

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ ИМЕНИ В.П. СЕРБСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Спектор Валерий Андреевич

**Нарушения восприятия лицевой экспрессии у пациентов с шизофренией и
шизоаффективным расстройством (клинико-нейрофизиологические
аспекты)**

3.1.17. – Психиатрия и наркология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шмуклер Александр Борисович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1 Общие положения	8
1.2 Механизм восприятия лиц.....	8
1.3 Лицевая экспрессия и ее восприятие.....	9
1.4 Нейрофизиологические корреляты восприятия лицевой экспрессии	12
1.5 Восприятие лицевой экспрессии при шизофрении	18
1.6 Нейрофизиологические аспекты нарушений восприятия лицевой экспрессии при шизофрении.....	19
1.7 Нейрофизиологические маркеры расстройств шизофренического спектра.....	23
1.7 Резюме	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Методы клинического обследования	28
2.2 Стимульный материал	31
2.3. Электрофизиологическое исследование	32
2.4. Обработка электрофизиологических данных	32
2.5 Методы статистического анализа	33
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
3.1.1 Социально-демографические характеристики исследуемых групп	36
3.1.2 Клинические характеристики исследуемых групп	38
3.1.3 Динамика клинических характеристик	44
3.1.4 Сравнение социально-демографических и клинических характеристик исследуемых групп.....	46
3.1.5 Поведенческие показатели	51
3.1.6 Сравнение вызванных ответов внутри групп	55
3.1.7 Сравнение вызванных ответов между группами.....	64
3.1.8 Психометрические шкалы и их связь с нейрофизиологическими показателями.....	74
3.2 Предикция заболевания на основании электрофизиологических показателей.....	78
3.3.1 Кластерный анализ.....	80
3.3.2 Социально-демографические характеристики кластеров	81
3.3.3 Клинические характеристики кластеров.....	83
3.3.4 Сравнение социально-демографических и клинических характеристик кластеров	96
3.3.5 Психометрические шкалы	103
3.3.6 Поведенческие показатели кластеров	104
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	116

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Расстройства шизофренического спектра являются одними из наиболее распространенных и тяжелых психических заболеваний, которые оказывают значительное влияние как на качество жизни пациентов, так и на общество в целом. Шизофрения диагностируется почти у 1% населения [1], т.е. у миллионов людей по всему миру. Это расстройство часто ведет к тяжелой инвалидизации, и от 40% до 65% пациентов испытывают значительные трудности в повседневной жизни, что требует длительного лечения и реабилитации [2]. Так, по данным за 2022 год, в России шизофрения являлась одной из ведущих причин инвалидности среди всех психических расстройств и составляла 31,5% [3], что свидетельствует о масштабности проблемы и высокой социальной значимости данного заболевания.

Одной из основных причин инвалидности при расстройствах шизофренического спектра являются когнитивные нарушения, которые возникают у подавляющего большинства пациентов. Научная база, накопленная за последние десятилетия, убедительно демонстрирует, что когнитивный дефицит играет важную роль в определении исходов лечения и восстановления социального функционирования после психотического эпизода. Эти изменения, которые включают нарушения памяти, концентрации, внимания, а также ухудшение исполнительных функций, выделяются в современных исследованиях как самостоятельная группа расстройств наряду с позитивной и негативной симптоматикой [2,4–6]. Около 80% пациентов с шизофренией демонстрируют выраженные когнитивные нарушения, независимо от стадии заболевания: будь то лица, относящиеся к группе высокого риска [7], пациенты с первым психотическим эпизодом, не проходившие ранее психофармакотерапию [8] или даже здоровые родственники пациентов [9,10].

Особенно важно отметить, что среди когнитивных функций, подвергающихся дефициту при шизофрении, выделяются социальные когниции, включающие способность распознавать и интерпретировать эмоции, а также понимать намерения и психическое состояние других людей. Они оказывают значительное влияние на успешность социального взаимодействия [11,12], которое у пациентов с расстройствами шизофренического спектра часто оказывается нарушенным. Дефицит в распознавании эмоциональных выражений на лицах других людей является одной из характерных особенностей таких пациентов и может существенно ограничивать их способность к адаптации в окружении. Понимание эмоций и намерений других людей играет ключевую роль в коммуникации, а нарушения этих процессов приводят к социальной изоляции, снижению качества жизни и усилению стигматизации.

В этой связи, исследование нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения восприятия эмоциональных стимулов, приобретает особую значимость. Одним из наиболее перспективных методов изучения таких механизмов являются вызванные потенциалы — объективные нейрофизиологические показатели, отражающие электрическую активность мозга в ответ на различные стимулы [13]. Вызванные потенциалы позволяют непосредственно изучать процессы обработки информации мозгом и предоставляют важные данные о динамике нейронных реакций на сенсорные и когнитивные стимулы [14]. Исследования показывают, что у пациентов с расстройствами шизофренического спектра наблюдаются аномальные изменения характеристик вызванных потенциалов при восприятии эмоциональных выражений на лицах, что указывает на нарушения в обработке социальных сигналов [15,16]. Эти данные важны не только для понимания патофизиологии шизофрении, они также могут служить основой для разработки новых диагностических критериев.

Использование вызванных потенциалов в диагностике расстройств шизофренического спектра открывает новые перспективы для психиатрической практики. В отличие от традиционных клинических методов, основанных на субъективных оценках симптомов, вызванные потенциалы предоставляют объективные биологические данные, которые могут помочь в более точной и ранней диагностике. Кроме того, вызванные потенциалы могут стать инструментом для создания типологии расстройств, основанной на объективных нейрофизиологических и биологических маркерах. В современных условиях, когда психиатрия сталкивается с необходимостью перехода к более персонифицированному подходу в лечении, эти данные могут стать ключевым шагом к индивидуализации терапии и улучшению прогноза болезни.

Таким образом, актуальность данного исследования определяется несколькими факторами. Во-первых, расстройства шизофренического спектра продолжают оставаться одной из ведущих причин инвалидности в мире, что требует разработки новых методов диагностики и лечения. Во-вторых, когнитивные и социальные нарушения, характерные для этих расстройств, представляют собой одну из ключевых причин социальной дезадаптации и снижения качества жизни пациентов. В-третьих, использование объективных биологических методов, таких как вызванные потенциалы, может не только способствовать более точной диагностике, но и открыть новые перспективы в разработке типологии клинически значимых нарушений у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Цель исследования

Установление клиничко-диагностического значения нарушений восприятия лицевой экспрессии при шизофрении и шизоаффективном расстройстве.

Задачи исследования

1. Оценить социально-демографические и клинические характеристики выборки пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством.
2. Оценить параметры зрительных вызванных потенциалов у участников исследования в эксперименте распознавания лицевой экспрессии, **и дифференцировать** нарушения восприятия лицевой экспрессии в отношении различных эмоциональных модальностей
3. Изучить связь психопатологической симптоматики и характеристик зрительных вызванных потенциалов.
4. Провести оценку эффективности использования метода регистрации зрительных вызванных потенциалов в диагностике расстройств шизофренического спектра
5. Оценить возможность выделения различных клинических профилей шизофрении и шизоаффективного расстройства на основании нейрофизиологических показателей

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная всесторонняя оценка нейрофизиологических коррелятов каждого этапа обработки зрительной информации у пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством в сравнении со здоровыми лицами. В отличие от многих зарубежных исследований, в рамках одного исследования впервые был проведен комплексный анализ характеристик 4 различных вызванных волн (P100, N170, P200, P300) как у пациентов с шизофренией, так и с шизоаффективным расстройством, выделенных в отдельные группы. Также были описаны подробные психопатологические и социально-демографические профили пациентов (не ограничивающиеся психометрической оценкой), которые были соотнесены с параметрами вызванных потенциалов. При анализе нейрофизиологических данных не использовался автоматизированный алгоритм выделения характеристик потенциалов (параметры волн высчитывались вручную), что позволило установить точные показатели латентных периодов каждого из вызванных компонентов.

В данном исследовании впервые проведен кластерный анализ нейрофизиологических параметров пациентов, позволивший на его основании выделить группы со сходными клиническими чертами.

Автором разработана модель, позволяющая на основании нейрофизиологических показателей производить бинарную классификацию испытуемых на «пациентов» и «здоровых» с относительно высокими показателями чувствительности и специфичности.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования результаты способствуют углублению понимания нарушений восприятия лицевой экспрессии при шизофрении и шизоаффективном расстройством и связи их нейрофизиологических коррелятов с клиническими и социально-демографическими параметрами. Полученные данные позволяют говорить о различающихся контурах описанных нарушений у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством.

Практическая значимость складывается из разработанной математической модели, на основании объективных данных позволяющей облегчить диагностику шизофрении и шизоаффективного расстройства.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством нарушено восприятие лицевой экспрессии
2. Нарушения восприятия лицевой экспрессии при шизофрении и шизоаффективном расстройстве являются неоднородными, носят как глобальный, так и парциальный характер с разной выраженностью степени нарушений.
3. Нарушения восприятия лицевой экспрессии при шизофрении и шизоаффективном расстройстве проявляются как на поведенческом (при мануальной классификации), так и на нейрофизиологическом уровнях.
4. Выраженность дефицита восприятия лицевой экспрессии слабо коррелирует с текущей психопатологической симптоматикой, оцененной по психометрическим шкалам.
5. На основании нейрофизиологических коррелятов дисфункции восприятия лицевой экспрессии возможно выделение групп пациентов со схожими клиническими признаками
6. Нейрофизиологические корреляты дисфункции восприятия лицевой экспрессии могут быть использованы в математической модели вспомогательной диагностики шизофрении и шизоаффективного расстройства.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие положения

Человеческая мимика – один из наиболее важных невербальных сигналов об эмоциях окружающих людей, повсеместно присутствующий как в естественных ситуациях, так и в различных медиа. Способность судить об эмоциональном состоянии индивида по выражению его лица и корректировать согласно этой информации поведение, имеет решающее значение для эффективного межличностного взаимодействия и социального функционирования. Эта важная коммуникативная функция мимики поддерживается сложным и специализированным набором мышц и нервных структур, которые позволяют как создавать богатое разнообразие мимических выражений, так и эффективно их обнаруживать и интерпретировать [17]. У пациентов, страдающих шизофренией, наблюдаются нарушения распознавания всех основных типов мимических выражений [18]: удивления, радости, злости, отвращения и страха [19]. Имеются сведения, что нарушения социальных когниций такого рода отмечаются на всех этапах шизофрении [20], в группе высокого риска развития психоза [21], а также у родственников пациентов [10] [9]. Высказывается несколько гипотез, претендующих на объяснение причин выявляемых нарушений, среди которых можно выделить 3 основные: нестандартные паттерны зрительного анализа лица другого человека [22–24], девиации в обработке конфигурационной информации [25] и нарушения внимания [26]. Нельзя исключить, что в основе нарушений присутствуют одновременно все из вышеперечисленных феноменов.

1.2 Механизм восприятия лиц

Механизмы зрительного распознавания имеют общие черты как при восприятии лиц, так и при идентификации объектов: индивид должен различать схожие формы, принимая во внимание вариации их внешнего вида, вызванные изменениями в освещении, положении, удаленности и других условий. Хотя распознавание лиц зачастую выделяют в качестве отдельного аспекта восприятия, существующие данные указывают на наличие в головном мозге структур, одинаково чувствительных к различиям между предметами схожей конфигурации. Эти структуры участвуют в идентификации как лиц, так и других сложных объектов. [27]. Большинство людей способно легко распознавать сотни лиц и в то же время идентифицировать десятки тысяч слов за мгновение, не анализируя их по буквам, что указывает на существование конфигурационных механизмов, не ограниченных лишь восприятием лиц. Следовательно, распознавание лиц можно рассматривать как частный случай общего процесса идентификации объектов. [28].

Механизм восприятия лица основывается на простой задаче обнаружения его присутствия, что требует выделения характерных черт, общих для всех лиц [28]. Предполагается, что этот

процесс основан на идентификации T-образного шаблона, включающего глаза, нос и рот. Однако процесс распознавания лица и его идентификации, вероятно, различаются по своей природе. Идентификация личности требует детализированного анализа специфических особенностей, которые позволяют отличить одно лицо от другого, несмотря на наличие у всех людей единой базовой T-образной структуры [27]. Кроме того, данные процессы различны еще и потому, что обнаружение представляет собой специализированный фильтр, который активируется только при переходе стимула через определенный порог. Это позволяет эффективно использовать ценные физиологические ресурсы, например, такие как механизмы контроля движений глаз, только в случаях, когда это действительно необходимо [29].

Существование отдельных стадий обнаружения и распознавания лиц наглядно демонстрируется известным клиническим случаем пациента К.К., который страдал зрительной агнозией. Хотя у него были значительные трудности в распознавании множества категорий объектов, он без затруднений узнавал лица. Диссоциация в обработке зрительных образов ярко проявлялась в его восприятии картины Дж. Арчимбольдо, на которой лицо изображено при помощи овощей: пациент мог распознать лицо, однако не замечал составляющие его овощи. [30]. Клинические особенности агнозии у К.К. указывают на то, что восприятие лиц мозгом — это не просто конечный этап процесса распознавания объектов, а принципиально иной нейрональный путь. Этот путь отделяется от общего тракта зрительного восприятия на ранних стадиях обработки сигнала, что и обеспечивает отдельный процесс обнаружения лиц [30].

Способность вышеупомянутого пациента распознавать знакомые лица была сопоставима с таковой у здоровых людей, однако его эффективность в обнаружении значительно снижалась, если в качестве стимулов представлялись перевернутые лица [30]. В отличие от К.К., пациенты с прозопагнозией демонстрировали лучшее распознавание перевернутых лиц по сравнению с контрольной группой [31]. Это различие указывает на наличие специализированной системы обработки зрительной информации, специфичной для лиц, которая функционировала у К.К., но была нарушена при прозопагнозии. Доступ к этой системе возможен только для сигналов, исходящих от неперевернутых лиц. Таким образом, К.К., вероятно, использовал исключительно специфичную для лиц систему восприятия, в то время как у пациентов с прозопагнозией активировалась лишь общая система распознавания объектов. [30,31].

1.3 Лицевая экспрессия и ее восприятие

Развитие технологий и методов инструментальных исследований на данном этапе не позволяет с точностью установить механизмы восприятия лицевой экспрессии, в виду чего этот вопрос отчасти находится в области философской методологии. Эмоциональная мимика характеризуется морфологическими изменениями лицевых мышц, такими как нахмуривание,

расширение глаз, подтягивание уголков рта вверх или назад, растяжение или сжатие губ, сморщивание носа или открытие рта [32]. Считается, что эти изменения выражения лица отражают внутренние переживания человека, включая его эмоции, мотивы, потребности и намерения [33]. Для того чтобы мимика могла эффективно выполнять свою коммуникативную и адаптивную роль в социальном взаимодействии, она должна передавать точную информацию о внутреннем состоянии индивида, что позволяет окружающим «считывать» это состояние с его лица [33].

Лицевая экспрессия включает два ключевых компонента: с одной стороны физические черты и конфигурацию лица, а с другой стороны эмоции, которые они выражают. Процесс распознавания лицевой экспрессии, предполагающий анализ этих физических характеристик и классификацию конфигураций лица в такие категории, как «радость» или «грусть», осуществляется преимущественно нижней и верхней височной корой [34,35]. При этом аффективная информация, касающаяся положительных или отрицательных характеристик лица, кодируется вне сенсорной коры, в частности, в миндалевидном теле и мезолимбической системе [36]. Следовательно, зрительным восприятием первоначально анализируются только физические особенности лица, в то время как для аффективного кодирования требуется дополнительная обработка в несенсорных зонах коры.

В экспериментальных условиях категоризация лицевой экспрессии обычно реализуется путем отнесения стимула к определенному типу заранее оговоренных выражений. Этот процесс распознавания выражений представляет собой когнитивную операцию, в ходе которой определенные черты конфигурации лица воспринимаются как принадлежащие одной или другой категории, что позволяет классифицировать стимулы в различные группы. В научном сообществе существуют два основных подхода к тому, какие признаки конфигурации лиц используются для категоризации выражений, а также какова роль визуальной и аффективной составляющих в этом процессе.

Классическая категориальная теория утверждает [33,37], что наблюдатели воспринимают базовые дискретные эмоции, исходя из специфических изменений в мимических мышцах лица. Например, радость ассоциируется с улыбкой, подтянутыми уголками рта, поднятием щек и появлением морщин вокруг глаз [33]. Странники этой теории выделяют шесть основных универсальных выражений: радость, злость, грусть, страх, отвращение и удивление, которые считаются биологически обусловленными и культурно универсальными.

В противоположность этому, конструктивистский подход ставит под сомнение существование базовых выражений и их однозначную связь с дискретными мимическими конфигурациями [38,39]. Согласно этому взгляду, все лицевые выражения обрабатываются в рамках ортогонального аффективного континуума, состоящего из двух измерений: валентности

(приятность/неприятность) и уровня возбуждения (спокойствие/напряжение). Окончательная категория выражения создается на основе интерпретации визуальных сигналов в контексте, с применением соответствующего вербального и концептуального ярлыка для описания данной лицевой конфигурации.

Другими словами, в рамках категориального подхода ключевую роль в распознавании экспрессии лица играют морфологические изменения: визуальные черты автоматически передают специфическую аффективную информацию о внутреннем состоянии человека. Поскольку эта концепция основывается на тесной связи между определёнными экспрессивными паттернами и конкретными эмоциональными состояниями, она не выделяет чёткого разделения вклада перцептивных и аффективных компонентов в процесс распознавания. В противоположность этому, конструктивистский подход исходит из того, что параметры низшего порядка, такие как валентность и возбуждение, кодируются автоматически, но эта информация не связана напрямую с конкретными изменениями морфологии лица. В данном случае процесс распознавания выражений включает интерпретацию как перцептивных, так и аффективных данных через призму семантических знаний и контекста, что оказывает решающее влияние на классификацию выражений. Таким образом, ни визуальные признаки, ни аффективные сигналы по отдельности не являются достаточными для точного распознавания лицевой экспрессии.

Большинство исследований, посвящённых распознаванию лицевых выражений в рамках когнитивной, социальной психологии и нейробиологии, опиралось на вышеописанную категориальную концептуализацию и соответствующий методологический подход. В этих исследованиях использовались стимулы с изображениями лиц, имеющими заданные прототипические выражения, которые испытуемые должны были отнести в заранее определенные категории. В ряде экспериментов проводилось сравнение точности распознавания всех шести основных типов лицевых выражений. [40–46]. Результаты этих исследований показали, что точность распознавания всех категорий лицевой экспрессии была выше случайного уровня и, как правило, превышала 70%. Исключение составляли выражения страха, для которых точность едва превышала 50%. Наиболее точной и быстрой была классификация радостных лиц, что выделяло их среди прочих типов выражений. За радостными следовали лица с выражением удивления, злости, грусти и отвращения. Самую низкую точностью идентификации и самое длительное время распознавания участники исследований демонстрировали при просмотре испуганных лиц. Эти закономерности сохранялись независимо от типа реагирования: мануальном [40,42,43], вербальном [44] и саккадическом [41]. Кроме того, стабильность результатов подтверждалась и оставалась неизменной на различных наборах данных с визуальными стимулами, включая «Pictures of facial affect» [47], «The NimStim face set» [46], а также используемым в настоящей работе «Karolinska Directed Emotional Faces» [40].

Имеются данные, что выражения лица можно с относительной легкостью отличить друг от друга даже в сильно ограниченных условиях. Например, классификация лицевой экспрессии даёт результаты выше случайного уровня, даже если стимулы демонстрируются менее 50 мс [40,48,49], появляются в области парафовеального или периферического зрения [50–52], а также когда они размыты или когда их основные выразительные участки (глаза и рот) искажены [53]. Таким образом, шесть основных эмоциональных выражений можно легко идентифицировать и отличить друг от друга. Однако такой вывод ограничен природой используемых в исследованиях стимулов и специфическим форматом экспериментального реагирования. В большинстве работ применялись постановочные, прототипические изображения лиц с преувеличенными чертами, что может способствовать их более лёгкому распознаванию. Кроме того, методологический подход обычно подразумевал ограниченный набор заранее заданных семантических ярлыков, что сужало диапазон возможных интерпретаций до категорий, состоящих из одного слова, что также упрощало процесс распознавания.

1.4 Нейрофизиологические корреляты восприятия лицевой экспрессии

Исследования нейрофизиологических аспектов эмоционального восприятия обычно проводятся посредством функциональной магнитно-резонансной томографии или электроэнцефалографии. У каждой из этих методик есть свои сильные и слабые стороны. Так, магнитно-резонансная томография имеет высокую пространственную чувствительность, благодаря которой можно с высокой точностью определить местоположение участвующих в обработке информации областей, но, с другой стороны, этот метод не позволяет измерять точные временные рамки их активности. Электроэнцефалография, напротив, имеет высокую временную и низкую пространственную чувствительность. Так как распознавание эмоций – это сложный процесс, вовлекающий в короткий промежуток времени множество различных структур мозга, регистрировать их активность с высокой точностью наиболее удобно с помощью регистрации вызванных потенциалов [14].

Вызванные потенциалы представляют из себя слабые изменения на ЭЭГ, возникающие после определенного внешнего стимула. С помощью суммации отрезков электрофизиологического сигнала, следующих за стимулом, происходит выделение вызванных потенциалов из общей структуры электроэнцефалограммы. В результате этой операции возникает кривая последовательностей негативных и позитивных волн, связанных с интересующим событием. Считается, что амплитуда волн связана с уровнем внимания к стимулу, а латентный период - с продуктивностью обработки информации.

P100 (P1) – потенциал, возникающий в промежутке между 50 и 140 миллисекундами после предъявления любого зрительного стимула. Начало волны чаще приходится на период 70 – 90

мс, пиковые значения обычно располагаются на участке 80 – 130 мс [54]. В первоначальных исследованиях волны, которые были сконцентрированы на роли внимания в модуляции пика, участник должен был искать определенный стимул в заданной области экрана и фиксировать его нахождение [55], например, нажатием кнопки. S. J. Luck предположил [56], что потенциал P100 отражает «стоимость внимания» - всякий раз, когда участник эксперимента сконцентрирован на определенной области экрана, а целевой стимул возникает вне ее, происходит снижение амплитуды P1, что отражает «ресурс», расходуемый на переключения внимания на то место, где находится стимул. И, напротив, амплитуда потенциала увеличивается, когда участник обращает внимание на область, в которой затем возникает целевой стимул, что является «поощрением» внимания [56]. Уже в XXI веке P100 начал активно изучаться в контексте эмоционального восприятия. Характеристики волны оценивались в исследованиях, где стимулами выступали картинки неприятной и приятной эмоциональной валентности. Результаты таких исследований показали, что латентность P100 снижается в ответ на стимулы любой эмоциональной модальности по сравнению с нейтральными стимулами [57]. Более того, потенциал P1, вызванный эмоционально насыщенными изображениями, имеет большую амплитуду и меньшую латентность в ответ на неприятные стимулы в сравнении с приятными т.е. изображения неприятной валентности задействуют больше внимания, нежели приятные [58]. Об аналогичном влиянии эмоциональной валентности сообщалось и в первом эксперименте [57].

