


ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет

Кафедра психиатрии и наркологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

 д.м.н., проф. Петрова Н. Н.

(подпись)

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**НА ТЕМУ: КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ  
ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ**

**Выполнила студентка 608 группы**

**Рюзина Кристина Александровна**

**Научный руководитель**

**д.м.н., проф. Петрова Наталия Николаевна**

**Санкт-Петербург**

**2016**

## **Список сокращений**

АВП – антипсихотики второго поколения

АПП – антипсихотики первого поколения

ИУ – индекс утомляемости

НиТпК – наличие и точность при копировании

НиТпВ – наличие и точность при воспроизведении

НиТОВ – наличие и точность при отсроченном воспроизведении

НЦПЗ – научный центр психического здоровья

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ХПЭ – хлорпромазиновый эквивалент

BACS - Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, методика краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией

BPRS - Brief psychiatric rating scale, краткая шкала психиатрической оценки

DAI - Disease Attitude Inventory, опросник

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale, шкала позитивных и негативных синдромов

PSP - Personal and social performance scale, шкала социального и повседневного функционирования

SANS - Scale for the Assessment of negative symptoms, шкала оценки негативных симптомов

UKU - Udvald for kliniske undersøgelser scale, шкала оценки побочных эффектов проводимой терапии

## Оглавление

Введение.....	5
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ:.....</b>	<b>7</b>
1.1 Понятие первого эпизода.....	7
1.2 Принципы оказания психиатрической помощи больным с первым эпизодом.....	10
1.3 Особенности фармакотерапии при первом эпизоде.....	16
1.4 Понятие ремиссии шизофрении.....	23
1.4.1 Типология ремиссии шизофрении.....	23
1.4.2 Критерии ремиссии шизофрении.....	26
1.4.3 Ремиссия у больных с первым эпизодом шизофрении.....	32
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>38</b>
2.1 Материал исследования.....	38
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Методика краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией.....	41
2.2.2 Комплексная фигура Рея – Остеррита.....	42
2.2.3 Цифровая корректурная проба в модификации Вассермана.....	43
2.2.4 Шкала позитивных и негативных синдромов.....	44
2.2.5 Шкала социального и повседневного функционирования.....	45
2.2.6 Оценка побочных эффектов терапии.....	46
2.2.7 Опросник приверженности к терапии.....	46
2.2.8 Клинико-катамнестический метод.....	47
2.2.9 Статистические методы.....	47
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>48</b>
3.1 Клинико-патогенетическая характеристика больных с первым эпизодом	48
3.2 Клинико-функциональная характеристика ремиссий у больных с первым эпизодом.....	57
3.3 Характеристика когнитивного функционирования больных с первым эпизодом.....	62
3.4 Оценка побочных эффектов психофармакотерапии.....	81
3.5 Оценка приверженности терапии.....	87
Обсуждение результатов.....	91

Выводы.....	95
Практические рекомендации.....	96
Список литературы.....	98

## **Введение**

В настоящее время психическое здоровье принадлежит к числу наиболее серьезных проблем, стоящих перед всеми странами, поскольку в тот или иной период жизни такие проблемы возникают, по крайней мере, у каждого четвертого человека.

В 2011 году в амбулаторно - поликлинические учреждения психиатрической службы Российской Федерации обратилось за психоневрологической помощью около четырех миллионов человек. Из которых примерно тринадцати тысячам впервые был поставлен диагноз – шизофрения. По представленным данным пациенты с первичным эпизодом шизофрении составили 12,6% от общего числа обратившихся за помощью [43].

Исходя из сегодняшней ситуации, пациенты с первым психотическим эпизодом шизофрении являются объектом множества исследований по всему миру. Особое внимание уделяется раннему выявлению начавшегося заболевания, скорейшему его лечению, разработке более совершенных методов коррекции состояния и дальнейшей комплексной фармако- и психосоциальной терапии [14].

В уже имеющихся на настоящее время исследованиях доказывается значимость первых лет заболевания. Так как серьезные биологические, психологические и социальные изменения приходится именно на первые два – пять лет течения заболевания. А особенно важно то, что патологические процессы в этот период поддаются максимальной коррекции. Также с помощью нейровизуализационных методов, активно сейчас развивающихся, доказано нарушение определенных базовых когнитивных функций, у таких пациентов, которые в свою очередь вносят, весомы поправки в социальное функционирование, калеча тем самым исходы заболевания [22].

Поэтому все исследования, направленные на изучения пациентов с первым психотическим эпизодом шизофрении, преследуют одну глобальную цель – улучшение качества жизни, путем подбора более совершенной терапии на как можно раннем этапе лечения заболевания [19].

**Цель исследования:** повысить качество ремиссии у больных с первым эпизодом шизофрении.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать структуру психических расстройств у больных с первым психотическим эпизодом
2. Описать клинико-функциональные особенности ремиссии у больных с первым эпизодом
3. Провести анализ психофармакотерапии у больных с первым эпизодом на различных этапах становления ремиссии
4. Изучить особенности когнитивного функционирования больных с первым эпизодом
5. Оценить приверженность терапии у больных с первым эпизодом
6. Уточнить факторы, влияющие на качество ремиссии у больных с первым эпизодом

## **ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ:**

### **1.1 Понятие первого эпизода**

В настоящее время первому психотическому эпизоду уделяется много внимания, что связано с его важностью в научно – исследовательском плане и клинико – прогностическом отношении.

Так как именно такие пациенты, с первым психическим приступом, имеют обратимые потери, но в тоже время испытывают социальный и биологический стресс [18].

Необходимость лечения пациентов именно на этом уровне обоснована последними результатами научных исследований, в частности по данным нейровизуализационных методов, в которых говорится о том, что первые психотические эпизоды («early psychoses») сопровождаются нейротоксическим эффектом, приводящим к усилению нейрокогнитивного дефицита и ряду тонких морфологических изменений головного мозга – увеличению объема боковых и третьего желудочков, снижению объема серого вещества лобных долей, височных отделов, миндалевидного тела, гиппокампа и прочие [18]. Исследования также доказывают, что рано начатое лечение современными психотропными средствами оказывает необходимое нейропротекторное действие и даже может остановить развитие данных патологических изменений. Положительное влияние в этом случае оказывает как фармакологическая, так и психосоциальная терапия [25]. Возможно в этот период закладывается долгосрочный клиничко – функциональный прогноз всего последующего развития заболевания [5]. Несомненно, раннее вмешательство позволит достичь качественных ремиссии в большом количестве случаев [34].

Еще в 1927 г. H.S. Sullivan обратил внимание на то, что раннее выявление начальных признаков заболевания может предотвратить в дальнейшем длительную институционализацию [1]. Н.А. Марута высказывала сходные доводы в пользу раннего выявления, подчеркивая его профилактическую роль во избежание утяжеления болезненных проявлений. Предупреждение и минимизация негативных социальных последствий психоза – это одна из главных

задач, своевременных исследований в данной сфере, что стало основой для создания стратегии раннего выявления и своевременного медицинского и психосоциального вмешательства при первом психотическом эпизоде [27].

Первый психотический эпизод – это психотическое расстройство, для которого характерен полиморфизм клинических проявлений, нарушение психических функций и неадекватное поведение [14].

Риск для личности человека и его социального функционирования заключается в ограничении социальных связей, потере способности к самостоятельному проживанию, стигматизации под влиянием психиатрического диагноза, появлении трудностей в общении, формировании нейрокогнитивного дефицита, эмоциональной напряженности в семье, вытеснении пациента в более низкие социальные слои общества и в следствие снижении качества жизни [46].

В целом, подходы к изучению проблемы первого психотического эпизода подразделяются на следующие категории: нейробиологические, связанные с выявлением структурных аномалий в головном мозге, нейропсихологические, целью которых является изучение нейрокогнитивного дефицита, фармакологические, призванные максимально оптимизировать лечение лиц, переживающих первый психотический эпизод, фазо-специфические, в центре внимания, которых находятся патологические изменения, характерные для определенной фазы первого психотического эпизода, и возможные способы их предупреждения или смягчения, психологические, изучающие переживания пациента и их семьи в критической ситуации, в начале развития психоза, способы преодоления стресса, процесс адаптации к ограничениям, связанным с болезнью и интервенционные,



посвященные оценке эффективности различных психосоциальных вмешательств [12].

Критериями первого психотического эпизода, предложенными Шмуклером А.Б. и Гуровичем И.Я., являются – длительность заболевания не более пяти лет и наличие в анамнезе не более трех госпитализаций [18].

Также, в отношении острого психотического эпизода применяется такое понятие, как острый бред. Первоначально описание клинической картины включало пять ключевых характеристик: внезапное острое начало, наличие ряда полностью сформировавшихся бредовых систем с эпизодическими галлюцинациями, некоторое помрачение сознания, связанное с эмоциональной нестабильностью, отсутствие соматических патологических признаков и быстрое наступление ремиссии. [58] Позднее специалисты акцентировали внимание на других признаках, таких, как возможность провокации нарушения психосоциальными стрессорами, высокая частота случаев или рецидивов эпизодов после асимптоматических промежутков, нозологическая независимость эпизода от шизофрении, хотя хронический шизофренический статус может развиваться после одного или более рецидива. Термин впервые введен в 1886 году Легре и заимствован Магнаном [38].

В МКБ–10 нет данных о первом эпизоде шизофрении [37]. В современной классификации DSM – 5, в разделе, посвященном шизофреническому спектру и другим психотическим расстройствам, первый эпизод выделяется сам и представляется в динамике: 1) первый эпизод, текущее острое состояние; 2) первый эпизод, частичная ремиссия; 3) первый эпизод, полная ремиссия и также выделяется: 4) повторный эпизод (как минимум второй),

текущее острое состояние; 5) повторный эпизод, частичная ремиссия; 6) повторный эпизод, полная ремиссия; 7) непрерывное течение; 8) без дополнительных уточнений [53].

А по материалам проекта МКБ-11, экспертами планируется, также выделить динамику шизофрении и психотических расстройств - динамика с вариантами первого эпизода, множественных эпизодов, непрерывного течения, и этапами острого эпизода, частичной и полной ремиссии [21].

## **1.2 Принципы оказания психиатрической помощи больным с первым эпизодом**

На сегодняшний день существуют множества программ по раннему лечению таких пациентов. В каждом международном практическом руководстве по лечению шизофрении затронута тема, посвященная первому психотическому эпизоду [29].

Уже около 10 лет существует международная ассоциация по раннему вмешательству, задачами этой организации является повышение уровня знаний, клиническая помощь и реформирование сервисов по раннему вмешательству [56].

Большинство авторов считают, что прогноз заболевания тем благоприятней, чем меньше пройдет времени от манифестации психоза до начала лечения, так как задержка лечения первого психотического эпизода приводит к более выраженной позитивной и негативной симптоматике, ухудшению социального функционирования и качества жизни пациентов [24]. Еще в 1927 году H.S. Sullivan обратил внимание на то, что раннее выявление начальных признаков заболевания может предотвратить в дальнейшем длительную институционализацию.

Не смотря на большую значимость своевременного выявления и лечения первого психотического эпизода, часто отмечается

позднее обращение за специализированной помощью таких пациентов. По оценкам отечественных и зарубежных исследователей длительность не леченого психоза варьирует в широком диапазоне и составляет от 30 до 130 недель [56].

В результате позднего терапевтического вмешательства увеличивается риск поведения, опасного для больного и окружающих, особенно риск суицида, а также повышается вероятность злоупотребления психоактивными веществами в качестве попыток самолечения поведение [12]. Сопутствующие первому психотическому эпизоду депрессивные расстройства, наркотическая зависимость и личностные дисфункции несомненно значительно ухудшают исходы состояния. В психиатрической практике отмечается достаточно высокий уровень совершения больными гетеро- и аутоагрессивных действий. Различные виды агрессии в структуре психотического расстройства выявлены у 75% мужчин и 53% женщин (наиболее высокие показатели при этом регистрируются в первые два года после перенесенного первого психотического эпизода); 26% и 17% соответственно совершают суициды. Наибольший риск суицида 10% регистрируется в первые 10 лет болезни, не менее 1-2% – в первый год. В итоге, на первые 6 лет расстройства приходится 66% всех суицидов больных. Большинство совершаемых общественно опасных действий приходится на молодой возраст, у 60% пациентов [26]. Употребляют психоактивные вещества 25% больных, что в 7 раз увеличивает риск суицида. Крайне деструктивными могут оказаться последствия психосоциального стресса, переживаемого больным и его ближайшим окружением в период не леченого психоза. Важное научное и практическое значение имеет влияние длительности не леченого психоза на долгосрочный прогноз как самого приступа, так и заболевания в целом. При отсроченном лечении первого

психотического приступа более одного года повторные обострения за период двухлетнего катамнеза отмечались в 3 раза чаще, а не леченый психоз оказался самым сильным предиктором последующих обострений, независимо от наличия поддерживающей терапии в дальнейшем. S.M.Harrigan et al. (2003) утверждают, что даже короткая отсрочка вмешательства (более 7-ми дней) ухудшает функциональные исходы заболевания [26].

Уровень преждевременной смерти среди госпитализированных больных в среднем составляет 0,25%-0,7% за год. Представленные данные доказывают необходимость раннего вмешательства, что позволит сократить половину социальных потерь у больных с первым психотическим эпизодом.

В.Я Пишель пишет, что ранняя диагностика и активная интервенция способны улучшить различные уровни профилактики: первичную (предупреждение новых случаев заболевания и снижение заболеваемости), вторичную (отдаление начала заболевания или снижение его распространенности за счет уменьшения числа повторных обострений) и третичную (снижение болезненности за счет укорочений периодов присутствия активной симптоматики и/или замедления прогрессирования тяжести болезни) [12].

Основой стратегии раннего выявления и своевременного медицинского и психосоциального вмешательства при первом психотическом эпизоде является минимизация негативных социальных последствий психоза. Стало уделяться больше внимание ранним проявлениям шизофрении (продром, первый эпизод и первые годы болезни), при определении прогностически значимых факторов дальнейшего течения заболевания. Также внимание перешло на нейрокогнитивный дефицит, представляющий

«третью ключевую» группу симптомов, наряду с позитивными и негативными симптомами шизофрении и нейробиологическим основам заболевания, изучаемым с помощью методов нейровизуализации [46].

Были созданы долгосрочные специализированные программы для пациентов с впервые выявленным психотическим состоянием. Современные программы для таких пациентов включают: быстрое направление за специализированной помощью, раннее начало антипсихотической терапии с использованием атипичных антипсихотиков в качестве препаратов «первой линии», психосоциальные методы с использованием психообразовательного подхода, раннее и клиничко – социальное ведение каждого случая [46].

Смена приоритетов в пользу раннего вмешательства при шизофрении предполагает переориентирование терапевтического подхода на практические предупреждающие стратегии [41].

