233. Owen, R. R. Response to clozapine in chronic psychotic patients / R. R. Owen, // *Psychopharmacology Bulletin*. – 1989. – T. 25. – №. 2. – C. 253-256.
234. Pascual-Leone, A. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex / A. Pascual-Leone, M. Hallett // *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*. – 1994.
235. Pascual-Leone, A. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression / A. Pascual-Leone, B. Rubio, F. Pallardó, M. D. Catalá // *The Lancet*. – 1996. – T. 348. – №. 9022. – C. 233-237.
236. Pascual-Leone, A. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex / A. Pascual-Leone, J. Valls-Solé, E. M. Wassermann, M. Hallett // *Brain*. – 1994. – T. 117. – №. 4. – C. 847-858.
237. Pearce, J. M. S. Positive and negative cerebral symptoms: the roles of Russell Reynolds and Hughlings Jackson / J. M. S Pearce // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2004. – T. 75. – №. 8. – C. 1148-1148.
238. Perera, T. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder / T. Perera,

- M. S. George, G. Grammer, P. G. Janicak, A. Pascual-Leone, T. S. Wirecki // Brain stimulation. – 2016. – T. 9. – №. 3. – C. 336-346.
239. Petrides, G. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study / G. Petrides, C. Malur, R. J. Braga, S. H. Bailine, N. R. Schooler, A. K. Malhotra, A. Mendelowitz // American Journal of Psychiatry. – 2015. – T. 172. – №. 1. – C. 52-58.
240. Pichot, P. Olivier-Martin R. Psychological measurements in psychopharmacology/ P. Pichot, R. Olivier-Martin – S Karger Ag. 1974. – T. 7.
241. Pogarell, O. Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine / O. Pogarell, W. Koch, G. Pöpperl, K. Tatsch, F. Jakob, C. Mulert, F. Padberg // Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2007. – T. 156. – №. 3. – C. 251-255.
242. Porcelli, S. Clozapine resistance: augmentation strategies / S. Porcelli, B. Balzarro, A. Serretti // European neuropsychopharmacology. – 2012. – T. 22. – №. 3. – C. 165-182.
243. Potkin, S. G. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia / S. G. Potkin, G. Alva, K. Fleming, R. Anand, D. Keator, D. Carreon, J. H. Fallon // American Journal of Psychiatry. – 2002. – T. 159. – №. 2. – C. 227-237.
244. Quan, W. X. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study / W. X. Quan, X. L. Zhu, H. Qiao, W. F. Zhang, S. P. D. F. TanZhou, X. Q. Wang // Neuroscience letters. – 2015. – T. 584. – C. 197-201.
245. Remington, G. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? / G. Remington, O. Agid, G., Foussias, L. Ferguson, K., McDonald, V. Powell // Psychopharmacology. – 2013. – T. 225. – C. 505-518.

246. Ribolsi, M. Abnormal brain lateralization and connectivity in schizophrenia / M. Ribolsi, G. Koch, V. Magni, G., Lorenzo, I. A. Rubino, A. Siracusano, D. Centonze // *Reviews in the Neurosciences*. – 2009. – T. 20. – №. 1. – C. 61-70.
247. 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, D. Charney // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – T. 337. – №. 12. – C. 809-815.
248. 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, M. Hallett // *Clinical Neurophysiology*. – 2021. – T. 132. – №. 1. – C. 269-306.
249. Rossi, S. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone // *Clinical neurophysiology*. – 2009. – T. 120. – №. 12. – C. 2008-2039.
250. Rossi, S. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone // *Clinical neurophysiology*. – 2009. – T. 120. – №. 12. – C. 2008-2039.
251. Rounis, E. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease / E. Rounis, Y. Z. Huang // *Experimental Brain Research*. – 2020. – T. 238. – №. 7-8. – C. 1707-1714.
252. Sacchetti, E. I. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the mozart study / E. Sacchetti, A. Galluzzo, P. Valsecchi, F. Romeo, B. Gorini, L. Warrington // *Schizophrenia research*. – 2009. – T. 113. – №. 1. – C. 112-121.

253. Saijo, T. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT 1A receptor binding in patients with depression: a PET study with [¹¹C] WAY 100635 / T., Saijo, A. Takano, T. Suhara, R. Arakawa, M. Okumura, T. Ichimiya, Y. Okubo, // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2010. – T. 13. – №. 6. – C. 785-791.
254. Sakel, M. Neue Behandlungsmethode der schizophrénie / Sakel M. – 1935.
255. Samara, M. T. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review / M. T Samara, C. Leucht, M. M. Leeflang, I. G. Anghelescu, Y. C. Chung, B. Crespo-Facorro, S. Leucht // *American journal of psychiatry*. – 2015. – T. 172. – №. 7. – C. 617-629.
256. Sandyk, R. Aggressive behavior in schizophrenia: relationship to age of onset and cortical atrophy / R. Sandyk // *International journal of neuroscience*. – 1993. – T. 68. – №. 1-2. – C. 1-10.
257. Schoretsanitis, G. Prolactin changes during electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis / G. Schoretsanitis, M. Cicek, N. Mathur, S. N. Sanghani, J. M. Kane, G. Petrides // *Journal of Psychiatric Research*. – 2020. – T. 128. – C. 25-32.
258. Schreiber, S. Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations—a neuroSPECT assisted case study / S. Schreiber, P. N. Dannon, E. Goshen, R. Amiaz, T. S. Zwas, L. Grunhaus // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2002. – T. 116. – №. 1-2. – C. 113-117.
259. Sehatzadeh, S. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials over 2 decades / S. Sehatzadeh, Z. J. Daskalakis, B. Yap, H. A. Tu, S. Palimaka, J. M. Bowen, D. J. O'Reilly // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2019. – T. 44. – №. 3. – C. 151-163.

260. Shi, C. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis / C. Shi, X. Yu, E. F. Cheung, D. H. Shum, R. C. Chan // *Psychiatry research*. – 2014. – T. 215. – №. 3. – C. 505-513.
261. Sienaert, P. Propofol in the management of postictal delirium with clozapine-electroconvulsive therapy combination / P. Sienaert, F. Bouckaert, I. Fernandez, A. Hagon, B. Hagon, J. Peuskens // *The journal of ECT*. – 2004. – T. 20. – №. 4. – C. 254-257.
262. Silbersweig, D. A. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia / D. A. Silbersweig, E. Stern, C. Frith, C. Cahill, A. Holmes, S. Grootenck, R. S. Frackowiak // *Nature*. – 1995. – T. 378. – №. 6553. – C. 176-179.
263. Siskind, D. J. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / D. J. Siskind, M. Lee, A. Ravindran, Q. Zhang, E. Ma, B. Motamarri, S. Kisely // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2018. – T. 52. – №. 8. – C. 751-767.
264. Siskind, D., Siskind V., Kisely S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis / D. Siskind, V. Siskind, S. Kisely // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2017. – T. 62. – №. 11. – C. 772-777.
265. Sommer, I. E. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review / I. E. Sommer, M. J. Begemann, A. Temmerman, S. Leucht // *Schizophrenia bulletin*. – 2012. – T. 38. – №. 5. – C. 1003-1011.
266. Sonmez, A. I. Accelerated TMS for depression: a systematic review and meta-analysis / A. I. Sonmez, D. D. Camsari, A. L. Nandakumar, J. L. Voort, S. Kung, C. P. Lewis, P. E. Croarkin // *Psychiatry research*. – 2019. – T. 273. – C. 770-781.
267. Spitzer, B. Beyond the status quo: a role for beta oscillations in endogenous content (re) activation / B. Spitzer, S. Haegens // *eneuro*. – 2017. – T. 4. – №. 4.

268. Stip, E. Somatic Augmentation Strategies in Clozapine Resistance VWhat Facts? / E. Stip, R. Gourevitch, M. F. Poirier, J. P. Olié, H. Lôo, D. Gourion, // *Clin Neuropharmacol.* – 2006. – T. 29. – C. 34–44.
269. Suhua, Z. H. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia / Z. Suhua, K. O. Jiehua, L. I. Shuling, T. O. Zishun, Y. A. Chanjuan, H. Zhong // *Shanghai Archives of Psychiatry.* – 2014. – T. 26. – №. 1. – C. 15.
270. 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.
271. Tang, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain: mechanisms from animal and experimental models / A. Tang, G. Thickbroom, J. Rodger // *The Neuroscientist.* – 2017. – T. 23. – №. 1. – C. 82-94.
272. Taylor R., Galvez V., Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists / R. Taylor, V. Galvez, C. Loo // *Australasian Psychiatry.* – 2018. – T. 26. – №. 2. – C. 189-192.
273. Taylor, D. M. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis / D. M. Taylor, L. Smith, S. H. Gee, J. Nielsen // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2012. – T. 125. – №. 1. – C. 15-24.
274. Teng, S. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: a meta-analysis / S. Teng, Z. Guo, H. Peng, G. Xing, H. Chen, B. He, Q. Mu // *European Psychiatry.* – 2017. – T. 41. – №. 1. – C. 75-84.
275. Tiihonen, J. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / J. Tiihonen, K. Wahlbeck, V. Kiviniemi // *Schizophrenia research.* – 2009. – T. 109. – №. 1-3. – C. 10-14.
276. Tiksnadi, A. Direct comparison of efficacy of the motor cortical plasticity induction and the interindividual variability between TBS and QPS

- / A. Tiksnadi, T. Murakami, W. Wiratman, H. Matsumoto, Y. Ugawa // *Brain Stimulation*. – 2020. – T. 13. – №. 6. – C. 1824-1833.
277. Tracy, D. K. Skating on thin ice: pragmatic prescribing for medication refractory schizophrenia / D. K. Tracy, D. W. Joyce, S. N. Sarkar, M. J. Mateos Fernandez, S. S. Shergill // *BMC psychiatry*. – 2015. – T. 15. – C. 1-10.
278. Tranulis, C. Somatic augmentation strategies in clozapine resistance-what facts? / C. Tranulis, F. Mouaffak, L. Chouchana, E. Stip, R. Gourevitch, M. F. Poirier, D. Gourion // *Clinical neuropharmacology*. – 2006. – T. 29. – №. 1. – C. 34-44.
279. Üçok, A. Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: a 2-year follow-up study / A. Üçok, C. Ergül // *Schizophrenia research*. – 2014. – T. 158. – №. 1-3. – C. 241-246.
280. Valero-Cabré, A. Opposite impact on 14 C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex / A. Valero-Cabré, B. R. Payne, A. Pascual-Leone // *Experimental brain research*. – 2007. – T. 176. – C. 603-615.
281. Valero-Cabré, A. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights / A. Valero-Cabré, J. L. Amengual, C. Stengel, A. Pascual-Leone, O. A. Coubard // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2017. – T. 83. – C. 381-404.
282. Valkonen-Korhonen, M. Bifrontal active and sham rTMS in treatment-resistant unipolar major depression / M. Valkonen-Korhonen, H. Leinola, M. Könönen, E. Niskanen, M. Purhonen, M. Pakarinen, H. Viinamäki, // *Nordic journal of psychiatry*. – 2018. – T. 72. – №. 8. – C. 586-592.
283. Vayisoglu, S. Augmentation strategies in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment / S. Vayisoglu, A. E. Yagcioglu // *Turk Psikiyatri Dergisi*. – 2014. – T. 25. – №. 3. – C. 201.