В последнее время волна P100 стала объектом внимания исследователей в работах, посвященных изучению восприятия человеческих лиц с различными мимическими выражениями. M. Niggmann [59] и коллеги установили, что морфологические изменения пика связаны в большей степени с природой стимула – изображением лица, нежели с физическими характеристиками стимульного материала. Для обоснования этого исследователи использовали 2 категории стимулов: фотографии человеческих лиц и изображения, полученные в результате перемешивания пикселей изображений первой категории и имеющие по этой причине аналогичные показатели яркости, контрастности и цветовую палитру. Было показано, что амплитуда P100 увеличивалась только в ответ на стимулы первой категории [59]. В ходе последующих исследований было установлено, что волна также участвует в категоризации лицевой экспрессии: компонент имеет меньшую латентность и большую амплитуду (особенно в правой затылочной области) в ответ на стимулы, изображающие испуганные лица [60], а также радостные и агрессивные [61] по сравнению с нейтральными.

До сих пор нет четкого представления о нейрональном субстрате P100. Вероятно, это связано с тем, что, по меньшей мере, тридцать различных зрительных областей активируются в течение первых 100 мс после появления зрительного стимула, и многие из них, предположительно, вносят вклад в феномены, регистрирующиеся в латентном диапазоне P1 [13]. Инструментальные

исследования анатомической локализации P100 показали, что в генерации потенциала участвуют веретенообразная извилина [62], клин затылочной доли, правая нижняя височная извилина, левая веретенообразная извилина [63], дорсальный и вентральный зрительные пути [62,64]. Имеются сведения, что шизофренический процесс в большей степени затрагивает именно крупноклеточную часть вентрального зрительного пути [64,65].

Таким образом, компонент P100 – это позитивный пик, имеющий наибольшие амплитуды в затылочных областях, который отражает первичную обработку зрительной информации и целенаправленное поддержание внимания, но также подвержен модуляциям эмоциональной содержательности стимула.

N170 – зрительный потенциал, возникающий в ответ на стимулы с изображениями человеческих лиц (обычные лица, перевернутые лица, искаженные лица, изолированное изображение глаз) [66], а также слов [13]. Начало волны обычно приходится на участок 120 – 140 мс после предъявления стимула, а пика она достигает в промежутке от 140 до 180 мс. N170, как и P100, имеет наибольшую выраженность в правой теменно-затылочной области [66]. В проведенном J. Hinojosa и соавт. [67] метаанализе характеристик волны, охватывающем 57 исследований и 1645 здоровых испытуемых было сделано несколько выводов. В первую очередь была обнаружена чувствительность N170 к эмоциональным выражениям лиц. Во-вторых, была выявлена неоднородная чувствительность волны к различным эмоциональным выражениям: гнев, страх и счастливые лица характеризовались большей амплитудой N170, в сравнении с нейтральными лицами. Отдельно следует отметить, что практически во всех исследованиях не обнаруживалось модуляции латентности пика различными мимическими выражениями [67,68], но обнаруживалось ее увеличение при использовании в качестве стимулов перевернутых лиц или изображений, похожих на лица [69], что, по-видимому, отражает нарушение привычного процесса конфигурационной обработки зрительного образа [67,70].

В отличие от потенциала P100, локализация нейронального генератора N170 более однозначна. В ходе исследований пациентов с прозапагнозией, было установлено, что повреждение затылочно-височной области приводит к нарушению или полной неспособности людей распознавать лица. С помощью фМРТ были получены данные, что область веретенообразной извилины (поле Бродмана 37 или FFA - fusiform face area) избирательно реагирует на лица [71], что было подтверждено электрокортикографией с регистрацией N170 [72].

Таким образом, компонент N170 – это негативный пик, имеющий наибольшие амплитуды в затылочной области. Эта волна отражает как процесс идентификации лица как такового и его эмоционального выражения, так и процесс интеграции сложного зрительного образа, например, отдельных черт лица, в целостный, осмысленный конструкт.

P200 (P2) – потенциал, возникающий в ответ на зрительные и слуховые стимулы. Начало волны обычно приходится на участок от 170 до 190 мс, а пиковые значения располагаются в диапазоне от 190 до 250 мс. Локализация компонента зависит от стимула: при слуховой стимуляции и определенных задачах на запоминание компонент будет возникать в лобно-центральных зонах, при использовании зрительных стимулов – в затылочной. При этом текст, а также задачи, в которых задействуется память или используется повторение стимулов вызывают увеличение амплитуды волны [13,73].

Одними из наиболее часто используемых парадигм регистрации визуальной P2 являются задачи, с помощью которых оценивают восприятие, внимание и память. Например, при изучении внимания от испытуемого требуется найти местоположение целевого стимула среди множества изображений, и среагировать нажатием кнопки или каким-либо другим способом, отыскав его [74]. Также компонент изучается в контексте парадигмы визуального прайминга, которая направлена на понимание того, как предшествующая информация формирует последующую реакцию. В таких экспериментах участникам кратко предъявляется изображение или слово, за чем следует пауза и снова стимул. После чего испытуемый должен классифицировать стимулы, отнеся их целевой или нецелевой группе. [75]. Информированность участника о грядущем стимуле и его местоположении приводит к уменьшению амплитуды P2. Это объясняется тем, что повышенное внимание уменьшает объем пространства поиска и количество ассоциаций, которые необходимо создать для правильной классификации. Амплитуда P2 также чувствительна к количеству отвлекающих стимулов при их поиске [74,75]. В задачах по изучению памяти от участников требуется запомнить увиденные слова, а затем воспроизвести. У испытуемых, которые впоследствии вспоминали меньше слов, отмечались большие лобные и меньшие затылочные амплитуды, чем те, кто вспоминал больше [76]. Также в задачах, где от испытуемых требовалось запомнить серию цифр, волна возникала, когда они начинали слышать их в обратном порядке, о чем заранее предупреждены не были. Иными словами, P200 также отражает процессы кратковременной рабочей памяти и распознавания [77].

Исследования волны P2 в контексте эмоционального восприятия немногочисленны. Еще в конце 80-х годов было обнаружено, что волна P200 в ответ на изображения человеческих лиц, по сравнению с изображениями предметов, имеет более низкую латентность и более высокую амплитуду [78]. При этом амплитуда потенциала снижается, если в качестве стимула испытуемый видит знакомое ему лицо [79]. Сведения о реакции волны на определенные эмоциональные выражения противоречивы, но большинство авторов сообщают о ее подверженности модуляциям разных эмоциональных валентностей, хотя имеются единичные исследования не обнаруживающие различий [80]. Так, одни исследователи сообщают о том, что P200 ниже в ответ на лица, выражающие отвращение нежели на нейтральные или улыбающиеся

[79]. Другие обнаруживают самые высокие амплитуды в ответ на испуганные лица и лица, выражающие отвращение, по сравнению со злыми и нейтральными [81]. Третьи регистрируют реакцию пика только на лица, выражающие страх [82].

С помощью метода sLORETA были установлены области мозга, отвечающие за генерацию зрительного P200 – это правая нижняя и средняя височные извилины, преимущественно правая переднелатеральная часть мозжечка и правая парагиппокампальная извилина. Для P2, как и для других вызванных потенциалов, характерно не одномоментное возбуждение всех вышеуказанных областей, а различные сочетания их активности в зависимости от предъявляемого стимула [63]

Таким образом, результаты исследований компонента P200 остаются достаточно противоречивыми, по сравнению с другими вызванными потенциалами. Частично сложность четкой характеристики компонента заключается в том, что он модулируется большим и разнообразным количеством когнитивных задач. С функциональной точки зрения P2 представляет собой определенный аспект высокоуровневой перцептивной обработки информации, модулируемый вниманием. На данный момент научное сообщество сходится на том, что, P200 является частью системы «когнитивного сопоставления», которая сравнивает получаемые извне данные с сохраненными в памяти.

P300 (P3) является «эндогенным потенциалом», т.е. возникновение волны обусловлено не внешними стимулами как таковыми, а субъективным отношением к ним. Начало волны обычно располагается в области 250 – 300 миллисекунд после предъявления стимула, а пиковые значения приходятся на участок 300 – 400 мс. При этом волна нередко имеет большую продолжительность, в отличие от более ранних компонентов - она может заканчиваться в интервале 500 – 600 мс [83]. Локализация компонента на поверхности головы зависит от экспериментальных условий. В тех случаях, когда дизайн эксперимента включает задачи на пространственную ориентацию, произвольные или неожиданные для испытуемого изменения в задании, волна имеет наибольшие значения в лобно-центральных областях и в этом случае называется P3a [83]. В случаях же, где целевой стимул в чередовании остальных возникает достаточно редко, волна локализуется в лобно-теменных областях, и называется P3b [83]. P3b возникает только в ответ на стимулы, соответствующие задаче, а P3a после каждого стимула и, в отличие от первого, будет постепенно уменьшаться по мере привыкания к задаче [44]. Такая классификация отчасти условна, так как в исследованиях с более сложными задачами, можно зарегистрировать оба компонента, ввиду чего уточнение подтипа потенциала используется не всегда.

P3 разносторонне изучался в исследованиях памяти, внимания, обучения, привыкания (габитуации), нейрокомпьютерных интерфейсов и даже в рамках установок по детекции лжи. Первоначально волна P300 была обнаружена, когда испытуемым демонстрировали поочередно

числа и вспышки света. От участников требовалось сказать, какое из двух последних чисел больше или меньше, были ли они равны или какое из них было первым в последовательности. В процессе анализа данных, помимо характерных зрительных потенциалов, было обнаружено, что электрофизиологические реакции на цифры (но не на световые вспышки), включали большую положительную волну, достигающую максимума примерно через 300 мс после предъявления стимула. Исследователи предположили, что эта волна отражает значимость числовых стимулов для участников, так как в условиях задачи от испытуемых их требовалось анализировать [84]. В других работах было обнаружено, что P300 связан с эмоциональным восприятием. Ранние исследования показали, что неприятные (отталкивающие медицинские) и приятные (эротические) изображения, по сравнению с нейтральными (живописными), вызывают положительную волну примерно через 300–450 мс после предъявления стимула. Однако в то время описывалась преимущественно морфология волн, без акцента на их связь с аффективной насыщенностью стимулов [85]. Но эти эксперименты продемонстрировали возможность использования аффективно насыщенных стимулов для оценки эмоциональных реакций с помощью вызванных потенциалов. В дальнейшем было обнаружено, что интенсивные эмоциональные картинки вызывают увеличение P300 независимо от валентности эмоции [86]. Результаты последующих исследований влияния аффективной насыщенности стимула на пик были противоречивы. С одной стороны, были получены данные, что амплитуда P3 больше в ответ на приятные стимулы, чем на нейтральные и негативные [87]. С другой стороны, были сообщения об обратном – стимулы с отрицательной валентностью вызывают более высокие P300, чем нейтральные или положительные [88]. По-видимому, эти расхождения связаны с индивидуальной оценкой стимулов участником исследования и его полом [89]. Также P3 чувствителен к тонким эмоциональным и моральным аспектам. Так, P300 имел большую амплитуду на стимулы с изображением родственников испытуемых первой линии, чем на родственников второй линии или друзей [90]. Отдельным кластером исследований выступают работы, где характеристики волны рассматриваются в контексте восприятия лицевой экспрессии. Пик реагирует увеличением амплитуды в ответ на эмоциональные выражения лиц как негативной, так и положительной валентности, по сравнению с нейтральными. При этом наибольшее увеличение амплитуды, а также снижение латентности наблюдается в ответ на лица, изображающие страх, средние значения этих показателей возникают в ответ на радость, а нейтральные выражения лиц вызывают пики с наименьшей амплитудой и наибольшей латентностью по сравнению с остальными [60,91].

За генерацию компонента отвечают различные области мозга, в большей или меньшей степени активирующиеся в зависимости от типа стимула, в том числе его эмоционального содержания. Среди них выделяют медиальную лобную, левую латеральную префронтальную,

медиальную теменную кору, правый височно-теменной узел и верхнюю теменную извилину. Также на морфологию пика опосредованно влияет гиппокамп [83]. Помимо этого, имеются сведения, что P300 может отражать дофаминергические модулирующие эффекты, оказываемые фазовой активностью системы «голубое пятно-норадреналин», связанной с процессами принятия решений [92].

Таким образом, компонент P300 – это позитивный пик, регистрирующийся преимущественно в лобно-центральных и лобно-теменных областях. Эта волна отражает деятельность высших когнитивных функций, в том числе целенаправленного поддержания внимания, процесса принятия решений, оценки и категоризации поступающей информации, а также эмоциональной реакции на нее.

1.5 Восприятие лицевой экспрессии при шизофрении

Восприятие лицевой экспрессии у пациентов с шизофренией привлекает значительное внимание научного сообщества [93–97], но несмотря на многие годы исследований, литературные данные остаются противоречивыми. Тем не менее, подавляющее большинство работ находят у пациентов преобладание нарушений идентификации отрицательных эмоций, включая печаль, злость [98–100] и особенно страх [15,101–103]. Более того, имеются данные о том, что глубина нарушений эмоционального восприятия при шизофрении превосходит таковую при непсихотических расстройствах [15,103,104]. В связи с этим высказываются предположения о том, что более выраженный дефицит восприятия лицевой экспрессии негативных валентностей может объяснять наблюдающиеся у пациентов с шизофренией нарушения в способности оценивать риск и опасность [105], и сам по себе этот дефицит не вторичен по отношению к заболеванию, а обусловлен теми же генетическими абберациями, которые участвуют в развитии шизофрении как таковой [101]. Также имеются данные о том, что помимо нарушений в восприятии испуганных лиц, пациенты испытывают трудности при узнавании нейтральных [99] и злых лиц [104] даже в первом психотическом эпизоде. Schneider и соавт. [106] обнаружили, что пациенты не могут отличить радостное и грустное выражение лица и чаще классифицируют стимул как грустную эмоцию. Таким образом, большинство исследований обнаруживают нарушение распознавания негативных эмоций у больных шизофренией, особенно страха.

Исследования показывают, что дефицит восприятия лицевой экспрессии остается стабильным на протяжении болезни, т.е. не обнаруживается различий между пациентами вне зависимости от длительности заболевания и количества психотических эпизодов [107–109], что говорит о феномене нарушения восприятия лицевой экспрессии как о черте заболевания, нежели индексе хронического течения или тяжести симптоматики. В то же время некоторые работы говорят о том, что выраженность дефицита связана с негативными симптомами и пациенты, у которых

преобладают симптомы выпадения хуже идентифицируют эмоциональные выражения [110,111]; корреляции нарушений с негативной симптоматикой были обнаружены уже при первом психотическом эпизоде и пациенты с более выраженными минус-симптомами хуже других идентифицировали различные эмоциональные выражения [112,113]. Аналогичные закономерности были обнаружены и при изолированном восприятии пациентами только испуганных лиц [102]. Тем не менее, имеются исследования, противоречащие описанному выше. В отдельных из них обнаруживаются корреляции распознавания лицевой экспрессии с положительной симптоматикой, а именно с бредом [114]. В другой работе, где сравнивались пациенты с первым и множественными психотическими эпизодами приводятся данные, показывающие, что распознавание негативной лицевой экспрессии отрицательно коррелирует с продуктивной симптоматикой и усугубляется с увеличением количества приступов [115]. К похожему заключению приходят Weiss и соавт. [116], обнаружившие, что точность распознавания лицевой экспрессии злости отрицательно коррелирует с длительностью заболевания, т.е. нарушение распознавания имеет тенденцию к ухудшению по мере прогрессирования шизофрении.

На природу вышеописанных нарушений в научном сообществе не сформировано единого взгляда. Согласно одной из точек зрения, нарушения восприятия при шизофрении характерны не только для лиц, но и для всех зрительных образов [117], что подтверждается низкой точностью и увеличенной, по сравнению с контрольной группой, длительностью классификации как стимулов с изображением лиц, так и других объектов. Silverstein и соавт. [118] предполагают, что в основе нарушений восприятия лицевой экспрессии лежит дефицит первичной обработки зрительного сигнала, который при достижении области веретенообразной извилины и зоны FFA не переходит пороговых значений для ее возбуждения, что приводит к «недообработке» информации о лицевой экспрессии. Другими словами, изменено восприятие всех зрительных образов, но анализ лицевой экспрессии поражен в большей мере.

1.6 Нейрофизиологические аспекты нарушений восприятия лицевой экспрессии при шизофрении

Некоторые исследования свидетельствуют о искажении волны **P100** у пациентов с шизофренией [64,79,119–123]. В исследовании зрительного восприятия слов в имплицитных и эксплицитных условиях было обнаружено снижение амплитуды компонента в обоих случаях [121]. По данным А. Vrepan и коллег, имеются различия между амплитудами волн P100 здоровых испытуемых и пациентов с первым психотическим эпизодом [119]. Имеются данные о том, что искажения волны наблюдаются у здоровых родственников пациентов с шизофренией [64]. В похожем исследовании обнаруживаются различия между здоровыми и людьми с высоким

риском развития психоза, а также их родственниками, в связи с чем предполагается, что изменения ранних этапов обработки зрительной информации могут указывать на склонность к развитию психоза [124]. Более того, обнаружена корреляция параметров P100 с социальным функционированием, которая, с учетом отсутствия связи топологии волны с возрастом, продолжительностью болезни и лечения, по мнению авторов, гипотетически может позволить использовать пик в качестве маркера шизофрении [64]. Тем не менее, часть исследователей не находит отличий во всех характеристиках волн у пациентов с шизофренией и здоровых людей [65,125,126]. Согласно другим сведениям, амплитуда и латентность пика не отличаются у пациентов и здоровых испытуемых, но больные шизофренией имеют аномальную латерализацию компонента [122]. Данные систематического обзора, включающего 12 исследований P100 при шизофрении, которые в общей сложности охватывают 328 пациентов и 330 здоровых, показывают, что у пациентов с шизофренией наблюдается неоднородный, но устойчивый дефицит ранней обработки зрительной информации, проявляющиеся в искажениях волны P100. Имеются сведения о том, что при шизофрении амплитуда пика снижена именно в ответ на сложные зрительные стимулы, в том числе человеческие лица, в то время как топология волны в ответ на простые изображения не отличается от таковой у здоровых [64]. У пациентов более низкая амплитуда P100 для лиц, демонстрирующих нейтральное или радостное выражение, но в то же время разницы между пациентами и контрольной группой для испуганных лиц выявлено не было. Такая неоднородность нарушений на начальном этапе эмоционального восприятия, предположительно, связана с тем, что у пациентов и здоровых людей активируются различные участки лимбической системы при просмотре изображений с лицами. Так, у больных, по сравнению с контролем, имеются различия в активности миндалевидного тела на радостные выражения и гиппокампа на испуганные лица [127]. Следует отметить, что в исследованиях не обнаруживается связи изменений латентности или амплитуды пика как с общими баллами шкалы PANSS, так и баллами субшкал позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики [65,119,120,124]. При этом имеются единичные свидетельства укорочения латентных периодов у пациентов с преобладающей продуктивной симптоматикой [121].

Потенциал N170 является одной из наиболее исследованных волн при психических расстройствах, в том числе при шизофрении. Тем не менее, данные о его изменениях также остаются противоречивыми. Результаты подавляющего большинства работ показывают отличия в характеристиках волн пациентов, в том числе находящихся в продромальном периоде, родственников пациентов и здоровых испытуемых [64,65,79,119–121,123,125,128]. У больных шизофренией обнаружено снижение амплитуды пика в ответ на сложные зрительные стимулы, в том числе на изображения слов и лиц (как выражающих эмоции, так и имеющих нейтральное выражение), по сравнению со здоровыми испытуемыми [64,65,121,122,129,130]. Также, S.

Campanella с коллегами [120] сообщают о сниженной амплитуде N170 у пациентов с шизофренией в ответ на испуганные, грустные, радостные и нейтральные лица. В связи с этим исследователи высказывают идею о глобальном нарушении эмоционального восприятия у больных, приводящую к нарушениям социального функционирования. Особенное внимание авторы исследования обращают на то, что у пациентов отсутствовала модуляция пика стимулами с испуганными лицами, в отличие от здоровых испытуемых, что свидетельствует о сниженной или вовсе отсутствующей чувствительности к угрожающим факторам, что возможно лежит в основе их неадекватных копинг стратегий [120]. Имеются данные о том, что шизофрения приводит к исчезновению билатеральных различий в амплитуде N170, наблюдаемых у здоровых людей [64]. В эксперименте, где в качестве стимульного материала выступали как человеческие лица (без указания определенных эмоций), так и изображения домов, было выявлено снижение амплитуды N170 у пациентов исключительно в ответ на лица, хотя потенциал возникал и при предъявлении домов, но не отличался от такового у здоровых. В связи с этим авторы предполагают наличие у больных шизофренией специфического дефицита восприятия человеческих лиц [125]. A. Brennan с коллегами [119], также сообщают о снижении амплитуды волны в ответ на изображения лиц в целом и особенно на лица выражающие отвращение. Аналогичные данные были получены в исследованиях H. Liu [131] и S. Caharel [79], в последнем, помимо оценки реакции на эмоциональные лица, учитывался также эффект их известности испытуемому. В группе больных шизофренией отмечался больший процент ошибок при идентификации лиц, чем в контрольной, особенно в отношении неизвестных лиц и лиц, выражающих негативные эмоции, например, отвращение. У больных шизофренией амплитуды N170 были ниже в ответ на все категории стимулов. Результаты метаанализа [16], также демонстрируют снижение амплитуды пика у пациентов с шизофренией, при этом не отмечается существенного влияния дизайна эксперимента (эмоциональные или неэмоциональные лица в качестве стимулов) на характеристики волны. Иными словами, амплитуда N170 вне зависимости от условий у пациентов ниже. Данные об изменении латентных периодов остаются неоднозначными: в одних исследованиях их не обнаруживается [120,125], в то время как другие авторы сообщают об их увеличении [79,128,132], в том числе и при первом психотическом эпизоде [64,119]. Также есть единичные свидетельства снижения латентных периодов волны у пациентов с шизофренией в ответ на эмоциональные лица [121]. Имеются данные о наличии корреляции между показателем амплитуды N170, возникающего при выполнении заданий по лицевому гнозису, и социальной дисфункцией, в связи с чем некоторые авторы рассматривают возможность использования пика как оценочного средства эффективности социальных тренингов [64,65]. Результаты работ по изучению N170 в контексте нарушений лицевого гнозиса

свидетельствуют о важной роли дефицита восприятия эмоций в развитии патологических стратегий интерпретации состояния и намерений других людей [64].