С учетом этих данных во многих странах мира (Австралия, Канада, Финляндия и других) создаются клиники первого психотического эпизода. Подобная клиника с ноября 2000 года существует в Московском НИИ психиатрии МЗ РФ. Также практически в каждой психиатрической больнице есть отделения первичного эпизода по всей России [13]. На сегодняшний день отделения первого психотического эпизода являются относительно новыми формами для оказания необходимой помощи. В результате последних научных исследований (данные методов нейровизуализации), подход к лечению именно в таком формате обоснован тем, что первые психотические эпизоды сопровождаются нейротоксическим эффектом, приводящим к усилению нейрокогнитивного дефицита и ряду тонких морфологических изменений головного мозга – увеличению объема боковых и

третьего желудочков, снижению объема серого вещества лобных долей, височных отделов, миндалевидное тело, гиппокампа и объема серого вещества головного мозга в целом [18].

Исследования также показывают, что рано начатое лечение, непосредственно в отделениях первого психотического эпизода, современными психотропными средствами и психосоциальными методами, оказывает необходимое нейропротекторное действие и даже может остановить развитие данных патологических изменений. Соответственно, лечение на базе специализированных отделений, несомненно приводит к уменьшению негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита на этапе возникновения первых психотических расстройств [12].

В ближайшее время планируется организация аналогичных клиник в психиатрических службах ряда других регионов России [16].

Контингентом, которому оказывается помощь в клинике первого психотического эпизода, являются больные шизофренией или расстройствами шизофренического спектра с длительностью заболевания не более пяти лет с момента манифестации, в течение которых отмечалось не более 3-х психотических приступов. Предпочтение отдается полустационарной и амбулаторной форме обслуживания больных, поскольку, как показывают полученные данные, до 60% больных с первыми психотическими эпизодами могут обходиться без госпитализации. Остальные пациенты после купирования острых проявлений психоза в стационаре могут переводиться в указанную клинику [16].

Тактика оказания помощи в отделении первого психотического эпизода включает:

1. В клинику направляются все больные с первым психотическим эпизодом из определенного района обслуживания.

2. Проводится работа по возможно более раннему выявлению начальных психопатологических нарушений, прежде всего у лиц, обращающихся в первичную медицинскую сеть, и включению выявленных пациентов в программу оказания помощи (сокращение времени «нелеченого психоза»).

3. Помощь оказывается в наименее стигматизирующих условиях (полустационарный, амбулаторный режим) на основе принципа партнерства с пациентом.

4. Клиника первого эпизода болезни работает на основе бригадного полипрофессионального (с участием психиатра, психолога, психотерапевта, социального работника) ведения больных.

5. Осуществляется оптимальный выбор нейролептической терапии с предпочтительным использованием нейролептиков нового поколения (атипичных антипсихотиков).

6. Используется раннее присоединение психосоциальных вмешательств: включение больных и их родственников в психообразовательные программы, осуществление тренинга социальных навыков и нейрокогнитивного тренинга.

7. Планируется последующее ведение больных в течение 5 лет после начала болезни [13].

Психиатрическая помощь больным с первым психотическим эпизодом в Российской Федерации оказывается в соответствии с законом РФ об оказании психиатрической помощи:

Психиатрическая помощь оказывается по основаниям и в порядке, которые установлены настоящим Законом и другими законами Российской Федерации, и включает в себя психиатрическое обследование и психиатрическое освидетельствование, профилактику и диагностику психических расстройств, лечение и медицинскую реабилитацию лиц, страдающих психическими расстройствами [23].

### **1.3 Особенности фармакотерапии при первом эпизоде**

Пациенты с первым эпизодом шизофрении имеют свои особенности. Такие пациенты лучше реагируют на терапию и более чувствительны в отношении развития побочных эффектов по сравнению с хроническими больными. С 2005 года было проведено лишь несколько исследований с целью изучения терапевтического ответа, определения дозировок и предупреждения развития рецидивов у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Поэтому по сегодняшний день стоит высокая потребность в проведении большего числа исследований с участием именно таких пациентов [3]. Раннее начало антипсихотической терапии (или короткая длительность нелеченого психоза) ассоциируется с лучшим исходом, в то время как низкое качество преморбидного функционирования может отражать форму заболевания, менее реагирующую на терапию антипсихотиками, вне зависимости от времени ее начала. Мета-анализы и систематические обзоры подтверждают, что меньшая длительность нелеченого психоза коррелирует с лучшим эффектом терапии [39].

Антипсихотическая терапия при лечении первого эпизода должна проводиться с большой осторожностью, так как существует высокий риск развития экстрапирамидной симптоматики. Поэтому



оптимальным является постепенная титрация дозы антипсихотика, с достижением максимального эффекта при минимально возможной дозе. Важно то, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении эффективная терапевтическая доза антипсихотика может быть ниже по сравнению с хроническими больными. Препаратами первого выбора могут быть как антипсихотические препараты первого поколения, так и антипсихотические препараты второго поколения. В связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении предпочтение должно быть отдано антипсихотикам второго поколения. При назначении антипсихотиков первого поколения необходимо осуществлять тщательный мониторинг экстрапирамидных симптомов (особенно острой дистонии, паркинсонизма и акатизии в начале терапии и поздней дискинезии на более поздних этапах), также важно контролировать метаболические показатели. Особое внимание на этом этапе заболевания должно уделяться созданию оптимального лекарственного режима для проведения психотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий, а также для формирования приверженности терапии. До начала действия антипсихотиков назначают препараты бензодиазепинового ряда для ослабления стресса, улучшения сна и коррекции, вторичных по отношению к психозу поведенческих расстройств [31].

При первичном назначении антипсихотиков необходим тщательный сбор аллергического анамнеза и при возможности применение пробной (небольшой) тестовой дозы. По стандартам РФ лечение начинают с назначения преимущественно с антипсихотиков первого поколения, традиционных нейролептиков. При терапии антипсихотиками первого поколения терапевтическая дозировка препарата может быть достигнута достаточно быстро [2]. Во многих случаях повышение дозы не должно быть быстрым в

целях превенции потенциально опасных побочных эффектов. В целом, в терапии первичного эпизода шизофрении, желательно стремиться использовать более низкие терапевтические дозировки препаратов. Стратегии быстрого наращивания дозировок, использование высоких ударных доз и дозировок, превосходящих рекомендуемые, не продемонстрировали большей терапевтической эффективности, но сопряжены с увеличением числа побочных эффектов. Приняты суточные дозировки ниже 300 мг хлорпромазинового эквивалента (ХПЭ) в большинстве случаев недостаточны для обеспечения оптимального терапевтического эффекта, а дозировки выше 900 мг хлорпромазинового эквивалента не обеспечивают прироста эффекта в сравнении с использованием препаратов в дозировках в диапазоне 500–900 мг ХПЭ [40].

В стандартах США (1999 г.) препаратами выбора при лечении острых состояний стали атипичные нейролептики. А по английским стандартам (2002 г.), атипичные нейролептики являются препаратами выбора для больных с первым приступом, а также при неэффективности или непереносимости классических. В остальных случаях лечение все-таки следует начинать с типичного нейролептика [42].

Исходя из рандомизированных и открытых исследованиях, в которых говорится, что галоперидол, в относительно низких дозировках, менее 5 мг, эффективен при лечении позитивных и когнитивных симптомов у пациентов с первым эпизодом шизофрении и не уступает по эффективности высоким дозировкам галоперидола. А пимозид и флупентиксол, в 5-недельном РКИ, были эффективны в отношении редукции позитивных симптомов, однако их эффективность в отношении негативных симптомов была различной (Group, 1987). В открытом исследовании было показано,

что терапия зуклопентиксолом, в среднем 8 мг/сутки., приводит к редукции психопатологических симптомов. Таким образом, рекомендации по назначению АПП пациентам с первым эпизодом шизофрении могут быть подтверждены только для галоперидола, при этом категория доказательств А, уровень рекомендаций 2, в то время как в отношении иных АПП имеются лишь ограниченные доказательства (категории доказательств С1, D) [47].

Доступно лишь несколько рандомизированных исследований, в которых сравнивается эффективность АПП и АВП в терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении. В исследовании EUFEST не было обнаружено значимых различий в улучшении симптоматики при сравнении АВП и галоперидола. Но в группе пациентов, получавших галоперидол, частота преждевременного прекращения терапии на протяжении 12 месяцев исследования была более высокой, а моторные побочные эффекты – более выраженными. Рисперидон при сравнении с галоперидолом приводил к схожему улучшению в отношении психотических симптомов и меньшим моторным побочным эффектам в нескольких двойных, слепых РКИ при сравнении дозировок 2 и 4 мг/сутки. было отмечено большее число побочных эффектов при отсутствии значимых различий в эффективности у пациентов, получавших рисперидон в дозе 4 мг/сутки. В небольшом рандомизированном открытом исследовании было показано отсутствие преимуществ при назначении рисперидона в низких дозировках в отношении улучшения психопатологических и когнитивных симптомов при сравнении с терапией зуклопентиксолом, однако рисперидон реже вызывал побочные эффекты. В двойном слепом РКИ длительностью 1 год с участием пациентов с первым эпизодом шизофрении не было обнаружено значимых различий между

рисперидоном (средняя дозировка 4,2 мг/сутки) и галоперидолом (4,1 мг/сутки) по противорецидивному действию [47].

Терапия оланзапином у больных с первым эпизодом приводила к улучшению общей, позитивной и негативной симптоматики по PANSS, более того, у них реже отмечалось преждевременное прекращение терапии. При терапии оланзапином наблюдалось большее увеличение массы тела, в то время как терапия галоперидолом сопровождалась более частым развитием моторных побочных эффектов. В различных двойных слепых РКИ было продемонстрировано, что терапия относительно малыми дозами оланзапина и галоперидола приводила к значительному улучшению показателей нейрокогнитивного функционирования у пациентов с первым эпизодом с отсутствием или незначительными различиями между препаратами. По сравнению с хлорпромазином терапия клозапином приводила к более быстрому улучшению и наступлению ремиссии, а также вызывала меньше моторных побочных эффектов. Тем не менее, по показателю наступления ремиссии группы не различались по окончании 52 недель исследования, поэтому клозапин не должен использоваться в качестве препарата первого выбора у пациентов впервые выявленным диагнозом – шизофрения [45].

Рабочая группа Cochrane по изучению шизофрении постоянно приводит данные об отсутствии преимуществ АВП по сравнению с АПП в терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении. В то же время более низкая частота развития ЭПС и менее частое использование антихолинергических средств наблюдались среди пациентов, получавших рисперидон или оланзапин, по сравнению с пациентами, получавшими галоперидол, а применение оланзапина продемонстрировало превосходство по показателю улучшению

общих психопатологических симптомов. Арипипразол превосходил галоперидол в 52-недельном исследовании в отношении показателя подшкалы негативных симптомов PANSS и времени до преждевременного прекращения терапии. В одном недавно опубликованном одностороннем слепом РКИ была продемонстрирована эффективность кветиапина и рисперидона в редукации симптоматики при отсутствии значимых различий между обоими препаратами в отношении профиля побочных эффектов (оба препарата приводили к увеличению массы тела) и приверженности пациентов к терапии. Это соответствует результатам исследования EUFEST и еще одного исследования, в которых продемонстрировано отсутствие различий между оланзапином, кветиапином и рисперидоном по эффективности и частоте преждевременного прекращения терапии [46].

В противоположность этому в другом обзоре приводятся данные о превосходстве использования АВП в терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении. Важным ограничением является отсутствие двойных слепых РКИ с участием пациентов с первым эпизодом, в которых изучалась бы терапия зипрасидоном, амисульпридом, арипипразолом, палиперидоном, сертиндолом и новыми АВП, а также использование в большинстве случаев галоперидола в качестве препарата сравнения. Другие руководства рекомендуют назначение любого антипсихотика (иного, чем клозапин и оланзапин) в терапии позитивных симптомов у пациентов с первым эпизодом шизофрении, либо указывается на отсутствие значимых различий между оланзапином, кветиапином, рисперидоном и галоперидолом. В отличие от этого рабочая группа Texas Medication Algorithm Project рекомендует начинать терапию с АВП, кроме клозапина [32].

На основании этих данных рекомендуется назначать АПП и АВП в терапии позитивных симптомов у пациентов с первым эпизодом шизофрении (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1/2). Среди АПП только галоперидол может быть рекомендован к назначению, в то время как большинство других АПП недостаточно изучено, поэтому при их назначении должен учитываться риск развития моторных побочных эффектов. Среди АВП могут быть рекомендованы рисперидон, оланзапин и кветиапин (категория доказательств А, уровень рекомендаций 1), в то время как другие препараты не были достаточно подробно изучены. Амисульприд и зипрасидон продемонстрировали клиническую сопоставимость с рисперидоном, оланзапином, кветиапином и галоперидолом в исследовании EUFEST. Таким образом, амисульприд и зипрасидон также могут быть рекомендованы к назначению (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3). В терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении предпочтение имеют АВП в связи с меньшей частотой развития неврологических побочных эффектов и преждевременного прекращения терапии (категория доказательств С3, уровень рекомендаций 4). Более того, показатели прерывания терапии значительно лучше после лечения АВП (категория доказательств В, уровень рекомендаций 3). Клозапин эффективен в терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении, однако он не продемонстрировал преимущества над хлорпромазином в отношении показателя достижения ремиссии после 52 недель исследования. И в связи с особым профилем побочных эффектов (агранулоцитоз) не рекомендуется применять клозапин в качестве средства первой линии в терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении [20].

## **1.4 Понятие ремиссии шизофрении**

Термин «ремиссия» происходит от латинского слова «remission», «снижение, опускание книзу, ослабление». Это ослабление может быть полным, и тогда ремиссия будет полной или глубокой, или ослабление может быть частичным, парциальным, и тогда ремиссия будет неглубокой, неполной. Для шизофрении, характерно наличие дефектных изменений, которые во время ремиссии проявляются в различных негативных симптомах. Таким образом, понятие ремиссии при шизофрении также включает в себя проявления дефекта [51].

### **1.4.1 Типология ремиссии шизофрении**

Под руководством Р.Я. Вовина и учеников проводились работы, посвящённые изучению клинических закономерностей шизофренического дефекта, ремиссиям, поиску новых терапевтических подходов (1988, 1991, 2008). В результате, которых была предложена шестикомпонентная шкала базисных нарушений при шизофрении, позволяющая оценивать негативные проявления и их дефицит по шести параметрам: моторному, тоническому, тимическому, способности к инициации (самопобуждению), когнитивному и соматовегетативному. И были выделены основные типологические формы дефекта: I. Тонический тип: 1) астенический; 2) апато-адинамический; 3) дисбулический; 4) атимический. II. Органоидный тип, охватывающий преимущественно нарушения когнитивной составляющей поведения: 1) апрозексический; 2) дисмнестический; 3) с преобладанием речевых нарушений; 4) с тотальной дезинтеграцией [51].