284. Vercammen, A. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area / A. Vercammen, H. Knegtering, J. A. Boer, E. J. Liemburg, A. Aleman // *Biological psychiatry*. – 2010. – T. 67. – №. 10. – C. 912-918.
285. Wassermann, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996 / E. M. Wassermann // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. – 1998. – T. 108. – №. 1. – C. 1-16.
286. Watson, D. Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states / D. Watson, L A. Clark // *Psychological bulletin*. – 1984. – T. 96. – №. 3. – C. 465.
287. Wobrock, T. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial / T. Wobrock, B. Guse, J. Cordes, W. Wölwer, G. Winterer, W. Gaebel, A. Hasan // *Biological psychiatry*. – 2015. – T. 77. – №. 11. – C. 979-988.
288. Zarkowski, P. The effect of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation over several weeks on resting motor threshold / P. Zarkowski // *Brain Stimulation*. – 2009. – T. 2. – №. 3. – C. 163-167.
289. 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. Leon // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2017. – T. 78. – №. 5. – C. 3011.
290. Zhuo, K. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for negative symptoms and cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled trial / K. Zhuo, Y. Tang, Z. Song, Y. Wang, J. Wang, Z. Qian, D. Liu // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2019. – C. 1141-1150.

291. Zis, P. Safety, tolerability, and nocebo phenomena during transcranial magnetic stimulation: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials / P. Zis, F. Shafique, M. Hadjivassiliou, D. Blackburn, A. Venneri, S., Iliodromiti, P. G. Sarrigiannis // *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. – 2020. – T. 23. – №. 3. – C. 291-300.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический случай №1 МАС., и/б № 692/19 (разновидность с депрессивной симптоматикой)

Наследственность отягощена алкоголизмом по обеим линиям.

Линия матери:

Бабка - 82 года. Получила среднее техническое образование, работала бухгалтером. По характеру активная, целеустремленная, трудолюбивая.

Дед - умер в 60 лет от острой сердечно-сосудистой патологии. Получил среднее образование, занимался низкоквалифицированным трудом. По характеру был добрым, участливым и отзывчивым. В состоянии алкогольного опьянения становился вспыльчивым и замкнутым.

Мать 53 года: высшее техническое образование (инженер). По характеру скромная, уравновешенная.

Линия отца:

Дед: умер в возрасте 73 лет от декомпенсации хронического заболевания. Получил среднее образование, работал поваром. Злоупотреблял алкоголем. По характеру был жизнерадостный, общительный.

Бабка 72 года: среднее ветеринарное образование, работала зоотехником. По характеру строгая, малообщительная.

Отец 53 года: высшее техническое образование (инженер). Злоупотребляет алкоголем. По характеру строгий, нетерпеливый, раздражительный.

Родился от второй беременности (1 беременность – мед. аборт), протекавшей без осложнений. Роды срочные, физиологические. В младенчестве был беспокойным, плохо спал и ел. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. По характеру формировался любознательным, добродушным, веселым. В ДДУ пошел в 3 года, отмечались трудности адаптации, стеснялся общения с другими детьми, вел себя сдержанно, боялся детей старшего возраста. В 7 лет пошел в школу, где адаптировался

сравнительно легко, но в отношениях с одноклассниками выдерживал дистанцию. По инициативе отца был переведен в гимназический класс, однако успеваемость была невысокой, получал в основном удовлетворительные отметки. Помимо общеобразовательной школы учился в музыкальной школе, которую закончил по классу аккордеон. В 5 классе сменил класс на общеобразовательный, так как с трудом усваивал усложненную учебную программу, тяготился необходимостью длительной подготовки к занятиям. В 7 классе непродолжительное время ходил в клуб туризма, но после возвращения из первого похода отказался от дальнейшего участия: боялся ночевать с чужими людьми - «не знал, чего от них ожидать». В старших классах впервые пытался инициировать отношения с девушкой. Сумел заинтересовать избранницу, но из-за стеснительности и робости не смог пригласить девушку на свидание, после чего она в оскорбительной форме отказала пациенту, выбрав себе другого молодого человека. Около недели был подавлен, считал, что его отвергли из-за полноты и неуверенности в себе. Также считал, что не был готов к романтическим отношениям: был небрежно одет, не пользовался духами. Для облегчения состояния впервые злоупотребил алкоголем. Состояние опьянения перенес плохо, отмечалась выраженная интоксикация. После стабилизации фона настроения сохранялись неуверенность в себе, придирчиво относился к своему внешнему виду. Часто перед выходом в школу спрашивал родителей хорошо ли он выглядит, не исходит ли от него неприятный запах. По дороге в школу обращал внимание как реагируют на него лица женского пола, не отходят ли от него пассажиры в общественном транспорте. Если замечал подобное поведение со стороны людей, мог выйти из автобуса и дожидаться следующего.

После окончания 11 классов поступил в технический вуз на платной основе, обучался по специальности программирование. В конце 1 курса по собственной инициативе обращался к психологу по поводу трудностей коммуникации с окружающими, занимался с ним без существенного эффекта. За время обучения дважды оформлял академический отпуск на 2 и 4 курсе, при

этом программу осваивал без труда, но во время сдачи экзаменов становился повышенно тревожным, во время ответа мог испытать «чувство внутреннего шока, пропадал дар речи», из-за чего получал неудовлетворительную оценку.

Психическое состояние отчетливо изменилось летом 2014 года (25 лет) во время защиты диплома. В тот период отмечал выраженную тревогу, плохо спал по ночам, раздражался на родителей, которые пытались оказать моральную поддержку. Смог успешно защитить дипломную работу, однако после выхода из аудитории заметил, что все окружающие улыбаются и шутят, услышал как охранник на проходной в телефонном разговоре произнес фразу: «ну и рассмешил он нас всех, настоящий клоун». «Понял», что это относится к нему. Отказался забирать документы об окончании института, просил родителей сделать это вместо него. Во дворе слышал, как соседи обсуждают его, называя «посмешищем и ничтожеством». Практически не выходил из своей комнаты, избегал подходить к окнам, считая, что во дворе собрались его однокурсники, чтобы «посмеяться над ним от души». Говорил родителям, что знает об их присутствии по характерному «шарканью и топоту ног». Испытывал стойко пониженное настроение с преобладанием тревоги и «душевной боли». Выглядел мрачным, иногда становился плаксивым. Несколько раз злоупотреблял алкоголем, в состоянии опьянения наносил себе поверхностные порезы на предплечья. После очередного эпизода аутоагрессивного поведения был госпитализирован в ГКБ по СМП, откуда был переведен в ПБ. Находился на лечении в психиатрическом стационаре в течение 3-х месяцев, выставлялся диагноз: Шизоаффективный психоз, манифестное депрессивно-бредовое состояние. После выписки состояние оставалось стабильным в течение 2.5 лет. Терапию принимал аккуратно, наблюдался психиатром в ПНД. Смог устроиться на работу программистом. В коллективе адаптировался с трудом, несколько раз менял места работы, полагая, что не справляется с обязанностями. Оставался повышенно тревожен при необходимости неформального общения с коллегами. Постоянно следил за своим внешним видом. Однажды получил замечание от коллеги женского

пола с просьбой «менее активно пользоваться парфюмерией», после чего сменил работу. На новом месте получил возможность удаленной работы, что воспринял с воодушевлением. Работая в таком формате, был продуктивен, через несколько месяцев получил повышение до начальника отдела. Тогда же стал более уверенным в себе, мог выходить в офис чтобы помогать новым сотрудникам и контролировать рабочий процесс в своем отделе. Вместе с тем стал более конфликтен с родителями: хотел переделать их комнату в рабочий кабинет. Просил их переехать на балкон, называя его «вполне комфортным для проживания». Часто игнорировал их просьбы о помощи в бытовых делах, объясняя это тем, что должен посвящать много времени работе, чтобы в нем не разочаровались. Очередное ухудшение состояния относится к началу 2018 года, когда заметил, что стал хуже справляться со своими обязанностями на работе. Беспокоили трудности сосредоточения и осмысления, не мог подолгу концентрироваться на задачах. Самостоятельно попросил начальника перевести его в подчиненные на удаленную работу, однако после удовлетворения этой просьбы попал под руководство молодой сотрудницы, что воспринял «как плевок в лицо». Вновь стойко понизилось настроение, стал подозрительным. Полагал, что на работе «специально так подстроили», чтобы избавиться от него. Появилось убеждение, что окружающим известно о его психическом заболевании. На улице стал избегать людных мест, пользовался общественным транспортом «через силу». При необходимости посещения работы мог идти до нее пешком, что занимало больше часа. Перед выходом из дома тщательно принимал душ, мыл и укладывал волосы. Обнюхивал свою одежду с целью возможного выявления посторонних запахов. Однажды инициировал конфликт с матерью, так как она положила рядом с его курткой пакет с чесноком и рыбой. Весной 2018 года по собственной инициативе обратился в ПНД, был госпитализирован в ПБ. Проходил лечение в течение 2.5 месяцев с последующим длительным наблюдением в дневном стационаре, выставлялся диагноз: шизофрения приступообразно-прогредиентная, повторное затяжное депрессивно-бредовое состояние. Принимал различные

комбинации антидепрессивных и антипсихотических препаратов: арипипразол до 30 мг/с., трифтазин до 40 мг/с., азалептин до 150 мг/с., рисперидон до 12 мг/с., оланзапин до 20 мг/с., галоперидол до 20 мг/с., амитриптилин до 200 мг/с., дулоксетин до 120 мг/с., венлафаксин до 375 мг/с., пароксетин до 40 мг/с. При этом в состоянии сохранялся стойко пониженный фон настроения с преобладанием грусти и апатии, продолжал высказывать идеи недоброжелательного отношения со стороны окружающих. После выписки сохранялись особенности поведения с избеганием общественных мест и транспорта, из-за которых не смог вернуться на работу. Зимой 2018 года был представлен на МСЭ, оформлена 2 группа инвалидности. С того времени попыток трудоустройства не предпринимал. Дома практически все время лежал в постели. Высказывал идеи собственной несостоятельности, считал, что не оправдал ожиданий родителей. Неоднократно обращался за помощью к психиатру, амбулаторно проводилась коррекция терапии без существенного эффекта. Периодически становился плаксив, обращался к родителям с просьбой дать ему какое-либо бытовое поручение, так как хотел «хоть кому-то быть полезным». Получая от матери задание сходить в продуктовый магазин, мог отправиться туда только в темное время суток, когда на улице было меньше прохожих. Специально выбирал круглосуточные магазины и безлюдные маршруты, чтобы ни с кем не столкнуться. По возвращении домой жаловался на чувство «внутренней опустошенности», усталость, при этом был капризен и раздражителен, мог демонстративно заявлять, что «переоценил себя». Состояние изменилось в начале 2019 года, когда стал более пассивен и безразличен к происходящему. В меньшей степени обращал внимание на свой внешний вид, пренебрегал гигиеническими процедурами. Говорил о чувстве притупленности эмоций, а также об ощущении бесперспективности своей жизни. Встречая прохожих на улице, старался отводить взгляд в сторону, опасаясь увидеть «насмехающуюся гримасу», при этом часто слышал, как проходя мимо него «прохожий сплевывает или набирает в легкие воздуха чтобы задержать дыхание». За помощью обращался в ПНД, где в условиях

дневного стационара последовательно получал сочетание палиперидона с амитриптилином, венлафаксином и пиразидолом, а также сочетание азалептина с трифтазином и анафранилом без существенного эффекта. Летом 2019 года (31 год) обратился в нашу клинику для подбора терапии и был стационарирован.