В тех из приведенных исследований, где были предоставлены сведения о лечении, не было обнаружено влияния медикаментозной терапии на характеристики волны, поэтому искажения N170 нельзя объяснить фармакологическими эффектами [79,119,120,125]. Связь параметров пика с клинической симптоматикой остается неоднозначной. С одной стороны, во всех исследованиях, за исключением одного [131], где были предоставлены баллы PANSS, сообщается о её влиянии на пик. С другой стороны, присутствуют значительные расхождения в том, какая именно из субшкал связана с амплитудой пика. Так, S. Campanella с коллегами [120] сообщают о положительной корреляции позитивной симптоматики с амплитудой волны, но отсутствии какой-либо корреляции для негативной. Согласно другим данным, амплитуда связана только с пунктами «концептуальная дезорганизация» и «депрессия» [119]. По иным сведениям, отмечается положительная корреляция между амплитудой волны и субшкалами негативной и общей психопатологической симптоматики [128].

Исследования вызванного потенциала **P200** в контексте нарушений эмоционального восприятия при расстройствах психотического спектра достаточно редки, чаще интерес исследователей сосредоточен на изучении особенностей волны при заболеваниях, включающих нарушения памяти [133]. Имеются данные о снижении амплитуды и увеличении латентности волны у пациентов с шизофренией, уже на ранних этапах заболевания [134]. Аналогичные закономерности имеют место и при использовании эмоциональных лиц в качестве стимулов: снижение амплитуды и увеличение латентности P200 происходит в ответ на нейтральные, радостные и злые лица по сравнению со здоровым контролем [131,135–137]. Только в одном из исследований оценивается связь параметров волны с клинической симптоматикой. Исследователи находят отрицательную корреляционную связь между амплитудой пика и субшкалой негативной симптоматики PANSS, которая, однако, пропадает после применения поправки на множественные сравнения [131]. Также только в одной работе производится оценка влияния медикаментозной терапии на характеристики потенциала – корреляций не обнаруживается [135].

Характеристики вызванного потенциала **P300** достаточно широко исследованы при расстройствах шизофренического спектра. Согласно данным нескольких крупных метаанализов, по сравнению со здоровыми испытуемыми у пациентов с шизофренией, в том числе в продромальном периоде и при первом эпизоде болезни, вне зависимости от типа задачи и стимула (слухового, зрительного), возникают пики с более низкими амплитудами и более высокими латентными периодами [64,65,122,123,134,138–142]. При этом пациенты с параноидной формой шизофрении имеют наименьшие амплитуды, даже по сравнению с другими

больными, а латентность компонента у пациентов со всеми типами шизофрении находится в прямой зависимости от длительности болезни и увеличивается вместе с ней [139], в связи с чем ряд исследователей предполагает наличие нейродегенеративного процесса при шизофрении [64]. Тяжесть психопатологической симптоматики, а также тип лекарственной терапии и суточные дозы препаратов не оказывали влияния на показатели амплитуды и латентности волны [138–140]. Согласно другим данным, параметры пика все же частично связаны с актуальной клинической картиной и несколько изменяются вместе с ней, но в любом случае отличаются от таковых у здоровых людей [64,65,143]. Нередко волну рассматривают как возможный маркер шизофрении; более того имеются сведения о различных характеристиках и топологии потенциала при расстройствах шизофренического спектра, биполярном аффективном расстройстве [64], обсессивно-компульсивном расстройстве [144] и расстройствах личности [142]. В экспериментах по идентификации выражений лица, пациенты демонстрируют изменения пика P3 – по сравнению со здоровыми испытуемыми латентность его выше, а амплитуда меньше в ответ на все категории эмоций и нейтральные лица [103,120,122]. При этом, данные о том, каким именно образом изменяются параметры пика и есть ли какая-то связь с типами эмоций, предъявляемых на стимулах, противоречивы. Согласно одним сведениям, избирательности в изменениях латентности и амплитуды нет, т.е. эмоциональное восприятие нарушено тотально [120]. По другим данным, неравномерность в реакциях на эмоции существует: пик менее восприимчив к таковым с негативной валентностью (страх, агрессия, грусть) [103,122], особенно к страху [145].

1.7 Нейрофизиологические маркеры расстройств шизофренического спектра

В связи с тем, что существующие диагностические критерии, основанные на клиническом консенсусе, часто не согласуются с результатами нейробиологических и генетических исследований [146] и в отдельных случаях сильно подвержены субъективизму, в научном сообществе уже много лет идет поиск объективных маркеров и эндофенотипов психических заболеваний, в том числе и расстройств психотического спектра. Биомаркер – это физиологическая или анатомическая характеристика, ген или биохимическое соединение, указывающие на присутствие заболевания. Термин «биомаркер психического заболевания» не является новым. Для некоторых болезней, таких как болезнь Гентингтона, болезнь Дауна, были найдены гены, ответственные за их развитие. Но этиология большинства наиболее распространенных психических расстройств, таких как тревожные расстройства, навязчивые состояния, депрессия, заболевания шизофренического спектра, остается неизвестной [130]. Идеальный нейрофизиологический эндофенотипический маркер шизофрении – это такой показатель, нарушения которого можно выявить как у пациентов, так и у здоровых членов их семьи, он должен легко измеряться и демонстрировать высокую надежность [130,147].

ЭЭГ-аномалии встречаются в среднем вдвое чаще при шизофрении, чем при аффективных патологиях [148,149]. При расстройствах шизофренического спектра изменяется работа всех нейромедиаторных систем, что так или иначе отражается на электрической активности головного мозга. Имеются сведения о том, что у пациентов с шизофренией наблюдается аномальная синхронизация между β и γ , а также θ и γ частотами, связанная со сниженным синтезом ГАМК, который, в свою очередь приводит к слабой интеграции кортико-кортикальных связей и когнитивному дефициту [150–153]. Также у пациентов с шизофренией электрофизиологическая активность в префронтальной коре отличается обилием «шумов» на ЭЭГ и высокой вариабельностью кортикального ответа – эти явления связываются с уровнем дофамина [154]. Более того, сниженная когерентность ЭЭГ во фронтальных отделах, наблюдаемая у больных, свидетельствует о нарушениях в работе серотонинергической и холинергической систем, помимо описанных выше [155,156]. На этом основании проводятся исследования возможности использования анализа количественных характеристик энцефалограммы для диагностики или объективной нозологической классификации психических расстройств. Так, например, Изнак А.Ф. и соавт., путем исследования пространственных и амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ у пациентов с приступообразными эндогенными психозами (с маниакально-бредовым и маниакально-парафреническим симптомокомплексами) обнаружили различия в спектральной мощности и топографии ЭЭГ, в том числе в степени гипофронтальности и уровне активации стволовых структур головного мозга, среди 3 групп пациентов, отличных по механизму бредообразования [157]. В похожей работе, были найдены различия между пациентами с мономорфным и полиморфным типами затяжных маниакально-бредовых состояний с помощью анализа спектральной мощности ЭЭГ [158]. Имеются исследования, концентрирующиеся на связи идеаторных нарушений с электрофизиологической активностью: Баклушев М.Е. и соавт., исходя из данных о том, что при решении мыслительных задач определенного типа в ЭЭГ здорового человека происходят ритмические перестройки, находят в своем исследовании меньшую устойчивость ритмических паттернов у пациентов и ее статистическую связь с негативной симптоматикой, на основании чего предполагают, что эти абerrации могут быть одним из механизмов нарушения мышления [159,160]. В других исследованиях, путем математического анализа параметров ЭЭГ и клинических показателей были выявлены связи эффективности фармакологической терапии различных психических расстройств, в том числе шизофрении и депрессии, с некоторыми количественными характеристиками энцефалограммы (согласованность префронтального θ -ритма, значения когерентности ЭЭГ, спектральная мощность α и β -ритма). [161–166]. В последние годы увеличивается доля мультидисциплинарных нейрофизиологических и нейрокогнитивных исследований с привлечением линейной алгебры, дискретной математики, дискриминантного анализа, а также теории вероятностей и технологий

машинного обучения, что позволяет получать значительно больше данных из классических инструментальных исследований, одним из которых является энцефалография [167–174]. Например, в одной из такого рода мультидисциплинарных работ, модели множественной линейной регрессии были построены с включением не только клинических и нейрофизиологических данных, но и иммунологических показателей. С помощью такого подхода было обнаружено, что маниакально-бредовые состояния в рамках приступообразной шизофрении ассоциированы со сниженной активацией височных областей левого полушария и повышенной активацией лобных и центральных зон, а также повышенной активностью лейкоцитарной эластазы и увеличением концентрации аутоантител к основному белку миелина [166]. Аналогичная работа того же коллектива исследователей свидетельствует, что с помощью комплексного анализа клинических, иммунологических и нейрофизиологических показателей возможно прогнозирование эффективности медикаментозной терапии приступообразной шизофрении [175]. Вышеописанные исследования свидетельствуют о возможности типологического подразделения пациентов с психотическими расстройствами и индивидуального прогноза ответа на фармакотерапию на основании анализа ЭЭГ.

Несмотря на то, что регистрация вызванных потенциалов, по сравнению с проведением обычной процедуры ЭЭГ, метод достаточно длительный, трудоемкий, требующий дополнительного обучения и специального, часто дорогостоящего оборудования, его нередко рассматривают в качестве одного из возможных способов поиска маркеров психических заболеваний, или, по крайней мере, помогающих диагностике инструментальных исследований. Так, имеются данные о том, что с помощью проведения дискриминационного анализа характеристик зрительного потенциала P100, включая его топологию, возможно достижение правильной классификации выборки, то есть ее разделения на пациентов и здоровых, в 80 – 90% случаев в зависимости от стимула [176]. Имеются данные, о том, что волна P100 имеет неоднородную картину искажения при различных расстройствах шизофренического спектра [177], например, в одном из исследований были обнаружены различия в топологии пика между пациентами с параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством. При этом характеристики пика при шизотипическом расстройстве более соответствуют таковым у контрольной группы, хоть и отличаются от нее, что, по мнению авторов, говорило о сравнительной сохранности обработки информации у этой группы пациентов [122]. В качестве маркера болезни рассматривался и потенциал N170. Имеется информация о снижении амплитуды N170 при шизофрении, отсутствии модуляции волны психопатологической симптоматикой и длительностью болезни, в связи с чем возможно использование этого компонента в качестве биомаркера, если не самой шизофрении, то, по крайней мере, специфической для лицевой экспрессии дисфункции анализа информации [178]. Чаще всего на

роль биомаркера рассматривается волна P3. Этому способствовало несколько факторов. Искажения пика наблюдаются у здоровых родственников пациентов [127,179], что говорит о связи P300 с генотипом. Это подтверждается исследованиями, в одном из которых была обнаружена связь редукции амплитуды волны с транслокацией длинного плеча 1 хромосомы и короткого плеча 11 хромосомы, которая вызывает нарушения в работе гена DISC1, ассоциированного с развитием шизофрении [180]. Результаты другой работы показывают связь параметров пика с генетическими полиморфизмами генов COMT и DRD2, участвующими в регуляции дофаминергической нейротрансмиссии [181]. Искажения латентности и амплитуды пика отмечаются в группах высокого риска развития психоза [182], и при первом эпизоде болезни, согласно данным мета-анализа, включающем в общей сложности 569 больных и 747 здоровых испытуемых [140]. Несмотря на то, что латентность пика, по некоторым данным, увеличивается с течением болезни [139], его характеристики в целом остаются нарушенными на всем ее протяжении и не зависят от симптоматики и фармакотерапии [138–140]. Обнаруживаемые в исследованиях изменения морфологии пика у пациентов с шизофренией имеют высокую воспроизводимость. В то же время аберрации волны P3 наблюдаются при различных неврологических и психических расстройствах, ассоциированных с когнитивными нарушениями. К ним относятся, среди прочего, болезнь Альцгеймера, алкоголизм и заболевания аффективного спектра. Кроме того, на P300 влияет множество факторов, не зависящих от диагноза, наиболее заметными среди них являются возраст и пол. Амплитуда P300 в целом меньше у мужчин, а у пожилых людей наблюдается как снижение амплитуды, так и увеличение латентного периода. Пик также изменяется при однократном, а также хроническом приеме различных психоактивных веществ. Амплитуда P300 меньше у курильщиков по сравнению с некурящими. Аналогичным образом он снижается после употребления кокаина, марихуаны и алкоголя [183]. В итоге, несмотря на имеющиеся предпосылки к использованию пика в качестве биомаркера шизофрении, неспецифичность P300 делает невозможным его изолированное (без учета других волн) использование в этом качестве.

1.7 Резюме

У пациентов с расстройствами шизофренического спектра отмечаются нарушения социальных когниций, проявляющееся в изменённом восприятии лиц других людей и эмоций, которые они выражают, что приводит к значительной социальной дезадаптации. В большей степени дефицит аффективного восприятия касается распознавания негативных эмоций, в частности страха. Схожие, но значительно менее выраженные особенности обнаруживаются у здоровых родственников пациентов и их детей.

Нарушения обработки информации о мимике другого человека начинаются уже на самых ранних этапах анализа зрительного сигнала, отражаясь на волне P100, и продолжаются на всех последующих, приводя к абберациям волн N170, P200, P300. Несмотря на то, что работы по изучению вызванных потенциалов при шизофрении отчасти противоречивы, большинство исследователей сходится во мнении, что параметры волн не связаны с клинической симптоматикой, медикаментозным лечением, длительностью болезни, а изменения их морфологии обнаруживаются и до развития психоза, у родственников пациентов и в отдельных случаях (P300) имеют ассоциацию с генами. В связи с этим, каждая из волн рассматривалась на роль эндофенотипа, биомаркера шизофрении. Но ввиду многочисленных факторов, способных вызвать эфемерные изменения амплитуды, топологии и латентности волн ни одна из них на данный момент не используется в диагностике расстройств шизофренического спектра.

Отдельно следует остановиться на особенностях дизайна, присущих многим, особенно зарубежным исследованиям вызванных потенциалов у больных шизофренией. В них нередко отсутствует информация о форме болезни, возрасте ее начала и типе течения, а результаты обследований больных шизоаффективным расстройством и шизофренией анализируются вместе, без дифференциации в зависимости от диагноза. Также во многих исследованиях используется автоматизированный алгоритм для измерения амплитуды и латентности вызванных потенциалов, в заранее установленных временных окнах на кривой, независимо от внешнего вида сигнала и фактического наличия самих пиков, что значительно сокращает время анализа данных, но может приводить к ошибочным результатам.

Таким образом, не существует сформировавшегося единого мнения как о структуре, так и о возможности использования нарушений восприятия лицевой экспрессии и их нейрофизиологических коррелятов в диагностике психических расстройств. Дальнейшие исследования в этом направлении должны включать в себя уточнение уровней нарушения нейрональной обработки аффективного распознавания, связи между этими нарушениями и психопатологической симптоматикой, формой болезни, ее длительностью и типом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методы клинического обследования

Работа выполнена на базе Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Минздрава России с 2019 по 2024 год.

Общими критериями включения в исследование являлись:

- возраст от 18 лет до 50 лет;
- родной язык – русский;
- доминирующая рука – правая (от +9 до +24 баллов по модифицированному опроснику М. Аннет [184])
- отсутствие грубых органических поражений ЦНС, включая отсутствие черепно-мозговых травм с потерей сознания;
- Наличие диагноза «Шизофрения» (F20.x) или «Шизоаффективное расстройство» (F25.x) для групп пациентов;

Дополнительными критериями включения для группы здорового контроля были:

- Отсутствие психических заболеваний, в том числе у родственников первой линии;
- Менее 6 баллов по шкалам PQ-16 и QIDS.

Критериями невключения являлись:

- Электросудорожная терапия, проведенная в течение года, предшествующего исследованию
- Тяжелая соматическая патология, хроническое соматическое заболевание в стадии декомпенсации
- Сопутствующие психиатрические диагнозы
- Нескорректированные нарушения зрения
- Выраженные двигательные нарушения
- Агрессивность участника, его опасность для себя или окружающих;

Критериями исключения были:

- Запрос участника на исключение;
- Неспособность участника продолжать участие в исследовании или его некооперативность;
- Выявленная в ходе записи ЭЭГ эпилептическая активность или другие грубые патологические изменения ритмов (тип 4 и 5 по классификации Е.А. Жирмунской [185])

В исследовании использовались клинико-психопатологический, психометрический, электрофизиологический и статистический методы.

У всех участников исследования были проанализированы анамнестические данные, в том числе на предмет перенесенных заболеваний центральной нервной системы (черепно-мозговые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения, объемные образования ЦНС, инфекционные заболевания ЦНС).

На основании клинической беседы, собранного анамнеза и анализа медицинской документации оценивались социально-демографические характеристики пациентов, психопатологическая структура и тип течения заболевания. Выделялись следующие параметры: патология беременности и родов, нарушения развития в детском и подростковом возрасте, нарушения адаптации в учебных заведениях, уровень образования, текущий социально-трудовой статус, трудовая деятельность в течение жизни, семейное положение, жилищная ситуация (с кем проживает пациент, отношения в семье, жилье, материальные условия), социальные контакты и дружеские отношения, инвалидность. Оценивались возраст начала продромальной симптоматики и ее тип, возраст начала первого психотического эпизода, количество психотических эпизодов, структура первого и последнего психотических эпизодов, а также полнота ремиссий, их структура (в том случае, если они были неполными). Под ремиссиями понимались послабления психопатологической симптоматики, длительностью не менее месяца [186]. Полный их тип предполагал отсутствие продуктивной симптоматики, в том числе аффективных нарушений. Также производилась классификация всех ремиссий согласно модели М.Я. Серейского [187], параллелизм между клиническим состоянием и трудоспособностью, а также лаконичность которой позволяли кратко передать общую картину влияния болезни на жизнь больных.

Нейролептическая нагрузка рассчитывалась на момент проведения ЭЭГ-исследования. Дозировки принимаемых пациентами препаратов (включая пролонгированные формы) пересчитывались в хлорпромазиновом эквиваленте методом DDD (defined daily doses) [188], и, в случае приема пациентом нескольких лекарственных средств, их эквиваленты суммировались.

Для психометрической оценки статуса пациентов исследования использовались следующие инструменты: «шкала позитивных и негативных синдромов» (PANSS) [189], «шкала депрессии Калгари» (CDSS) [190], «шкала мании Янга» (YMRS) [191]; «шкала Симпсона-Ангуса» (SAS) [192], «шкала акатизии Барнса» (BARS) [193]. Шкала PANSS позволяет оценить различные векторы психопатологической симптоматики шизофрении. Она состоит из 33 пунктов, которые оцениваются по 7 градациям выраженности и позволяет вычислить тяжесть продуктивной симптоматики (шкала позитивных синдромов), тяжесть негативной симптоматики (шкала негативных синдромов), выраженность других психических нарушений (шкала общей

психопатологии). Шкала депрессии Калгари позволяет оценить выраженность депрессивной симптоматики у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Шкала состоит из 9 пунктов, каждый из которых оценивается в баллах от 0 до 3. Шкала мании Янга является клиническим инструментом для определения выраженности маниакальных симптомов. Она содержит 11 пунктов, каждый из которых оценивается в градации от 0 до 4. Шкала Симпсона-Ангуса используется для оценки выраженности экстрапирамидных побочных эффектов психофармакотерапии. Оценка проводится по 10 параметрам, по шкале от 0 до 4. Шкала акатизии Барнса позволяет оценить выраженность двигательного беспокойства. Она состоит из 4 пунктов с градацией баллов от 0 до 4 в каждом.

Верификация отсутствия психических расстройств у участников исследования из контрольной группы осуществлялась с помощью клинической беседы и двух скрининговых шкал: «Краткий опросник для оценки депрессивной симптоматики для самостоятельного заполнения» (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Reported Version – QIDS-SR) [194] и «Продромальный опросник-16» (Prodromal Questionnaire-16 – PQ-16) [195]. Шкала QIDS – скрининговая методика, предназначенная для выявления и оценки степени тяжести депрессивных расстройств. Шкала состоит из 16 пунктов, в каждом из которых возможно набрать от 0 до 4 баллов. PQ16 – скрининговый инструмент, использующийся для выявления продромальной психотической симптоматики. Шкала содержит 16 утверждений, описывающих различные симптомы, в случае согласия с каким-либо из которых, испытуемый должен оценить степень обеспокоенности этим переживанием от 0 до 4.

Оценка функциональной мануальной асимметрии осуществлялась с помощью опросника M. Annett [196], а именно модифицированной версией, выполненной Хохловым Н.А. и Буровой А.В. [184]. Опросник состоит из 12 вопросов о выполнении различных бытовых действий. В каждом из вопросов испытуемый указывает какую руку для выполнения этого действия он чаще использует. Ответы предполагают использование весовых коэффициентов от -2 (всегда левой рукой) до +2 (всегда правой рукой). Минимальный возможный балл по опроснику может составить -24 (для абсолютных левшей), а максимальный – +24 (для абсолютных правшей).

Перед проведением процедур исследования каждый участник подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия была утверждена этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России (протокол заседания ЛЭК №29/1 от 2 марта 2020). Исследование проводилось в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), утвержденными Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р52379–2005).

2.2 Стимульный материал

Изображения для стимульного материала были взяты из набора The Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) [197]. Оригинальный набор включает 4900 изображений в формате JPEG, каждое из которых имеет размер 72x72 DPI (точек на дюйм). На изображениях представлены цветные фотографии 70 человек (35 мужчин и 35 женщин), которые выражают 7 эмоций: радость, удивление, отвращение, злость, страх, испуг или имеют нейтральное выражение. На фотографиях изображены актеры-любители, в возрасте от 20 до 30 лет, не имевшие на момент съемки лицевой растительности и не использовавшие украшения, очки и косметику. Каждая из фотографий была сделана дважды (серия А и серия В) в 5 разных проекциях. Для текущего исследования была выбрана модификация вышеописанного материала (рис. 1), выполненная Т. Goeleven и соавторами [198], проводившими валидацию оригинального набора. Она состоит из 490 изображений серии А в прямой проекции. Изображения в этой модификации были обрезаны так, что на снимке представлено только лицо актера. Были срезаны пространства ниже подбородка, по бокам от скул и выше линии роста волос с целью избегания фиксации взгляда испытуемых на прическах, ушах и фоне фотографии. Из 490 фотографий для текущего исследования было отобрано 120 фотографий актеров, выражающих страх, радость или имеющих нейтральное выражение лица, по 40 уникальных изображений на каждую эмоцию. Отбор происходил по рейтингу узнаваемости эмоций на фотографиях, составленному при валидации набора, который предоставили его авторы. Так, рейтинг правильной идентификации эмоций для выбранных нейтральных лиц находился в диапазоне между 96,88% и 81,25%, для радостных лиц – между 100% и 98,44%, для испуганных – между 84,38% и 64,06%. С помощью программы Photoshop, на изображении M19NE была снижена яркость и увеличена контрастность, так как оно значительно отличалось от остальных изображений по этим параметрам. Остальные фотографии дополнительной обработке не подвергались.