Ремиссия может наступить в разных случаях, в результате лечения или активации защитных сил организма и в связи со специфическими особенностями развития заболевания. Ремиссия не является полным выздоровлением и может продолжаться от нескольких дней до нескольких десятилетий. Существуют различные варианты ремиссий: полная и частичная, спонтанная и терапевтическая, кратковременная, длительная и пожизненная, стабильная и нестабильная [59].

Н.М. Жариков (1961), основываясь на психопатологических проявлениях и динамике заболевания, выделил варианты ремиссий при шизофрении:

1. Ремиссии с психопатологической картиной, нетипичной для шизофрении:

- А) Параорганическая форма.
- Б) Тимопатическая форма.
- В) Астено - ипохондрическая форма.

2. Ремиссии с психопатологическими проявлениями, свойственными шизофрении:

- А) Галлюцинаторно-параноидная форма:
- Б) Олиготимическая форма.
- В) Психопатоподобная форма.

В.М. Морозов (1962) также предложил классификацию ремиссий:

1. Гиперстенический тип (клиникоописательно или «монотонно-гиперактивный»).

- 2. Астенический тип.
- 3. Параноидный тип.
- 4. Паранойяльный тип.
- 5. Психастеноподобный тип.



Обобщил накопленный материал и предложит наиболее полную классификацию ремиссий при шизофрении Г.В. Зеневич (1964):

1. Гиперстенический тип.
2. Астенический тип.
3. Параноидный тип.
4. Ипохондрический тип.
5. Псевдопсихопатический тип.
6. Аутистический тип.
7. Апатический тип.

В последнее десятилетие в исследованиях шизофрении, используется в первую очередь выделение качественно различных вариантов ремиссии, отражающих клинические особенности эндогенного процесса [51].

В последние годы была предложена клиническая систематика ремиссий, разработанная в Научном центре психического здоровья (НЦПЗ) Москвы под руководством А.Б. Смулевича. Проводилось фундаментальное исследование ремиссий при различных вариантах шизофрении, изучались клинико-эпидемиологические показатели ремиссии, связь ремиссии с закономерностями развития болезненного процесса, а также пути оптимизации поддерживающей терапии. Ремиссии оценивались с учётом преобладания позитивных (симптоматические ремиссии) или негативных (синдромальные ремиссии) нарушений. В двух подразделениях нумерация типов распределялась от I до IV в порядке углубления регистра психопатологического расстройства. В каждом из типов с преобладанием позитивных расстройств были выделены подтипы в зависимости от показателей стабильности ремиссии:

1. Ремиссии с соучастием позитивных (П) расстройств  
-симптоматические:

- I. Позитивный тимопатический тип
- II. Позитивный обсессивный тип
- III. Позитивный ипохондрический тип
- IV. Позитивный параноидный тип
- V. Позитивные другие типы

2. Ремиссии с соучастием негативных (Н) расстройств-  
синдромальные:

- I. Негативный стенический тип
- II. Негативный астенический тип
- III. Негативные психопатоподобные типы (псевдопсихопатии)
- IV. Негативный апатический тип
- V. Другие типы

Выделенные клинические факторы рассматривались в соотношении с оценкой лечения психотропными средствами для выбора эффективной стратегии поддерживающей терапии.

Но до настоящего времени отсутствует единая классификация ремиссий при шизофрении. МКБ-10 содержит лишь сведения о том, что ремиссии бывают полными и неполными.

#### **1.4.2 Критерии ремиссии шизофрении**

В стандартах «Ремиссии при шизофрении», разработанных двумя рабочими группами – американской» в 2003 году и «европейской» – в 2005 году был представлен подход к определению критериев ремиссии при шизофрении.

В 2003 году рабочая группа по изучению ремиссии при шизофрении предложила стандартные критерии ремиссии, основанные на диагностических критериях, отражающих характерные признаки и симптомы болезни. В результате чего ремиссия была определена как состояние, при котором у пациентов

отмечается улучшение основных симптомов до такой степени, что любые остаточные симптомы заболевания настолько слабо выражены, что не оказывают значимого влияния на поведение. При этом выраженность этих симптомов ниже порога, необходимого для постановки начального диагноза шизофрении [57].

Так же, как и представители рабочей группы, российские авторы считают, что для полной оценки состояния больных необходимо учитывать не только клинические проявления, но и социально-трудовое функционирование. В основу определения ремиссии был положен дименсиональный подход (в противоположность категориальному подходу Э. Крепелина), в основе которого лежит «измерение симптомов» [17].

Авторами было выделено три измерения. Первое предполагает измерение негативных симптомов и включает: бедность речи, уменьшение спонтанности моторики, бедность мимики, невыразительность жестикуляции, эмоциональную отгороженность, отсутствие модулированности голоса.

Второе измерение направлено на дезорганизацию и включает: симптомы неадекватного аффекта, бедности содержания речи, соскальзывания, речевого напора, отвлекаемости внимания.

Третье измерение – психотическое. Включает галлюцинации и бредовые идеи [19].

Диагностические критерии DSM-V коррелируют с тремя измерениями и для количественной оценки этих показателей рекомендуется использовать различные шкалы:

1. Шкала оценки позитивных симптомов (SAPS) и шкала оценки негативных симптомов (SANS).
2. Шкала оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS).

### 3. Краткая шкала психиатрической оценки (BPRS).

Критерии основаны на оценке выраженности восьми показателей по PANSS для первоначального диагноза шизофрении. Для установления ремиссии у пациента все эти симптомы должны полностью отсутствовать или быть очень слабо выраженными (1-3-й уровень по шкале PANSS) на протяжении не менее 6 месяцев [53].

При ремиссии у пациента отсутствуют признаки и симптомы, типичные для шизофрении, и он достиг приемлемого психосоциального уровня, также характерно улучшение качества жизни согласно оценке по шкале SF-36 [51].

Предложенные разработчиками критерии ремиссии не учитывают когнитивные функции, но как отметил J.M.Kane (2005), когнитивные функции могут колебаться в очень широких пределах, и наступление клинической ремиссии не обязательно означает улучшение когнитивных функций, и аффективные нарушения, так как, согласно существующим диагностическим подходам, данная симптоматика не относится к признакам, на основании которых выставляется диагноз шизофрении. Также не учитывались такие показатели, как длительность периода без госпитализаций, количество резидуальных симптомов, наличие критики к заболеванию, предлагающиеся некоторыми исследователями в качестве одних их существенных характеристик ремиссии. Вместе с тем, ключевым, по мнению авторов, моментом является временной критерий, то есть длительность улучшения [52].

В настоящее время критерии ремиссии требуют дальнейшей разработки, что подчёркивается отечественными и зарубежными авторами [19].

Коллектив авторов Московского НИИ психиатрии Росздрава внёс на рассмотрение к 11-му пересмотру МКБ операционально-описательные критерии ремиссии при шизофрении:

Полная ремиссия предполагает отсутствие позитивных расстройств, обычно с восстановлением критического отношения к перенесённому психозу и не выраженностью личностных изменений [17].

При неполной ремиссии, вне зависимости от выраженности симптомов, необходимо наличие относительно упорядоченного, социально приемлемого поведения (отсутствие поступков категорически недопустимых в данной культуре), в том числе, без агрессивных и аутоагрессивных тенденций. Психопатологические расстройства в значительной степени дезактуализированы, лишены аффективной насыщенности и становятся «частным делом» больного, не влияя на его поступки или влияя на них лишь в минимальной степени:

- при наличии бредовых идей (в том числе величия или фантастического содержания), они не генерализованы, дезактуализированы, выявляются только при целенаправленном расспросе, практически не отражаются на поведении пациента и не сказываются на взаимоотношениях с другими людьми; отсутствуют выраженная подозрительность, враждебность;

- галлюцинации в одной или (редко) в двух сферах, как правило, эпизодические и неотчётливые. При наличии более стойких галлюцинаторных расстройств, они имеют положительную или нейтральную окраску, легко исчезают при переключении внимания и не отражаются вовне; наличие императивных галлюцинаций, угрожающих «голосов» противоречит диагностике ремиссии;

- психические автоматизмы (идеаторный, сенсорный, моторный) могут возникать лишь эпизодически, носят

редуцированный мимолётный характер, отсутствует ощущение подчинения чужой воле и неприятный характер переживаний, возможно появление благожелательного воздействия или взаимный «обмен информацией». В любом случае, данные переживания практически не сказываются на поведении, оставаясь фактом внутренней жизни пациента;

- субкататоническая симптоматика носит в значительной степени редуцированный характер, проявляясь в виде манерности, моторной неловкости, нарушении спонтанности и плавности речи, стереотипии в речевой продукции, замедления движений и речи, пассивной подчиняемости. Периоды выраженного возбуждения или ослабления контроля импульсивности отсутствуют;

- нарушения мышления могут проявляться в виде обстоятельности, склонности к резонёрству, аморфности ассоциаций, паралогичным построениям и соскальзыванием. Периодически могут возникать шперрунги. Отмечаются некоторые трудности сосредоточения, поддержания и переключения внимания на новые объекты. Данные нарушения могут заметно снижать интеллектуальную продуктивность, однако не являются препятствием к повседневной деятельности и контактам с окружающими;

- депрессивная симптоматика, как правило, носит стёртый, атипичный характер с преобладанием нерезко выраженных астено-адин амических нарушений, с суточной ритмикой, снижением витального тонуса, интересов, нерезко выраженной ангедонией и сенесто-ипохондрическими жалобами. Возможно также наличие гипертимии, стеничности, моторной оживлённости или смешанного аффекта. Кроме того, на протяжении ремиссии может отмечаться смена знака аффекта. Чувство вины, идеи самообвинения и суицидальные мысли отсутствуют;

– возможна относительно выраженная негативная симптоматика в виде апатии, сглаженности эмоциональных реакций, аутизации, обеднения речевой продукции, однако грубо не нарушающая контакты с социальным окружением, что позволяет при определённой поддержке удерживаться в сообществе [30].

Также критерии могут быть расширены или уточнены.

Предложенные отечественными авторами стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении разработаны на основе комбинирования категориального и дименсионального подходов [29]. Авторы показали, что психопатологическая симптоматика в период ремиссии не исчерпывается предложенными рабочей группой 8 симптомами и требуется дифференцированный подход к оценке ремиссии согласно форме и типу течения шизофрении. Указанные критерии охватывают больший процент стабильных состояний по сравнению с международными критериями, и более полно согласуется с отечественным подходом к определению и типологии ремиссии при шизофрении. Стандартизированные клинико-функциональные критерии ремиссии дифференцированно учитывают возможность достижения ремиссии при различных вариантах диагноза по МКБ – 10 и учитывают социальное и повседневное функционирование пациентов [19].

Основываясь на данных, приводимых авторами современных публикаций, следует сказать, что психопатологическая характеристика ремиссионных состояний при шизофрении в плане соотношения с признаками, отражающими прогрессивность эндогенного процесса, относится к наиболее спорным, требующим систематического анализа проблемам [9].

### **1.4.3 Ремиссия у больных с первым эпизодом шизофрении**

Пациенты с первым психотическим эпизодом это пациенты, требующие большого внимания. Не смотря на четко подобранную терапию и хороший первичный терапевтический эффект, ремиссия достигается не во всех случаях, а частота обострений в первые пять лет после начала заболевания, отмечается у 81.9% пациентов. В какой - то степени это связано с проблемами приверженности терапии, прежде всего это касается пероральных препаратов, несоблюдение режима приема или неадекватное его соблюдение приводит к обострениям, что наиболее характерно для больных с первым эпизодом. В связи с этим часто таким пациентам назначают в качестве поддерживающей терапии препараты для внутримышечного введения пролонгированного действия, которые пациенты получают в амбулатории [33]. По данным J.Lieberman к концу года после первого эпизода ремиссия отмечается у 87% пациентов, по данным А.К. Malla и соавторов – у 70%, что зависит от времени начала лечения: до полугода после начала психоза или после полугода (83% или 60% ремиссий) [17].

Исходя из данных и для улучшения качества жизни пациентов, на сегодняшний день, используют препараты, пролонгированного действия, сочетающие высокую эффективность с хорошей переносимостью, без тормозящего, ограничивающего возможности функционирования действия, препятствующего ресоциализации пациентов. Пролонгированные атипичные антипсихотики сочетают преимущества атипсихотиков второго поколения с непрерывностью воздействия пролонгированных форм. Применение пролонгированных антипсихотиков позволяет мониторить соблюдение режима терапии, что крайне важно, в лечение пациентов с первым эпизодом шизофрении [3].



В исследовании С. Дж. Кейт и соавторов, опубликованном в журнале «Социальная и клиническая психиатрия», в 2005 году было подтверждено то, что использование в качестве лечения пролонгированного респеридона обеспечивает достоверное и непрерывное улучшение симптомов и хорошо переносится пациентами [24].

В 2014 году было проведено исследование Н.Н. Петровой, в котором показаны хорошие эффекты терапии при использовании палиперидона пальмитата (Ксеплиона) у больных с первым эпизодом в качестве поддерживающей терапии. Также препарат позволяет добиться сохранения стабильного состояния на протяжении продолжительного времени и достичь приемлемого уровня социального функционирования больных шизофренией [33].

Также необходимой задачей противорецидивной терапии является восстановление социального и физического функционирования пациента [10].

Известно то, что всего лишь около 35% больных в период ремиссии работают и только треть из них хорошо справляются со своими обязанностями, остальные же пациенты в различной степени выраженности испытывают социальные и функциональные нарушения. Нарушение социального функционирования при шизофрении касается адекватности социального восприятия, вербальных коммуникаций, способности к решению межличностных проблем и сложных жизненных ситуаций. В амбулаториях и психоневрологических диспансерах активно развивается психосоциальная реадaptация и реабилитация больных шизофренией [10].

В исследовании, проведенном О.А. Вишневской и Н.Н. Петровой, в 2012 году, подтверждается выраженное снижение социального функционирования пациентов, страдающих шизофренией, в области социально полезной деятельности, включая работу и учёбу, и несколько менее выраженным снижением в сфере межличностного общения. Сфера обучения страдает в большей степени, чем сфера работы. А способности к самообслуживанию и социально приемлемому поведению в большей степени сохранены. В большей степени такие нарушения наблюдаются у пациентов, не занимающихся трудовой деятельностью. Следовательно, социальное функционирование в большей степени сохранно у пациентов с более высоким уровнем образования и у больных женского пола. Таким образом, трудовая деятельность оказывает положительное влияние. Также наличие собственной семьи способствует повышению уровня социального функционирования. Важно то, что на социальное функционирование оказывает выраженность продуктивной и негативной симптоматики. Продуктивная симптоматика оказывает большее влияние на сферу общения, в то время как негативная симптоматика влияет на все сферы социального функционирования [10].

В результате полученные данные в ходе исследования подтверждают актуальность достижения максимально «чистой» ремиссии [10].