Психическое состояние при поступлении. Всесторонне ориентирован. Выглядит старше паспортного возраста. Мимика обеднена, выражение лица безразличное, иногда ни к месту улыбается, что объясняет смущением. Голос громкий, речь в нормальном темпе. На вопросы отвечает не всегда в плане заданного, многословен и непоследователен. Сообщает о пониженном фоне настроения с преобладанием безразличия, отсутствием возможности получать удовольствие от ранее приятной деятельности. Жалуется на «душевную пустоту» и чувство полного одиночества. Пессимистичен в отношении своего будущего, заявляет, что «при любом стечении обстоятельств» у него нет «никаких перспектив». Настороженно держится по отношению к пациентам, так как уверен, что они будут «нетерпимы» к такому как он. После уточняющего вопроса смущается, неохотно говорит о неприятном запахе пота, исходящем от его тела, к которому он сам привык, но не уверен, что другие люди отнесутся к этому сдержанно. Заранее просит предоставить ему одноместную палату, чтобы «избежать инцидентов». В состоянии прослеживается суточный ритм с ухудшением самочувствия в утренние часы, когда ощущает физическую и психическую заторможенность, появляется желание «уснуть навсегда». Ночной сон с трудностями засыпания, не сопровождается чувством отдыха. При этом ночью старается намеренно не спать, так как знает, что все окружающие спят и это «дарит внутреннее спокойствие». К своему состоянию частично критичен, просит о помощи.

Соматическое состояние: нормостенического телосложения, повышенного питания. ИМТ=28.3 Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, на обеих предплечьях имеются старые рубцы. Дыхание в легких

везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Область сердца не изменена, ритм правильный, тоны сердца звучные, ЧСС 103 в мин, АД 140/90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Неврологическое состояние: Лицо симметрично, язык по средней линии. Глазные щели симметричны, OS=OD. Зрачки D=S. Нистагм, анизокория не наблюдаются. Сухожильные рефлексy в норме, патологические рефлексy отсутствуют. Парезов, параличей нет. Координационные пробы выполняет удовлетворительно.

Психическое состояние в динамике. В отделении был бездеятелен, замкнут. Сохранялись жалобы на сниженное настроение. Отмечал, что во второй половине дня постепенно усиливается апатия, превращаясь в «печаль и упадок». В подобные моменты просил о помощи, однако избегал длительных бесед, жалуясь на то, что они приводят «к бессилию и мраку на душе». Оставался насторожен в отношении пациентов, избегал находиться в палате, искал уединенное место в коридоре, чтобы не доставлять неудобств другим больным, полагая, что они обсуждают у него за спиной особенности его внешнего вида и поведения. За время пребывания в стационаре пациенту был проведен курс рТМС левой ДЛПК (10 Гц, 110% ПМО, 1600 импульсов) на фоне которого отмечалась стойкая положительная динамика в виде постепенного повышения активности: пациент без труда мог поддерживать длительные диалоги, помогал мед. персоналу в уборке отделения, посещал занятия ЛФК, много времени проводил за чтением профессиональной литературы. В дальнейшем уменьшился объем депрессивных переживаний – стала менее выраженной апатия, перестал говорить о «душевной пустоте и одиночестве», не возникали мысли о бесперспективности жизни. В обществе других пациентов чувствовал себя более раскрепощенно, не боялся, что какими-либо своими действиями вызовет осуждение с их стороны, также перестал размышлять об исходящем от него неприятном запахе, в котором

ранее видел причину недоброжелательного отношения окружающих. В процессе дальнейшего наблюдения состояние оставалось стабильным. Был инициативен к врачу с вопросами, касающимися перспектив трудоустройства, рассказывал о намерении в любом случае встать на биржу труда, попытаться найти хотя бы простую работу, чтобы «не сидеть дома». По психическому состоянию выписывается домой с рекомендацией наблюдения у психиатра и приема поддерживающей терапии.

Лечение: Clomipramini 200 мг/с., Trifluoperazini 50 мг/с., Viperideni 6 мг/с., Clozapini 250 мг/с.

Рекомендовано продолжить лечение по схеме: Clomipramini 150 мг/с., Trifluoperazini 30 мг/с., Viperideni 6 мг/с., Clozapini 100 мг/с.

Анализ наблюдения

Наследственность отягощена нарушениями влечений (алкоголизм) по обеим линиям. Преморбидно личность пациента из круга сенситивных шизоидов. На инициальном этапе заболевание характеризовалось заострением преморбидных черт, отчетливым нарушением социальной адаптации, а также развитием субдепрессивных, тревожно-паранойяльных реакций и психопатоподобных расстройств. Манифестное психотическое состояние развилось в 25 лет, имело депрессивно-бредовую структуру с отчетливо сниженным фоном настроения, выраженной тревогой, аутоагрессивными тенденциями на высоте состояния. Бредовые расстройства были представлены сенситивными идеями отношения, малосистематизированными идеями преследования. На высоте состояния имели место галлюцинаторные расстройства в виде истинных вербальных галлюцинаций оскорбительного и осуждающего содержания. Разрешение манифестного состояния соответствовало постепенной редукции острой психотической симптоматики с восстановлением доморбидного уровня функционирования и возвращением расстройств, свойственных инициальному этапу заболевания. У пациента сохранялись стертые субдепрессивные фазы, психопатоподобные

расстройства, а также сверхценные идеи отношения, которые обнаруживали тенденцию к усилению в периоды субъективно значимых стрессовых событий. В период ремиссии обнаруживалось становление негативной симптоматики с нарастанием аутизации, эмоциональной нивелировкой, снижением в волевой сфере. Дальнейшее течение заболевания было приступообразно-прогредиентным и характеризовалось развитием клишированных депрессивно-бредовых состояний с постепенным удлинением периодов рецидива заболевания, отсутствием достаточного терапевтического ответа, а также тенденцией к непрерывному течению аффективных и бредовых расстройств. На фоне проводимого лечения отмечалась значительная редукция депрессивной симптоматики с преимущественным влиянием на моторный и тимический компонент депрессивной триады, а также частичной редукцией бредовой симптоматики, с прекращением особенностей поведения, соответствовавшим бредовым переживаниям. Эффект лечения носил стойкий характер, на момент окончания наблюдения по выраженности улучшения можно говорить о достижении терапевтической ремиссии.

Данное клиническое наблюдение наглядно показывает эффективность рТМС в отношении преодоления резистентности у пациента с резистентной депрессивной симптоматикой.

Клинический случай №2 УАК., и/б № 1222/13**(разновидность с галлюцинаторной симптоматикой)**

Наследственность отягощена депрессивными расстройствами по линии матери, патохарактерологическими особенностями по обеим линиям.

Линия отца

Бабка – 65 лет, на пенсии. Получила высшее педагогическое образование, работала учителем в школе. По характеру тревожная, ответственная. Всегда была мнительной в отношении вопросов своего здоровья. В течение жизни часто обращалась к врачам, а также к представителям нетрадиционной медицины, соблюдала разнообразные диеты, придерживалась здорового образа жизни.

Дед – 69 лет, на пенсии. Получил высшее техническое образование, работал инженером на заводе. По характеру ответственный, целеустремленный, строгий. На работе часто оспаривал поручения начальства, если считал их неоптимальными, руководствовался собственными соображениями в организации трудовой деятельности.

Отец – 47 лет. Получил высшее техническое образование, занимался предпринимательской деятельностью в сфере розничной торговли. Из-за убыточности бизнеса в 35 лет продал фирму, после чего постоянной трудовой деятельности не вел. По характеру скромный, обстоятельный, тревожный.

Линия матери

Бабка – умерла в 63 года от ОНМК. Получила среднее специальное образование, работала бухгалтером. По характеру была упрямой, раздражительной, замкнутой. В течение жизни испытывала трудности коммуникации с окружающими, близких друзей не имела, в кругу коллег общение ограничивалось профессиональной деятельностью.

Дед – 68 лет. Получил высшее гуманитарное образование, работал переводчиком. По характеру робкий замкнутый, ведомый. Склонен к

сомнениям в отношении правильности принятия решений, всегда был зависим от чужого мнения.

Мать – 43 года. Получила высшее техническое образование, работает менеджером в туристической фирме. По характеру общительная, застенчивая.

Дядька – умер в 44 года от завершеного суицида (повешение). Получил среднее образование, работал продавцом. С юношеского возраста отмечались перепады настроения, в течение жизни перенес несколько затяжных депрессий, во время которых был дезадаптирован и находился на иждивении у родственников. За помощью к психиатрам не обращался из-за предубежденности. По характеру был замкнутым, обидчивым.