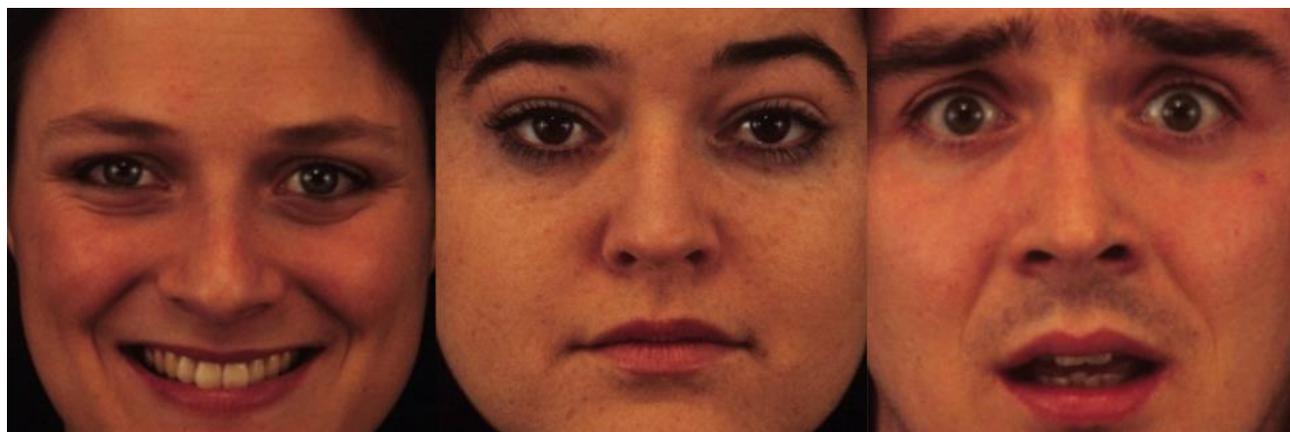


Рисунок 1. Пример стимульного материала

2.3. Электрофизиологическое исследование

Электрическая активность мозга записывалась с поверхности скальпа на 128-канальной ЭЭГ системе Electrical Geodesics с частотой оцифровки 500 Гц в диапазоне частот от 0 до 200 Гц с использованием вертекса в качестве референтного электрода. Для предъявления стимулов использовался монитор DELL 0G302H с диагональю экрана 17 дюймов, частотой обновления 75 Гц и разрешением 1280x1280. Размер предъявляемых на экране изображений составлял 18 см по вертикали и 17 см по горизонтали, соответствуя средним размерам человеческого лица [199]. Расстояние от экрана до глаз испытуемого составляло 68 см, что является средним расстоянием при естественном общении [200]. Запись энцефалограммы проходила в одинаковых условиях для всех испытуемых.

Задача была разделена на 3 блока. В каждом из блоков от испытуемого требовалось максимально быстро идентифицировать эмоцию, появляющуюся на экране, с помощью нажатия кнопки. Первый блок состоял из 20 радостных и 20 нейтральных лиц, второй блок – из 20 испуганных и 20 нейтральных лиц, 3-й блок – из 20 радостных и 20 испуганных лиц. В каждом блоке и в каждой серии фотографий отдельной эмоции соотношение изображений актеров мужского и женского пола составляло 1:1. Порядок предъявления изображений был псевдорандомизирован так, что повторения фотографий актеров, выражающих один тип эмоции, не происходило более 2-х раз подряд. Стимулы возникали на черном фоне, в центре экрана. Смена стимула происходила сразу после нажатия испытуемым кнопки или по истечении 5000 мс от начала предъявления. Время межстимульного промежутка составляло от 2000 до 2500 мс и в каждом отдельном случае генерировалось рандомизировано. Порядок блоков произвольно менялся через каждые 10 испытуемых. Стимулы предъявлялись с помощью программы E-prime, которая также фиксировала время реакции испытуемого на стимул и количество сделанных ошибок. После окончания записи ЭЭГ проводилась регистрация сенсоров на голове испытуемого с помощью фотограмметрической системы.

2.4. Обработка электрофизиологических данных

Обработка данных проводилась на системе Netstation 4.4. Запись ЭЭГ была отфильтрована в диапазоне 1–15 Гц, затем сегментирована в диапазоне 100 мс до начала и 600 мс после предъявления стимулов. Сегменты были разделены на три категории, соответствующие ответам на стимулы «радостные», «испуганные» и «нейтральные» лица. Очистка записи проводилась методом удаления артефактных эпох. Усреднение сигнала в каждой категории осуществлялось для всех реализаций, в которых участниками исследования был дан правильный ответ. Правильными считались те ответы, которые совпадали с категорией стимула по сценарию исследования. При анализе монтаж электродов менялся на монтаж с усредненным референтом

(таким образом, добавлялся 129-й электрод – вертекс), затем проводилась коррекция изолинии по предстимульному участку записи для исключения медленноволнового тренда. Дальнейшая обработка данных проводилась в программе Excel, в которой из их общего массива была выделена электрическая активность на каналах 3, 23, 65, 90, 129 (которые примерно соответствуют каналам F3, F4, P3, P4, Cz международной системы 10-20). Анализировался участок от 0 до 600 мс от момента предъявления изображения. Выделение вызванных потенциалов происходило вручную, путем визуального анализа кривых. Амплитуда пиков определялась методом peak-to-peak.

2.5 Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения R, версия 4.1.3, с использованием библиотек «dplyr», «rtatix», «pvclust», «ROCR», «gtsummary». Построение графиков осуществлялось с применением библиотеки «ggplot2». Описательные статистики для количественных переменных представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения в случае распределения значений переменной, которое может быть аппроксимировано нормальным, и в виде медианы и межквартильного размаха при отсутствии данного допущения. Проверка распределения на нормальность производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Сравнение групп по возрасту производилось с помощью теста Краскала-Уоллиса, по половой структуре – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для сравнительного анализа частоты встречаемости психопатологических феноменов при первом и последнем психотических эпизодах использовались наблюдения пациентов, перенесших более одного психоза. Для сравнения частоты встречаемости каждого из симптомов в первом и последнем психозе использовался тест Макнемара с поправкой Эдвардса.

Среди поведенческих показателей оценивались время, затраченное на классификацию стимула, количество ошибок отдельно для стимула каждой модальности, и доля ошибок (%) при идентификации стимулов, также отдельно для каждой модальности. Распределение каждого из параметров имело резко выраженный асимметричный характер с преобладанием малых величин, в связи с чем для описания использовались медиана и межквартильный размах. Сравнение показателей производилось методом Краскала-Уоллиса, при выявлении статистически значимой разницы – попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с применением поправки FDR (false discovery rate correction) на множественные сравнения.

Сравнение параметров электрофизиологических ответов на предъявление стимула с лицевой экспрессией различных модальностей производилось с помощью дисперсионного анализа для связанных выборок, в дальнейшем попарном анализе применялась поправка Тьюки для

множественных сравнений. Сравнение параметров одних и тех же электрофизиологических ответов между тремя группами исследования осуществлялась с помощью дисперсионного анализа для независимых выборок, и дальнейший попарный анализ также производился с поправкой Тьюки для множественных сравнений.

Анализ предикторной роли вызванных потенциалов в отношении заболевания производился с применением логистической регрессии и последующего ROC-анализа. Исследуемая выборка была разделена случайным образом на обучающую и тестовую в соотношении 7:3 с помощью генератора псевдослучайных чисел со значением «seed», равным 2004. Данные обучающей выборки являлись основой для построения двух моделей логистической регрессии, в обеих из которых зависимой переменной выступал факт наличия или отсутствия заболевания (шизофрении или шизоаффективного расстройства). Параметры электрофизиологических ответов, в отношении которых на этапе дисперсионного анализа было получено различие между контрольной группой и хотя бы одной из групп с заболеванием, и которые при этом не различались у пациентов с шизофренией и у пациентов с шизоаффективным расстройством, были использованы в дальнейшем в качестве предикторов первой регрессионной модели. Вторая регрессионная модель для аналогичной зависимой переменной характеризовалась включением в качестве независимых предикторов только тех компонентов, для которых была получена статистически значимая разница при попарном сравнении как с группой шизофрении, так и с группой шизоаффективным расстройством. Из обеих моделей с помощью функции «step()» были пошагово удалены предикторы, наличие которых в модели не приводило к ее значимому улучшению. У полученных двух оптимальных моделей сравнивалось значение информационного критерия Акаике (Akaike information criterion, AIC), и в качестве окончательной модели была выбрана та, у которой величина AIC меньше. Предсказанные вероятности итоговой модели в тестовой выборке были подвергнуты ROC-анализу, в результате которого была вычислена площадь под кривой, характеризующая качество классификатора, выбрана точка отсечения вероятности, выше которой классификатор определяет наблюдение в группу болезни, и рассчитаны точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата полученной модели.

Кластерный анализ производился с помощью алгоритма иерархической кластеризации методом Уорда. В качестве параметров для кластеризации были использованы все зарегистрированные нейрофизиологические показатели, способ вычисления которых описан выше. Перед анализом все параметры были стандартизированы для предотвращения влияния размерности. Полученные кластеры были далее подвергнуты качественной оценке путем

выявления общих социально-демографических и клинических характеристик пациентов, образующих один кластер.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.1 Социально-демографические характеристики исследуемых групп

На основании вышеописанных критериев включения и исключения в исследование было включено 86 человек, которые были разделены на 3 группы: контрольная, пациенты с шизофренией и пациенты с шизоаффективным расстройством. Значимых различий между группами по полу и возрасту обнаружено не было ($p=0,9$).

К группе контроля относилось 34 человека, из которых 17 человек (50%) были женщинами. Средний возраст участника контрольной группы составлял 25 (24; 26,8) лет.

В группу пациентов с шизофренией включено 26 человек, из которых 12 (46,1%) были женщинами. Возраст пациента этой группы составлял 27,5 (22,0, 34,8).

В группе преобладали больные с незаконченным высшим образованием, которые на момент проведения исследования не работали и не учились, а анамнез их трудовой деятельности чаще характеризовался непродолжительными эпизодами работы. Большая часть пациентов никогда не состояла в браке и на момент исследования не имела близких партнерских отношений. Пациенты в основном проживали совместно с родителями в отдельной квартире и имели свою отдельную комнату. Внутрисемейные отношения практически в равной степени характеризовались конфликтностью, гармоничностью или были симбиотическими. Круг социальных контактов большей части больных был ограничен родственниками, более чем у половины пациентов отсутствовали друзья.

В группе больных шизоаффективным расстройством также было 26 человек, из них 16 (61,5%) были женщинами. Средний возраст участника исследования в этой группе составлял 27,5 (21,3, 35,8) лет.

Большая часть пациентов в группе шизоаффективного расстройства имела высшее образование и работала на момент проведения исследования, причем 23% по специальности и без снижения квалификации. В группе отсутствовали больные никогда в своей жизни не работавшие, преобладали пациенты, имевшие длительные стабильные периоды трудовой деятельности. Большинство больных никогда не состояло в браке и не имело близких партнерских отношений на момент исследования. Половина пациентов проживала совместно с родителями в отдельной квартире, в своей комнате. Внутрисемейные отношения большинства из них были гармоничными. В основном круг общения больных шизоаффективным расстройством состоял из родственников и небольшого количества знакомых, с последними пациенты в большей своей части поддерживали активные контакты. Социально-демографические характеристики групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Социально демографические характеристики групп пациентов

Характеристика	F20, N = 26¹	F25, N = 26¹	p-value²
Возраст	27,5 (22,0, 34,8)	27,5 (21,3, 35,8)	0,9
Трудовой статус			0,005
не работает и не учится	18 (69%)	6 (23%)	
работает в щадящих условиях	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
работает и учится	0 (0%)	1 (3,8%)	
работает не по специальности без снижения квалификации	1 (3,8%)	0 (0%)	
работает не по специальности со снижением квалификации	1 (3,8%)	2 (7,7%)	
работает по специальности без снижения квалификации	1 (3,8%)	6 (23%)	
работает по специальности со снижением квалификации	0 (0%)	4 (15%)	
учится, не работает	4 (15%)	6 (23%)	
Труд в течение жизни			0,090
длительные периоды трудовой деятельности	5 (19%)	10 (38%)	
никогда не работал	5 (19%)	0 (0%)	
постоянные частые смены работы	3 (12%)	3 (12%)	
работал эпизодически, непродолжительное время	9 (35%)	6 (23%)	
студент	4 (15%)	7 (27%)	
Брак и романтические отношения			0,3
в разводе	1 (3,8%)	1 (4,0%)	
неофициальный брак	3 (12%)	2 (8,0%)	
никогда не состоял в браке	20 (77%)	16 (64%)	
официальный брак	2 (7,7%)	6 (24%)	
Проживает			0,2
один	1 (3,8%)	4 (15,4%)	
с другими родственниками	0 (0%)	2 (7,7%)	
с не родственниками	2 (7,7%)	0 (0%)	
с родителями	19 (73%)	13 (50%)	
с супругой / супругом	4 (15%)	7 (27%)	
Отношения в семье			0,050
гармоничные	7 (27%)	14 (54%)	
зависимые	8 (31%)	2 (7,7%)	
конфликтные	7 (27%)	9 (35%)	
симбиотические	4 (15%)	1 (3,8%)	

Продолжение таблицы 1

Характеристика	F20, N = 26 ¹	F25, N = 26 ¹	p-value ²
Социальные контакты			0,2
контакты отсутствуют	1 (3,8%)	0 (0%)	
родственники и небольшое количество знакомых	7 (27%)	11 (42%)	
только родственники	16 (62%)	10 (38%)	
широкий круг контактов	2 (7,7%)	5 (19%)	
Дружеские отношения			0,038
активное установление новых контактов	1 (3,8%)	0 (0%)	
друзья отсутствуют	15 (58%)	7 (27%)	
контакты с друзьями по их инициативе	6 (23%)	8 (31%)	
поддержание активных контактов с друзьями	4 (15%)	11 (42%)	

¹Медиана (межквартильный размах) для количественных переменных; абсолютное число наблюдений, доля в группе для качественных переменных; ²U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, χ^2 Пирсона/точный критерий Фишера для качественных переменных.

3.1.2 Клинические характеристики исследуемых групп

Длительность заболевания у пациентов с шизофренией, в случае принятия за начальную точку возраста возникновения продромальной симптоматики, составила 11,5 (7,0, 18,0) лет, в случае принятия за начальную точку первого психотического эпизода – 5,5 (3,0, 10,8) лет. Нозологическая структура группы пациентов с шизофренией была представлена следующим образом: параноидная шизофрения была у 19 (73,1%) человек, недифференцированная шизофрения у 5 (19,2%) человек, 1 (3,8%) человек болел гебефренической шизофренией и 1 (3,8%) человек – детским типом шизофрении. Хлорпромазинный эквивалент в группе составлял 586,6 (377,7, 749,8). У 17 человек (65,4%) отсутствовала инвалидность, 8 человек (30,8%) имели вторую группу инвалидности и 1 человек (3,8%) третью. Хронические соматические заболевания имело 3 человека (11,5%), ЧМТ, не попадающие под критерии исключения, были у 6 человек (23,1%). Более половины пациентов имели отягощенную психическими заболеваниями наследственность. Приблизительно у трети отмечалась патология перинатального периода. У четверти пациентов имели место нарушения развития на всех этапах взросления, а в целом преобладали нарушения развития в младшем школьном возрасте, в то же время четверть больных нарушений развития не имела. Проблемы с адаптацией в коллективах сверстников имели схожую картину: в основном они наблюдались в младшем и старшем школьном возрасте. Примерно четверть больных их не имела совсем и у такого же количества они имели место на всех периодах. Возраст возникновения продромальной симптоматики приходился в среднем на 14 лет, а в ее

структуре преобладали негативные расстройства – нарастающая аутизация и когнитивные нарушения. При этом у трети больных в продроме не наблюдалось аффективных нарушений. Промежуток между возникновением продромальной симптоматики и первым психотическим эпизодом составлял в среднем 4 года. Среднее количество перенесенных психотических эпизодов равнялось 3, при этом у 1 пациента (7,7%) отмечался только 1 эпизод.

Манифестный приступ приходился в среднем на 20 лет, в его структуре более чем у половины больных отмечались слуховые и примерно у четверти зрительные галлюцинации. Три четверти больных испытывали внешнее воздействие, треть открытость мыслей. Достаточно широко была представлена в первом психозе аффективная симптоматика, среди которой доминировали депрессивные расстройства, наблюдавшиеся более чем у половины больных. Систематизированный и несистематизированный бред в первом эпизоде наблюдались в равной степени. Кататонические симптомы отмечались примерно у трети больных, у 2 человек отмечалась гебефреническая симптоматика.

В последнем на момент обследования психозе слуховые галлюцинации встречались у 80% пациентов, зрительные практически у половины, примерно у четверти появились тактильные. Подавляющее большинство пациентов испытывало чувство внешнего воздействия и более половины – открытости мыслей. Среди аффективных нарушений продолжала преобладать депрессивная симптоматика, возникавшая у половины больных. Систематизированный бред отмечался практически у двух третей пациентов, несистематизированный немногим более одной трети. Около половины больных демонстрировали кататонические симптомы и трое пациентов гебефренические.

Синдромально психотические эпизоды в группе шизофрении были параноидными у 10 человек (38,5%), аффективно-бредовыми у 1 человека (3,8%), аффективно-параноидными у 13 человек (50%) и кататоно-гебефреническими у 2 человек (7,7%). Эпизодическое течение заболевания наблюдалось у 13 человек (50%), непрерывное у 10 (38%), смешанное у 2 (7,7%), первый эпизод у 1 (3,8%). На момент проведения исследования 1 больной находился в первом психотическом эпизоде, в связи с чем структура ремиссий оценивалась у 25 человек (96,15), из них у четверти отмечались полные ремиссии. У остальных больных в ремиссиях достаточно широко были представлены аффективные нарушения, в большей степени депрессивного круга, также нередко отмечались неразвернутые галлюцинаторные и бредовые расстройства, а у четверти больных имела место психопатоподобная симптоматика. Согласно классификации Серейского М.Я. ремиссии группы пациентов с шизофренией были оценены следующим образом: тип А отсутствовал, тип В у 7 человек (26,9%), тип С у 15 (57,7%), тип D у 3 (11,5%).

В группе пациентов с шизоаффективным расстройством длительность заболевания, в случае принятия за начальную точку возраста возникновения продромальной симптоматики, составила

11,5 (5,3, 15,0) лет, в случае принятия за начальную точку первого психотического эпизода – 4,0 (2,0, 11,5) лет. Хлорпромазиновый эквивалент в группе составлял 450,0 (254,6, 587,4). Хронические заболевания были у 2 человек (7,7%), ЧМТ, не попадающие под критерии исключения, были у 3 человек (11,5%). Более половины пациентов имели отягощенную психическими заболеваниями наследственность. Приблизительно у трети отмечалась патология перинатального периода. Только у 1 больного имели место нарушения развития на всех этапах взросления, а в целом преобладали нарушения развития в старшем школьном возрасте. В то же время чуть менее половины больных нарушений развития не имела. Проблемы с адаптацией в основном наблюдались в младшем и старшем школьном возрасте. Примерно половина больных их не имела совсем и только двое имели их на всех периодах. Возраст возникновения продромальной симптоматики приходился на 15 - 16 лет, а в ее структуре преобладали аффективные расстройства – в большей степени биполярные колебания и монополярные депрессии. При этом пациентов, у которых в продроме бы не наблюдалось аффективных нарушений или наблюдалась нарастающая аутизация, не было. Промежуток между возрастом возникновения продромальной симптоматики и первым психотическим эпизодом составлял 5 лет, а возраст возникновения первого психотического эпизода 23 года. Среднее количество перенесенных психотических эпизодов равнялось 2. У 7 пациентов (26,9%) отмечался только 1 психотический эпизод.

Манифестный психоз приходился в среднем на 23 года, в его структуре ровно у половины больных отмечались слуховые и примерно у четверти зрительные галлюцинации. У трех четвертей больных отмечалось ощущение внешнего воздействия, у трети открытость мыслей. Широко была представлена аффективная симптоматика, наблюдавшаяся более чем у половины больных. Более трех четвертей пациентов имели несистематизированный бред. Немногим более трети больных испытывали ощущения открытости мышления и внешнего воздействия. Кататонические симптомы отмечались у одной пятой больных, а гебефреническая симптоматика отсутствовала.

В последнем на момент обследования психозе слуховые галлюцинации встречались почти у $\frac{3}{4}$ больных, зрительные у трети. Половина пациентов испытывала чувство внешнего воздействия и около трети – открытости мыслей. Среди аффективных нарушений продолжала отмечаться депрессивная и маниакальная симптоматика, возникавшая примерно у половины больных. Несистематизированный бред отмечался более чем у $\frac{3}{4}$ выборки. Около пятой части больных демонстрировали кататонические симптомы. Синдромально психотические эпизоды в группе шизоаффективного расстройства были аффективно-бредовыми у 20 человек (77%), аффективно-параноидными у 6 (23%). Параноидные и кататано-гебефренические психозы отсутствовали.