Также для большинства больных, страдающих шизофренией, находящихся в ремиссии характерны эпизодические депрессивные расстройства, преимущественно умеренно выраженные, но отличающиеся сложной клинической структурой. Данные о частоте депрессии у больных шизофренией расходятся и колеблются в широких пределах от 7 до 70%, чаще 25 – 80% [30]. По мнению

зарубежных авторов, распространённость постшизофренической депрессии колеблется от 25-30% до 50-60%, а депрессии на этапе стабильной ремиссии достигают 40% случаев. Близкие цифры приводят отечественные исследователи: частота постшизофренической депрессии в амбулаторной практике в период формирования ремиссии составляет 36%, а в период стабильной ремиссии (по прошествии 6 месяцев после исчезновения продуктивной симптоматики) – 15–33%. Отмечено наличие депрессивных расстройств у внебольничного контингента больных, то есть в период относительно устойчивой ремиссии у 54% пациентов [55]. Появление депрессивной симптоматики способствует снижению социальных и профессиональных возможностей больных. Что наряду итак со сниженным социальным функционированием является весьма плачевным [9].

Важно отметить то, что молодой возраст и женский пол предрасполагают к развитию депрессии, в время ремиссии шизофрении, и даже могут быть сопряжены с развитием суицидальных тенденций. Основой для скрининга суицидального поведения в таких случаях является наличие аффективных расстройств и суицидального поведения у родственников больных [9].

В ходе исследования О.А. Вишневской и Н.Н. Петровой были установлены особенности суицидального поведения, которые различались в зависимости от клинического типа и синдромальной характеристики депрессии. Также было показано, что в развитии суицидальных тенденций принимают участие биологические, психологические и социальные факторы, соотношение которых определяется типом ремиссии. В результате проведённого клинико - психопатологического исследования были выделены два типа

депрессивных расстройств у больных находящихся в ремиссии. Первый тип представлен типичными (простыми) депрессивными состояниями, характеризующимися отчётливым ухудшением настроения, утратой интересов и способности получать удовольствие, снижением способности концентрации внимания, заниженной самооценкой, присутствием идей самообвинения и самоуничужения, мрачным, пессимистическим видением будущего, расстройствами сна и аппетита. И второй тип депрессий, который представлен атипичными депрессивными состояниями, не укладывающимися в критерии простого депрессивного эпизода. Особенностью этих депрессий является неравномерная выраженность компонентов депрессивной триады [8]. Для таких депрессий характерно отсутствие типичной суточной динамики состояния, также не наблюдается витализации аффекта. Характерными чертами является стёртость тимического компонента, преобладание апатии, раздражительности. Также в результате работы было выявлено субъективное переживание собственной несостоятельности, неуверенность, пессимистическая оценка перспектив. Моторный компонент депрессивной триады характеризовался либо адинамической, либо астенической окрашенностью. Проявления идеаторных нарушений колебались от снижения интеллектуальной продуктивности, замедленности темпа мышления, жалоб на неясность мышления до отчётливых расстройств мышления в сочетании с элементами деперсонализации. При внешней безучастности, апатичности, равнодушии у пациентов сохранялась готовность к сопереживанию, заинтересованность в лечении, потребность в доверительном контакте [11].

Исходя из полученных в ходе исследования данных, работа врачей в амбулатории должна быть направлена на своевременное

выявление депрессии и суицидального поведения у больных шизофренией в ремиссии и расширение спектра индивидуальных и групповых видов психотерапевтической помощи [48]. Также в процессе психосоциальной реабилитации больных шизофренией на этапе поддерживающей терапии необходимо акцентировать внимание на профилактике суицидального поведения [11].

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена в период с 2015 по 2016 год на базах: Городской психиатрической больницы №3 им. И.И. Скворцова-Степанова, отделения № 3 и № 24, Дневного стационара городской психиатрической больницы № 3 имени И.И Скворцова – Степанова, Психоневрологического диспансера № 1 и Психоневрологического диспансера № 7 города Санкт-Петербурга. Изучаемую выборку составили стабилизированные пациенты из числа находящихся на лечении в Городской психиатрической больницы №3 им. И.И. Скворцова-Степанова и пациенты, наблюдающиеся в дневном стационаре городской психиатрической больницы № 3 имени И.И Скворцова– Степанова и психоневрологических диспансерах № 1 и № 7. Согласно поставленным в исследовании задачам, проводился отбор пациентов, страдающих первым эпизодом шизофрении с приступообразно-прогредиентным типом течения.

### **2.1 Материал исследования**

Для проведения работы было отобрано 46 пациентов (22 женщины и 24 мужчины), подходящие по всем критериям. Критерии включения: наличие первого эпизода: длительность заболевания не более 5 лет, количество госпитализаций не более 3 и критерии исключения: органическое поражение головного мозга и злоупотребление алкоголем и ПАВ.

Пациенты были разделены на две группы сравнения. В первую группу вошли 16 пациентов, находящиеся на лечении в психиатрической больнице, (8 женщин и 8 мужчин) в возрасте ( $M \pm SD$ ) 26.31 (5,50) лет.

Вторая группа состояла из 30 амбулаторных пациентов, получающие поддерживающую терапию, в том числе 14 женщин и 16 мужчин, в возрасте ( $M \pm SD$ ) 26,03 (4.20) лет.

Распределение обследованных больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных шизофренией по признаку пола  
в разных возрастных категориях

Возрастной интервал	Пациенты в ремиссии, количество человек		Пациенты на этапе стабилизации, количество человек		Значимость различий, p
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	
					1.000
От 16 до 19 лет	-	3	-	2	0.848
От 20 до 29 лет	12	8	6	4	0.848
От 30 до 34 лет	2	5	2	2	0.848

По уровню образования пациенты были разделены на три группы: пациенты со средним, со средним специальным и с высшим образованием. Распределение больных в зависимости от уровня образования представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных шизофренией

Уровень образования	Среднее (%)	Среднее специальное (%)	Высшее (%)
Пациенты с первым эпизодом шизофрении	38,55%	12,9%	48,55%

по уровню образования

Большое число пациентов с первым эпизодом шизофрении имеют высшее образование 48.55%, среднее образование имеют 38,55% пациентов и среднее специальное образование 12,9%.

## 2.2 Методы исследования

1. Клинико-катамнестический
2. Клинико-шкальная оценка
  - Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) для оценки психопатологической симптоматики
  - Шкала социального и повседневного функционирования PSP
  - Нейropsychологическая методика «Комплексная фигура Рея-Остеррита»
  - Цифровая корректурная проба в модификации Вассермана
  - Шкала оценки когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia - BACS)
  - шкала оценки побочных действий проводимой терапии (UKU)
  - Шкала комплаентности (DAI)
3. Статистические методы: критерий Шапиро – Уилка, критерий Левена, критерий Манна – Уитни, критерий Стьюдента и Хи - квадрат



## **2.2.1 Методика краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией**

В исследовании оценивались когнитивные функции с помощью нейрокогнитивных методик. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, (BACS) методика краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией, включают в себя различные тесты: Тест на вербальную память и заучивание (в котором пациенту предъявляется 15 слов, затем как можно больше которых необходимо повторить, результат оценивается в количестве воспроизведенных слов), тест на оперативную память (пациенту предъявляются постепенно удлиняющиеся ряды чисел, которые ему необходимо назвать в порядке возрастания, результат оценивается в количестве правильных ответов), тест с двигательными фишками, на двигательные функции (пациенту дается 100 пластиковых фишек, которые необходимо как можно быстрее положить в контейнер, за 60 секунд), результат оценивается по количеству собранных фишек, шифровка (пациенту предъявляется шифр, объясняющий соответствие определенному символу какой – либо цифре от 1 до 9, пациенту необходимо как можно быстрее выписать цифры, соответствующие каждому символу, задание длится 90 секунд, результат оценивается по количеству верных соответствий), далее тесты на ассоциативную беглость: семантическая беглость (пациенту необходимо как можно больше за 60 секунд назвать слов определенной семантической категории, результат оценивается по количеству названных слов) и словесная беглость (пациенту необходимо за 60 секунд назвать как можно больше слов на определенный буквы, результат также оценивается по количеству названных слов) и тест « башня Лондона», оценивающий функции программирования и контроля (пациенту одновременно

представляются две картинки, на каждой изображены три шара различных цветов, надетых на три стержня, шары расположены в строго определенной последовательности. Пациенту необходимо за минимальное количество раз переставить шары на одной картинке, так чтобы они были расположены как на другой. Результат оценивается по количеству правильных ответов) [15], [54].

Также к нейрокогнитивным методикам относятся: тест фигура Рея – Остеррица и цифровая корректурная проба в модификации Вассермана.

### **2.2.2 Комплексная фигура Рея – Остеррита**

Оценка нейрокогнитивного дефицита тестом Рея – Остеррита. Эта методика первоначально была создана французским ученым А. Реем в 1941. В настоящее время методика рестандартизована Л.И. Вассерманом на российской популяции в Санкт – Петербургском научно – исследовательском психоневрологическом институте имени В.М. Бехтерева.

Сам тест заключается в предоставлении пациенту картинки с изображением сложной геометрической фигуры, которую необходимо сначала максимально точно срисовать, затем сразу же воспроизвести по памяти, пациент об этом не предупреждается, и далее также воспроизвести, но уже через определенное время, в среднем пол часа [7].

Исходя из данных представленных в диссертационных исследованиях сотрудников СПб НИПНИ имени Б.М. Бехтерева, М.Я. Глушко О.Г. Ильиной, участвовавших в клинической апробации теста Рея – Остеррита БСКО (2008), можно говорить о том, что тест Рея – Остеррита является достаточно чувствительным и надежным средством количественной и качественной оценки разных сторон, типов, степени и динамики нейрокогнитивного

дефицита, как в процессе течения, так и при терапии психиатрических заболеваний, включая шизофрению [36].

Результаты оцениваются по наличию и точности при копировании, наличию и точности при непосредственном воспроизведении, и наличию и точности при отсроченном воспроизведении. Полученные результаты складываются в показатели организации рисунка, состоящей из суммы баллов за фрагментацию и планирование. Тест оценивает зрительно-конструктивную способность и зрительную память (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [35].

### **2.2.3 Цифровая корректурная проба в модификации Вассермана**

Цифровая корректурная проба в модификации Вассермана, является преемником известной пробы В. Н. Амадуни, разработанной в лаборатории психологии Института им. В. М. Бехтерева и предполагает оценку эффективности проводимой терапии. По сравнению с оригиналом в ней сокращен «алфавит» символов (цифр): всего 800 цифр – по 400 в верхней и нижней, правой и левой половинах таблицы, разделенной линиями на 4 равных квадранта. Сами цифры для удобства испытуемого увеличены в размерах (порядок их следования по сравнению с оригиналом не изменен). Результаты пробы оцениваются по нескольким параметрам: время выполнения верхней половины таблицы, общее время выполнения, путем вычета, время выполнения нижней половины таблицы, общее количество допущенных ошибок, количество ошибок в верхней и нижней половине таблицы. По результатам полученных данных оценивается показатель асимметрии внимания и индекс утомляемости [6].

## **2.2.4 Шкала позитивных и негативных синдромов**

Для оценки психопатологической симптоматики использовалась шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS). Шкалу PANSS, разработали американские исследователи С.Кэй, Л. Оплер и А. Фишбейн в 1986 году специально для типологической и многомерной оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией, особенно для выявления и регистрации позитивных и негативных синдромов в соответствии с концепцией Т. Кроу (1980) и Ненси Андреасен (1982). Основной целью разработчиков новой шкалы было предоставление исследователям четко определенной (на основе операциональных критериев), стандартизированной, чувствительной, стабильной при повторном и длительном применении, надежной и валидной психометрической методики оценки позитивных и негативных нарушений, соответствующей современным методологическим требованиям и не требующей больших затрат времени или длительного обучения по ее применению.

Шкала позволяет проводить стандартизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и проследивать динамику состояния в процессе терапии.

Современная версия шкалы состоит из 33 признаков, оцениваемых по 7 градациям выраженности и позволяет вычислить: тяжесть продуктивной симптоматики по Шкале позитивных синдромов (7 признаков), тяжесть негативной симптоматики по Шкале негативных синдромов (7 признаков), композитный индекс (позитивная симптоматика минус негативная), выраженность

других психических нарушений по Общей психопатологической шкале (16 признаков) и риск возможной агрессии (3 дополнительных признака вместе с анамнестическими данными). Дополнительно также возможна оценка по 5 кластерам - анергия, нарушения мышления, возбуждение, параноидное поведение и депрессия.

Шкала состоит из 33 пунктов (симптомов), оцениваемых на основании формального полуструктурированного или полностью структурированного клинического интервью и других источников информации. Выраженность симптома оценивается по 7-балльной системе. Для каждого симптома и градаций его выраженности дается тщательное операциональное определение и точная инструкция по его выявлению.

### **2.2.5 Шкала социального и повседневного функционирования**

Для оценки функционирования пациентов в обществе, в исследовании использовалась шкала социального и повседневного функционирования, Personal and Social Performance Scale (PSP), которая была разработана как усовершенствованная версия шкалы SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale - Шкала оценки социального и профессионального функционирования), которая, в свою очередь, основана на критериях диагностики шизофрении по DSM-IV. Шкала была опубликована в 2000 году профессором Морозини (Morosini) [30].

С помощью шкалы PSP оценивается степень затруднений, которые испытывал больной за последние 7 дней в 4-х основных областях социального функционирования: социально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения,

самообслуживание, а также беспокоящее (т.е. нарушающее спокойствие окружающих) и агрессивное поведение [30].

Баллы выставляются по шкале от 1 до 100, разделенной на 10 равных интервалов, где каждый интервал соответствует определенной степени затруднений в социальном функционировании.

Результаты: больные, набравшие от 71 до 100 баллов, испытывают небольшие затруднения, от 31 до 70 – более серьезные затруднения различной степени тяжести; у больных, набравших от 1 до 30 баллов, трудности в социальном и социально ориентированном функционировании настолько значительны, что такие больные нуждаются в постоянном надзоре [53].

### **2.2.6 Оценка побочных эффектов терапии**

Для оценки побочных эффектов проводимой терапии применялась шкала UKU (UKU Side-Effect Rating Scale), разработанная в 1987 году скандинавскими исследователями O.Lingjaerde, U.G. Ahlfors, P.Bech для оценки переносимости лекарств при их клиническом испытании (полное название шкалы "Udvald for Kliniske Undersogelser Scale"). Шкала состоит из 48 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов [50].

### **2.2.7 Опросник приверженности к терапии**

Также в исследовании проводилось анкетирование по опроснику Disease Attitude Inventory (DAI). Опросник представляет собой шкалу установки на лечение и отражает три фактора, относящиеся к пациенту: его общие установки, субъективное самочувствие, ожидания результатов лечения и сознание болезни. Результат

полностью субъективен, так как состоит полностью из самоотчета больных.