Пробанд родился от второй, нормально протекавшей беременности (1-я мед. аборт). Роды в срок, родоразрешение естественным путем. Раннее развитие соответствовало возрастным нормам, при этом был беспокойным, часто плакал, требовал повышенного внимания со стороны родителей. В 6 месяцев был отдан в ясли, но не смог их посещать из-за частых ОРВИ с подъемом температуры до фебрильных цифр. До 3 лет воспитывался бабкой и дедом по линии матери, в дальнейшем около года ходил в детский сад. Не смог его посещать из-за трудностей адаптации: не слушался воспитателей, при замечаниях начинал плакать, просился домой. С другими детьми старался не контактировать, называл их «злыми». В домашней обстановке вел себя тихо, предпочитал лепить из пластилина, рисовать или просматривать мультфильмы в одиночестве. Не любил, если его деятельность ограничивали. К родственникам привязанности не проявлял, при этом старался их слушаться. В школу пошел в 7 лет. В классе адаптировался в течение полугода, при этом держался замкнуто и близко ни с кем не общался. Успеваемость была средней на всем протяжении обучения, из предметов нравилась только литература. Во время ответов у доски появлялась тревога, так как ощущал на себе внимание класса, из-за этого часто допускал ошибки, медленно отвечал на наводящие вопросы, выглядел рассеянным. По собственной инициативе посещал кружок

моделирования, в ущерб основной учебной деятельности проводил много времени за конструированием моделей техники, проявлял оппозицию на замечания родственников, указывал им на то, что будет заниматься только тем, что ему интересно. В 13-14 лет несколько изменился по характеру. Стал более раскрепощенным в общении, появилась постоянная компания из нескольких сверстников. Среди приятелей часто становился объектом насмешек из-за «медлительности и нерасторопности», на фоне чего мог первым начать драку или в ответ оскорбить противника. С того же времени чаще проявлял оппозицию по отношению к матери, настаивал на своем. Стал менее доверительно общаться с родителями. Иногда поздно приходил домой в состоянии опьянения, при этом отрицал факт употребления алкоголя, держался скрытно. После 9 класса поступил в колледж, обучался профессии автомеханика. Выбор профессии объяснял тем, что надоело учиться в школе, однако и в новой специальности быстро разочаровался, жаловался, что «это не его». Вместе с тем не задумывался о поиске более интересной профессии. С трудом окончил колледж в 18 лет (2009 год), после чего по совету приятеля поступил в педагогический колледж на факультет дизайна. Учеба нравилась, однако учиться было тяжело из-за неудобного расположения ВУЗа. От предложенного места в общежитии отказался, полагая, что не сумеет приспособиться к бытовым условиям и жизни с чужими людьми в одной комнате. Со 2 курса (19 лет) в свободное от учебы время устроился на работу в качестве администратора в фитнес клуб, однако проработал всего несколько месяцев и уволился в связи с необходимостью подготовки к сессии. В тот же период инициировал непродолжительные романтические отношения с одной из посетительниц фитнес-клуба, однако после увольнения постепенно перестал общаться с девушкой, пренебрегал ее попытками продолжить отношения, ссылаясь на то, что не испытывал к ней привязанности. Психическое состояние впервые отчетливо ухудшилось в 20 лет (3 курс, весна 2011 года) в период сдачи экзаменов. Нарушился ночной сон, стал более конфликтным с родственниками. Жаловался на чувство «внутреннего

напряжения» и тревоги, для облегчения которой несколько раз употреблял ПАВ (каннабиноиды). В состоянии наркотического опьянения становился агрессивным, дезорганизованным в поведении и подозрительным. В дальнейшем состояние продолжало ухудшаться, в течение нескольких дней не ночевал дома, по возвращении сообщил родителям, что провел это время в лесу, где чувствовал себя в безопасности. Подозревал, что в институте против него организовали «заговор», целью которого видел «моральное давление», а также желание окружающих «довести его до суицида». Считал, что присутствие других людей нарушает работу его мозга, так как люди могут «прерывать» его мысли и замещать их своими собственными. Несколько раз был конфликтен с соседями, полагая, что они получили «контроль над его мозгом и посылают туда голоса». Чтобы заглушить «голоса» включал в квартире несколько магнитофонов на полную громкость или затыкал уши наушниками. По психическому состоянию не мог вести привычный образ жизни, был отчислен из института, так как не посещал занятия. Постепенно прекратил общение с приятелями, полагая, что они причастны к «заговору» против него, в разговорах с ними держался грубо и высокомерно, не раскрывал особенностей своего самочувствия и дальнейших планов на жизнь, считая, что эта информация «попадет куда не следует и с ним разберутся». Состояние продолжалось в течение полугода (весна-лето 2011 год), в тот период практически не жил дома, приходил в квартиру на несколько дней, чтобы забрать одежду, также брал из дома деньги без разрешения родственников. От соседей по даче родители узнали, что проживает в лесу недалеко от садового товарищества, где «разбил лагерь с палаткой», несколько раз приходил в магазин для покупки продуктов. В августе 2011 года из-за ухудшения погоды попросил родителей разрешить ему жить на даче. Тогда же был заочно проконсультирован у психиатра, скрытно получал рисперидон до 8 мг/с. На фоне лечения стал более упорядочен, постепенно возобновил общение с родителями. Жаловался им на дрожь в теле, боли в мышцах и скованность, что интерпретировал как «последствия жизни в плохих условиях». Вскоре

согласился с необходимостью возвращения домой. По инициативе родителей прошел обследование у специалистов соматического профиля, в последующем обратился в ПНД под предлогом «исключения патологии психики». От предложенной госпитализации отказался, в амбулаторных условиях принимал терапию галоперидолом-деcanoатом до 100 мг 1 раз в 3 недели, оланзапином до 20 мг/с., акинетоном до 10 мг/с. На фоне лечения постепенно уменьшилась подозрительность, перестал ощущать «контроль над мыслями» со стороны окружающих, при этом продолжал слышать «голоса людей», которые «насмехались и бранили», а также запрещали совершать привычные для него действия (курить, слушать музыку, пользоваться телефоном). Объяснял свое поведение, связанное с уходом из дома, тем предположением, что вдали от людей не будет слышать их «голосов». Состояние изменилось в октябре 2011 года (21 год), когда появились жалобы на апатию, грусть, ощущение «бессилия». Высказывал идеи несостоятельности, винил себя в том, что прекратил учебу в институте, однако возвращаться туда боялся, полагая, что это может привести к ухудшению. Сформировалось критическое отношение к отдельным элементам заболевания, так не исключал, что у него имеется патология психики и воспринимал «голоса» как ее проявление, при этом сохранялось убежденность в отношении того, что «срыв психики» спровоцировало недоброжелательное отношение и воздействие со стороны окружающих. После коррекции лечения в амбулаторных условиях с заменой оланзапина на клозапин и добавлением к схеме лечения антидепрессивной терапии (феварин) к концу 2011 года стабилизировался фон настроения, перестал испытывать обманы восприятия. Однако не смог вернуться к прежнему образу жизни из-за повышенной утомляемости, ощущения истощенности. Также изменился по характеру, стал более упрямым и эмоционально отстраненным. Легко раздражался, если собеседник имел противоположное мнение по поводу его психического состояния, при этом не стремился к продолжению конфликта. С апреля 2012 года смог устроиться в качестве менеджера в интернет-магазин, но не

справлялся с объемом работы и вскоре был переведен на более простую должность – занимался комплектованием посылок. В коллективе практически ни с кем не общался, также с целью ограничения контактов, носил наушники от плеера, делая вид, что слушает музыку. Получая замечания от начальника по поводу недопустимости прослушивания музыки в рабочее время, реагировал на них лишь на короткое время. Близким же пояснял, что подобное поведение связано со страхом возникновения «голосов», а наушники помогут отличить настоящую речь людей от «голосов». Состояние оставалось стабильным до августа 2013 года: продолжал заниматься низкоквалифицированным трудом, в свободное время общался в кругу родственников, помогал родителям в бытовых делах. С конца июля 2013 года (23 года) прекратил прием терапии за исключением депонированных форм нейролептиков. В течение нескольких недель нарушился ночной сон, появились эпизоды выраженной тревоги, возобновились «голоса» комментирующего и императивного характера. Уволился с работы, так как постоянно отвлекался, не мог сосредоточиться на деятельности. Также слышал «голос начальника», который бранил за плохую работу, заставлял уволиться и угрожал убийством. Возобновление приема поддерживающей терапии эффекта не дало, после чего в конце 12 августа 2013 года обратился в клинику ФГБНУ НЦПЗ и был стационарирован.

Соматическое состояние: астенического телосложения, нормального питания. ИМТ=19.3 Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, без свежих повреждений. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Область сердца не изменена, ритм правильный, тоны сердца звучные, ЧСС 100 в мин, АД 120/80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Неврологическое состояние: Лицо симметрично, язык по средней линии. Глазные щели симметричны, OS=OD. Зрачки D=S. Нистагм, анизокория не

наблюдаются. Сухожильные рефлексy в норме, патологические рефлексy отсутствуют. Парезов, параличей нет. Координационные пробы выполняет удовлетворительно.

Психическое состояние при поступлении. Ориентирован всесторонне правильно. Выглядит моложе возраста. При осмотре напряжен, выражение лица тревожное, взгляд настороженный. Движения ускорены, диспластичен. Сидит не меняя позы, ссутулившись. Лицо гипомимично, речь по темпу не изменена, говорит тихим голосом. Отвечает на большинство вопросов в плане заданного, однако обнаруживаются единичные соскальзывания, мимоответы. Жалуется на многочисленные «голоса», которые слышит как извне, а также внутри головы. Голоса мужские, женские, а также неопределенного тембра. По содержанию комментирующие, императивные. «Голоса» бранят больного, говорят о неприятных, мучительных вещах. Жалуется на сниженный фон настроения с преобладанием тревоги, апатии, безразличия к окружающему. В просоночном состоянии возникают острые эпизоды, страхи, идеи преследования, угрозы жизни, которые носят отрывочный, несистематизированный характер. Также периодически замечает, что окружающие люди недоброжелательны к нему, по их жестам и мимике понимает, что они его осуждают, в чем-то обвиняют. Тяготится своим состоянием, ищет помощи. Суицидальные мысли отрицает.

Психическое состояние в динамике. В отделении адаптировался в течение недели. Первое время держался одиноко, самостоятельно к контакту не стремился, был погружен в свои мысли и переживания. Жаловался на постоянные «голоса» внутри головы преимущественно комментирующего и императивного содержания. На фоне лечения интенсивность «голосов» несколько поблекла, однако по-прежнему оставался замкнутым и одиноким. Много рисовал, просил перевести его в отдельную палату, чтобы никто не мешал его занятиям. В дальнейшем начал жаловаться на эпизоды тревоги, когда усиливались «голоса», их содержание приобретало угрожающий и

императивный характер. Считал, что другие больные осуждают его, говорят о нем за его спиной. Был разочарован эффективностью терапии, намеревался выписаться до окончания курса лечения, полагая, что «раз лечение не помогает, значит это не болезнь». Однако согласился с доводами врача и остался в стационаре. Состояние постепенно улучшилось, дезактуализировались имевшие место бредовые убеждения, частично восстановился фон настроения. Начал пользоваться прогулками, лечебными отпусками и 26.09.2013 года был выписан в удовлетворительном состоянии домой. В тот же день ночью возник острый приступ тревоги, сопровождающийся усилением «голосов», страхом внезапной смерти, ощущением «внутренней дрожи», учащенным сердцебиением. На следующий день вернулся в отделение и был повторно госпитализирован. В отделении чувствовал себя более комфортно чем дома. В течение месяца находился в отделении без прогулок и лечебных отпусков, был доволен таким режимом. Постепенно утратила актуальность убежденность в недоброжелательном отношении со стороны окружающих, перестал возникать страх ухудшения психического состояния, что было особенно актуализировалось при необходимости покинуть отделение. Не отрицал, что по-прежнему «слышит» голоса внутри головы, они существенно не влияли на поведение, однако мешали концентрировать внимание, из-за чего не мог долго читать и смотреть телепередачи. 3.12.2013 был переведен на режим дневного стационара. Время проводил дома, периодически занимался поисками работы, посещал собеседования с потенциальными работодателями. К моменту выписки сохраняются страхи ухудшения состояния, опасения оставаться без медицинской помощи, а также стойкие вербальные галлюцинации преимущественно комментирующего и нейтрального содержания. Был выписан 25 декабря 2013 года, больному рекомендовано амбулаторное наблюдение у психиатра.