Эпизодическое течение заболевания отмечалось у 23 (88,5%) больных, непрерывное у 1 (3,8%), смешанное у 2 (7,7%). У пятой части выборки отмечались полные ремиссии. В структуре неполных ремиссий более чем у половины пациентов отмечались биполярные колебания аффекта, при этом чуть менее половины пациентов имели в ремиссиях исключительно аффективные расстройства, а больных, у которых бы таковые отсутствовали не было. Обсессивно-компульсивная симптоматика присутствовала у пятой части больных. Неразвернутые бредовые и галлюцинаторные расстройства встречались в единичных случаях. Согласно классификации Серейского М.Я. ремиссии группы пациентов с шизоаффективным расстройством были оценены следующим образом: тип А у 5 больных (19,2%), тип В у 17 (65,4%), тип С у 4 (15,4%), ремиссий, соответствующих категории D не было. Клинические характеристики групп пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические характеристики групп и их сравнение

Характеристика	F20, N = 26 ₁	F25, N = 26 ₁	p-value ₂
Длительность болезни с продромом	11,5 (7,0, 18,0)	11,5 (5,3, 15,0)	0,6
Длительность болезни от первого эпизода	5,5 (3,0, 10,8)	4,0 (2,0, 11,5)	0,4
Возраст начала продрома	14,0 (11,0, 17,8)	15,5 (13,0, 20,3)	0,2
Промежуток между продромом и первым эпизодом	4,0 (1,5, 7,0)	5,0 (2,0, 8,8)	0,8
Возраст развития первого эпизода	20,0 (19,0, 25,5)	23,0 (18,0, 25,0)	0,5
Количество психозов	3,0 (2,0, 3,0)	2,0 (1,3, 3,0)	0,13
Патология беременности и родов	9 (35%)	9 (35%)	>0,9
Нарушения развития			
отсутствуют	12 (46%)	11 (42%)	0,8
до года	7 (27%)	4 (15%)	0,3
в дошкольном возрасте	8 (31%)	6 (23%)	0,5
в начальной школе	11 (42%)	3 (12%)	0,012
в подростковом возрасте	7 (27%)	8 (31%)	0,8
на всех этапах	2 (7,7%)	1 (3,8%)	>0,9
Нарушения адаптации			
отсутствуют	8 (31%)	14 (54%)	0,092
в дошкольном возрасте	7 (27%)	5 (19%)	0,5
в начальной школе	13 (50%)	7 (27%)	0,087
в подростковом возрасте	17 (65%)	9 (35%)	0,027
на всех этапах	7 (27%)	2 (7,7%)	0,14
Структура продромального периода			
мания	1 (3,8%)	1 (3,8%)	>0,9
монополярные гипомании	2 (7,7%)	3 (12%)	>0,9
монополярные депрессии	12 (46%)	13 (50%)	0,8

Продолжение таблицы 2

Характеристика	F20, N = 26 ₁	F25, N = 26 ₁	p-value ₂
Структура продромального периода			
биполярные колебания аффекта	3 (12%)	10 (38%)	0,025
только аффективные нарушения	6 (23%)	5 (19%)	0,7
Отсутствие аффективных нарушений	8 (31%)	0 (0%)	0,004
обсессивно-компульсивная симптоматика	3 (12%)	3 (12%)	>0,9
обсессивно-фобическая симптоматика	6 (23%)	7 (27%)	0,7
психопатоподобная симптоматика	6 (23%)	5 (19%)	0,7
дисморфофобия	4 (15%)	4 (15%)	>0,9
сенестопатии	3 (12%)	2 (7,7%)	>0,9
ипохондрия	4 (15%)	4 (16%)	>0,9
субкататоническая симптоматика	5 (19%)	1 (4,0%)	0,2
когнитивные нарушения	14 (54%)	1 (3,8%)	<0,001
аутизация	13 (50%)	0 (0%)	<0,001
Первый психотический эпизод			
растерянность	14 (54%)	18 (69%)	0,3
отрешенность от окружающего	5 (19%)	11 (42%)	0,071
нарушения ориентировки	3 (12%)	6 (23%)	0,5
слуховые галлюцинации	18 (69%)	13 (50%)	0,2
зрительные галлюцинации	7 (27%)	6 (23%)	0,7
тактильные галлюцинации	4 (15%)	0 (0%)	0,11
систематизированный бред	13 (50%)	3 (12%)	0,003
несистематизированный бред	13 (50%)	22 (85%)	0,008
внешнее воздействие	19 (73%)	10 (38%)	0,012
открытость мыслей	8 (32%)	9 (35%)	0,8
моторные автоматизмы	6 (23%)	3 (12%)	0,5
депрессивный аффект	15 (58%)	19 (73%)	0,2
гипоманиакальный аффект	2 (7,7%)	2 (7,7%)	>0,9
маниакальный аффект	5 (19%)	13 (50%)	0,020
кататоническая симптоматика	8 (31%)	6 (23%)	0,5
гебефреническая симптоматика	2 (7,7%)	0 (0%)	0,5
Последний психотический эпизод			
растерянность	10 (40%)	15 (79%)	0,010
отрешенность от окружающего	6 (24%)	10 (53%)	0,051
нарушения ориентировки	2 (8,0%)	4 (21%)	0,4
слуховые галлюцинации	20 (80%)	12 (63%)	0,2
зрительные галлюцинации	12 (48%)	6 (32%)	0,3
тактильные галлюцинации	5 (20%)	0 (0%)	0,060

Продолжение таблицы 2

Характеристика	F20, N = 26 ₁	F25, N = 26 ₁	p-value ₂
Последний психотический эпизод			
систематизированный бред	16 (64%)	4 (21%)	0,005
несистематизированный бред	9 (36%)	15 (79%)	0,005
внешнее воздействие	24 (96%)	10 (53%)	<0,001
открытость мыслей	15 (60%)	7 (37%)	0,13
моторные автоматизмы	4 (16%)	2 (11%)	0,7
депрессивный аффект	13 (52%)	14 (74%)	0,14
гипоманиакальный аффект	3 (12%)	4 (21%)	0,4
маниакальный аффект	0 (0%)	8 (42%)	<0,001
кататоническая симптоматика	11 (44%)	4 (21%)	0,11
гебефреническая симптоматика	3 (12%)	0 (0%)	0,2
Структура психотических эпизодов			<0,001
Аффективно-бредовые	1 (3,8%)	20 (77%)	
Параноидные	10 (38%)	0 (0%)	
Аффективно-параноидные	13 (50%)	6 (23%)	
Кататоно-гебефренические	2 (7,7%)	0 (0%)	
Динамика структуры психотических эпизодов			
Отсутствие изменений	19 (73%)	25	0,74
Наличие изменений	7 (27%)	1 (3,8%)	
Аффективно-бредовые → аффективно-параноидные	4 (15,4%)	1 (3,8%)	1
Аффективно-бредовые → параноидные	1 (3,8%)	0 (0%)	
Аффективно-параноидные → параноидные	2 (7,7%)	0 (0%)	
Тип течения			<0,001
смешанное	2 (7,7%)	2 (7,7%)	
непрерывное	10 (38%)	1 (3,8)	
первый эпизод	1 (3,8)	0 (0%)	
эпизодическое	13 (50%)	23 (88,5%)	
Динамика типа течения			0,049
Отсутствие изменений	19 (73%)	25 (96,2%)	
Наличие изменений	7 (27%)	1 (3,8%)	
Эпизодическое → непрерывное	7 (27%)	1 (3,8%)	
Ремиссии			
полные	5 (20%)	5 (19%)	>0,9
неполные	20 (80%)	21 (81%)	>0,9
обсессивно-компульсивная симптоматика	7 (35%)	5 (24%)	0,4
дисморфофобия	3 (15%)	2 (9,5%)	0,7

Продолжение таблицы 2

Характеристика	F20, N = 26 ₁	F25, N = 26 ₁	p-value ₂
Ремиссии			
Сенестопатии	3 (15%)	2 (9,5%)	0,7
психопатоподобная симптоматика	5 (25%)	1 (4,8%)	0,093
галлюцинации	6 (30%)	1 (4,8%)	0,045
бред	9 (45%)	1 (4,8%)	0,004
субкататоническая симптоматика	4 (20%)	0 (0%)	0,048
симптомы дезорганизации	3 (18%)	0 (0%)	0,081
монополярные гипомании	1 (5,0%)	1 (4,8%)	>0,9
монополярные депрессии	9 (45%)	3 (14%)	0,031
биполярные колебания аффекта	6 (30%)	17 (81%)	0,001
только аффективные нарушения	5 (25%)	12 (57%)	0,037
отсутствие аффективных нарушений	4 (20%)	0 (0%)	0,048
Тип ремиссии по Серейскому			<0,001
A	0 (0%)	5 (19%)	
B	7 (28%)	17 (65%)	
C	15 (60%)	4 (15%)	
D	3 (12%)	0 (0%)	
Хлопромазиновый эквивалент	586,6 (377,7, 749,8)	450,0 (254,6, 587,4)	0,045

¹ Медиана (межквартильный размах) для количественных переменных; абсолютное число наблюдений, доля в группе для качественных переменных; ² U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, χ^2 Пирсона/точный критерий Фишера для качественных переменных.

3.1.3 Динамика клинических характеристик

Для сравнительного анализа частоты встречаемости психопатологических феноменов при первом и последнем на момент обследования психотических эпизодах использовались наблюдения пациентов, перенесших более одного психоза. Таким образом, в группе пациентов с шизофренией этим критериям соответствовало 25 человек (96,2%), в группе пациентов с шизоаффективным расстройством – 19 человек (73,1%).

В группе пациентов с шизофренией (табл. 3), частота встречаемости психопатологической симптоматики демонстрировала разнонаправленные колебания, которые, в большинстве своем не превышали 15% и не были статистически значимыми. Однако было выявлено значимое увеличение феномена открытости мыслей с течением болезни (с 28 до 60%), а увеличение встречаемости феномена внешнего воздействия (с 72 до 96%) и исчезновение маниакальной симптоматики (с 20 до 0%) находились на уровне статистической тенденции. Анализ динамики

психопатологической структуры приступов в группе пациентов с шизофренией показал, что в 27% случаев наблюдается ее изменение. Так, у 4 (15,4%) пациентов, первый эпизод болезни которых имел аффективно-бредовую структуру, с течением процесса нарастала параноидная симптоматика при сохраняющемся высоком удельном весе аффективных расстройств, в результате чего приступы стали носить аффективно-параноидную структуру. У 1 пациента (3,8%), имевшего аффективно-бредовые приступы в начале болезни, расстройства настроения с течением времени в полной мере исчезли и последние психозы стали иметь классическую параноидную структуру. У 2 (7,7%) пациентов, начало болезни которых характеризовалось аффективно-параноидными приступами, аффективный компонент также постепенно угас, приведя к чистым параноидным психозам. Изменение течения болезни наблюдалось в аналогичном количестве случаев (26,9%), т.е. у 7 пациентов. Картина течения их заболевания на первых этапах характеризовалась четко очерченными психотическими эпизодами с формированием ремиссий, но по мере развития процесса стала непрерывной.

Таблица 3. Динамика частоты встречаемости психопатологической симптоматики в группе пациентов с шизофренией

Симптом	Первый психоз, n (%)	Последний психоз, n (%)	Значение χ^2 Макнемара	Значение p
Растерянность	14 (56)	10 (40)	1,5	0,22
Отрешенность окружающего	5 (20)	6 (24)	0	~1
Нарушение ориентировки	3 (12)	2 (8)	0	~1
Слуховые галлюцинации	17 (68)	20 (80)	0,8	0,37
Зрительные галлюцинации	7 (28)	12 (48)	1,45	0,23
Тактильные галлюцинации	3 (12)	5 (20)	0,5	0,45
Систематизированный бред	12 (48)	16 (64)	2,25	0,13
Несистематизированный бред	13 (52)	9 (36)	2,25	0,13
Внешнее воздействие	18 (72)	24 (96)	3,13	0,077 (?)
Открытость мышления	7 (28)	15 (60)	4,9	0,027
Моторные автоматизмы	6 (24)	4 (16)	0,25	0,62
Депрессия	15 (60)	13 (52)	0,17	0,68
Гипомания	2 (8)	3 (12)	0	~1
Мания	5 (20)	0 (0)	3,2	0,074 (?)
Гебефрения	2 (8)	3 (12)	0	~1
Кататония	8 (32)	11 (44)	0,44	0,51

(?) возможны различия на уровне статистической тенденции; н/п – не применимо

В группе пациентов с шизоаффективным расстройством (табл. 4) в процессе развития заболевания не было обнаружено значимых изменений частоты встречаемости психопатологических феноменов. Группа пациентов с шизоаффективным расстройством, по сравнению с больными шизофренией, отличалась значительно большей стабильностью симптоматики. Структура приступов трансформировалась с течением болезни из аффективно-бредовой в аффективно-параноидную у 3,8%, и у аналогичной доли больных эпизодический тип течения перешел в непрерывный.

Таблица 4. Динамика частоты встречаемости психопатологической симптоматики в группе пациентов с шизоаффективным расстройством

Симптом	Первый психоз, n (%)	Последний психоз, n (%)	Значение χ^2 Макнемара с поправкой Эдвардса	Значение p
Растрянность	13 (68,4)	15 (78,9)	0,17	0,68
Отрешенность окружающего	8 (42,1)	10 (52,6)	0,17	0,68
Нарушение ориентировки	4 (21,1)	4 (21,1)	0	~1
Слуховые галлюцинации	8 (42,1)	12 (63,2)	2,25	0,13
Зрительные галлюцинации	2 (10,5)	6 (31,6)	1,13	0,29
Тактильные галлюцинации	0 (0)	0 (0)	н/п	н/п
Систематизированный бред	3 (15,8)	4 (21,1)	0	~1
Несистематизированный бред	15 (78,9)	15 (78,9)	0	~1
Внешнее воздействие	8 (42,1)	10 (52,6)	0,17	0,68
Открытость мышления	6 (31,5)	7 (36,8)	0	~1
Моторные автоматизмы	3 (15,8)	2 (10,5)	0	~1
Депрессия	12 (63,2)	14 (73,7)	0,13	0,72
Гипомания	1 (5,3)	4 (21,1)	0,8	0,37
Мания	9 (47,4)	8 (42,1)	0	~1
Гебефрения	0 (0)	0 (0)	н/п	н/п
Кататония	4 (21,1)	4 (21,1)	0	~1

н/п – не применимо

3.1.4 Сравнение социально-демографических и клинических характеристик исследуемых групп

Значимых различий между группами по полу и возрасту обнаружено не было. Были выявлены значимые различия в трудовом статусе больных ($p=0,005$): большинство пациентов с шизофренией не работало, тогда как в группе пациентов с шизоаффективным расстройством доли не работающих, работающих по специальности без снижения квалификации и студентов были практически равными (рис. 2).



Рисунок 2. Диаграмма различий трудового статуса пациентов. F20 – пациенты с шизофренией, F25 – пациенты с шизоаффективным расстройством.

Отмечались различия по внутрисемейным отношениям ($p=0,050$): у пациентов с шизофренией практически в равной степени встречались гармоничные, конфликтные и зависимые отношения, а в группе шизоаффективного расстройства преобладали гармоничные (рис. 3).

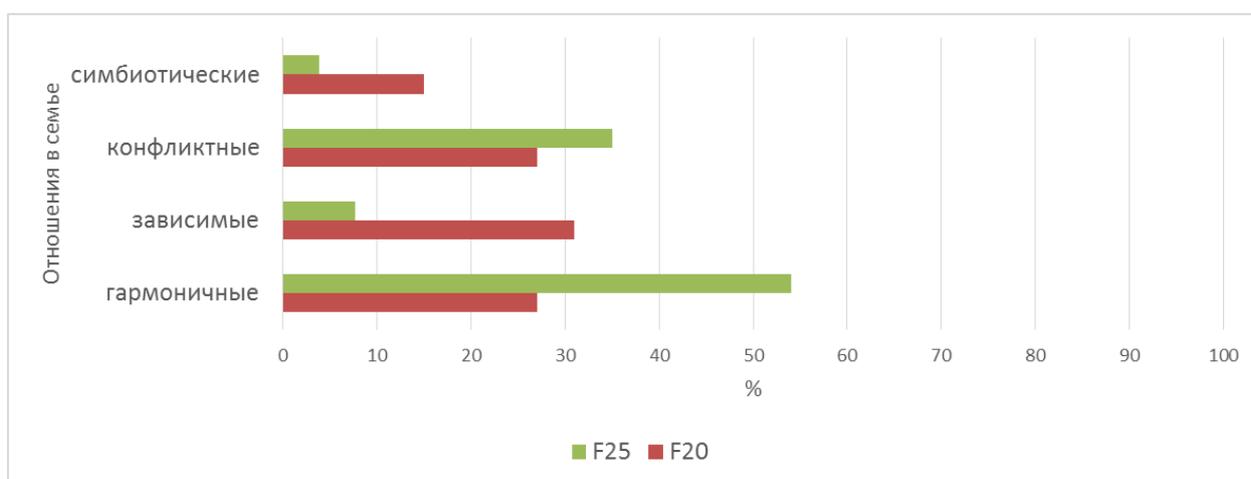


Рисунок 3. Диаграмма различий семейных отношений пациентов. F20 – пациенты с шизофренией, F25 – пациенты с шизоаффективным расстройством.

Также значимые различия между группами были обнаружены по дружеским отношениям: большая часть пациентов с шизофренией не имела друзей, тогда как в шизоаффективной группе преобладали больные, поддерживавшие активные контакты с друзьями (рис. 4).

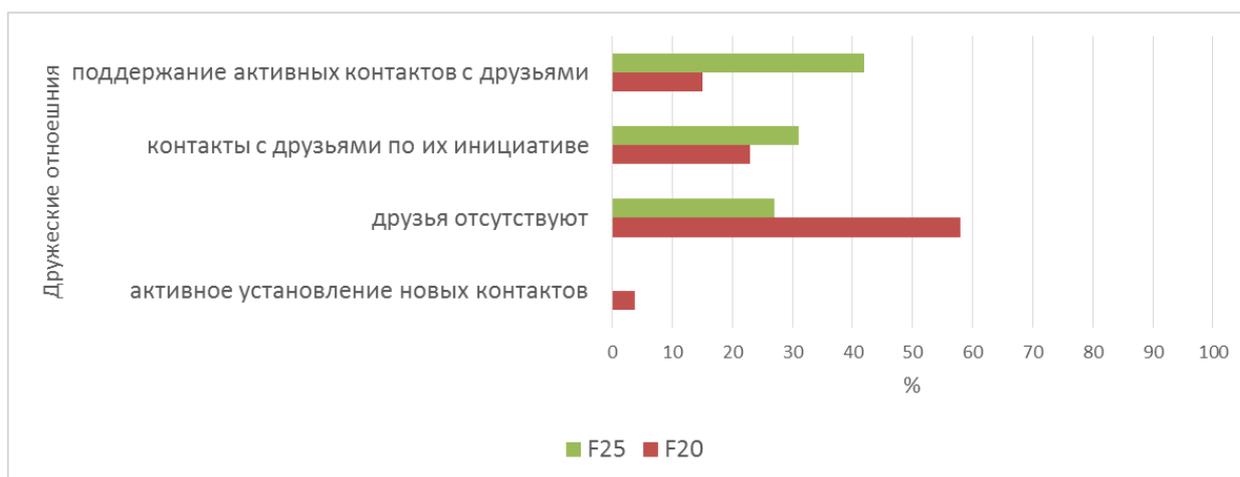


Рисунок 4. Диаграмма различий дружеских отношений пациентов. F20 – пациенты с шизофренией, F25 – пациенты с шизоаффективным расстройством.

По анамнезу трудовой деятельности, браку и близким партнерским отношениям, статусу совместного проживания, социальным контактам различий обнаружено не было. Социально-демографические характеристики групп и результаты их сравнения представлены в таблице 1.

При сравнении клинических характеристик (рис. 5) было выявлено значимое преобладание нарушений развития в младшем школьном возрасте ($p=0,012$) и проблем адаптации в коллективе сверстников в подростковом возрасте ($p=0,027$) у пациентов с шизофренией. В структуре продрома у пациентов с шизоаффективным расстройством значимо преобладали биполярные колебания аффекта ($p=0,025$). Продромальный период пациентов с шизофренией напротив характеризовался более частым отсутствием аффективных нарушений ($p=0,004$), а также наличием негативной симптоматики в виде нарастающей аутизации ($p<0,001$) и когнитивных нарушений ($p<0,001$).

В первом психотическом эпизоде у пациентов с шизофренией чаще отмечался систематизированный бред ($p=0,003$) и феномен внешнего воздействия ($p=0,012$). В структуре манифестного психоза пациентов с шизоаффективным расстройством был больше распространен несистематизированный бред ($p=0,008$) и маниакальный аффект ($p=0,02$). Последний на момент обследования психотический эпизод пациентов с шизофренией характеризовался большей частотой встречаемости систематизированного бреда ($p=0,005$) и феномена внешнего воздействия ($p<0,001$). У пациентов с шизоаффективным расстройством значимо чаще встречался несистематизированный бред ($p=0,005$) и маниакальный аффект ($p<0,001$). Были выявлены значимые различия по общей структуре психотических приступов ($p<0,001$). Так, у подавляющего большинства пациентов с шизоаффективным расстройством они были аффективно-бредовыми, тогда как у пациентов с шизофренией преобладали параноидные и аффективно-параноидные.

В динамике изменения структуры психотических эпизодов значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,74$). В группах различались типы течения болезни ($p<0,001$): у пациентов с шизоаффективным расстройством преобладало эпизодическое течение (88,5%), у пациентов с шизофренией непрерывное и эпизодическое были распределены следующим образом: 38 и 50% соответственно (остальные 12% приходились на промежуточный тип). Также отличалась и их динамика ($p=0,049$): у пациентов с шизофренией в 27% случаев произошла трансформация эпизодического типа течения в непрерывный, тогда как у пациентов с шизоаффективным расстройством аналогичные изменения случились у 3,8%



Рисунок 5. Диаграммы значимых различий клинических характеристик групп. Pr – продром; FP – первый психотический эпизод, LP – последний психотический эпизод. F20 – пациенты с шизофренией, F25 – пациенты с шизоаффективным расстройством.

В структуре ремиссий также были обнаружены различия (рис. 6). У пациентов из группы шизофрении чаще встречались неразвернутые бредовые ($p=0,004$) и галлюцинаторные ($p=0,045$) переживания, субкататоническая симптоматика ($p=0,048$), монополярные депрессии ($p=0,031$). Помимо этого, в группе было больше пациентов в структурах неполных ремиссий которых отсутствовали аффективные расстройства ($p=0,048$). Группа больных шизоаффективным расстройством демонстрировала значительно большую распространенность биполярных колебаний аффекта ($p=0,001$). Также симптоматика неполных ремиссий более чем в половине случаев ограничивались исключительно аффективными нарушениями ($p=0,037$), что значимо отличало группу от пациентов с шизофренией.

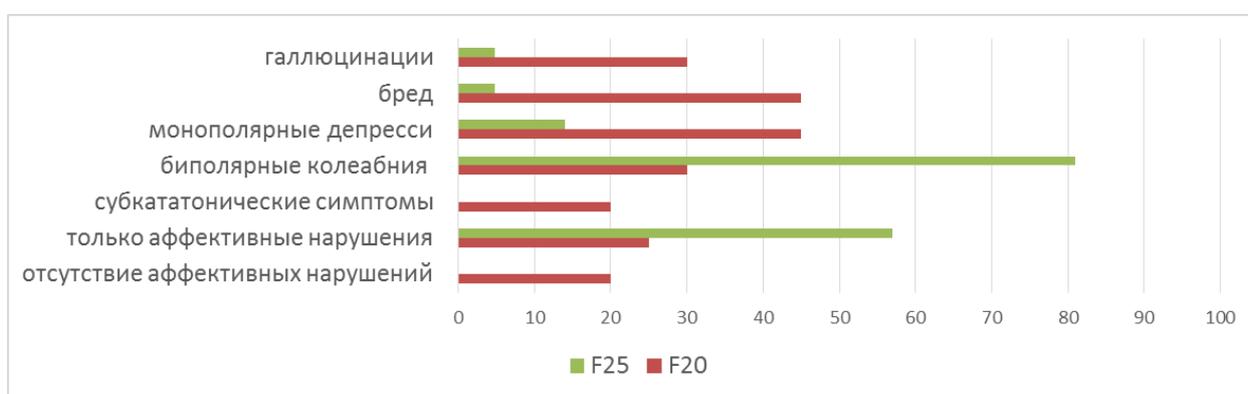


Рисунок 6. Диаграмма значимых различий в структурах ремиссий.

Имелись различия по картине распределения типов ремиссий согласно классификации Серейского ($p<0,001$): у пациентов с шизофренией преобладал тип С (60%) и отмечались ремиссии типа D (12%), тогда как тип А отсутствовал, у больных шизоаффективным расстройством напротив доминировал тип В (65%), имелись ремиссии типа А (19%) и отсутствовали типа D (рис. 7). Также имелись различия между группами по хлорпромазиновому эквиваленту ($p=0,045$) – у пациентов с шизофренией он был значимо выше (586,6 (377,7, 749,8) против 450,0 (254,6, 587,4). Вышеописанные данные представлены в таблице 2.



Рисунок 7. Диаграммы распределения типов ремиссий по Серейскому. F20 – пациенты с шизофренией, F25 – пациенты с шизоаффективным расстройством.