### **2.2.8 Клинико-катамнестический метод**

Клинико – катамнестический метод включал в себя оценку карты обследования пациентов. В работе с картами оценивались такие параметры как: возраст, пол, подробная характеристика терапии, с дозами, наличие или отсутствие корректора, образование, наличие работы, возраст начала заболевания, давность заболевания, число госпитализаций, число перенесенных эпизодов, наличие инвалидности, наличие отягощенной наследственности, наличие депрессии во время приступа, наличие депрессии после приступа, наличие депрессии на этапе ремиссии после предыдущих приступов, наличие суицидных мыслей и попыток в прошлом, лечение в дневном стационаре, продолжительность последней ремиссии, средняя длительность ремиссии в прошлом, наличие опыта употребления ПАВ, социальная адаптация, снижение по социальной лестнице есть или нет на фоне болезни, реабилитация, характеристика ремиссии, ведущий синдром заболевания и диагноз по МКБ 10.

### **2.2.9 Статистические методы**

Описание полученного материала производилось с помощью характеристик положения (мер центральной тенденции) и характеристик рассеяния. В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовались среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), для данных, относящихся к порядковой шкале - медиана и 25-75 перцентели ( $Mdn (Q1; Q3)$ ). Дискретные показатели описывались абсолютным значением и

долей от целого  $n$  (%). Для количественных данных проверялись гипотезы равенства остатков нормальному распределению и равенству дисперсии в подгруппах критериями Шапиро-Франсиса и Ливиня соответственно. Если гипотезы не отклонялись, рассчитывалась линейная модель дисперсионного анализа для случая двух групп. При невыполнении требований дисперсионного анализа для количественных показателей и для остальных изучаемых параметров использовалась логистическая регрессия с проверкой нулевой гипотезы равенства коэффициентов регрессии нулю. Нулевая гипотеза отклонялась при вероятности ошибки первого рода ( $p$ ) менее 0.05. Для математической обработки использовалось программное обеспечение R v3.2.3 – программная среда для статистической обработки данных и работы с графикой, свободно распространяемое в рамках проекта по лицензии GNU. Описание теории обработки данных изложена в ряде работ Банержи А. (перевод с английского)[4], Гайдышев И.П. [13], Юнкеров В.И. [44]. В статистическом анализе и визуализации данных с помощью R, Мастицкого С.Э [28], Harrell F.E. Regression Modeling Strategies [49], Wickham H. ggplot2 : Elegant Graphics for Data Analysis / Н. Wickham [60] изложены применяемые решения в соответствии с сформулированными гипотезами.

## **ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1 Клинико-патогенетическая характеристика больных с первым эпизодом**

Возраст начала заболевания в обеих группа различался незначительно и был характерен для начала шизофрении. В группе амбулаторного лечения возраст начала заболевания пришелся на ( $M \pm SD$ ) 25, 75 (4,71) лет, а в группе диспансерного наблюдения



составил ( $M \pm SD$ ) 23, 87 (4,33) года. При этом давность заболевания в среднем составила в первой группе ( $M \pm SD$ ) 17, 00 (13,66) месяцев, примерно полтора года и во второй ( $M \pm SD$ ) 25,97 (16,75) месяцев, чуть больше двух лет.

Число госпитализаций в обеих группах мало отличалось. Для амбулаторных пациентов это число составило ( $M \pm SD$ ) 1,88 (0,81), для диспансерных пациентов ( $M \pm SD$ ) 1,77 (0,73). Число перенесенных эпизодов составило ( $M \pm SD$ ) 1,81 (0,75) в первой группе и ( $M \pm SD$ ) 1,60 (0,67) во второй. Из всех обследованных пациентов 45,65% составили впервые госпитализированные и перенесшие один эпизод больные, 41,30% были госпитализированы со вторым эпизодом, а 13,04% - с третьим (Таблица 1).

Таблица 1

Критерии первого психотического эпизода

Характеристика	Пациенты с первым эпизодом шизофрении	Значимость различий, p
Возраст начала заболевания, лет	24, 81 (4,52)	0.180
Давность заболевания, месяцев	21, 49 (15,21)	0.073
Число госпитализаций	1,82 (0,77)	0.646
Число перенесенных эпизодов	1,70 (0,71)	0.333

Отягощенная наследственность была установлена более чем у половины обследованных пациентов (Таблица 2).

Таблица 2

Наличие отягощенной наследственности у больных с первым  
эпизодом шизофрении

Наличие отягощенной наследственности и	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)	Значимость различий, р
Есть	56.25	0.617
Нет	43.75	0.617

Значительное число пациентов имели опыт употребления психоактивных веществ (Таблица 3).

Таблица 3

Распределение больных шизофренией в зависимости от  
опыта употребления ПАВ

наличия опыта употребления ПАВ	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)	Значимость различий, р
Есть	43.55	1.000
Нет	56.45	1.000

Большинство пациентов имели опыт лечения в дневном стационаре (Таблица 4).

Таблица 4

Распределение больных шизофренией в зависимости  
от прохождения лечения в дневном стационаре

Лечение в дневном стационаре	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)	Значимость различий, р
------------------------------	---	------------------------

е		
Да	62.5	0.002
Нет	37.5	0.002

Распределение больных шизофренией в зависимости от ведущего синдрома представлено в таблице 5. Среди исследуемых пациентов в большинстве случаев ведущий синдром был параноидный и тревожно – параноидный.

Таблица 5

Распределение больных шизофренией  
в зависимости от ведущего синдрома

Ведущий синдром заболевания, %	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)	Значимост ь различий, р
Апато - абулический синдром	8.35	0.118
Аффективно – бредовой синдром	14.4	0.118
Галлюцинаторно - бредовой синдром	17.45	0.118
Депрессивно – параноидный синдром	6.45	0.118
Кататонический синдром	3,1	0.118
Нейролептический синдром	1,65	0.118
Параноидный синдром с кататоническими	1,65	0.118

включениями		
Параноидный синдром	27.25	0.118
Тревожно - параноидный синдром	13,55	0.118
Тревожно – аффективный синдром	3.1	0.118
Тревожно – бредовой синдром	3.1	0.118

В исследовании преобладали больные с параноидной шизофренией по МКБ – 10 (Таблица 6).

Таблица 6

Распределение больных в зависимости от диагноза по МКБ – 10

Диагноз по МКБ.10	Пациенты с первым эпизодом шизофрении
F 20.0 Параноидная шизофрения	27
F 20.1 Гебефреническая шизофрения	18
F 20.2 Кататоническая шизофрения	1

--	--

Характеристика психического состояния больных шизофренией, приведенная в таблице 7, подтверждает наличие ремиссии в соответствии с клинико-функциональными критериями, при относительном доминировании в клинической картине бреда величия, идей виновности, структурных нарушений мышления, депрессии, моторной заторможенности, эмоциональной и социальной отгороженности, нарушений воли и снижении критичности к заболеванию.

Таблица 7

Характеристика психического состояния обследованных больных

Показатель PANSS	M±m, баллы
P1 Бредовые идеи	0,8±0,48 6
P2 Структурные нарушения мышления	2,9±0,12 4
P3 Галлюцинаторное поведение	1,9±0,77 6
P4 Возбудимость	1,9±0,77 6
P5 Бред величия	3,1±0,78 0
P6 Подозрительность/бред преследования	1,3±0,26 0
P7 Враждебность (агрессивность)	1,9±0,77 6
N1 «Тупой аффект»	0,5±0,79 3
N2 Эмоциональный уход	2,0±0,25 1
N3 Бедность эмоциональных связей	0,1±0,79

	6
Н4 Пассивный/апатичный социальный уход в себя	0,4±0,51 0
Н5 Нарушение абстрактного мышления	0,7±0,28 6
Н6 Недостаток спонтанности и свободного течения разговора (бедность мышления)	0,1±0,70 9
Н7 Стереотипное (ригидное) мышление	0,2±0,67 0
О1 Соматическая озабоченность (ипохондричность)	1,6±0,74 3
О2 Тревожное состояние (тревожность)	2,3±0,12 9
О3 Идеи виновности	3,3±0,74 6
О4 Напряженное состояние (внешнее проявление тревоги)	2,5±0,19 7
О5 Манерность и вычурность	1,9±0,77 6
О6 Депрессия	2,9±0,04 6
О7 Моторная задержка (замедление двигательной активности)	2,6±0,69 2
О8 Отказ от сотрудничества/взаимодействия (негативизм)	0,0±0,71 9
О9 Необычное содержание мыслей (нелепые идеи)	1,6±0,20 4
О10 Дезориентация (помрачение сознания)	2,3±0,13 6
О11 Дефицит внимания	1,1±0,78 9
О12 Отсутствие здравомыслия и способности к реальной оценке (отсутствие критики)	0,8±0,48 6
О13 Нарушение воли	2,9±0,12

	4
О14 Слабый контроль за импульсами (инстинктами)	1,9±0,77 6
О15 Озабоченность (аутизм)	1,9±0,77 6
О16 Активный уход из социальной жизни (социальные фобии и страхи)	3,1±0,78 0

В результате исследования было выявлено, что у больных с первым эпизодом шизофрении преобладает параноидный тип ремиссии. Частота типов ремиссии у больных с первым эпизодом шизофренией представлена в таблице 8.

Таблица 8

Характеристика ремиссии больных шизофренией

Характеристика ремиссии	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)
Апатический тип	20.95
Астенический тип	11.45
Ипохондрический тип	6.20
Параноидный тип	61.45

На момент обследования продолжительность последней ремиссии у больных с первым эпизодом шизофрении составила (M±SD) 21.99(8.31) месяцев и средняя продолжительность ремиссии в прошлом (M±SD) 20.07 (7.3) месяцев (Таблица 9).

Таблица 9

Характеристика продолжительности ремиссии  
больных шизофренией с первым эпизодом

Показатель	Пациенты с первым эпизодом шизофрении
Продолжительность последней	21.99 (8.31)

ремиссии, месяцы	
Средняя продолжительность ремиссии в прошлом, месяцы	20.7 (7.3)

### 3.2 ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ

Терапия стабилизированных пациентов в психиатрической больнице и пациентов на поддерживающей терапии в психоневрологическом диспансере различалась.

В 75% случаев стабилизированные пациенты из первой группы получали антипсихотики первого поколения, в основном галоперидол и только в 18,8% антипсихотики второго поколения, преимущественно клопиксол, оланзапин. Также в 6,2 % случаев пациенты психиатрической больницы получают комбинацию препаратов, антипсихотик первого и второго поколения.

В отличие от пациентов, второй группы, находящихся на диспансерном наблюдении, которые только в 16,7 % случаев получали традиционные нейролептики, в большинстве случаев трифтазин и в 83.3 % случаев получающие атипичные препараты, такие как кветиапин, клозапин, сердолект, заласта. И ни в одном случае, пациенты второй группы, не получали комбинацию препаратов. Распределение пациентов в зависимости от получаемой терапии представлено в таблице 10.

Таблица 10  
Распределение пациентов в зависимости от получаемой терапии

Терапия	Пациенты на этапе стабилизации (%)	Пациенты в ремиссии (%)	Значимость различий, p
АПП	75.0	16.7	<0.001



АПВ	18.8	83.3	<0.001
АПП+А	6.2	-	<0.001
ПВ			
Наличие коррект ора	81.2	63.3	0.357

Таким образом, приверженность терапии пациентов с первым психотическим эпизодом разделилась на две группы: на этапе стабилизации состояния в основном, в 75.0% случаев, применялись АПП, а на этапе дальнейшей поддерживающей терапии, в 83,3% это были АВП. Также в обеих группах пациенты получали препараты холиноблокирующего действия, преимущественно циклодол.

### **3.3 Клинико-функциональная характеристика ремиссий у больных с первым эпизодом**

Большое число пациентов с первым эпизодом шизофрении работают и учатся. 50% приходится на работающий контингент, 13,30% на учащихся и 43,35% пациентов не работают и не учатся.

Характеристика профессионального статуса больных шизофренией с первым эпизодом представлена в таблице 11.

Таблица 11

Характеристика профессионального статуса  
больных шизофренией в ремиссии

Профессиональный статус	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)	Значимость различий, p
Работает	50%	<0.001
Учится	13,30%	<0.001
Не работает /не	43,35%	<0.001

учится		
--------	--	--

Значительное число пациентов с первым эпизодом не имели инвалидности (Таблица 12).

Таблица 12

Характеристика наличия инвалидности у больных шизофренией в ремиссии

Инвалидность по психическому заболеванию	Число пациентов с первым эпизодом шизофрении (%)
Есть	21,3
Нет	78,7

Снижение по социальной лестнице на фоне болезни характерно для 39,75% пациентов, в отличие от оставшихся 60,25% пациентов, не имеющих этого снижения. Распределение пациентов в зависимости от наличия снижения по социальной лестнице на фоне болезни представлено в таблице 13.

Таблица 13

Распределение больных шизофренией в зависимости от наличия снижения по социальной лестнице на фоне болезни

Снижение по социальной лестнице	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)	Значимость различий, p
Да	39,75	0.056
Нет	60,25	0.056

Из таблицы видно, что в группе пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, процент социально функционирующих больных в два раза выше, чем в группе амбулаторных больных.

Подтверждает наличие ремиссии шкала социального и личностного функционирования шкала (PSP), в которой оцениваются четыре

основные параметра жизни пациента: социально полезная деятельность, включая работу и учебу, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание и беспокоящее или агрессивное поведение. Результаты обследования по PSP представлены в таблице 14.

Таблица 14

Результаты по шкале социального и личностного функционирования

Баллы	Пациенты с первым эпизодом шизофрении (%)	Значимость различий, р
100-91	20.0	<0.001
90-81	30.0	<0.001
80-71	20.25	<0.001
70-61	17.25	<0.001
60-51	12.5	<0.001

Результаты по сферам функционирования представлены в таблице 15.

Оценка основывается на четырех основных областях: **a** – социально полезная деятельность, включая работу учебу, **b** – отношения с близкими и прочие социальные отношения, **c** – самообслуживание и **d** – беспокоящее и агрессивное поведение.

Таблица 15

Результаты по сферам функционирования PSP

Баллы	Пациенты с первым эпизодом шизофрении и (%)	Значимость различий, р
-------	---	------------------------

<p>Полноценное функционирование во всех основных областях.</p> <p>Положительные качества больного высоко оцениваются окружающими, он успешно справляется с повседневными проблемами, его интересы и деятельность разнообразны.</p>	<p>20.0</p>	<p>&lt;0.001</p>
<p>Хороший уровень функционирования во всех четырех основных областях, наличие лишь таких затруднений, с которыми сталкиваются все люди.</p>	<p>30.0</p>	<p>&lt;0.001</p>
<p>Небольшие затруднения в одной или более областях <b>а –с</b>.</p>	<p>20.25</p>	<p>&lt;0.001</p>

Заметные, но не достигающие значительного уровня затруднения в одной или более областях <b>a –c</b> или небольшие проблемы в области <b>d</b> .	17.25	<0.001
Значительные затруднения в одной из областей <b>a –c</b> или заметные проблемы в области <b>d</b> .	12.5	<0.001

Исходя из полученных данных можно сказать, что 50% пациентов, находящиеся на лечении, не имеют значимых затруднений во всех четырех основных областях социального функционирования. 20,25% пациентов имеют небольшие затруднения в одной из областей, 17,25% имеют заметные, но не достигающие значительного уровня затруднения в одной или более областях. И только 12,5% пациентов имеют значительные затруднения в одной из областей социального и личностного функционирования.