Лечение: 1 курс (2 нед) Halopendoli 25 мг в/в кап + Diaserami 10 мг в/в кап, Chlorprotixeni 150 мг/с., Trihexuphenidyli 6 мг/сут; 2 курс (2 мес)

Risperidone 8 мг/сут, Zuclopentixoli Depoti 400 мг/2 нед в/м, Trihexyphenidyl 6 мг/сут, Fluvoxamini 100 мг н/н, Periciazini 15 мг/сут; 3 курс (2 мес): Olanzapini 25 мг, Zuclopentixoli Depoti 400 мг/2 нед в/м, Trihexyphenidyl 6 мг/сут, Fluvoxamini 100 мг н/н. Психотерапия, психокоррекция.

Диагноз: Шизофрения приступообразная. Затяжное повторное галлюцинаторно-бредовое состояние с массивным слуховым псевдогаллюцинозом и малосистематизированными бредовыми идеями.

F20.09

Катамнестическое наблюдение

После выписки состояние оставалось стабильным. Принимал поддерживающую терапию аккуратно (Olanzapini до 25 мг/с., Zuclopentixolides до 400 мг/с., Risperidoni до 6 мг/с., Fluvoxamini до 100 мг/с.). Продолжал наблюдаться психиатром в условиях ПНД. В статусе сохранялись стойкие вербальные обманы восприятия в виде «голосов внутри головы», которые имели в основном нейтральное содержание, относился к ним с критикой. Предпринимал попытки трудоустройства на прежнее место работы, однако долго на работе не задержался, уволился из-за высокой утомляемости, слабости, не мог поддерживать продуктивную деятельность, так как «голоса отвлекали, шумели и путали мысли». С осени 2014 года (24 года) увеличилась интенсивность обманов восприятия, изменился их характер на комментирующий и императивный. Слышал «голоса» как внутри головы, так и в окружающем пространстве - «как будто за спиной». По тембру понял, что они принадлежат двум незнакомым женщинам, одна из которых отдает приказы, например: «прыгай на одном месте», а другая запрещает выполнять подобные приказы и убеждает «не делать этого, чтобы не выглядеть нелепо». Понизился фон настроения с преобладанием подавленности, апатии. По собственной инициативе обращался к психиатру, проводилась последовательная коррекция терапии с назначением комбинаций типичных и атипичных антипсихотиков (Clozapini до 300 мг/с., Asenapini до 20 мг/с., Aripiprazoli до 30 мг/с., Zuclopentixoli до 40 мг/с., Trihuoperazini до 50 мг/с), а также

антидепрессивной терапии без существенного эффекта. С зимы 2014 года слышал «голоса», практически постоянно, из-за чего был полностью дезадаптирован: не справлялся с привычными делами, не мог читать и просматривать телевизор. Жаловался, что «голоса» затрудняют ему любую деятельность: «говорят под руку, бранят, осмеивают, требуют выполнения их приказов». В периоды наиболее интенсивного звучания «голосов» становился раздражительным, испуганным, вслух отвечал им с использованием обценной лексики. В декабре 2014 года повторно обратился в нашу клинику и был госпитализирован.

Соматическое состояние: астенического телосложения, нормального питания. ИМТ=20.2 Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, без свежих повреждений. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Область сердца не изменена, ритм правильный, тоны сердца звучные, ЧСС 85 в мин, АД 130/87 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Неврологическое состояние: Лицо симметрично, язык по средней линии. Глазные щели симметричны, OS=OD. Зрачки D=S. Нистагм, анизокория не наблюдаются. Сухожильные рефлексы в норме, патологические рефлексы отсутствуют. Парезов, параличей нет. Координационные пробы выполняет удовлетворительно.

Психическое состояние при поступлении. Всесторонне ориентирован правильно, выглядит соответственно возрасту. Во время осмотра сидит в однообразной позе, изредка жестикулирует, поддерживает визуальный контакт с врачом. Лицо гипомимичное, речь в обычном темпе, голос обычной громкости. На вопросы отвечает по существу, тем не менее, периодически отвлекается от обсуждаемой темы, путается в катamnестических сведениях.

Жалуется, что слышит внутри головы женские «голоса», которые комментируют поступки, а также отдают приказы. Относится к ним как к проявлениям болезни, тяготеет к их наличию. В утренние часы испытывает обманы восприятия наиболее интенсивно, называет их «парализующими», рассказывает, что из-за них не может ничем заниматься. Высказывает опасение, что «голоса» скоро смогут «завладеть им, подчинить себе», испытывает страх потери контроля над собой. Часто сомневается в том, что он по своей воле, а не по приказу «голосов» выполнил то или иное действие. С позиции влияния «голосов» объясняет имеющееся у него ощущение «параллельно идущих мыслей, путаницы мыслей, пустоты в голове». Фон настроения характеризует как пониженный с преобладанием подавленности, ощущением бесперспективности, что связывает с усталостью от необходимости постоянно слушать «голоса». Суицидальные мысли отрицает. Ночной сон достаточный. На лечение настроен, однако предрасположен в отношении его неэффективности.

Психическое состояние в динамике. В отделении адаптировался в течение нескольких дней. Пациенту был проведен курс из 15 процедур рТМС с проекцией на левую височно-теменную область с частотой 1 Гц, 90% от ПМО, 1200 импульсов за сеанс. На фоне проводимого лечения в течение нескольких недель отмечалась стойкая редукция обманов восприятия со значительным снижением частоты возникновения и продолжительности отдельных эпизодов галлюцинаций. Первые положительные изменения в статусе пациента относились к концу первой недели лечения. В дальнейшем достигнутый эффект сохранялся на протяжении 3 последующих недель периода наблюдения за пациентом. Также отмечалось влияние стимуляции на другие аспекты клинической картины состояния, стимуляция обладала выраженным противотревожным и седирующим действием, опосредованные эффекты обнаруживались в улучшении функционирования пациента. В отделении стал более активен, вступал в общение с другими больными, перестало возникать ощущение недоброжелательности и негативной

настроенности, исходящее от людей. Неоднократно посещал домашние отпуска, во время которых возобновил попытки поиска работы, строил планы восстановления в институте. На момент выписки в состоянии пациента сохраняются единичные обманы восприятия в основном нейтрального содержания, которые возникают до нескольких раз в неделю, интерпретирует как «собственные звучащие мысли». Не тяготится своим состоянием. Настроен на продолжение лечения в амбулаторных условиях.

Диагноз: Шизофрения параноидная форма, галлюцинаторный вариант. Состояние экзацербации галлюцинаторно-бредовой структуры со стабильной картиной негативных расстройств (F20.0).

Лечение: Olanzapini до 20 мг/сут., Trihexyphenidylі до 6 мг/сут., Zucloperithoxoli-dero до 200 мг в/м 1 раз в 2 недели, Fluvoxamini 100 мг/сут

Анализ наблюдения

Наследственность пациента отягощена расстройствами аффективного спектра у родственников по линии матери, а также акцентуациями личности по обеим линиям. Преморбидно больной относится к личностям круга мозаичных шизоидов с доминированием черт стеничности и сенситивности. На инициальном этапе отмечались стойкие нарушения адаптации в коллективах, соответствующие патохарактерологическим особенностям, прослеживалось постепенное углубление личностных черт в период пубертата. Манифестное затяжное галлюцинаторно-бредовое состояние с низко стематизированными идеями преследования, угрозы жизни, инсценировки, высокой мотивационной бредовой активностью в соответствии актуальными переживаниями, а также псевдогаллюцинаторными расстройствами комментирующего и угрожающего содержания, психотическим аффектом с выраженной тревогой, злобностью и взбудораженностью. На фоне купирующей терапии отмечалось литическое разрешение состояния, продолжительностью до нескольких месяцев с отчетливой редукцией бредовой симптоматики при сохранении

галлюцинаторных расстройств. По окончании психоза у пациента развилось затяжное постпсихотическое депрессивное состояние, характеризовавшееся тоскливо-апатическим аффектом, идеями несостоятельности и виновности. В тот же период в психическом статусе отчетливо обнаруживались негативные расстройства в виде усиления эмоциональной дефицитарности, снижения энергетического потенциала, которые, тем не менее, не имели тенденции к углублению. В дальнейшем заболевание протекало приступообразно-прогредиентно, обнаруживая тенденцию к непрерывному течению за счет сохранения стойких галлюцинаторных расстройств, а также периодов актуализации бредовой симптоматики в виде идей отношения, бредовой готовности, наблюдавшейся в периоды субъективных психотравмирующих ситуаций. Период непродолжительной лекарственной ремиссии характеризовался снижением качества жизни по сравнению с доморбидным уровнем, формированием формального критического отношения к болезни с готовностью к лечению. В 23 года после неаккуратного приема ПФТ перенес повторное галлюцинаторно-бредовое состояние, в структуре которого преобладали вербальные псевдогаллюцинации императивного содержания, после чего заболевание приобрело непрерывный характер с доминированием псевдогаллюцинаторных расстройств и стабилизацией симптоматики других кластеров (негативной и бредовой). После повторного перенесенного психотического состояния сформировалась резистентность к лекарственной терапии, что подтверждалось постепенным утяжелением галлюцинаторной симптоматики на фоне стабильного приема поддерживающей терапии, а также попыток ее коррекции в амбулаторных условиях. После повторного обращения в нашу клинику и назначения курса низкочастотной рТМС височно-теменной области у пациента отмечалась стойкая положительная динамика со значительной редукцией обманов восприятия: уменьшилась интенсивность «голосов», они перестали оказывать дезадаптирующее влияние на пациента, их возникновение не сопровождалось аффектом тревоги и страха. Пациент стал более контактным и приверженным к лечению. Также

отмечалась положительная динамика в когнитивной сфере – пациент быстрее и более информативно отвечал на вопросы, легче поддерживал внимание во время беседы.

Данное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует эффективность данного немедикаментозного метода в отношении преодоления резистентности у пациента с резистентным вербальными галлюцинациями.

Клинический случай №3 ЛСА., и/б № 191/15**(разновидность с негативной симптоматикой)**

Наследственность отягощена патохарактерологическими особенностями, завершённым суицидом по линии отца.

Линия отца:

Бабка: умерла в 83 года от ОНМК. Получила среднее образование, не работала, занималась организацией быта. По характеру была замкнутой, скрытной, упрямой и эгоцентричной.

Дед: умер в 45 лет от сердечно-сосудистой недостаточности. Получил среднее образование, работал на заводе мастером. По характеру был уравновешенным, общительным, добрым.

Отец 54 года: работал летчиком гражданской авиации, в настоящее время на пенсии. По характеру целеустремленный, трудолюбивый, вспыльчивый, но отходчивый.