3.1.5 Поведенческие показатели (мануальная классификация)

В контрольной группе медианное время, требуемое для классификации стимулов с изображениями лиц, выражающих страх, составило 997,5 (870,4; 1218,9) мс, имеющих нейтральное выражение – 893,9 (794,6; 1032,5) мс, выражающих радость – 855,4 (728,2; 997,1) мс. В группе отсутствовали ошибки при классификации стимулов всех категорий, а также пропуски нажатия кнопки. Верная классификация стимулов всех категорий происходила в 100% случаев.

В группе пациентов с шизофренией на классификацию стимула с выражением страха уходило 1045,0 (891,9; 1318,9) мс, с нейтральным выражением – 979,3 (739,0; 1218,4) мс, с выражением радости – 920,3 (736,7; 1195,7). Количество ошибок при классификации лиц с негативными эмоциями составило 2,5 (0,0; 4,8), с нейтральными эмоциями – 1,0 (0,3; 3,0), с положительными эмоциями 1,0 (0,0; 3,0). Пропуски нажатия кнопки отсутствовали. Доля правильной классификации составила 92,5% для страха, 95,0% для нейтрального выражения и 97,5% для радости.

У пациентов с шизоаффективным расстройством классификация стимула с выражением страха занимала 1170,4 (900,2; 1455,6) мс, с нейтральным выражением – 957,3 (838,9; 1190,7) мс, с выражением радости – 958,5 (746,7; 1140,1) мс. Ошибки при классификации стимулов с негативными эмоциями отсутствовали. При классификации нейтральных лиц количество ошибок составляло 1,0 (0,0; 2,5), радостных лиц 1,0 (0,0; 2,0). Пропуски нажатия кнопки отсутствовали. Доля правильной классификации для лицевой экспрессии страха составила 97,5% (92,5; 100,0), нейтральных выражений – 97,5% (92,5; 100,0), радости – 97,5% (95,0; 100,0). Поведенческие показатели групп представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнение поведенческих показателей пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством с характеристиками контрольной группы.

Характеристика	Шизофрения ¹	ШАР ¹	Контрольная группа ¹	p-value ²
Время ответа на предъявление лиц с негативными эмоциями, мс, Ме (Q1; Q3)	1045,0 (891,9; 1318,9)	1170,4 (900,2; 1455,6)	997,5 (870,4; 1218,9)	0,195
Время ответа на предъявление нейтральных лиц, мс, Ме (Q1; Q3)	979,3 (739,0; 1218,4)	957,3 (838,9; 1190,7)	893,9 (794,6; 1032,5)	0,467
Время ответа на предъявление лиц с положительными эмоциями, мс, Ме (Q1; Q3)	920,3 (736,7; 1195,7)	958,5 (746,7; 1140,1)	855,4 (728,2; 997,1)	0,198
Количество ошибок при предъявлении лиц с негативными эмоциями, Ме (Q1; Q3)	2,5 (0,0; 4,8)	0 (0,0; 2,0)	0 (0,0; 2,0)	0,0006
Количество ошибок при предъявлении нейтральных лиц, Ме (Q1; Q3)	1,0 (0,3; 3,0)	1,0 (0,0; 2,5)	0,0 (0,0; 1,0)	0,007
Количество ошибок при предъявлении лиц с положительными эмоциями, Ме (Q1; Q3)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,01
Количество пропусков при предъявлении лиц с негативными эмоциями, Ме (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,028
Количество пропусков при предъявлении нейтральных лиц, Ме (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,004
Количество пропусков при предъявлении лиц с положительными эмоциями, Ме (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,8)	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,095
Процент правильных ответов при предъявлении лиц с негативными эмоциями, Ме (Q1; Q3)	92,5 (85,6; 97,5)	97,5 (92,5; 100,0)	100,0 (95,0; 100,0)	0,0002
Процент правильных ответов при предъявлении нейтральных лиц, Ме (Q1; Q3)	95,0 (87,5; 97,5)	97,5 (92,5; 100,0)	100,0 (97,5; 100,0)	0,002
Процент правильных ответов при предъявлении лиц с положительными эмоциями, Ме (Q1; Q3)	97,5 (92,5; 100,0)	97,5 (95,0; 100,0)	100,0 (97,5; 100,0)	0,008

¹Медиана (межквартильный размах). ²Критерий Краскела — Уоллиса

Все включенные в исследование пациенты в целом характеризовались высоким процентом правильных ответов, небольшим количеством пропусков нажатия кнопки и в то же время, пациенты с шизофренией отличались большей вариабельностью процента правильных ответов с тенденцией к более низким значениям и более широким их размахом, по сравнению с другими группами, что видно на рисунках (рис. 8, 9).

При попарном сравнении показателей групп (табл. 6) было обнаружено, что количество ошибок при классификации страха и радости значительно преобладало у пациентов с шизофренией по сравнению с группой шизоаффективного расстройства ($p=0,008$) и контрольной ($p=0,007$), которые имели единичные ошибки распознавания и не отличались друг от друга по этим показателю. Однако больные шизоаффективным расстройством чаще контрольной группы пропускали нажатие кнопки при классификации страха ($p=0,048$). Пациенты с шизофренией ($p=0,001$) и шизоаффективным расстройством ($p=0,048$) совершали значительно больше ошибок по сравнению с контрольной группой при классификации нейтральной лицевой экспрессии. Также пациенты с шизофренией совершали значительно больше ошибок при классификации радостных лиц по сравнению с контрольной группой ($p=0,011$), показатель которой, в свою очередь, не отличался от такового у пациентов с шизоаффективным расстройством.

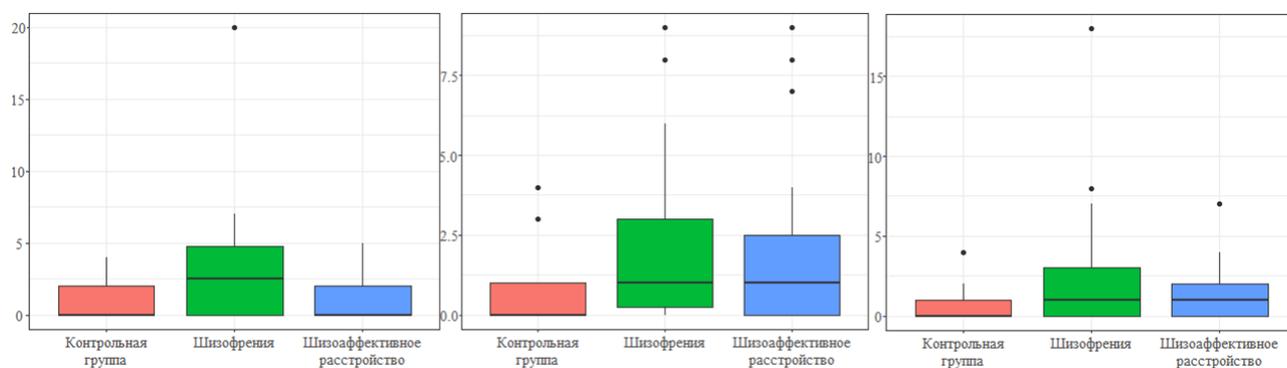


Рисунок 8. Количество ошибок при идентификации стимулов. Слева - страх, в середине - нейтральное выражение, справа – радость

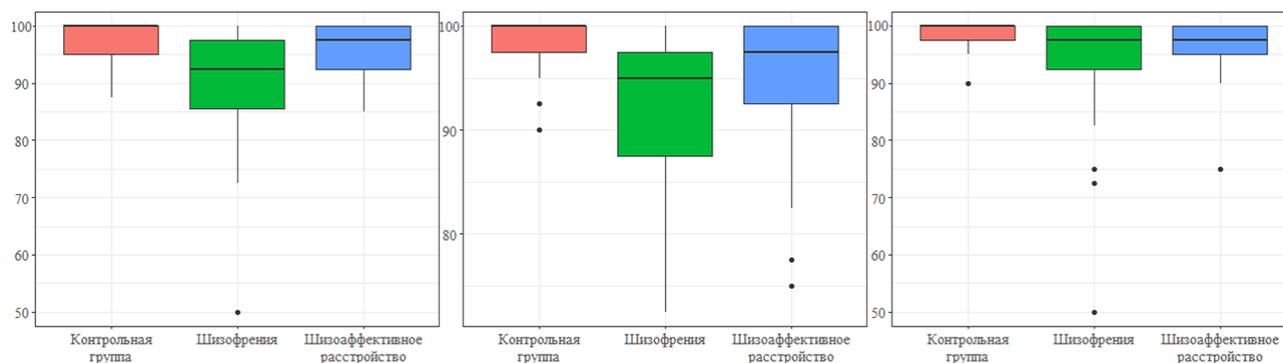


Рисунок 9. Процент правильных ответов при идентификации стимулов. Слева - страх, в середине - нейтральное выражение, справа – радость

Между группами пациентов были выявлены различия по количеству ошибок при классификации страха ($p=0,008$) – пациенты с шизоаффективным расстройством выполняли задание без ошибок, соответственно пациенты с шизофренией имели меньший процент правильных ответов при классификации страха ($p=0,029$) по сравнению с группой шизоаффективного расстройства.

Таблица 6. Парное сравнение групп методом Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнение (FDR-correction)

Показатель	p-value для сравнения Шизофрения ~ Шизоаффективное расстройство	p-value для сравнения Контроль ~ Шизофрения	p-value для сравнения Контроль ~ Шизоаффективное расстройство
Количество ошибок при предъявлении лиц с негативными эмоциями	0,008	0,007	0,933
Количество ошибок при предъявлении нейтральных лиц	0,316	0,001	0,048
Количество ошибок при предъявлении лиц с положительными эмоциями	0,29	0,011	0,067
Количество пропусков при предъявлении лиц с негативными эмоциями	0,907	0,062	0,048

Продолжение таблицы 6.

Показатель	p-value для сравнения Шизофрения ~ Шизоаффективное расстройство	p-value для сравнения Контроль ~ Шизофрения	p-value для сравнения Контроль ~ Шизоаффективное расстройство
Количество пропусков при предъявлении нейтральных лиц	0,096	0,052	0,66
Процент правильных ответов при предъявлении лиц с негативными эмоциями	0,029	0,002	0,222
Процент правильных ответов при предъявлении нейтральных лиц	0,138	0,0005	0,08
Процент правильных ответов при предъявлении лиц с положительными эмоциями	0,442	0,0096	0,027

Таким образом, в контрольной группе идентификация всех категорий эмоций происходила с самой высокой скоростью и безошибочно. Группа пациентов с шизофренией хуже идентифицировала все виды стимулов по сравнению с контролем и распознавала стимулы с испуганными лицами с бóльшим количеством ошибок по сравнению с группой пациентов, имеющих шизоаффективное расстройство. Различий между пациентами с шизоаффективным расстройством и контрольной группой было меньше; получены данные о том, что пациенты этой группы делают больше ошибок при идентификации нейтральных стимулов.

3.1.6 Сравнение вызванных ответов внутри групп

В контрольной группе (рис. 10, табл. 7) при анализе параметров компонента P100, наблюдались значимые различия ($p=0,039$) латентности пика в левом полушарии между стимулами с изображением лиц, выражающих радость ($92,6 \pm 15,1$ мс) и страх ($94,9 \pm 14,2$ мс). Латентность компонента в ответ на лица с нейтральным выражением была наивысшей ($95,5 \pm 14,9$ мс), но значимо не отличилась от других, самая короткая латентность наблюдалась в ответ на радостные лица ($92,6 \pm 15,1$ мс). С учетом поправки на множественные сравнения, не было получено достоверных различий как для амплитуд левополушарного P100, так и для всех параметров правополушарного пика.

При анализе характеристик N170 в левом полушарии были получены значимые различия между выражениями радости ($142,6 \pm 15,3$ мс) и страха ($144,8 \pm 15,7$ мс) с $p=0,006$, а также между выражениями радости ($142,6 \pm 15,3$ мс) и нейтральными ($145,3 \pm 15,6$ мс) с $p=0,02$. Самая высокая латентность отмечалась в ответ на нейтральные лица, самая низкая – в ответ на радостные. Также было обнаружено, что амплитуда пика была достоверно меньше в ответ на лицевую экспрессию страха ($-9,0 \pm 5,2$ μV) в сравнении с нейтральной ($-11,9 \pm 5,7$ μV). Для других характеристик пика не было найдено значимых различий, в том числе в правом полушарии.

Амплитуда левополушарного р200 была значимо ($p=0,003$) выше в ответ на нейтральные лица ($18,1 \pm 7,5$ μV), по сравнению с испуганными ($15,1 \pm 6,8$ μV). В правом полушарии для этого пика были обнаружены достоверные различия по амплитуде между страхом ($19,0 \pm 8,1$ μV) и нейтральным выражением ($20,0 \pm 9$ μV) с $p=0,045$, а также между страхом ($19,0 \pm 8,1$ μV) и радостью ($20,4 \pm 9$ μV) с $p=0,039$. В обоих полушариях значимых различий по латентностям выявлено не было.

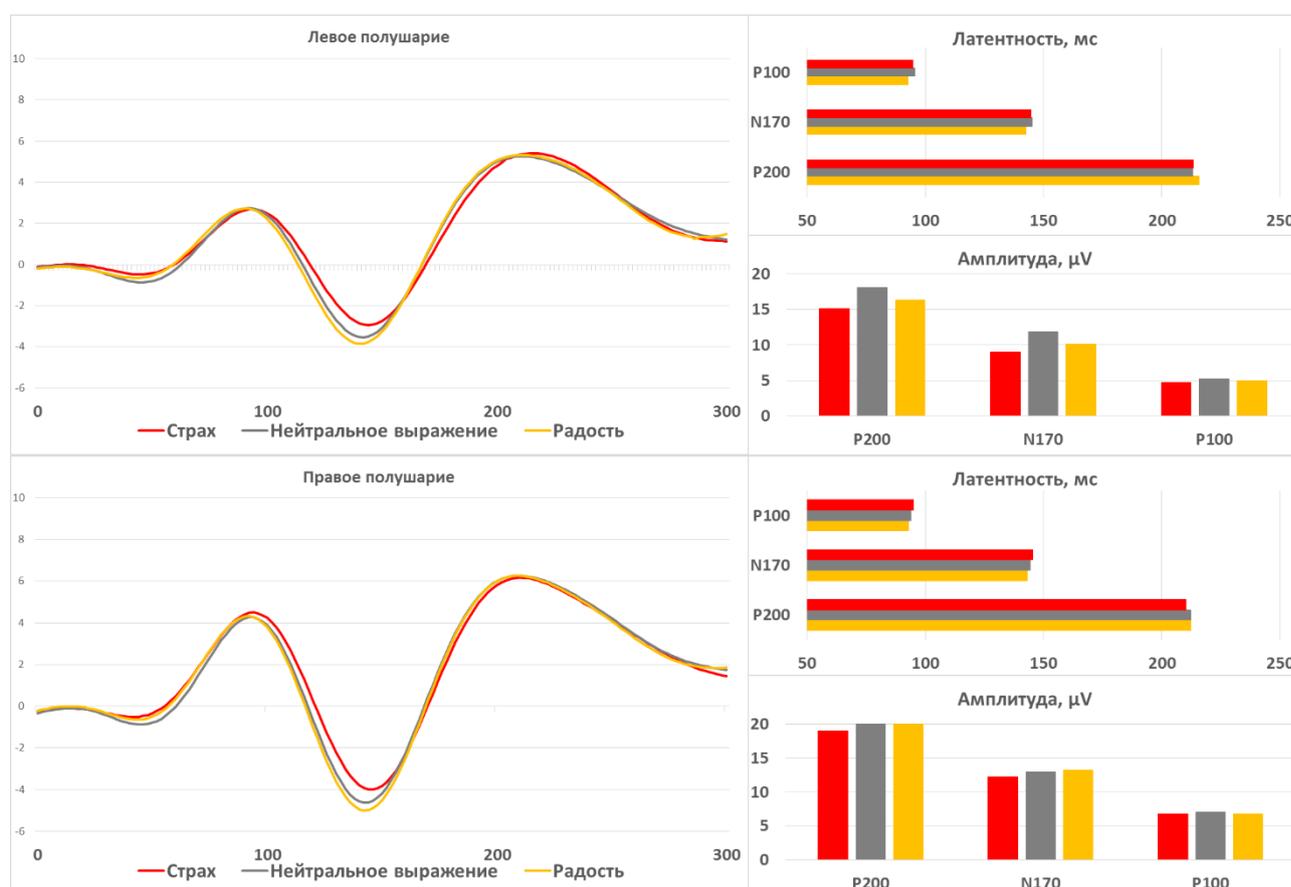


Рисунок 10. Сравнение вызванных ответов контрольной группы по категориям эмоций. Волны P100, N170, P200

Латентные периоды пика P300 в правом полушарии в ответ на страх ($316,8 \pm 35,6$ мс) и радость ($311,8$ мс) достоверно отличались от таковых в ответ на нейтральные выражения ($334,1 \pm 35,2$ мс,

с) с $p=0,003$ и $p=0,0015$ соответственно. Самые высокие латентности волны отмечались при реакции на стимулы с нейтральным выражением ($334,1\pm 35,2$ мс), а самые низкие – при реакции на стимулы, изображающие радость ($311,8\pm 41$ мс). В левом полушарии наблюдалась аналогичная картина: латентные периоды в ответ на стимулы с изображениями страха ($313,3\pm 33$ мс) и радости ($311,4\pm 43$ мс) были значимо ниже таковых в ответ на нейтральные стимулы ($334,3\pm 37,1$ мс) с $p=0,0015$ и $p=0,0015$ соответственно (рис. 11).

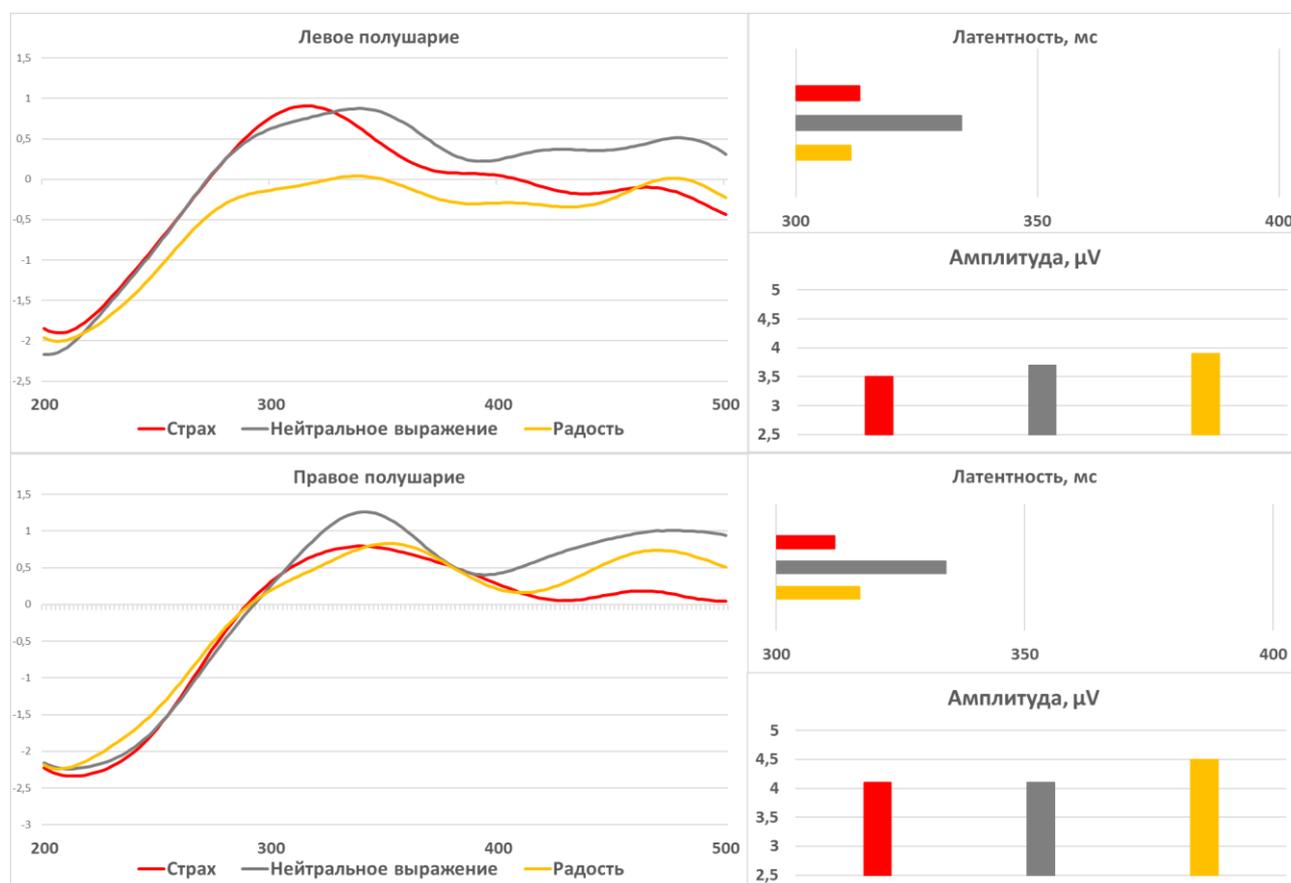


Рисунок 11. Сравнение вызванных ответов контрольной группы по категориям эмоций. Волна P300

В группе пациентов с шизофренией (рис. 12, табл. 7) не было найдено значимых различий для каких-либо параметров пика P100 в обоих полушариях, с учетом поправки на множественные сравнения.

При анализе пика N170, в левом полушарии были выявлены значимые различия по латентностям в ответ на лица, выражающие страх ($155,2\pm 17,5$ мс) и имеющие нейтральное выражение ($150,9\pm 18,7$ мс) с $p=0,027$, а также между лицами, выражающими страх ($155\pm 17,5$ мс) и радость ($146,8\pm 20,2$ мс) с $p=0,02$. Достоверных различий по другим параметрам, в том числе в правом полушарии обнаружено не было. Самые короткие латентные периоды пик имел в ответ на эмоцию «радость», самые длинные – в ответ на страх.

Были обнаружены значимые различия амплитуд пика P200 в правом полушарии при сравнении реакций на нейтральную ($16,1 \pm 8,8 \mu V$) и радостную эмоции ($17,1 \pm 15,6 \mu V$), и при реакции на страх ($15,1 \pm 8,5 \mu V$) и радость ($17,1 \pm 15,6 \mu V$).