### **3.4 Характеристика когнитивного функционирования больных с первым эпизодом**

В исследовании оценивались когнитивные функции больных с первым эпизодом шизофренией.

Результаты исследования представленные в таблице 1.

Таблица 1

Результаты исследования когнитивных функций  
больных шизофренией в ремиссии, ME (SD)

BACS	Пациен ты на этапе стабил изации	Паци енты в реми ссии	Значи мость разли чий, р
Слухоречева я память	36.44 (8.30)	41.50 (12.3 3)	0.1
Последовате льность чисел	43.19 (10.64)	43.83 (11.1 8)	0.850
Моторные навыки	36.44 (16.67)	41.67 (9.51 )	0.05
Речевая беглость	39.12 (7.64)	42.43 (11.1)	0.2

		4)	
Кодирование символов	20.12 (14.75)	20.83 (12.3 5)	0.863
«Башня Лондона»	39.75 (23.47)	58.13 (13.5 8)	0.005

По результатам таблицы, для большей наглядности лучших показателей когнитивных функций больных второй группы была создана диаграмма профилей двух групп.

**Исходя из результатов** исследования когнитивных функций, представленных в таблице можно говорить о том, что весомы отличия присутствуют лишь в тесте «Башня Лондона», 39.75 (23.47) баллов у первой группы и 58.13 (13.58) баллов у второй, что в свою очередь показывает более высокий уровень планирования и контроля во второй группе пациентов. Также для пациентов первой группы характерно снижение показателей в заданиях: слухоречевая память, моторные навыки, речевая беглость, что говорит о некотором снижении возможностей вербальной памяти, незначительных моторных нарушениях, скованности действий и затрудненном потоке ассоциаций. В обеих группах наблюдается выраженное снижение скорости обработки информации.

Оценка когнитивных функций также проводилась с помощью комплексной фигуры Рея – Остеррита.

Результаты теста представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты оценки нейрокогнитивного дефицита тестом

Рея – Остеррита, ME(SD)

Показатель	Пацие нты на этапе стабил изации	Пациен ты в ремисс ии	Зна чим ост ь раз лич ий, р
Наличие и точность при копировании	41.75 (23.33)	57.10 (10.58)	0,0 13
Наличие и точность при воспроизведе нии	37.44 (18.92)	43.23 (14.33)	0,2 50
Наличие и точность при отсроченном воспроизведе нии	34.88 (16.55)	39.20 (13.17)	0,3 38
Объем немедленног о сохранения	49.81 (23.79)	49.73 (19.07)	0,9 90



Объем отсроченного сохранения	60.12 (12.02)	54.97 (12.51)	0,1 84
Организация	22.75 (5.70)	25.40 (5.15)	0,0 25

**По результатам теста Рея – Остеррита**, оценивая наличие и точность при копировании, наличие и точность при воспроизведении, и наличие и точность при отсроченном воспроизведении, можно сказать, что зрительно – конструктивная способность и зрительная память в большей степени страдает у стабилизированных пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, нежели у пациентов, наблюдающихся в психоневрологическом диспансере. Также говоря про исполнительные функции, оценивая организацию, сумма баллов за фрагментацию и планирование, при копировании, показатели диспансерных пациентов выше.

Помимо методики краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS) и теста Рея – Остеррита, для оценки когнитивных функций используется цифровая корректурная проба в модификации Вассермана. Результаты проведенной пробы представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты корректурной пробы в модификации Вассермана

	Пацие нты на этапе стабил изаци и	Пациен ты в ремисс ии	Значи мость  разли чий, р
--	--	--------------------------------	---------------------------------------

Время выполнения верхней половины, секунды	102.00 (55.21)	145.70 (58.45)	0,020
Время выполнения нижней половины, секунды	157.50 (88.66)	155.00 (87.05)	1,000
Общее время	259.50 (139.56)	300.67 (132.51)	0,139
Общее количество ошибок	12.44 (9.59)	10.73 (7.16)	0,621
Количество ошибок слева	5.56 (4.87)	4.83 (3.39)	0,784
Количество ошибок справа	6.88 (4.95)	5.37 (3.82)	0,306
Коэффициент асимметрии и внимания	1.30 (0.95)	1.20 (0.76)	0,865
Индекс утомляемости	0.69 (0.22)	1.04 (0.43)	0,002

По результатам проведенной пробы, представленным в таблице 3, можно говорить о повышенной утомляемости пациентов из первой

группы, так как индекс утомляемости, в их группе, меньше единицы, для таких пациентов характерно снижение уровня активного внимания и умственной работоспособности. Во второй группе наоборот, индекс утомляемости больше единицы, что говорит о нормальной или повышенной психической активности. Для оценки степени зависимости уровня образования и когнитивных функций была использована корреляция этих данных, результаты представлены в таблице 4,5.

Таблица 4

Таблица сравнения уровня образования и когнитивных функций

ВАСС	В ы с ш е е	С р е д н е е	Сре дне е спе циа льн ое	Вер оят нос ть ош ибк и, р
Слухоре чевая память	4 0 . 2	3 6 . 6	<b>46.</b> <b>50</b>	0.176

	6	5		
Последовательность чисел	4 2 . 1 3	4 3 . 0 0	<b>51. 00</b>	0.200
Моторные навыки	3 9 . 3 5	3 9 . 2 4	<b>43. 50</b>	0.754
Речевая беглость	4 0 . 2 6	4 1 . 0 0	<b>46. 00</b>	0.469
Кодирование символов	1 9 . 8 3	1 8 . 4 1	<b>29. 67</b>	0.180
Башня Лондона	4 8 . 0 4	5 3 . 5 9	<b>60. 67</b>	0.335

Таблица 5

Характеристика когнитивных функций в зависимости от уровня  
образования

Фигура Рея – Остеррита	В ыс ше е	Сре дне е	Сред нее спец иаль ное	В е р о я т н о с т ь о ш и б к и , р
Наличие и точность при копирован ии	51 .5 2	51. 53	<b>53.33</b>	0 .9 7 4
Наличие и точность	37	43.	<b>48.33</b>	0

при воспроизв едении	.5 2	71		. 2 5 3
Наличие и точность при отсроченн ом воспроизв едении	35 .0 9	<b>40.</b> <b>53</b>	39.67	0 .4 7 6
Объем немедленн ого сохранени я	46 .9 6	51. 65	<b>55.17</b>	0 .6 2 1
Объем отсроченн ого сохранени я	53 .4 3	<b>60.</b> <b>71</b>	58.33	0 .1 8 1
Организац ия	24 .3 5	24. 35	<b>25.33</b>	0 .9 2 2

Из полученных результатов по методике краткой оценки когнитивных функций и теста Рея – Остеррита, видно, что уровень образования не влияет на когнитивные функции.

Оценка связи когнитивных функции и профессионального статуса исследуемых пациентов (таблица 6,7). Из таблиц видно, что лучшие результаты показывают учащиеся и работающие пациенты. Таким образом, можно сказать, что пациенты, имеющие приемлемое социальное функционирование в обществе, показывают лучшие результаты.

Таблица 6

Нейрокогнитивный дефицит и профессиональный статус больных с первым эпизодом шизофрении

BACS	Ра бо та ю т	Н е ра б от а ю т	У ч а т с я	Вер оят нос ть оши бки, р
Слухоре чевая память	<b>41</b> <b>.5</b> <b>7</b>	3 7. 3 3	<b>4</b> <b>2</b> <b>.</b> <b>7</b> <b>5</b>	0.41 6
Последо вательно сть чисел	<b>44</b> <b>.5</b> <b>2</b>	4 1. 1 9	<b>5</b> <b>1</b> <b>.</b> <b>5</b>	0.19 6

			<b>0</b>	
Моторные навыки	40 .9 0	3 8. 1 0	4 3 .5 0	0.64 8
Речевая беглость	44 .1 9	3 7. 4 8	4 6 .0 0	0.05 8
Кодирование символов	19 .3 8	2 1. 7 6	2 0 .7 5	0.84 6
Башня Лондона	54 .1 4	4 7. 8 1	2 0 .7 5	0.40 7

Таблица 7

Характеристика когнитивных функций в зависимости от профессионального статуса

Фигура Рея – Остеррита	Работа	Неработающие	Участники	Достоверность различий,
------------------------	--------	--------------	-----------	-------------------------



		T		
Наличие и точность при копировании	54 .5 7	47 .0 0	<b>6</b> <b>2</b> <b>.</b> <b>0</b> <b>0</b>	0.181
Наличие и точность при воспроизведении	41 .1 9	39 .8 6	<b>4</b> <b>8</b> <b>.</b> <b>5</b> <b>0</b>	0.627
Наличие и точность при отсроченном воспроизведении	35 .9 5	36 .9 5	<b>5</b> <b>0</b> <b>.</b> <b>7</b> <b>5</b>	0.162
Объем немедленного сохранения	<b>50</b> <b>.7</b> <b>6</b>	48 .5 7	5 0 <b>.</b> 7 5	0.940

Объем отсроч енного сохран ения	51 .4 8	61 .1 0	6 1 . 7 5	0.027
Органи зация	24 .6 7	23 .6 2	2 8 . 0 0	0.335

Далее проводилась оценка связи когнитивных функций и проводимой терапии (таблицы 8,9).

Таблица 8

Характеристика когнитивных функций в зависимости от особенностей терапии (BACS)

BACS	АПП	АПВ	Вероятность ошибки, р
Слухоречевая память	37.29	<b>41.11</b>	0.281
Последовательность чисел	42.76	<b>43.57</b>	0.810

Моторные навыки	39.76	<b>40.11</b>	0.931
Речевая беглость	40.24	<b>41.86</b>	0.611
Кодирование символов	<b>22.35</b>	18.71	0.360
Башня Лондона	45.59	<b>55.79</b>	0.092

Таблица 9

Характеристика когнитивных функций в зависимости от особенностей терапии (Фигура Рея – Остеррита)

Фигура Рея – Остеррита	A П П	A П B	Достоверность различий, p
Наличие и точность при копировании	44 .8 2	<b>55</b> <b>.6</b> <b>1</b>	0.046

Наличие и точность при воспроизвед ении	36 .6 5	<b>43</b> <b>.4</b> <b>3</b>	0.174
Наличие и точность при отсроченном воспроизвед ении	33 .7 6	<b>39</b> <b>.8</b> <b>9</b>	0.173
Объем немедленног о сохранения	49 .3 5	<b>49</b> <b>.9</b> <b>3</b>	0.930
Объем отсроченног о сохранения	<b>60</b> <b>.5</b> <b>9</b>	53 .6 1	0.060

Организация		24	0.368
	25	.0	
	.5	0	
	3		

Из приведенных таблиц видно, что пациенты, получающие АВП поколения, показывают лучшие результаты когнитивных функций, нежели те пациенты, кто получает АПП.

В проведенном исследовании получены статистически значимые связи между когнитивными функциями и проводимой терапией, уровень когнитивных функций выше у пациентов, получающих АВП, нежели у тех, кто получает АПП.

В работе прослеживается отрицательная корреляционная связь между показателями уровня когнитивных функций и позитивной и негативной симптоматикой по PANSS. Наличие позитивной и негативной симптоматики отрицательно влияет на выполнения определенных задач (Таблица 10).

Таблица 10

#### Взаимосвязь когнитивных функций и PANSS

	Когнитивные функции	r, p
Позитивная симптоматика	Наличие и точность при копировании	-0,312; 0,034
	Наличие и точность при отсроченном воспроизведении	-0,29; 0,045
Негативная	Моторные навыки	-0,305; 0,038

симптом атика		
Обще психопатологическая симптом атика	Последовательность чисел	0,314; 0,033
	Речевая беглость	0,482; 0,0006

Положительная корреляционная связь прослеживается между показателем уровня социального функционирования по PSP и уровнем когнитивных функций: чем выше уровень социального функционирования, тем лучше показатель когнитивных функций (Таблица 11).

Таблица 11

Взаимосвязь уровня социального функционирования и когнитивных функций

Когнитивные функции	Социальное функционирование	r, p
Башня Лондона	PSP	0,321; 0,029
ЦКП время выполнения верхней половины, секунды	PSP	0,390; 0,007
ЦКП индекс утомляемости	PSP	0,382; 0,008

Положительная корреляционная связь прослеживается между средней длительностью ремиссии и давность заболевания, числом госпитализаций, числом перенесенных эпизодов и продолжительность последней ремиссии. Таким образом, чем больше показатель средней длительности ремиссии, тем выше показатели, приведенные в таблице 12.

Таблица 12

Взаимосвязь средней длительности ремиссии и показателями амбулаторной карты

Средняя длительность ремиссии	Показатели амбулаторной карты	r, p
	Давность заболевания	0,749; 0,005
	Число госпитализаций	0,406; 0,005
	Число перенесенных эпизодов	0,400; 0,005
	Продолжительность последней ремиссии	0,952; 0,005

Такая же взаимосвязь между числом госпитализаций и продолжительность ремиссии (Таблица 13).

Таблица 13

Корреляция между числом госпитализации и продолжительностью ремиссии

Число госпитализаций	Показатели амбулаторной карты	r, p
	Продолжительность последней ремиссии	0,433; 0,002
	Средняя длительность ремиссии в прошлом	0,406; 0,005

Отрицательная взаимосвязь прослеживается между числом госпитализаций и уровнем когнитивных функций: чем больше госпитализаций, тем хуже уровень когнитивных функций (Таблица 14).

Таблица 14

Корреляция между числом госпитализаций и когнитивными функциями

Число госпитализаций	Когнитивные функции	r, p
	Наличие и точность при копировании	-0,342; 0,019
	Организация	-0,421; 0,003
	Слухоречевая память	-0,291; 0,049

### 3.5 Оценка побочных эффектов психофармакотерапии

Для оценки побочных эффектов проводимой терапии применялась шкала UKU (UKU Side-Effect Rating Scale). Результаты эффектов



проводимой терапии были оценены по данным амбулаторных карт и опросу пациентов (таблица 15).