Двоюродный дядька: по профессии был артистом театра. По характеру отличался вспыльчивостью и обидчивым. В рабочих коллективах часто замечал, что коллеги его дискредитируют, пытаются оклеветать, чтобы он не смог получить хорошую роль в постановке. В возрасте 40 лет после ссоры с супругой импульсивно совершил суицид, выпрыгнув из окна.

Линия матери:

Бабка 87 лет: получила среднее образование, работала управляющей в гостинице. По характеру уверенная, оптимистичная, активная, общительная, доброжелательная.

Дед: умер в 79 лет от ОНМК. Получил военное образование. По характеру был деятельный, общительный, целеустремленный.

Мать 48 лет: имеет среднее медицинское образование, работала фармацевтом. По характеру доброжелательная, застенчивая, скромная.

Больной родился от первой, нормально протекавшей беременности, в возрасте матери 23 года. Роды срочные, прошли без патологии. Развивался по возрасту. Обращала на себя внимание моторная неловкость, медлительность. По характеру формировался послушным, тихим, ведомым. В детские годы боялся громких и резких звуков, таких как гудок автомобиля или поезда. Из родителей был больше привязан к матери. С 4 лет посещал ДДУ, адаптировался длительное время, долго привыкал к сверстникам, «приглядывался». В 7 лет пошел в школу, в течение первых двух лет учебы сторонился одноклассников, во время конфликтных ситуаций не мог постоять за себя, хотя болезненно переживал насмешки. К средним классам школы сформировал круг общения из двух одноклассников, также общался с несколькими ровесниками во дворе. Среди друзей занимал второстепенные роли, был безынициативен, подвержен чужому мнению. Часто принимал те или иные решения вопреки собственным интересам, считая чужое мнение более авторитетным, чем собственное. Успеваемость до 9 класса была средней, особого интереса ни к каким дисциплинам не проявлял, хобби и увлечений не было. Свободное время проводил за просмотром телевизора, изредка выходил на прогулки с приятелями. В 9 классе несколько снизилась успеваемость, отмечал, что ухудшились память, концентрация внимания, однако особенно значения этому не придавал. В старших классах сменил школу по причине переезда семьи в другой район. В новом коллективе вслед за одноклассниками употреблял слабоалкогольные напитки и ПАВ, пассивно, но охотно соглашался на их прием, состояние опьянения было субъективно приятным: становился общительным, раскрепощенным, уверенным в себе. Часто приходил домой в состоянии опьянения, не пытался скрыть от родителей факт употребления психоактивных веществ. Состояние опьянения характеризовалось заторможенностью и дезорганизованным поведением, часто терял ценные вещи и документы, совершал мелкие правонарушения (кражи из продуктовых магазинов). Несколько раз в таком состоянии был задержан полицией, постановления на учет избежал при помощи родителей.

После 11 класса (17 лет) поступил в Политехнический колледж, обучался по специальности «сервис на транспорте». Заинтересованности в будущей профессии не было, выбор учебного заведения был обусловлен возможностью получения отсрочки от армии. В новом коллективе общался формально, держался обособленно, что объяснял отсутствием общих интересов с однокурсниками. С того же времени перестал алкоголизироваться и употреблять ПАВ, так как прекратил общение с бывшими одноклассниками. С трудом окончил первый курс, несколько экзаменов пересдавал. Со второго курса пропускал занятия, время проводил преимущественно дома за просмотром телевизора или игрой в компьютерные игры. В связи с неуспеваемостью к зимней сессии был отчислен (19 лет). После отчисления вел праздный образ жизни, трудоустроиться не пытался, получал финансовую помощь от родителей, которым совершенно не помогал в быту. В феврале 2009 года (20 лет) после длительных уговоров родственников устроился продавцом-консультантом в магазин одежды. В тот же период стало заметным отчетливое постепенное ухудшение психического состояния. На работе не справлялся с обязанностями: путал размеры одежды, испытывал выраженные трудности при ответах на вопросы покупателей, раздражался на замечания, пререкался. Подозревал, что коллеги специально нарушают «порядок в его работе и уводят у него клиентов», чтобы спровоцировать конфликтные ситуации. После одного из «конфликтов» боялся покидать магазин, так как видел рядом с выходом «подозрительных людей», полагал, что они могут быть «подосланы» коллегами и собираются на него напасть, чтобы «покалечить или убить». Ушел из торгового центра через несколько часов после закрытия, убедившись, что «злодеи ушли». В дальнейшем в музыке, которая играла в торговом зале, сообщениях по громкой связи, начал слышать «дополнительные угрожающие слова». Стал обращать внимание, что у него под окнами останавливаются подозрительные иномарки представительского класса. Полагал, что эти машины принадлежат «бандитам» и намекают на его «низкий социальный статус». Подходя к окну с целью рассмотреть машину и

ее владельца, слышал в голове «бандитский голос», который обещал «выколоть глаза». В такие моменты испытывал сильный страх, зашторивал все окна в квартире и прятался в ванной, где выключал свет и запирался на несколько часов. Требовал от родителей, чтобы они «вели себя тихо» и не привлекали внимания. Из магазина был уволен. Весной 2009 года (20 лет) по инициативе матери впервые был осмотрен психиатром в ПНД. Получал rispoleпт в дозе 8 мг/с., на фоне чего перестал «слышать бандитов», уменьшилась подозрительность. Вместе с тем стал более пассивен и безразличен, не следил за своим внешним видом, не менял одежду, отказывался от выполнения гигиенических процедур. Чтобы не выносить мусор из комнаты прятал его в шкафу и под кроватью. На недовольство со стороны родственников по поводу антисанитарного состояния его комнаты нелепо объяснял, что мусор «кто-то подкинул» через окно, не исключал, что это могли сделать «бандиты». В декабре 2010 года сам прекратил прием поддерживающей терапии, состояние оставалось прежним в течение нескольких месяцев. В марте 2011 года (21 г.) возобновилось ощущение преследования со стороны «бандитов», эпизодически внутри головы «слышал» их «голоса», которые грозили «расправой», перестал выходить из квартиры. Прячась за шторой, разглядывал двор с биноклем, записывал в блокнот номера проезжающих машин, несколько раз звонил в полицию, чтобы сообщить сведения об автомобилях, которые за ним «следят». Просил полицейских обеспечить его защиту в случае покушения на его жизнь. В конце мая 2011 года после осмотра психиатром на дому был госпитализирован в ПБ, где в течение нескольких месяцев находился на стационарном лечении. На фоне проводимой терапии перестало возникать ощущение преследования и угрозы жизни, редуцировались голоса, сформировалось формальная критика к перенесенному состоянию. При этом отказывался от выписки, объясняя, что условия больницы для него «наиболее комфортны», а дома за ним «не организован уход». После выписки практически не общался с родителями, не проявлял интереса к их жизни. Игнорировал просьбы матери, когда она была

госпитализирована в связи с декомпенсацией соматического заболевания и не навещал ее. Не пытался выполнять бытовые дела, был неряшлив. Когда испытывал чувство голода, уходил в торговый центр, где питался в продуктовом супермаркете, при этом не оплачивая еду. В период 2012-2014 гг. неоднократно госпитализировался в ПБ по собственной инициативе. Перед госпитализацией самостоятельно обращался в ПНД с жалобами на отсутствие сил, страх ухудшения состояния. Жаловался на то, что не может принимать рекомендованное лечение, так как путает назначения или потерял необходимые препараты дома и не может их найти. В конце 2014 года был представлен на МСЭ, оформлена 2 группа инвалидности бессрочно. Настоящее ухудшение с осени 2015 года (25 лет). Стал еще более бездеятелен и неряшлив, скудно питался или отказывался от приема пищи, ссылаясь на то, что может долго обходиться без еды, если не будет вставать с постели. Зимой 2015 года по инициативе матери обратился в нашу клинику и был стационарирован.

Психическое состояние при поступлении. Ориентирован всесторонне верно. Выглядит старше возраста, пониженного питания. От больного исходит запах немытого тела. Одет небрежно, в грязные мятые вещи, волосы длинные, всклокоченные, сальные, носит неухоженную спутанную бороду. Мимика обеднена, мимические реакции стереотипные. Диспластичен, сидит ссутулившись, зрительного контакта не поддерживает. Речь в обычном темпе, голос тихий. В беседе не заинтересован, на вопросы отвечает неохотно, после длительных пауз, требует дополнительных вопросов, так как с трудом подбирает необходимые слова для описания своего состояния. Жалуется на постоянное чувство «обессиленности», слабости, рассказывает, что не способен обслуживать себя в быту, так как не справляется даже с простыми делами, но не видит в этом смысла, заявляя, что его «все устраивает». Не может описать свое настроение, поясняя, что не ощущает и «не понимает» его. Вскоре после начала беседы просит его отпустить, ссылаясь на утомление. При продолжении беседы становится несколько раздражительным, просит

врача «отметить в карте, что все хорошо» и «дать передышку». Актуальной психотической симптоматики не обнаруживается. В лечении не заинтересован, но охотно соглашается на пребывание в стационаре, мотивируя это необходимостью «отдохнуть от дома».

Соматическое состояние: астенического телосложения, пониженного питания. ИМТ=17.2 Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, без свежих телесных повреждений. В области левой лодыжки имеется старый рубец. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Область сердца не изменена, ритм правильный, тоны сердца звучные, ЧСС 62 в мин, АД 100/60 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Неврологическое состояние: Лицо симметрично, язык по средней линии. Глазные щели симметричны, OS=OD. Зрачки D=S. Нистагм, анизокория не наблюдаются. Сухожильные рефлексы в норме, патологические рефлексы отсутствуют. Парезов, параличей нет. Координационные пробы выполняет удовлетворительно.

Психическое состояние в динамике. В отделении оставался малозаметен и бездеятелен. Выполнял гигиенические процедуры и питался под контролем мед. персонала, был пассивно подчиняем на просьбы окружающих. Часто уходил в свободные палаты, чтобы его не нашел лечащий врач или другие специалисты. Избегал выходить в коридор, объясняя это тем, что «там шумно, а шум мешает сосредоточиться». В реабилитационные мероприятия (ЛФК, психотерапия) не вовлекался, при этом делал вид, что читает книгу или общается по телефону. Предоставленный сам себе ложился в кровать, дремал. С родственниками не общался, говорил, что они его не интересуют. Безразлично отзывался о родителях, пояснял, что они «уже в возрасте и все равно ничем не помогут». За время стационарного лечения пациенту был проведен курс высокочастотной рТМС (20 Гц, 1500 импульсов,

100% ПМО) на фоне которого в состоянии прослеживалась положительная динамика. Стал менее бездеятелен и заторможен, восстановились навыки самообслуживания, мог без постороннего напоминания выполнять гигиенические процедуры. Проявлял заинтересованность в отношении проводимого лечения и его перспектив. Постепенно стал вовлекаться в общение с другими пациентами, вместе с ними выходил на прогулки и посещал ЛФК. Иногда помогал мед. персоналу в уборке палат. При расспросе давал более информативные ответы, мог длительное время поддерживать общение, не обнаруживая признаков истощения. Стал заниматься ранее приятными для него видами деятельности: просмотр телевизора, игрой в настольные игры. При этом более эмоционально реагировал на успехи в играх, следил за сюжетом телепередач, мог его пересказать. После окончания курса стимуляции отмечалось постепенное уменьшение выраженности терапевтического эффекта: сократился объем активной деятельности, возобновились жалобы на чувство истощенности, что объективно подтверждалось при длительной беседе. Вместе с тем продолжал самостоятельно выполнять гигиенические процедуры и повседневные бытовые дела, жалуясь при этом, что «любое действие дается через силу, а особенно трудно его начать». Тем не менее к моменту выписки сохраняется некоторое ослабление вышеописанных переживаний. По психическому состоянию выписывается домой с рекомендацией наблюдения у психиатра и приема поддерживающей терапии.