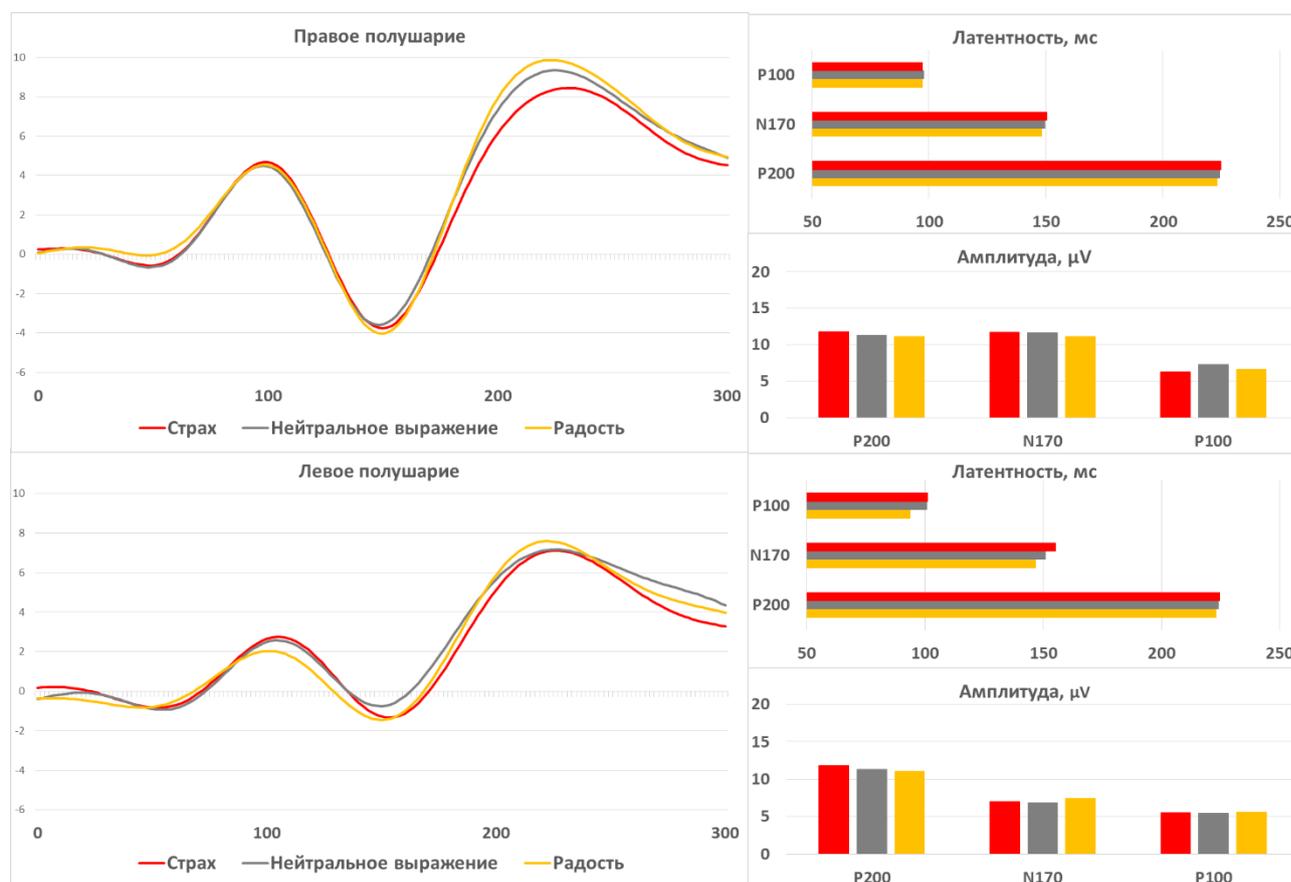


Рисунок 12. Сравнение вызванных ответов пациентов с шизофренией по категориям эмоций. Волны P100, N170, P200

Для пика P300 не было найдено значимых различий по каким-либо параметрам среди всех категорий эмоций, с учетом поправки на множественные сравнения (рис. 13).



Рисунок 13. Сравнение вызванных ответов пациентов с шизофренией по категориям эмоций. Волна P300.

В группе пациентов с шизоаффективным расстройством (рис. 14, табл. 7), с учетом поправки на множественные сравнения, не было обнаружено значимых различий в характеристиках пиков P100 и N170, ни по амплитудам, ни по латентным периодам в обоих полушариях.

При анализе параметров компонента P200, в правом полушарии были обнаружены достоверные различия в амплитудах при реакции на страх ($15,1 \pm 8,5 \mu V$) и радость ($17,1 \pm 15,6 \mu V$) с $p=0,009$ и на радость ($17,1 \pm 15,6 \mu V$) и нейтральное выражение ($16,1 \pm 8,8 \mu V$) с $p=0,009$.

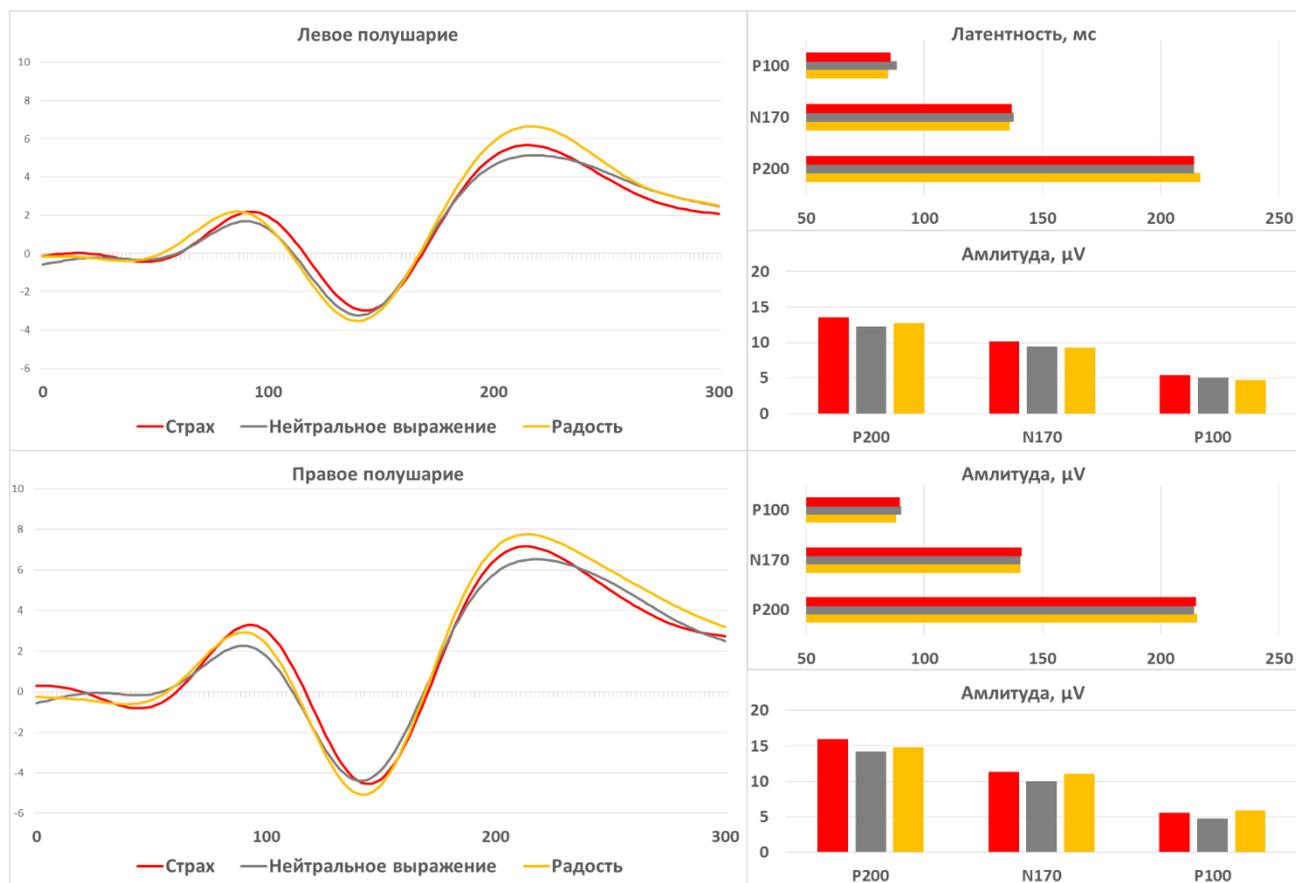


Рисунок 14. Сравнение вызванных ответов пациентов с шизоаффективным расстройством по категориям эмоций. Волны P100, N170, P200.

У пика P300 в левом полушарии были обнаружены достоверные различия в латентностях между страхом ($334,1 \pm 41,8$ мс) с $p=0,042$ и нейтральным выражением ($355,6 \pm 36,4$ мс), а также между радостью ($338,4 \pm 48,8$ мс) и нейтральным выражением ($355,6 \pm 36,4$ мс) с $p=0,042$.



Рисунок 15. Сравнение вызванных ответов пациентов с шизоаффективным расстройством по категориям эмоций. Волна P300.

Таблица 7. Внутригрупповые сравнения характеристик вызванных потенциалов.

Параметр	Модальность стимула	Пациенты с шизофренией (n = 26)		Пациенты с шизоаффективным расстройством (n = 26)		Контрольная группа (n = 34)	
		M±sd	P1; P2	M±sd	P1; P2	M±sd	P1, P2
P100, ЛП, лат (мс)	N	101,5±19	0,03; N/O: 0,861 N/P: 0,092 P/O: 0,092	85,7±22,5	0,62	94,9±14,2	0,034; N/O: 0,999 N/P: 0,039 P/O: 0,086
	O	100,8±20,8		88,3±20,5		95,5±14,9	
	P	93,6±20,4		84,5±23		92,6±15,1	
P100, ЛП, ампл (μV)	N	5,6±4,1	0,947	4,7±3,3	0,537	4,7±3,1	0,33
	O	5,4±4,6		5±2,8		5,2±3,6	
	P	5,5±3,8		5,4±2,6		5±3,2	

Продолжение таблицы 7

Параметр	Модальность стимула	Пациенты с шизофренией (n = 26)		Пациенты с шизоаффективным расстройством (n = 26)		Контрольная группа (n = 34)	
		M±sd	P1; P2	M±sd	P1; P2	M±sd	P1, P2
P100, ПП, лат (мс)	N	97,3±15,1	0,611	89,5±19,9	0,581	95,2±14	0,103
	O	97,9±18,4		90,2±19,8		94±14,7	
	P	96,2±15,5		88,1±18,2		92,9±14,1	
P100, ПП, амп (μV)	N	6,6±5	0,416	5,9±3,6	0,124	6,8±4,3	0,705
	O	7,3±5,9		4,7±2,5		7±4,5	
	P	6,3±5,4		5,5±3,6		6,8±4,4	
N170, ЛП, лат (мс)	N	155,2±17,5	0,023; N/O: 0,027 N/P: 0,02 P/O: 0,195	136,9±23,7	0,893	144,8±15,7	0,025; N/O: 0,744 N/P: 0,006 P/O: 0,02
	O	150,9±18,7		137,8±21,3		145,3±15,6	
	P	146,8±20,2		136,2±22,8		142,6±15,3	
N170, ЛП, амп (μV)	N	-7,4±4,7	0,385	-9,2±4,5	0,337	-9±5,2	0,0006 N/O: 0,0009 N/P: 0,067 P/O: 0,063
	O	-6,8±3,9		-9,4±5,3		-11,9±5,7	
	P	-7±4,6		-10,1±5,5		-10,1±6,4	
N170, ПП, лат (мс)	N	150,4±16,3	0,379	141,2±19,7	0,952	145,5±14,6	0,109
	O	149,6±16,9		140,7±18,9		144,4±13,3	
	P	148,1±16,5		140,6±18,9		143,2±14	
N170, ПП, амп (μV)	N	-11,1±6,6	0,676	-11±5,9	0,087	-12,2±5,8	0,102
	O	-11,6±6,9		-10±6,5		-13±6,1	
	P	-11,7±7,9		-11,3±6,7		-13,2±6,4	
P200, ЛП, лат (мс)	N	224,7±19,3	0,892	213,9±32	0,856	213,4±20,4	0,408
	O	224,2±29,2		214±28,7		213,1±18,1	
	P	223,1±25,7		216,7±27,4		215,7±18,1	

Продолжение таблицы 7

Параметр	Модальность стимула	Пациенты с шизофренией (n = 26)		Пациенты с шизоаффективным расстройством (n = 26)		Контрольная группа (n = 34)	
		M±sd	P1; P2	M±sd	P1; P2	M±sd	P1, P2
P200, ЛП, амп (μV)	N	11,1±6,6	0,513	12,7±5,6	0,137	15,1±6,8	0,003; N/O: 0,0003 N/P: 0,101 P/O: 0,101
	O	11,3±6,3		12,2±6,2		18,1±7,5	
	P	11,8±6,7		13,5±6,4		16,3±8,5	
P200, ПП, лат (мс)	N	228,6±18,8	0,253	214,7±27,8	0,95	210,3±16,8	0,456
	O	226,9±28,1		213,9±27,1		212,2±14,1	
	P	223,4±24,7		215,2±34,4		212,3±15,7	
P200, ПП, амп (μV)	N	15,1±8,5	0,003; N/O: 0,208 N/P: 0,009 P/O: 0,009	14,8±6,7	0,005; N/O: 0,269 N/P: 0,078 P/O: 0,001	19±8,1	0,045; N/O: 0,045 N/P: 0,039 P/O: 0,343
	O	16,1±8,8		14,2±6,7		20±9	
	P	17,1±15,6		15,9±7,5		20,4±9	
P300, ЛП, лат (мс)	N	370,8±38,4	0,57	334,1±41,8	0,018* N/O: 0,042 N/P: 0,593 P/O: 0,042	313,3±33	0,0001; N/O: 0,0015 N/P: 0,61 P/O: 0,0015
	O	377,7±35,9		355,6±36,4		334,3±37,1	
	P	370,9±42		338,4±48,8		311,4±43	
P300, ЛП, амп (μV)	N	3,2±2,3	0,638	4,7±5,8	0,155	3,5±2,3	0,584
	O	3,7±3		3,6±4,6		3,7±2,7	
	P	3,4±1,6		4,8±4,6		3,9±2,9	
P300, ПП, лат (мс)	N	364±39,7	0,292	334,2±43,8	0,155	316,8±35,6	0,0001; N/O: 0,003 N/P: 0,206 P/O: 0,0015
	O	375,6±33,1		348±33,8		334,1±35,2	
	P	368,5±36,2		338,7±41,7		311,8±41	
P300, ПП, амп (μV)	N	3,6±2,9	0,288	4,9±3,7	0,397	4,1±2,4	0,61
	O	2,9±2,3		4±2,7		4,1±2,6	
	P	2,8±1,8		4,7±2,7		4,5±2,7	

ЛП – левое полушарие, ПП – правое полушарие; лат – латентность, ампл – амплитуда; N – страх, O – нейтральный, P – радость; M – среднее, sd – стандартное отклонение; P1 – p-value при внутригрупповых сравнениях, P2 – скорректированная p-value при попарных сравнениях.

Таким образом, в контрольной группе все из регистрируемых волн реагировали на стимулы различных модальностей. Были обнаружены различия реакций на стимулы положительной и отрицательной валентностей в латентностях ранних левополушарных компонентов вызванных потенциалов: генерация P100 и N170 происходила раньше в ответ на изображения радости. В правом полушарии все категории стимулов различались в амплитудах пика P200, максимальные из которых генерировались в ответ на нейтральные лица. Реакция латентности компонента P300 на страх отличалась от таковой на нейтральные и положительные валентности стимулов, при этом раннее возникновение волны происходило в ответ на радость, а самое позднее – в ответ на нейтральное выражение.

В группе пациентов с шизофренией модуляции пика P100 в зависимости от валентности стимула не происходило, различия появлялись на участке N170 левого полушария: выражение страха позже всего провоцировало возникновение пика, а радостные лица, напротив, генерировали волну с наименьшей латентностью. Амплитуды волны P200 реагировали на стимулы всех модальностей: самые высокие вызывала радость, низкие – страх. Различий в характеристиках потенциала P300 по категориям эмоций обнаружено не было.

У пациентов с шизоаффективным расстройством было обнаружено наименьшее количество отличий в нейрофизиологических реакциях на стимулы. Так, значимых различий в ранних компонентах (P100, N170) найдено не было. Как и в других группах, наблюдались амплитудные модуляции правополушарного пика P200 всеми категориями стимулов: наименьшие амплитуды возникали в ответ на страх, наивысшее – на радость. В латентных периодах волны P300 были найдены отличия между реакциями на страх и радость с нейтральными выражениями, последние провоцировали наиболее позднее возникновение волны.

3.1.7 Сравнение вызванных ответов между группами

Результаты попарных межгрупповых сравнений характеристик вызванных волн представлены в таблице 8. При анализе параметров пика P100 (рис. 16, 17, 18) были выявлены значимые различия его латентности в левом полушарии между группами пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством ($p=0,015$) при реакции на стимулы с изображением испуганных лиц. Также были обнаружены различия аналогичных параметров на уровне статистической тенденции между больными шизофренией и контрольной группой ($p=0,096$). При этом группы больных продемонстрировали разнонаправленные показатели латентности волны

P100, так, у пациентов с шизофренией она равнялась $101,5 \pm 19$ мс и была наивысшей среди всех испытуемых, а у больных шизоаффективным расстройством – наименьшей и равнялась $85,7 \pm 22,5$ мс, контрольная группа имела промежуточные значения, равные $94,9 \pm 14,2$ мс. Других значимых отличий по P100 между группами, включая все показатели волны в правом полушарии, с учетом поправки на множественные сравнения, выявлено не было.

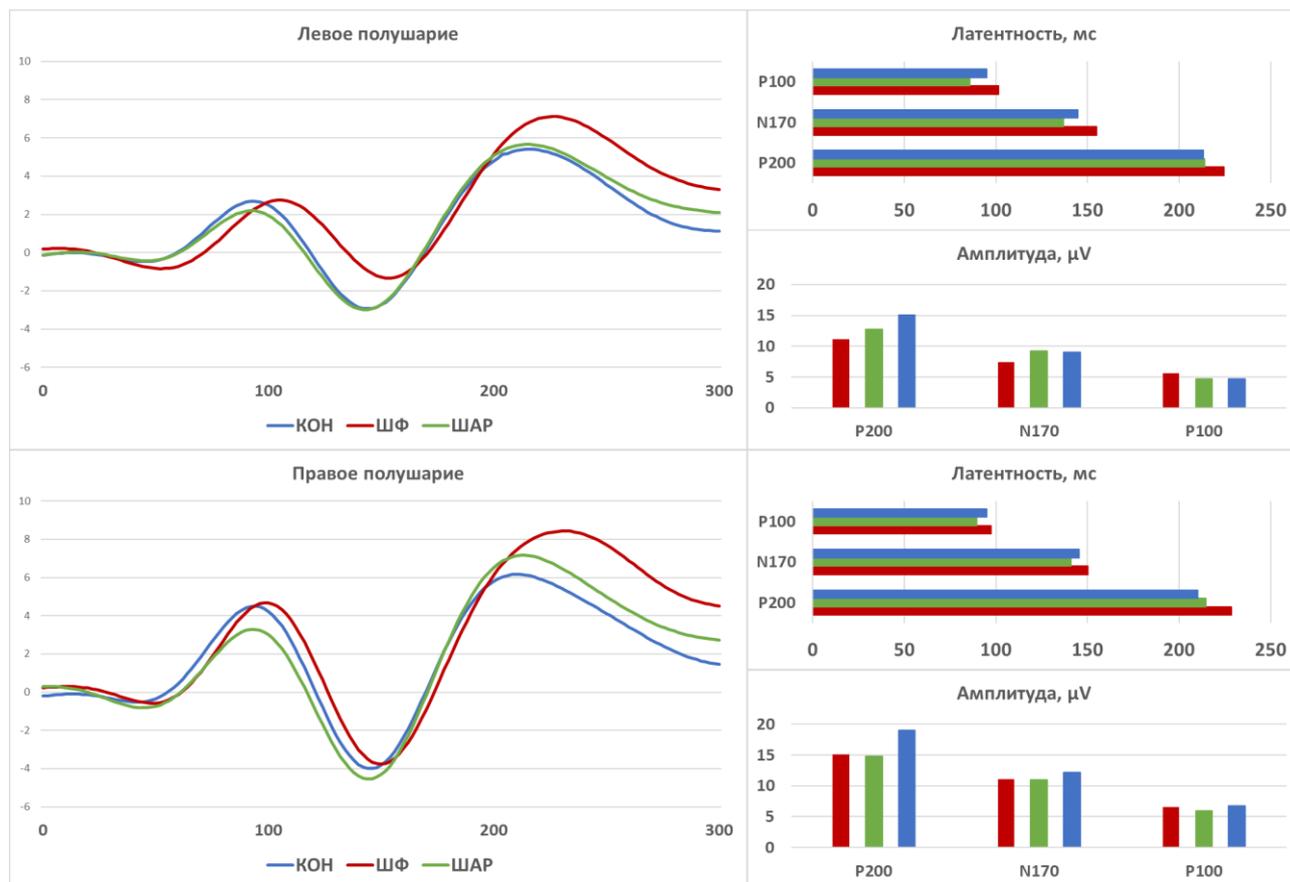


Рисунок 16. Сравнение вызванных ответов исследуемых групп на лицевую экспрессию страха. Волны P100, N170, P200. КОН – контрольная группа. ШФ – пациенты с шизофренией. ШАР – пациенты с шизоаффективным расстройством.

Группы также различались по волне N170 (рис. 16, 17, 18). Латентность пика в левом полушарии в ответ на стимулы, изображающие страх, у пациентов с шизофренией была наивысшей ($155,2 \pm 17,5$ мс) и значимо отличилась от таковой как у больных шизоаффективным расстройством ($144,8 \pm 15,7$ мс, $p=0,012$), так и здорового контроля ($144,8 \pm 15,7$ мс, $p=0,03$). Как и на начальном этапе обработки сигнала, на уровне N170 сохранялась разнонаправленность показателей латентности у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, тогда как контрольная группа занимала промежуточные значения. Также были выявлены различия

($p=0,0006$) по амплитудам пика в левом полушарии в ответ на страх, между контрольной группой ($-9\pm 5,2 \mu V$) и пациентами с шизофренией ($-7,4\pm 4,7 \mu V$).