Таблица 15

Характеристика побочных эффектов проводимой терапии

Симптом	Пациенты на этапе стабилизации	Пациенты в ремиссии	Значимость различий, p
	Нет/Есть		
Нарушение концентрации	31.2/ <b>68.8</b>	76.7/ <b>23.3</b>	0.007
Астения, вялость, утомляемость	31.2/ <b>68.8</b>	79.3/ <b>20.7</b>	0.004
Сонливость, седация	56.2/ <b>43.8</b>	93.3/ <b>6.7</b>	0.009
Нарушение памяти	43.8/ <b>56.2</b>	76.7/ <b>23.3</b>	0.056
Депрессия	81.2/ <b>18.8</b>	100.0/ <b>0.0</b>	0.068
Напряжение, внутреннее беспокойство	75.0/ <b>25.0</b>	83.3/ <b>16.7</b>	0.773
Увеличение продолжительности сна	50.0/ <b>50.0</b>	96.7/ <b>3.3</b>	0.001

Уменьшение продолжительности сна	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1
Увеличение интенсивности сновидений	100.0/ <b>0.0</b>	93.3/ <b>6.7</b>	0.766
Эмоциональная индифферентность	68.8/ <b>31.2</b>	90.0/ <b>10.0</b>	0.161
Дистония	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1
Ригидность	31.2/ <b>68.8</b>	93.3/ <b>6.7</b>	<0.001
Гипокинезия, акинезия	50.0/ <b>50.0</b>	96.7/ <b>3.3</b>	0.001
Гиперкинезия	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1
Тремор	81.2/ <b>18.8</b>	96.7/ <b>3.3</b>	0.223
Акатизия	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1
Эпилептические припадки	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1
Парестезии	81.2/ <b>18.8</b>	96.7/ <b>3.3</b>	0.223
Нарушения аккомодации	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1
Усиленное слюноотделение.	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1
Сухость во рту	87.5/ <b>12.5</b>	100.0/ <b>0.0</b>	0.222
Тошнота, рвота	100.0/ <b>0.0</b>	100.0/ <b>0.0</b>	1

Диарея	100.0/ <b>0.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		1
Запоры	25.0/ <b>75.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		<0.001
Задержка мочеиспускания	100.0/ <b>0.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		1
Усиленное мочеиспускание	100.0/ <b>0.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		1
Ортостатизм.	75.0/ <b>25.0</b>		90.0/ <b>10.0</b>		0.359
Тахикардия	68.8/ <b>31.2</b>		86.7/ <b>13.3</b>		0.285
Усиленное потоотделение	100.0/ <b>0.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		1
Кожные высыпания	100.0/ <b>0.0</b>		93.3/ <b>6.7</b>		0.766
Зуд	73.3/ <b>26.7</b>		93.1/ <b>6.9</b>		0.178
Светочувствительность	100.0/ <b>0.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		1
Гиперпигментация	100.0/ <b>0.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		1
Прибавка в весе	56.2/ <b>43.8</b>		63.3/ <b>36.7</b>		0.879
Потеря в весе	100.0/ <b>0.0</b>		100.0/ <b>0.0</b>		1
	Жен	Муж	Жен	Муж	1
Меноррагия	100.0/ <b>0.0</b>	-	100.0/ <b>0.0</b>	-	1
Гиперменоррея	100.0/ <b>0.0</b>	-	100.0/ <b>0.0</b>	-	1

Галакторея	100.0/0 .0	- .0	100.0/0 .0	- .0	1
Гинекомастия	-	100.0/0 .0	-	100.0/0 .0	1
Усиленное сексуальное влечение	-	100.0/0 .0	-	100.0/0 .0	1
Эректильная дисфункция	-	100.0/0 .0	-	96.7/3 .3	1.000
Нарушение эякуляции.	-	100.0/0 .0	-	100.0/0 .0	1
Нарушение оргазма	100.0/0 .0	100.0/0 .0	100.0/0 .0	100.0/0 .0	1
Вагинальная сухость	100.0/0 .0	-	100.0/0 .0	-	1
Головные боли	87.5/12.5		86.7/13.3		1.000
Физическая зависимость	100.0/0.0		100.0/0.0		1
Психологическ ая зависимость.	100.0/0.0		100.0/0.0		1

Исходя из результатов, приведенных в таблице 4, можно утверждать, что побочные эффекты проводимой терапии в двух группах сильно различаются. Для первой группы наиболее характерны следующие побочные эффекты: симптом поражения желудочно-кишечного тракта в виде запора, пациенты отмечали в 75% случаев. Во второй группе такого нежелательного явления не

наблюдалось. Нарушение концентрации внимания, астения, вялость утомляемость, гипокинезия и акинезия отмечалась в 68,8 % случаях, во второй группе на эти же симптомы жаловались лишь в 23,3%, 20,7% и 3,3% случаев. Нарушение памяти пациенты отмечали в 56,2% случаев, во второй группе такие нарушения приходились на 23,3%. Повышение тонуса анатомических структур, то есть ригидность, в первой группе, было отмечено в 50% случаев, во второй в 6,7%. Также в первой группе в 50% случаев пациенты отмечали увеличение продолжительности сна, во второй группе только в 3,3%. Сонливость и седация была отмечена в 43,8% в первой группе и только 6,7% во второй. Прибавка в весе пациентами первой группы отмечалась в 43,8% случаев, для пациентов второй группы эта жалоба была наиболее характерна из всех представленных и составляла 36,7%.

Исходя из данных о том, что первая группа пациентов в 75% случаев, а вторая только в 16,7% получали АПП, можно подтвердить наличие более выраженных нейрорепитических экстрапирамидных расстройств на фоне антипсихотической терапии у первой группы пациентов. Что приводит в дальнейшем к более серьезным когнитивным нарушениям и социальной стигматизации. Важно отметить что в обеих группах достаточно большое количество пациентов получают препараты холиблокирующего действия, имея на то показания, но результаты все равно различаются. В свою очередь эти препараты, в силу своей антихолинергической активности оказывают негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт, что более характерно проявляется в первой группе пациентов. Также можно отметить наличие метаболических нарушений, которые в обеих группах стоят примерно на одном уровне, что говорит о возможной гиперпролактинемии на фоне приема как АПП, так и на фоне АПВ.

### 3.6 Оценка приверженности терапии

Также для оценки приверженности терапии в исследовании проводилось анкетирование по опроснику Disease Attitude Inventory (DAI). Опросник представляет собой шкалу установки на лечение и отражает три фактора, относящиеся к пациенту: его общие установки, субъективное самочувствие, ожидания результатов лечения и сознание болезни. Результат полностью субъективен, так как состоит полностью из самоотчета больных. Результат проведенного анкетирования представлен в таблице 16.

Таблица 16

Результаты приверженности терапии (DAI)

	Пациенты на этапе стабилизации	Пациенты в ремиссии	Значимость различий, p
	Ложь/Правда	Ложь/Правда	
DAI10.1 Для меня положительный эффект от лекарства превышает нежелательные явления	68.8/ <b>31.2</b>	10.0/ <b>90.0</b>	<0.001
DAI10.2 Я чувствую себя странно, как после наркотиков, после приема лекарства	68.8/ <b>31.2</b>	83.3/ <b>16.7</b>	0.443

DAI10.3 Желанием принимать лекарства является моим свободным выбором	56.2/ <b>43.8</b>	16.7/ <b>83.3</b>	0.015
DAI10.4 После приема лекарств я чувствую себя более	62.5/ <b>37.5</b>	80.0/ <b>20.0</b>	0.350
DAI10.5 После приема лекарств я чувствую себя слабым, вялым	62.5/ <b>37.5</b>	56.7/ <b>43.3</b>	0.946
DAI10.6 Я принимаю лекарства только, когда чувствую себя больным	<b>62.5</b> /37.5	<b>93.3</b> /6.7	0.026
DAI10.7 Я чувствую себя более или менее нормально после приема лекарств	12.5/ <b>87.5</b>	20.0/ <b>80.0</b>	0.817
DAI10.8 Мне не нравится, что работа моего мозга и тела контролируется	31.2/ <b>68.8</b>	33.3/ <b>66.7</b>	1.000

приемом лекарств			
DAI10.9 Мои мысли остаются ясными после приема лекарств	25.0/ <b>75.0</b>	30.0/ <b>70.0</b>	0.988
DAI10.10 Прием лекарств необходим для меня для предупреждения возможных рецидивов	43.8/ <b>56.2</b>	0.0/ <b>100.0</b>	<0.001

Таблица 17

Характеристика комплаенса пациентов с первым эпизодом

Пациенты	Низкий комплаенс, количество человек	Высокий комплаенс, количество человек
46	33	13

**По результатам** анкетирования, пациентам первой группы более свойственны субъективные ощущения нежелательных явлений от применяемых препаратов (68.8%), в отличие от второй группы, для которой характерны в большей мере положительные эффекты от получаемых препаратов нежели отрицательные (90.0%). В первой группе процент пациентов (31.2%), чувствовавших себя странно после приема лекарств, превышает процент таких же пациентов из второй группы (16.7%). В первой группе пациентов только 43.8% отметили, что прием лекарств — это их собственный свободный



выбор, в отличие от второй, в которой это число составило 83.3%. Обе группы пациентов (первая - 62.5%, вторая - 80.0%) в большинстве случаев отметили, что не чувствуют себя отдохнувшими после приема лекарств. Но только 37.5% пациентов из первой группы и 43.3% отметили, что после приема лекарств чувствуют себя слабыми и вялыми. Все же большинство пациентов обеих групп отметили, что чувствуют себя более или менее нормально после приема лекарств (первая группа 87.5% и вторая группа 80.0%). Во второй группе практически все пациенты принимали лекарства постоянно, не зависимо от состояния 93.3%, в первой группе таких пациентов было меньше 62.5%. Больше половины отпущенных пациентов не нравилось то, что работа их мозга и тела контролируется приемом лекарств (первая группа 68.8%, вторая группа 66.7%), также большая половина пациентов отметили, что их мысли остаются ясными после приема препаратов (первая группа 75.0%, вторая группа 70.0%). Все пациенты (100%) второй группы понимали, что прием лекарств необходим им для предупреждения возможных рецидивов, в отличии от первой группы, где таких пациентов было лишь 56.2%.

Таким образом, можно сказать, что стабилизированные пациенты, находящиеся в психиатрической больнице, получающие АПП, более склонны к порыванию терапии, не соблюдению правил приема препарата и вовсе отказу от лечения. Вероятней всего это связано с возникающими на фоне лечения нежелательными явлениями применяемых препаратов, и возможно не осознанием пациентом своего нынешнего состояния, отсутствием критики к перенесенному психотическому эпизоду, что в большей степени свойственно, на первых этапах лечения, пациентам с первым эпизодом.

## Обсуждение результатов

Общее количество исследуемых пациентов составило 46 человек, из них 22 женщины и 24 мужчины. Средний возраст больных составил  $26 \pm 5,50$  года. Отмечается достаточно высокий уровень образования: 40,64% пациентов с высшим образованием, 38,55% со средним и 12,9% со средним специальным, что соответствует данным исследования И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера и др. «Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола» 2011 год. На момент исследования 50% пациентов работали и 13,30% учились, полученные данные подтверждаются в исследовании Гуровича И. Я., Шмуклера А. Б., и др. «Динамика ремиссии у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых психотических приступов: длительная поддерживающая терапия оланзапином», 2012 год, в котором говорится, что у большинства больных с первым эпизодом шизофрении в 43,7% случаев образования не ниже среднего.

Не смотря на не большую продолжительность заболевания, в 21,25% случаев пациенты уже имели инвалидность по психическому заболеванию, что подтверждает средние цифры по разным данным литературы: И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера и др. «Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола» 2011 год, И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер «Первый психотический эпизод: проблемы и психиатрическая помощь», 2010 год.

Возраст начала заболевания составил  $24,81 \pm 4,52$ , что подтверждает имеющиеся литературные данные. Из 46 исследуемых человек параноидная форма шизофрении диагностировалась у 27 человек, гебефреническая у 18 человек и у 1 человека кататоническая форма. Средняя длительность заболевания на момент исследования

составила  $21,49 \pm 15,21$  месяцев, число госпитализаций  $1,82 \pm 0,77$  и число перенесенных эпизодов  $1,70 \pm 0,71$ .

На момент обследования тяжесть расстройств по PANSS составила  $34,5 \pm 0,116$  баллов. По субшкале позитивных симптомов  $4,8 \pm 0,569$  баллов, по субшкале негативных симптомов  $4,0 \pm 0,580$  баллов и по субшкале обще психопатологической симптоматике  $13,3 \pm 0,676$  баллов. По полученным данным в соответствии с клинико-функциональными критериями ремиссии при шизофрении Мосолова С.Н. все пациенты находятся в качественной ремиссии.

При этом большее количество пациентов имеют параноидный тип ремиссии 61,45%, апатический тип 20,95%, астенический тип 11,45%, ипохондрический тип 6,2%. Ведущий синдром заболевания в 27.25% параноидный, 17.45% галлюцинаторно – бредовой, 14.4% аффективно – бредовой, 13,55% тревожно – параноидный, 8.35% апато – абулический, 6.45% депрессивно – параноидный, 3,1% кататонический, 3.1% тревожно – аффективный, 3.1% тревожно – бредовой, 1,65% нейролептический и 1,65% параноидный синдром с кататоническими включениями.

В ходе исследования были получены различные данные о проводимой терапии. Пациенты первой группы, находящиеся на лечение в психиатрической больнице в 73% случаев, получали АПП, что не соответствует современным рекомендациями по лечению первого эпизода шизофрении, «Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии» С.Н. Мосолов и др., 2012 год. Пациенты этой группы отмечали больше побочных эффектов проводимой терапии и в большинстве случаев были низко комплаентными, что соответствует литературным данным «Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии» С.Н. Мосолов и

др., 2012 год. Во второй группе, пациенты находились на диспансерном наблюдении и в 83,3% случаев получали АВП, что соответствует рекомендациями по лечению шизофрении «Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии» С.Н. Мосолов и др., 2012 год. В качестве побочных эффектов пациенты этой группы отмечали только повышение массы тела и были в основном все высоко комплаенсными, что также подтверждается современными рекомендациями по лечению шизофрении «Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии» С.Н. Мосолов и др., 2012 год.

В работе использовались методики оценки когнитивных функций пациентов с первым эпизодом шизофрении, по результатам которых можно говорить о том, что уровень нейрокогнитивного дефицита в большей степени зависит от давности заболевания, социального функционирования пациента в обществе и проводимой терапии. По результатам проведенного исследования: с увеличением давности заболевания, увеличивается продолжительность ремиссии, но страдает социальное функционирование и нарастает нейрокогнитивный дефицит. Полученные данные не соответствуют имеющимся литературным данным, в которых есть как положительная, так и отрицательная динамика между средней продолжительностью ремиссии, уровню социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита в зависимости от давности начала заболевания, Ю. С. Зайцева., Н. К. Корсакова «Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5 – летнего катамнеза», 2008год и И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера и др. «Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола» 2011

год. Лучший результат в сфере социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита показывали пациенты, получающие в качестве поддерживающей терапии АВП, что подтверждает данные различных исследований: С. Дж. Кейт., Л. Пани, и др. «Практическое применение пролонгированного рисперидона для лечения пациентов с шизофренией», 2005 год, Е.Б. Любов, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин «Фармакоэкономический анализ поддерживающей терапии сероквелем, рисполептом и зипрексой больных с первым эпизодом шизофрении» 2005 год.