Диагноз: Шизофрения приступообразно-прогредиентная. Состояние ремиссии низкого качества с выраженными дефицитарными расстройствами.

Лечение: Aripiprazoli до 15 мг/сут., Trihexyphenidylil до 4 мг/сут., Sertralini до 100 мг/сут.

Анализ наблюдения

Наследственность отягощена патохарактерологическими особенностями, завершённым суицидом по линии отца.

Преморбидно личность больного шизоидного склада с чертами сенситивности и дефицитарности. Инициальный этап с началом в позднем подростковом возрасте, длительностью около 5 лет, характеризовался постепенным нарастанием негативной симптоматики в виде редукции энергетического потенциала, социального снижения в виде учебной и трудовой дезадаптации, а так же периодом социального дрейфа с психопатодобными расстройствами и эпизодами делинквентного поведения.

В 20 лет перенес манифестное галлюцинаторно-бредовое состояние с низко систематизированными бредовыми идеями отношения, преследования, угрозы жизни, иллюзорным галлюцинозом, псевдогаллюцинозом угрожающего содержания. Острая психотическая симптоматика была купирована амбулаторно. Ремиссия отличалась низким качеством: сохранялись резидуальные бредовые расстройства, нарастали и углублялись дефицитарные расстройства в виде псевдоорганических и шизоидных. Повторное психотическое состояние с клишированной симптоматикой перенес после отмены поддерживающей терапии, по поводу чего был впервые стационарирован в ПБ. В дальнейшем отмечалось нарастание и стабилизация вышеперечисленных негативных расстройств.

Состояние при поступлении определялось дефицитарной симптоматикой в виде псевдоорганического дефекта по типу псевдобрадифрени, снижения уровня личности, эмоционального огрубения, астенического аутизма, эмоционального обеднения, пассивности, снижения витальности. Обращала на себя внимание психомоторная заторможенность, патологическая аутистическая активность. На фоне проведенного курса рТМС отмечался неустойчивый положительный эффект в отношении дефицитарной симптоматики с преимущественным влиянием на явления псевдоастении, аутизации и абулии.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует транзиторный характер положительного эффекта в отношении дефицитарных расстройств.

Клинический случай №4 ДАГ., и/б № 8/18
(разновидность с бредовой симптоматикой)

Наследственность эндогенными психическими заболеваниями не отягощена.

Линия матери:

Бабка – умерла в 84 года от ОНМК. Получила среднее образование. Проживала в деревне в Тверской области. Всю жизнь занималась ведением домашнего хозяйства, содержала небольшую ферму. По характеру была трудолюбивая, отзывчивая. Любила участвовать в самодеятельности - пела, танцевала во время праздников в доме культуры.

Дед – умер в 72 года. Получил среднее специальное образование. Работал механиком и трактористом в совхозе. По характеру был уравновешенным, спокойным. Всегда был привязанным к родственникам и друзьям. Активно вовлекался в воспитание детей, любил брать их с собой на работу, помогал в подготовке к урокам в школе, прививал любовь к спорту и здоровому образу жизни.

Мать 50 лет – получила среднее специальное образование. Работает бухгалтером в частной компании. По характеру добродушная, заботливая, отзывчивая.

Линия отца:

Дед – 73 года. По профессии инженер, до пенсии работал технологом на кондитерском комбинате. По характеру скромный, отзывчивый, замкнутый. Никогда не любил шумных компаний, предпочитая проводить время уединенно за чтением.

Бабка – умерла в 75 лет от сердечно-сосудистой патологии. Получила высшее гуманитарное образование – учитель младших классов. Однако по профессии никогда не работала, так как боялась повышенной ответственности за детей. По характеру была застенчивой, тревожной, пассивной.

Отец – 53 года. Получил высшее гуманитарное образование – переводчик. После института открыл небольшую фирму, которая занимается переводом технической документации. По характеру строгий, ответственный, при этом доброжелательный и участливый.

Наследственность манифестными психозами не отягощена. Больной родился от 3-ей беременности в возрасте матери 22 года (1-я беременность мед. аборт, 2-я – мертвый плод). Роды в срок, физиологические. Раннее развитие соответствовало возрастным нормам. С 1,5 лет был отдан в ясли, быстро освоил навыки самообслуживания, адаптировался легко. В возрасте 3-х лет получил черепно-мозговую травму, не стационарировался. Из детских инфекций перенес ветряную оспу. Рос подвижным, был моторно ловким, с детства занимался спортом. В коллективе адаптировался без выраженных трудностей - общался с детьми неохотно, но при этом легко вовлекался в подвижные игры. В возрасте 5 лет отмечались эпизоды, во время которых перед засыпанием видел, как меняются размеры комнаты - удаляются стены и окна. Данные состояния вызывали «ужас и страх», рассказал об этом матери. Был обследован невропатологом, терапия не назначалась. В 6 лет был определен родителями в спортивную школу. На протяжении 3-х лет занимался спортивной гимнастикой, был успешен, затем внезапно охладел к спорту. С 4-го класса перешел в общеобразовательную школу. В коллективе к лидерству не стремился, всегда был ведомым, легко внушаемым. К учебе относился без интереса, отдавал предпочтение физкультуре. С 12 лет увлекся автомобилями: научился управлению и ремонту, читал специализированные журналы на эту тему. В подростковом возрасте стал конфликтовать с одноклассниками из-за «дружеских шуток с их стороны», до конца не понимал пошутил ли над ним приятель или его слова имеют какой-то дополнительный смысл, который он не понял. После инцидентов некоторое время оставался насторожен, следил за реакцией других людей. С того же времени стал менее открыт и доверителен с окружающими, постепенно сужался круг общения. В 15 лет (2005 год) после

окончания 9 класса продолжил обучение в автомобилестроительном техникуме, после которого в 2009 году поступил в Индустриальный институт, обучался по специальности «фирменный автосервис». Со второго курса подрабатывал механиком.

Состояние впервые отчетливо изменилось в августе 2013 года (22 года), когда, находясь на работе, внезапно увидел яркий свет, который «озарил» помещение автосервиса. Лица людей стали «просветленными», их можно было «видеть насквозь». Почувствовал, как в него «вошла какая-то сила и мир разделился на добро и зло». Позвонил родителям, попросил отца забрать его домой, был тревожен, возбужден. С этого времени считал себя наделенным «особыми способностями», полагал, что может воздействовать на людей, «исцелять их или вызывать болезни». Периодически становился эйфоричен, воодушевлен открывшимися способностями, мог часами говорить о планах изменить мир, открыть людям «истину». Заявлял, что не нуждается в сне и отдыхе, все силы должен посвящать саморазвитию и постижению «тайн вселенной». Подобные периоды сменялись выраженной тревогой, страхом за свою душу, так как считал, что «зло» может «искусить и обмануть» и его душу «поработят демоны». Перестал ходить на работу, время проводил дома, на вопросы родственников не отвечал, целыми днями читал различные религиозные и научно-популярные тексты. В таком состоянии находился до лета 2014 года, в июне состояние самопроизвольно улучшилось – начал выходить из дома, посещать занятия в институте, смог в срок сдать сессию. С середины июля состояние вновь ухудшилось – начал говорить, что он грешник и причиняет людям зло, что из-за него «в Африке умирают маленькие дети». Временами плакал, говорил, что не хочет быть «пророком». С этого времени постоянно стремился уйти из дома, говорил, что ему необходимо «творить добро для искупления грехов». На протяжении месяца часто плакал, говорил, что у него плохо работают внутренние органы, жаловался на жжение внутри живота, чувствовал повсюду неприятный запах. Зимой 2015 года был впервые госпитализирован в ПБ по инициативе родственников, выставлялся диагноз:

Шизофрения приступообразная, манифестный затяжной аффективно бредовой приступ. Получал аминазин до 300 мг/с., галоперидол до 30 мг/с., азалептин до 300 мг/с, циклодол до 6 мг/с., рисполепт 6 мг, циклодол 6 мг/с.

После выписки из клиники в сентябре 2015 года возобновил обучение в институте, состояние было стабильным. В декабре 2015 года самостоятельно прекратил прием поддерживающей терапии. Много времени проводил дома, употреблял алкоголь. Стал слышать внутри головы «голоса», которые называли его грешником. Перед засыпанием видел перед глазами вспышки света, говорил матери, что не узнает ее лица. После возобновления поддерживающей терапии состояние обошлось в течение месяца. В феврале 2016 года снизилось настроение, выглядел подавленным, мрачным. На расспросы родственников отвечал, что он «грешен» и от него «отвернулся Бог». Был консультирован психиатром, по рекомендации которого принимал рисполепт в дозе 8 мг. На фоне лечения состояние обошлось, перестал высказывать идеи собственной греховности. С 2017 года неоднократно госпитализировался в ПБ в связи с отменой поддерживающей терапии. После прекращения лечения становился угрюмым, раздражительным. Возобновлялось ощущение виновности перед людьми и греховности перед Богом. Слышал в голове отрывочные «голоса», которые «давали характеристику» больному, называя его «плохим, недостойным». Ощущал на себе постороннее воздействие, которое относил к действию «темных сил, бандитов, наркоторговцев». Считал, что «все зло этого мира объединилось против него» и мешает ему выполнять «миссию пророка и проповедника». В периоды лечения в стационаре получал высокие дозы антипсихотических препаратов: азалептин до 500 мг/с., галоперидол до 40 мг/с., клопиксол до 60 мг/с., палиперидон до 12 мг/с., трифтазин до 80 мг/с. На фоне лечения отмечалась частичная дезактуализация психотической симптоматики, с сохранением бредовых идей воздействия, греховности, мессианства. При этом становился более упорядоченным, мог обслуживать себя в быту. После очередной выписки в 2018 году по инициативе родственников устроился