## **Выводы**

1. Пациенты с первым эпизодом характеризуются преобладанием параноидной формы шизофрении, параноидного синдрома и возраста начала заболевания 25 лет, как у мужчин, так и у женщин.
2. Для больных с первым эпизодом шизофрении характерны небольшая продолжительность ремиссии (в среднем 22 месяца) параноидный (66,7%) тип ремиссии, с минимальной частотой резидуальной симптоматики в виде структурных нарушений

мышления (6,5%), бредовых (4,3%) и аффективных расстройств (6,5%), не препятствующих поддержанию удовлетворительного уровня функционирования. 50% пациентов имели хороший уровень функционирования во всех областях, остальные пациенты имели заметные, но не достигающие значительного уровня затруднения в одной или более областях, преимущественно в области социально полезной деятельности, в социальных отношениях или самообслуживании. Профессиональное снижение у пациентов с первым эпизодом наблюдается уже в 40% случаев.

3. Особенностью стабилизирующей терапии у больных с первым эпизодом является преобладание традиционные нейролептиков (75%), лишь в 18,8% пациенты получали атипичные антипсихотики, что не соответствует современным алгоритмам лечения шизофрении.

4. Поддерживающая терапия у пациентов с первым эпизодом шизофрении в большинстве случаев (83,3%) проводится антипсихотиками второй генерации и сопровождается меньшей выраженностью побочных эффектов, более высоким уровнем когнитивного и социального функционирования и более высоким уровнем комплаенса по сравнению с пациентами, получающими в качестве поддерживающей терапии препараты первой генерации.

5. Среди побочных эффектов АПП преобладают: нарушение концентрации внимания, астения и ригидность (68,8%), нарушение памяти (56,2%), гиперсомния, акинезия, депрессия (50%), эмоциональная индифферентность (31,2%), седация (43,8%), прибавка в весе (43,8%), тревога (25%), в отличие от АВП, для которых характерна только прибавка в весе (36,7%).

6. 6,52% больных с первым эпизодом имеет когнитивный дефицит, причем наиболее характерно выраженное снижение скорости обработки информации. Пациенты, получавшие антипсихотики первой генерации, имели более выраженный нейрокогнитивный

дефицит по сравнению с теми, кто получал атипичные антипсихотики. Пациенты на этапе стабильной ремиссии обнаружили более высокие показатели планирования и контроля.

7. 72% пациентов - нонкомплаентны. Зависимость уровня комплаенса от выраженности нейрокогнитивного дефицита не выявлена.

8. На качество ремиссии влияют давность заболевания, число перенесенных эпизодов, число госпитализаций, социальное функционирование больного, характер антипсихотической терапии и когнитивный дефицит. Чем дольше давность заболевания, больше число перенесенных эпизодов и госпитализаций, выше уровень социального и когнитивного функционирования, тем выше вероятность достижения качественной ремиссии. А применение в качестве поддерживающей терапии атипичных антипсихотиков положительно влияет на уровень социального и когнитивного функционирования.

## **Практические рекомендации**

1. Раннее начало терапевтического вмешательства - один из факторов эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с первым эпизодом шизофрении, так как нарушения базовых когнитивных функций имеют обратимый характер.
2. Применение антипсихотиков второй генерации способствует улучшению когнитивных функций и повышению уровня социального функционирования больных с первым эпизодом шизофрении.
3. Первый эпизод шизофрении является показанием для назначения антипсихотиков второй генерации, так как эти препараты обладают меньшими побочными эффектами, что улучшает приверженность терапии.

## Список литературы

1. [1] Абрамов В.А., Жигулина, И.В., Подкорытов В.С. Хронические психические расстройства и социальная реинтеграция пациентов. ООО «Лебедь». – Донецк, 2002. – 279 с.
2. [2] Аведисова А. С. Ремиссия: новая цель терапии и новые методы её оценки / А. С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т.8, № 4. – С. 156–158.
3. [3] Бабин С. М. Комплаенс-терапия (краткосрочная когнитивно-поведенческая методика) и соблюдение режима лечения у больных шизофренией / С. М. Бабин, А. М. Шлафер, Н. А. Сергеева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 9–16.
4. [4] Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / под ред. пер. с англ. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2014. – 287: илс.
5. [5] Бессонова А.А. Первый эпизод шизофрении: клинико-социальный и фармакоэкономический аспекты диссертация, Москва 2008г.



6. [6] Вассерман Л.И., Вассерман М.В., Рубцова Д.Б., Чередникова Т.В., Абрамовская М.Н. Усовершенствованный вариант цифровой корректурной пробы для сравнительных пато- и нейропсихологических исследований // Клиническая психология. – Ч. 2. – СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2013. – С. 17-23.
7. [7] Вассерман Л.И., Чередникова Т.В. Психологическая диагностика нейрокогнитивного дефицита: рестандартизация и апробация методики «Комплексная фигура Рея – Остеррица», методические рекомендации– Спб., 2011.
8. [8] Вертоградова О. П. Клинико-патогенетические аспекты типологии депрессий / О. П. Вертоградова, И. Л. Степанов, Н. М. Максимова и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 5–9.
9. [9] Вишневская О.А. Диссертация «Особенности депрессии в период ремиссии шизофрении и социальное функционирование больных» 2013г.
10. [10] Вишневская О.А., Гвоздецкий А.Н., Петрова. Н.Н. Социальное функционирование больных параноидной шизофренией в ремиссии. Социальная и клиническая психиатрия т. 22, № 4, 2012г.
11. [11] Вишневская О.А., Петрова Н.Н. Суицидальное поведение больных в ремиссии шизофрении, Суицидология № 1 (14), 2014г.
12. [12] Волкова И. П. Социальная и клиническая психиатрия, первый психотический эпизод: клинико – катамнестическая исследование. Т. 21 №4 2011г.
13. [13] Гайдышев И.П. Моделирование стохастических и детерминированных систем : Руководство пользователя программы AtteStat / И. П. Гайдышев – 2015. – 484с.
14. [14] Губенко В.Я., Мишель, К.В., Пишель В.Я. Таврический журнал психиатрии – V. 11, 4(41). – 2007. – С. 37-41.
15. [15] Гурович И. Я., Киф Р. С., Саркисян Г. Р. Нормативные данные для Российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией»

- (BACS) // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. №3. С.13-19.
16. [16] Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Дороднова А.С., Мовина Л.Г. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым психотическим эпизодом. Методические рекомендации. – М., 2003. – 23 с.
17. [17] Гурович И. Я., Шмуклер А. Б., Магомедова М. В., Кирьянова Е. М., Дороднова А. С., Белокурова Е. А., Мовина Л. Г. Динамика ремиссии у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством после первых психотических приступов: длительная поддерживающая терапия оланзапином. Москва – 2012г.
18. [18] Гурович И.Я, Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь М.: МедпрактикаМ, 2010. 543 с.
19. [19] Гурович И. Я. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, Я. А. Сторожакова. – М.: Медпрактика, 2004. – 492 с.
20. [20] Гурович И. Я. Ресоциализирующий эффект антипсихотиков в комплексной терапии больных с впервые возникшими психотическими состояниями / И. Я. Гурович, А. Б. Шмуклер, А. С. Дороднова, И. И. Калашникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 43–48.
21. [21] Евдокимова А.И., Павличенко А.В., Доклад «Критерии диагностики шизофрении в современных диагностических классификациях» Самара 2015г.
22. [22] Зайцева Ю. С., Корсакова Н. К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5 – летнего катамнеза. Москва – 2008г.
23. [23] Конституция РФ, часть 1 в ред. Федерального закона от 25.11.2013 N 317-ФЗ
24. [24] Кейт С. Дж., Пани Л., Ник Б., Эмсли Р., Сан Л., Тернер М.,

- Конли Р., Скалли П., Чу П. С., Лашо Б. Практическое применение пролонгированного рисперидона для лечения пациентов с шизофренией. [Социальная и клиническая психиатрия](#), № 1, том 15, 2005г.
25. [25] Краснова В.Н., Гурович И.Я., Мосолова С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь. Клиническое руководство. Медпрактика-М, 2007. 260 с.
26. [26] Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономический анализ поддерживающей терапии сероквелем, рисполептом и зипрексой больных с первым эпизодом шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2005. - № 2. – С. 50-57.
27. [27] Марута Н.А. Первый эпизод психоза (диагностика, лечение, организация помощи. Украинский вестник психоневрологии – 2007., Т. 15, вип. 1 (50). – С. 21-24.)
28. [28] Мاستицкий С.Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. / С. Э. Мاستицкий, В. К. Шитиков – Электронная книга, 2014.– 401с.
29. [29] Мосолов С. Н., Потапов А.В., Ушаков, Ю.В. и др. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: разработка и валидизация // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2012. – № 2. – С. 9–19.
30. [30] Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Современная терапия психических расстройств № 1/2014г.
31. [31] Незнанов Н. Г. Роль пролонгированных лекарственных форм в улучшении клинической картины и социальной адаптации пациентов с диагнозом шизофрении / Н.Г. Незнанов, М.В. Иванов // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2012. – № 3. – С. 19–24.
32. [32] Петрова Н.Н, Кучер О.Е. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым

- психотическим эпизодом. Социальная и клиническая психиатрия, т. 24, №3, 2014г.
33. [33] Петрова Н.Н. Лекция «Шаги к успеху в лечении шизофрении», 2015
34. [34] Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Ремиссии при шизофрении: результаты популяционного и фармакотерапевтического исследований - № 3, том 20, Журнал социальная и клиническая психиатрия, 2010
35. [35] Психологическая диагностика нейрокогнитивного дефицита при шизофрении, Пособие для врачей, Санкт-Петербург 2007
36. [36] Психологическая диагностика нейрокогнитивного дефицита, Рестандартизация и апробация методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита», СПбГУ, Факультет психологии, Санкт – Петербургский Научно – исследовательский и институт имени В.И. Бехтерева, Методические рекомендации – СПб 2011г.
37. [37] Современные подходы к диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция DSM-5) - №05 2013 [Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.](#)
38. [38] [Словарь психиатрических терминов: Термины, используемые в психиатрических диагнозах, Научный центр психического здоровья ФГБНУ](#)
39. [39] [Современная терапия психических расстройств, Contemporary therapy of mental disorders, Рецензируемый научно – практический журнал тематический выпуск № 1/2013 Терапия шизофрении.](#)
40. [40] [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении, 2013](#)
41. [41] [Халикова А.Р., Диссертация «Качество жизни больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и сопутствующей соматической патологией.» 2014г.](#)
42. [42] [Цыганков Б. Д. Нозологический подход при разработке алгоритмов лечения больных шизофренией. Санкт-Петербург 2011г.](#)
43. [43] [Чуркин А.А., Казаковцев Б.А., Творогова Н.А., Николаева Т.А., Демчева Н.К., Распространенность психических расстройств в](#)

- [населении Российской Федерации в 2011 году. Аналитический обзор, Москва – 2011г.](#)
44. [\[44\] Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев – СПб.: ВМедА, 2011. Вып. 3-е изд., – 318с.](#)
45. [\[45\] Andreasen N. C. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus / N.C. Andreasen, W.T. Carpenter, J.M. Kane, et al. // Am. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 162\(3\). – P. 441–449.](#)
46. [\[46\] Andreasen N. C. Standardized remission criteria in schizophrenia / N.C. Andreasen // Acta Psychiatr. Scand. – 2006. – Vol. 113\(2\). – P. 91–95.](#)
47. [\[47\] Ceskova E. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses / E. Ceskova, J. Svestka // Pharmacopsychiatry. – 1993. – Vol. 26\(4\). – P. 121–124.](#)
48. [48] Самоубийство Fenton N.S. Depression, suicide and suicide prevention in schizophrenia / N.S. Fenton // Suicide Life Threat. Behav. – 2000. – Vol. 30 (1). – P. 34–39.
49. [49] Harrell F.E. Regression Modeling Strategies / F. E. Harrell – Cham: Springer International Publishing, 2015.– 582с.
50. [50] Lingjarde O. et al., 1987, Udvald for Kliniske Undersogelser Scale
51. [51] понятия ремиссии и выздоровления при шизофрении Leucht S. The Concepts of Remission and Recovery in Schizophrenia / S. Leucht, R. Lasser // Pharmacopsychiatry. – 2006. –Vol. 39. – P. 161–170.
52. [52] Johannessen JO, McGlashan TH, Larsen TK et al. Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. Schizophr Res 2001; 51: 39–46.
53. [53] Развитие, надежность и приемлемость новой версии ДСМ–IV для социального и профессионального функционирования шкалы оценивания (диваны) для оценки текущего функционирования социальной /Morosini P. L. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM–IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning / P.L.

- Morosini, L. Magliano, L. Brambilla, et al. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2000. – Vol. 101. – P. 323–329.
54. [54] Richard S.E. Keefe, PhD Duke University Medical Center, Russian  
MANUAL VERSION 3.1 MANUAL VERSION 3.1, B A C S Brief  
Assessment of Cognition in Schizophrenia
55. [55] James Gold, PhD Terry E. Goldberg, PhD Phillip D. Harvey, PhD
56. [56] Rowston W. Early Psychosis intervention by a community mental  
health team. *Austral Psychiat* 2002; 10 (3): 237–41.
57. [57] Психических расстройств в Америке: эпидемиологические  
исследования Водосборного бассейна / отв. л. Н Робинс, Д. А.  
Regier. – Нью-Йорк: Свободная Пресса, 1991. *Psychiatric Disorders in  
America: The Epidemiological Catchment Area Study* / ed. by L.N.  
Robins, D.A. Regier. – New York: The Free Press, 1991.
58. [58] Robinson D. G. Symptomatic and functional recovery from a first  
episode of schizophrenia or schizoaffective disorder / D.G. Robinson et  
al. // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161(3). – P. 473–479. Робинсон  
Д. г. симптоматическое и функциональное выздоровление от  
первого эпизода шизофрении или шизоаффективного расстройства /  
Д. г. Робинсон с соавт. // *АМ. Ж. Психиатрия*. – 2004. – Вып. 161(3).  
– С. 473-479.
59. [59] Van Os J. Standardized remission criteria in schizophrenia / J. van  
Os, T. Burns, R. Cavalaro, et al. // *Acta sychiatr. Scand.* – 2006. – Vol.  
113, № 2. – P. 91–95. Ван ОС Дж. Стандартизированные критерии  
ремиссии при шизофрении / Я. Ван ОС, т. Бернс, р. Cavalaro, и  
соавт. // *АСТА sychiatr. Скандию*. – 2006. – Вып. 113, № 2. – С. 91-  
95.
60. [60] Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis* / H.  
Wickham – New York, NY: Springer New York, 2009.