дворником в церковь. Мог убирать только прилегающую территорию, уклонялся от уборки храма. Был убежден, что храм на самом деле является «ловушкой» и когда он туда зайдет, его «захватят темные силы». Ощущал, что по мере приближения к храму иссякает его собственный «дар целительства», а в голове появляется отчетливый «смех». С 2019 года стал по собственной инициативе наблюдаться в ПНД, поддерживал аккуратный прием поддерживающей терапии (клопиксол-депо 500 мг в/м 1 раз в 2 недели, азалептин 300 мг/с., акинетон 6 мг/с). В том же году проходил МСЭ, была оформлена 2 группа инвалидности, выставлялся диагноз: шизофрения параноидная, бредовой вариант, состояние экзацербации полиморфной структуры. Летом 2019 года ездил отдыхать с родителями на море, оставался упорядоченным. Дома старался помогать матери по хозяйству, выполнял различные поручения, однако быстро утомлялся даже при не значительных нагрузках. Также старался как можно больше времени проводить за изучением Библии, чтобы развивать в себе определенные христианские добродетели: смирение, кротость, любовь. Полагал, что подобная деятельность способствует развитию у него «особого дара» и ослабит возможности «темных сил» влиять на него. Очередное ухудшение с зимы 2019 года, когда стал «непрестанно бодрствовать» чтобы изучать религиозные тексты. Ночной сон сократился до 4-5 часов в сутки, мотивировал отказ от сна тем, что «следует заповедям», «Библия так предписывает». При этом был повышено активным, мог ночью позвонить родственникам, чтобы «преподнести учение», намеревался «взобраться на Останкинскую телебашню и проповедовать на всю страну». Сообщал, что чаще стал слышать «голоса», которые хвалили за усердие и разрешали «нести христианские ценности людям». Отмечал, что характер воздействия изменился с негативного на доброжелательный, полагал, что «темные и светлые силы объединились и вместе работают над укреплением его души». После коррекции схемы лечения в амбулаторных условиях нормализовался ночной сон, стал более пассивен и послушен на просьбы родственников. Однако оставался погруженным в свои переживания,

просил родителей перенести в его комнату всю мягкую мебель из дома, так как она ассоциируется у него с «мягкостью, милостью и благодатью – главными христианскими ценностями». В начале 2020 года (28 лет) обратился в нашу клинику для коррекции терапии и был стационарирован.

Соматическое состояние: гиперстенического телосложения, нормального питания. ИМТ=21.3 Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, без свежих повреждений. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Область сердца не изменена, ритм правильный, тоны сердца звучные, ЧСС 87 в мин, АД 130/90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Неврологическое состояние: Лицо симметрично, язык по средней линии. Глазные щели симметричны, OS=OD. Зрачки D=S. Нистагм, анизокория не наблюдаются. Сухожильные рефлексы в норме, патологические рефлексы отсутствуют. Парезов, параличей нет. Координационные пробы выполняет удовлетворительно.

Психическое состояние при поступлении. При поступлении всесторонне ориентирован правильно. Выглядит соответственно возрасту. Одет в спортивный костюм, гладко выбрит, подстрижен. Походка уверенная, сидит в свободной позе, не жестикулирует. При беседе с врачом зрительного контакта не избегает. В беседу вступает охотно, держится доброжелательно. Эмоционально нивелирован, уплощен. Мимика стереотипная, на лице преимущественно улыбка, не адекватная содержанию беседы. Голос обычной громкости, интонационно выразительный. На вопросы отвечает в плане заданного, для описания своего состояния использует различные неологизмы, а также слова «милость», «благодать», «надежда» в непривычном для них контексте. Сообщает о том, что смог «обратить в дар вредоносное

воздействии», которое на него оказывали «различные люди и мистические силы», научился «взыскивать с голосов» и обращать это «во благо людей». Рассказывает о том, что в достижении подобного успеха ему помогла «каждодневная молитва и кротость», а также «ночные бдения». Называет себя «победителем битвы за свою душу». Фон настроения неустойчивый с периодами подавленности и ощущением виновности перед людьми, сменяющимися периодами восторженности и желанием «поведать людям о тайнах мира». Сон нарушен по типу трудностей засыпания, аппетит достаточный. Суицидальные мысли отрицает. К состоянию не критичен, однако настаивает на лечении, руководствуясь тем, что лечение в больнице — это часть его «пути».

Психическое состояние в динамике. В отделении первое время сохранялись нарушения ночного сна. В течение дня время проводил лежа в кровати, на вопрос то том, чем он занимается, отвечал, что пытается «стяжать дары Духа Святого», начинал подробно перечислять наименования даров. Пациенту на фоне продолжавшегося приема поддерживающей терапии, подобранной еще до госпитализации (клопиксол-депо 500 мг в/м 1 раз в 2 недели, таблетированная форма клопиксола 40 мг/с., азалептин 200 мг, мендилекс 6 мг/с., седалит 1800 мг/с.) был проведен курс рТМС с аппликацией на область левой ДЛПК (10 Гц, 110% ПМО, 1600 импульсов за сеанс). К концу курса стимуляции отмечалось оживление галлюцинаторно-бредовой симптоматики с повышением аффективного фона до гипоманиакального. Вместе с тем пациент стал более доступен в отношении переживаний, охотно обсуждал с врачом нюансы своего состояния. Ощущал, что ему было «явлено откровение», благодаря которому он приобрел «все знания этого мира». Оставался доброжелательным, интерпретировал проводившееся лечение как «ключ к тайнам», интересовался, не является ли лечащий врач «посланником тех сил», был готов обсуждать с ним «любые темы», спрашивал про «испытания», которые ему «уготованы на жизненном пути». Подозревал, что окружающие его люди могут быть «бандитами или наркоторговцами»,

ощущал от них «воздействие, способное укрепить его психику». При этом держался с окружающими доброжелательно, называя всех старыми «друзьями», считая, что «друзья не могут навредить». В голове слышал разнообразные «голоса», которые в основном пели, хохотали, несколько реже обвиняли и оскорбляли. Окончание курса рТМС потребовало проведения купирующей антипсихотической терапии, при этом пациент продемонстрировал восприимчивость к ранее не эффективным препаратам. Разрешение психотического состояния соответствовало стабилизации аффекта на уровне эутимии, частичной редукции бредовой симптоматики с сохранением убежденности в воздействии со стороны как окружающих, так и темных сил, а также значительной редукции галлюцинаторной симптоматики. К концу курса купирующей терапии пациент стал более упорядочен, перестал интерпретировать происходящие события и поведение людей с позиций бредовых переживаний. Сообщал, что должен сделать перерыв в развитии своих «психических способностей», считал, что, помогая людям, может причинить себе вред или спровоцировать психическое заболевание. Появились сомнения в отношении необходимого «глубокого вовлечения в религию», так как подобный образ жизни требует полной отдачи и не способствует «мирской жизни». сетовал на то, что из-за изучения Библии забыл про родителей и прежние увлечения. К моменту выписки сформировалось формальное критическое отношение к заболеванию, строит реалистичные планы в отношении трудоустройства, полагает, что сможет возобновить работу дворником «если позволит здоровье».

Диагноз: Шизофрения параноидная бредовой вариант. Состояние неустойчивой терапевтической ремиссии.

Лечение: 1 курс (3 нед.) Zuclophenthixoli-dec. 500 мг в/м 1 раз в 2 недели, таблетированная форма Zuclophenthixoli 40 мг/с., Clozapini до 200 мг/с., Viperideni до 6 мг/с., Lithii carb. 1800 мг/с., рТМС 15 процедур.

2 курс (4 нед.) Risperidone до 8 мг/сут., Biperideni 6 мг/сут, Chlorpromazini до 300 мг/с., Clozapini до 150 мг/с.

Рекомендован прием поддерживающей терапии: Risperidone 8 мг/с., Clozapini 100 мг/с., Biperideni 6 мг/с.

Анализ наблюдения.

Наследственность эндогенными психическими заболеваниями не отягощена. Преморбидно личность больного шизоидной структуры. Начало заболевания относится юношескому возрасту (15 лет), когда наблюдалось постепенное углубление шизоидных черт, а также развитие непродолжительных реактивных состояний, характеризовавшихся сенситивными идеями отношения. Заболевание манифестировало в 22 года затяжным психотическим состоянием аффективно-бредовой структуры, с бредовыми идеями антагонистического содержания, инсценировки, несистематизированными идеями мессианства, особых способностей, воздействия, а также неустойчивым аффектом с периодами эйфории и тревоги, доходящей до степени ажитации. На высоте состояния отмечались эпизоды психомоторного возбуждения, не носящие при этом характера неправильного или агрессивного поведения. По окончании психотического приступа наблюдалось развитие кратковременного спонтанного улучшения с восстановлением доморбидного уровня функционирования. В дальнейшем отмечалось затяжное депрессивно-бредовое состояние с бредовыми идеями виновности мегаломанического размаха, а также появлением эпизодически возникающих обонятельных и вербальных галлюцинаторных расстройств, в результате чего болезненный процесс приобрел непрерывно-прогредиентное течение с постепенной стабилизацией картины бредовых и галлюцинаторных расстройств, развитием депрессивных и гипоманиакальных состояний, соответствующих актуальным психотическим переживанием, а также становлением картины негативных расстройств с нарушениями преимущественно в сфере эмоций (уплощенность аффекта), а также

снижением психической активности, ограничением интересов и монотонной деятельностью в соответствии с болезненными переживаниями. Стоит отметить постепенное снижение ответа на психофармакотерапию, наблюдавшееся по мере течения заболевания, о формировании резистентности можно говорить к 4 году болезни, когда, не смотря на неоднократные госпитализации и интенсивную психофармакотерапию, не отмечалось значимой редукции психотической симптоматики. Настоящая экзacerbация галлюцинаторно-бредовой структуры с тенденцией к переходу заболевания на парафренный этап с постепенным изменением характера бреда воздействия на доброжелательное, статичностью и завершенностью бредовых идей мессианства, особых способностей, а также монотонностью аффекта с преобладанием благодушно приподнятого фона настроения, развилась в течение нескольких месяцев перед текущей госпитализацией. На фоне проводимого лечения отмечалось стойкое усиление психотической симптоматики с охваченностью бредовыми переживаниями, вовлечением окружающих в бредовую фабулу, интерпретацией происходящих событий в соответствии с бредовой концепцией, стойкими нарушениями ночного сна, устойчиво повышенным фоном настроения. Развившееся острое состояние тем не менее обнаружило чувствительность к психофармакотерапии и имело тенденцию к быстрому разрешению, что свидетельствовало о преодолении резистентности. Отмечалась постепенная дезактуализация галлюцинаторно-бредовой симптоматики с постепенным уменьшением ее доминирующего влияния на мировоззрение пациента, а также частичная редукция галлюцинаторной симптоматики и стабилизация аффективного фона на уровне эутимии. На момент выписки состояние пациента остается стабильным, также обнаруживаются элементы критического отношения к отдельным элементам болезни и периодам поведения, обусловленными болезненными проявлениями.

Данное клиническое наблюдение наглядно показывает результативность данного немедикаментозного метода в отношении

преодоления резистентности у пациента с резистентной психотической симптоматикой.