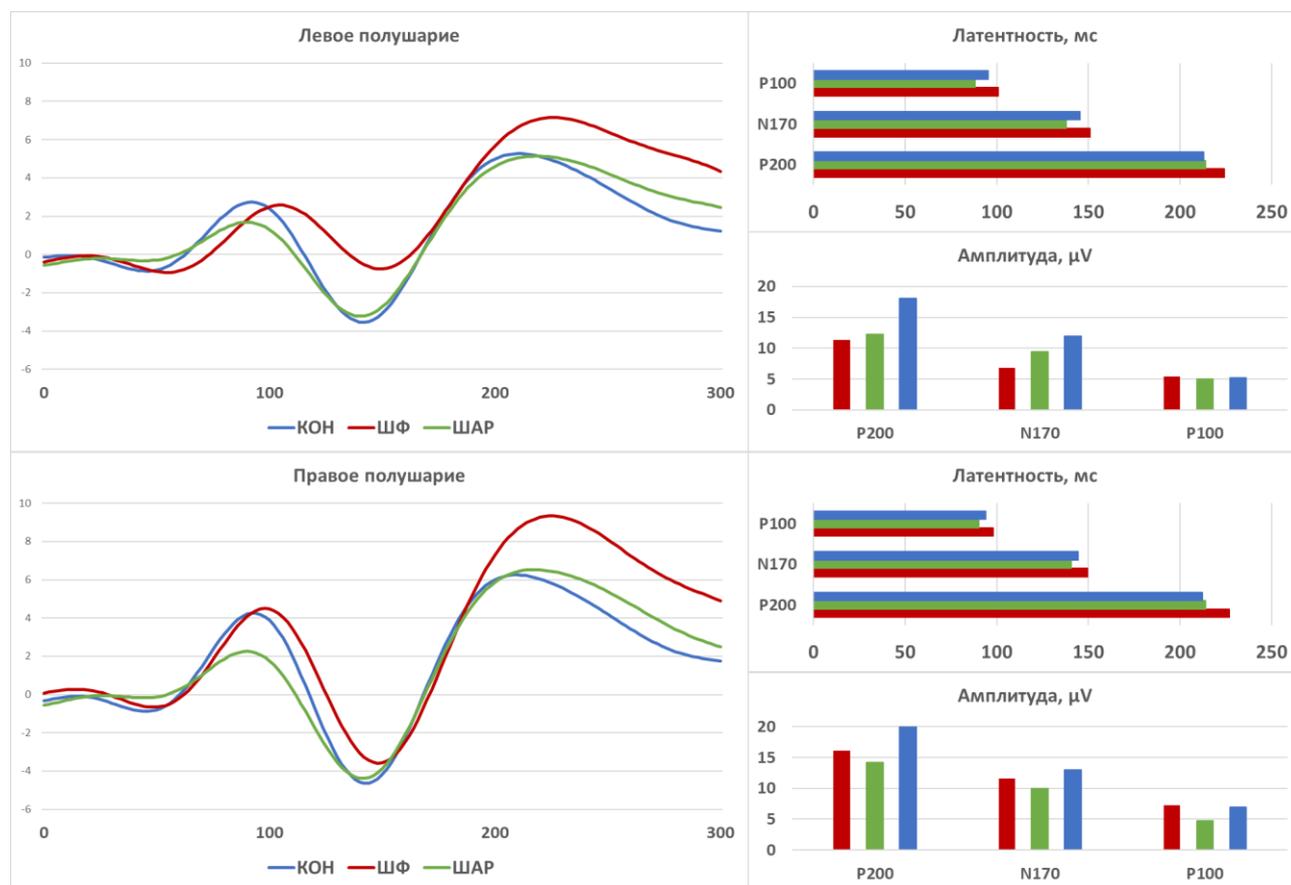


Рисунок 17. Сравнение вызванных ответов исследуемых групп на нейтральную лицевую экспрессию. Волны P100, N170, P200. КОН – контрольная группа. ШФ – пациенты с шизофренией. ШАР – пациенты с шизоаффективным расстройством.

Различия между группами были найдены и для процессов, которые отражает волна P200 (рис. 16, 17, 18). В левом полушарии, в ответ на стимулы с лицами, имеющими нейтральное выражение, контрольная группа продемонстрировала самый высокий показатель амплитуды, равный $18,1 \mu V$, который значительно отличался как от такового у пациентов с шизофренией ($11,3\pm 6,3 \mu V$, $p=0,002$), так и от больных шизоаффективным расстройством ($12,2\pm 6,2 \mu V$, $p=0,005$). В правом полушарии также были найдены различия по амплитудам в ответ на аналогичные стимулы ($p=0,018$), но только между контрольной группой ($20,0\pm 9,0 \mu V$) и пациентами с шизоаффективным расстройством ($14,2\pm 6,7 \mu V$).

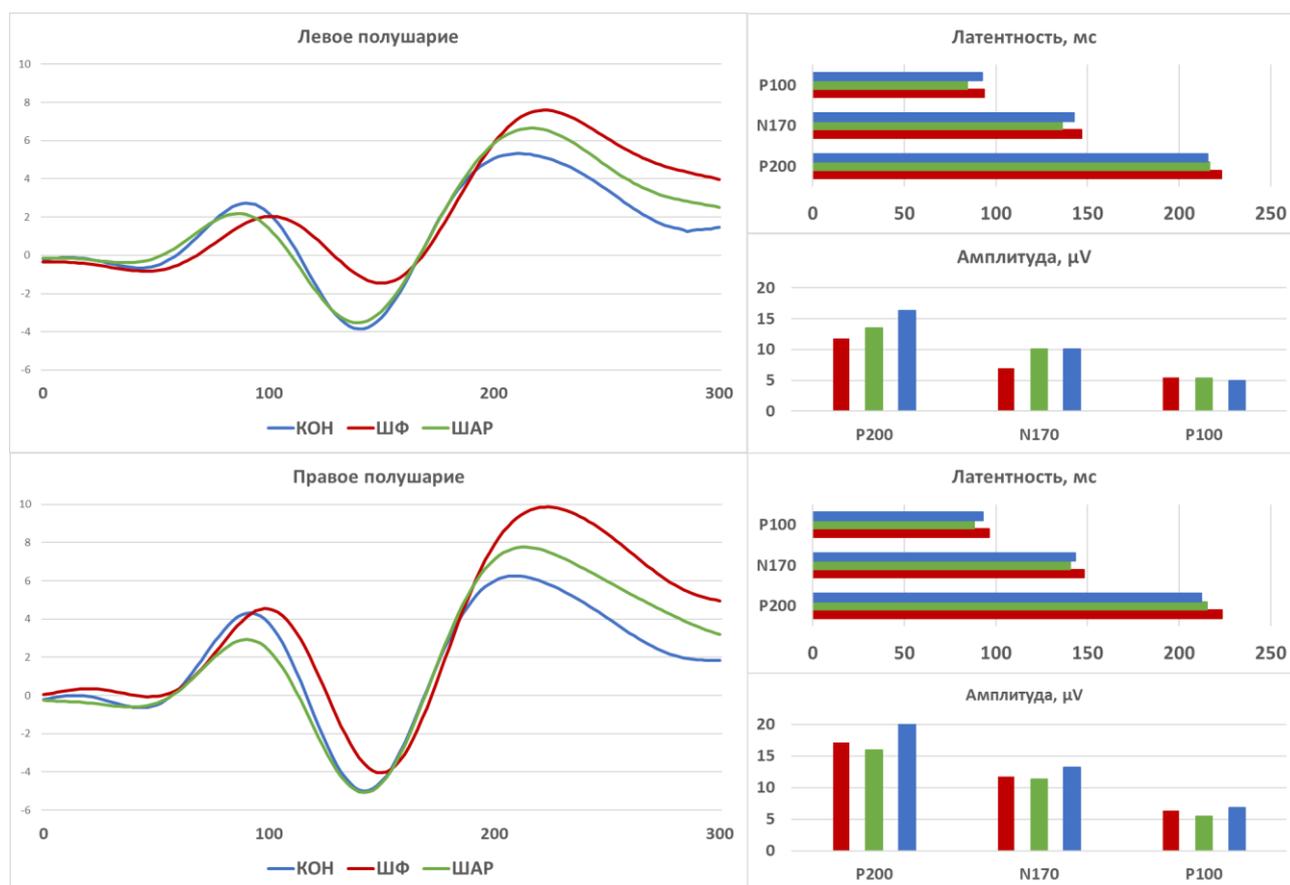


Рисунок 18. Сравнение вызванных ответов исследуемых групп на лицевую экспрессию радости. Волны P100, N170, P200. КОН – контрольная группа. ШФ – пациенты с шизофренией. ШАР – пациенты с шизоаффективным расстройством.

Наибольшее количество межгрупповых различий было найдено при анализе показателей волны P300 (рис. 19, 20, 21). Латентные периоды волны левого полушария имели значимые различия между пациентами с шизофренией ($370 \pm 38,4$ мс) и шизоаффективным расстройством ($334,1 \pm 41,8$ мс), ($p=0,009$), между шизофренией ($370 \pm 38,4$ мс) и контролем ($313,3 \pm 33,0$ мс), ($p < 0,0001$) в ответ на стимулы с лицевой экспрессией страха. В случае предъявления лиц, имеющих нейтральное выражение, наблюдались различия ($p < 0,0001$) между пациентами с шизофренией ($377,7 \pm 35,9$ мс) и контрольной группой ($334,3 \pm 37,1$ мс). При предъявлении стимулов с радостными лицами были обнаружены различия между больными шизофренией ($370,9 \pm 42,0$ мс) и шизоаффективным расстройством ($338,4 \pm 48,8$ мс), а также между контрольной группой ($311,4 \pm 43,0$ мс) и пациентами с шизоаффективным расстройством ($338,4 \pm 48,8$ мс). Значимых различий по амплитудам в левом полушарии обнаружено не было. На этапе пика р300 исчезла имевшаяся ранее в левом полушарии разнонаправленность показателей латентности у групп пациентов: пациенты с шизофренией, как и прежде имели самые поздние пики, но больные шизоаффективным расстройством заняли промежуточное положение, уступая наименьшие значения латентности контрольной группе. Латентность волны в правом полушарии была выше

($p < 0,0001$) у пациентов с шизофренией ($364,0 \pm 39,7$ мс) по сравнению со здоровым контролем ($316,8 \pm 35,6$ мс) в ответ на негативные, нейтральные ($p < 0,0001$) со значениям, равными $375,6 \pm 33,1$ мс и $334,1 \pm 35,2$ мс, положительные эмоции ($p < 0,0001$), со значениями равными $368,5 \pm 36,2$ мс и $311,8 \pm 41,0$ мс соответственно. Также в правом полушарии латентности волны отличались между контрольной группой ($311,8 \pm 41,0$) и шизоаффективным расстройством ($338,7 \pm 41,7$ мс), ($p = 0,03$), между шизофренией ($368,5 \pm 36,2$) и шизоаффективным расстройством ($338,7 \pm 41,7$ мс). Различия между группами по амплитуде в правом полушарии были обнаружены только для положительных эмоций. Они имелись между группами пациентов ($p = 0,012$) со значениями равными $2,8 \pm 1,8$ μV у больных шизофренией и $4,7 \pm 2,7$ μV у больных шизоаффективным расстройством, а также между пациентами с шизофренией ($2,8 \pm 1,8$ μV) и контрольной группой ($4,5 \pm 2,7$ μV), ($p = 0,012$).

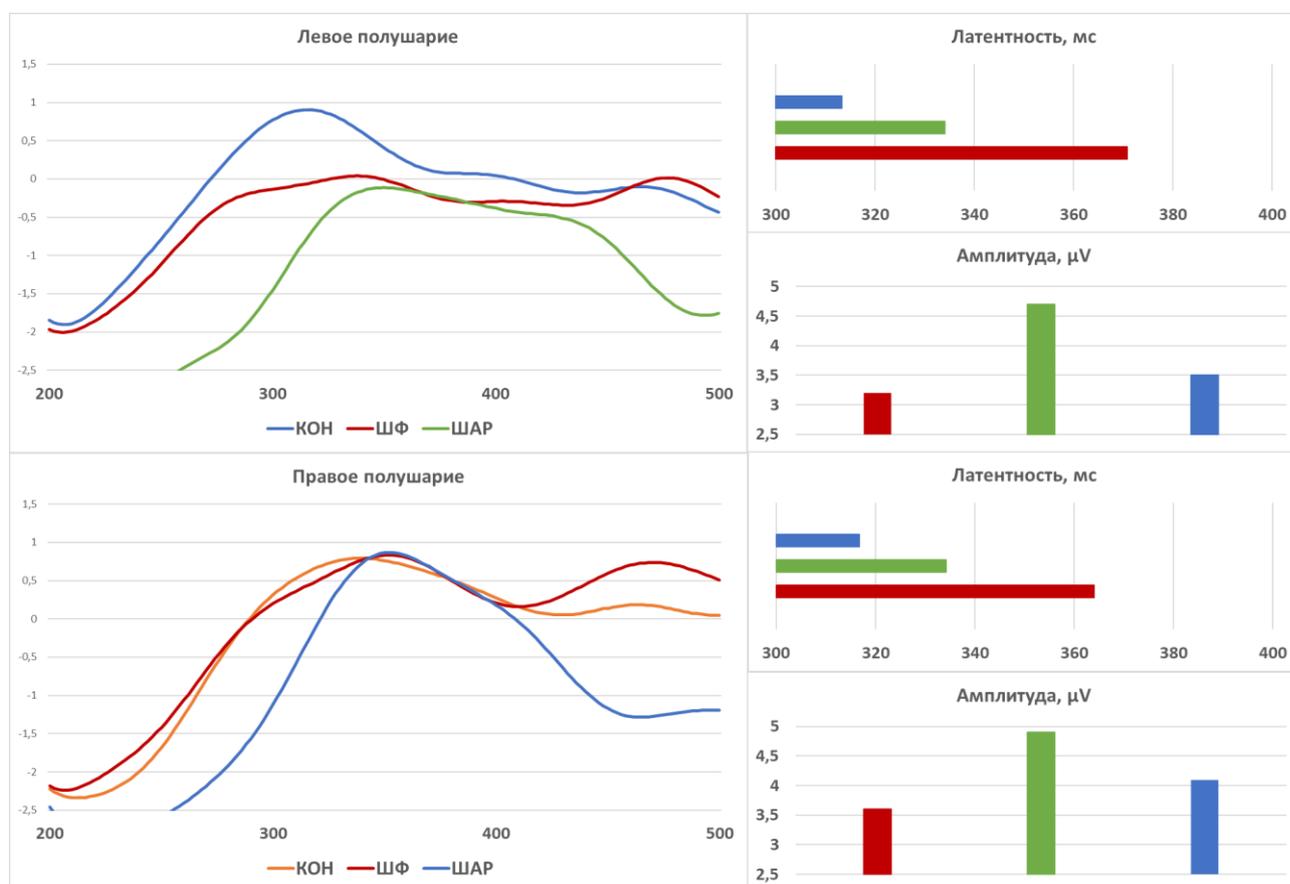


Рисунок 19. Сравнение вызванных ответов исследуемых групп на лицевую экспрессию страха. Волна R300. КОН – контрольная группа. ШФ – пациенты с шизофренией. ШАР – шизоаффективное расстройство

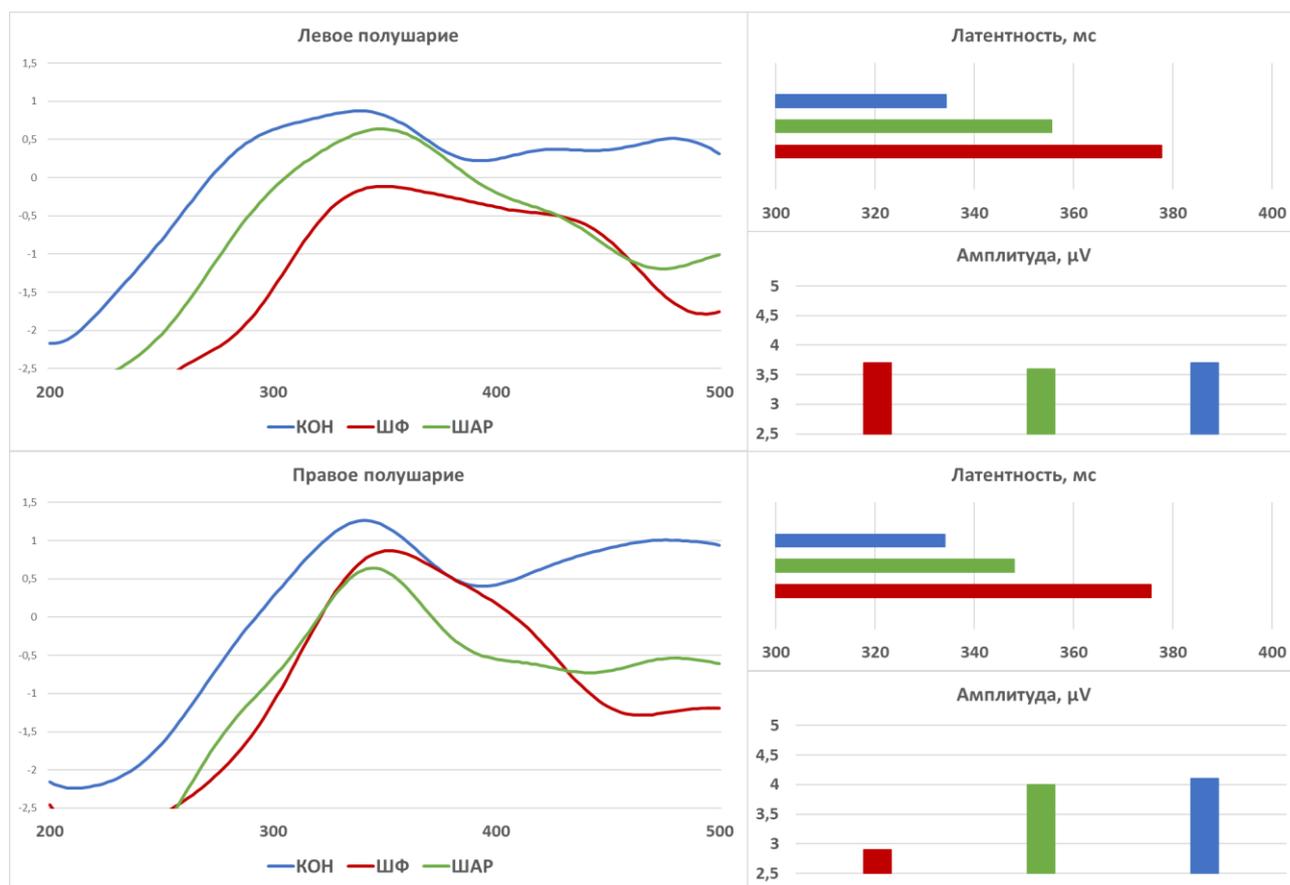


Рисунок 20. Сравнение вызванных ответов исследуемых групп на нейтральную лицевую экспрессию. Волна Р300. КОН – контрольная группа. ШФ – пациенты с шизофренией. ШАР – шизоаффективное расстройство

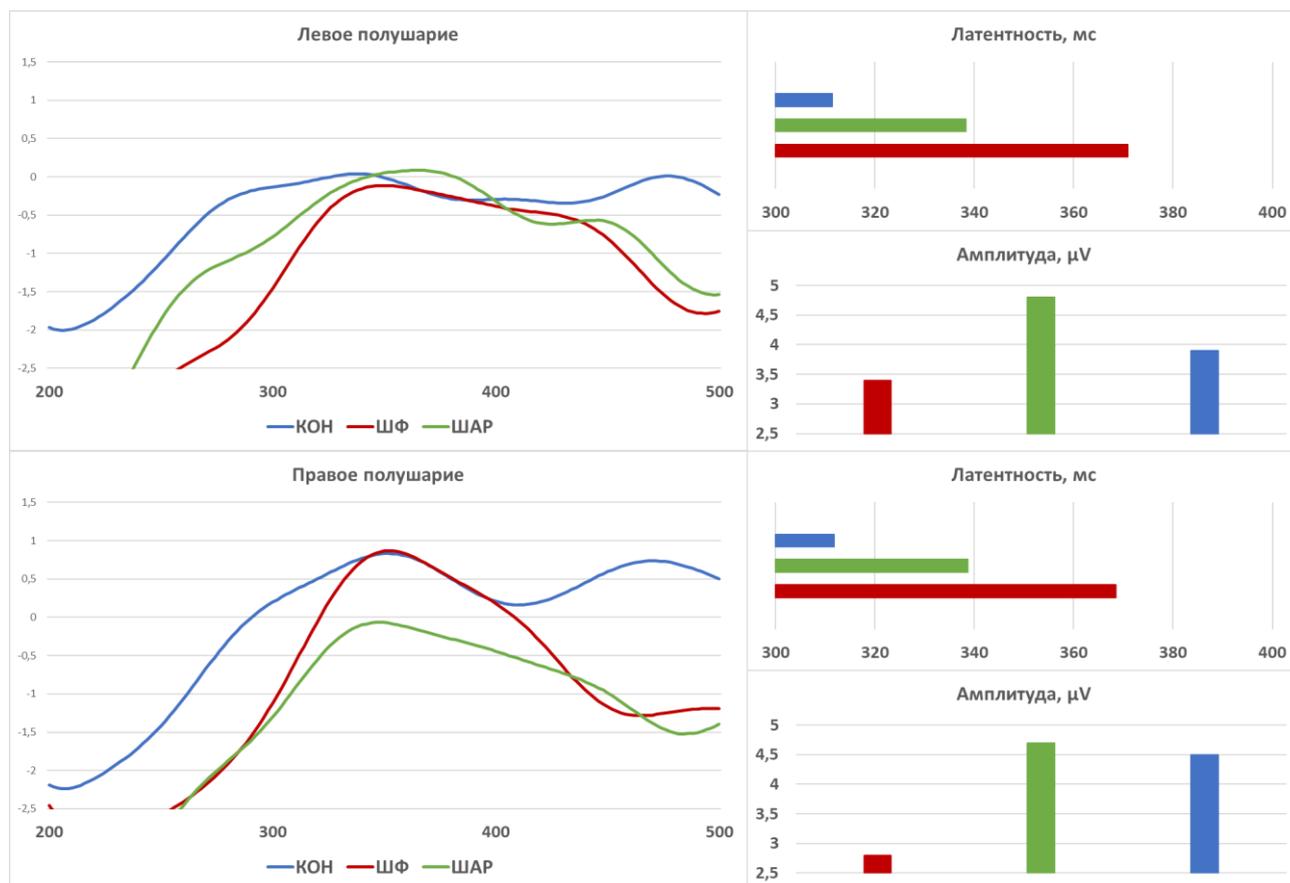


Рисунок 21. Сравнение вызванных ответов исследуемых групп на лицевую экспрессию радости. Волна Р300. КОН – контрольная группа. ШФ – пациенты с шизофренией. ШАР – шизоаффективное расстройство

Таблица 8. Межгрупповые сравнения характеристик вызванных потенциалов.

Параметр	Модальность стимула	ШФ (n = 26)	ШАР (n = 26)	КОН (n = 34)	Р межгрупповая	Р попарная скорр.
		M \pm sd	M \pm sd	M \pm sd		
p100, ЛП, латентность (мс)	N	101,5 \pm 19	85,7 \pm 22,5	94,9 \pm 14,2	0,01	ШФ/ШАР: 0,015 ШФ/КОН: 0,069 ШАР/КОН: 0,191
	O	100,8 \pm 20,8	88,3 \pm 20,5	95,5 \pm 14,9	0,057	-
	P	93,6 \pm 20,4	84,5 \pm 23	92,6 \pm 15,1	0,177	-

Продолжение таблицы 8

Параметр	Модальность	ШФ (n = 26)	ШАР (n = 26)	КОН (n = 34)	P межгрупповая	P попарная скорр.
		M±sd	M±sd	M±sd		
p100, ЛП, амплитуда (μV)	N	5,6±4,1	4,7 ±3,3	4,7±3,1	0,562	-
	O	5,4±4,6	5±2,8	5,2±3,6	0,923	-
	P	5,5±3,8	5,4±2,6	5±3,2	0,831	-
p100, ПП, латентность (мс)	N	97,3±15,1	89,5±19,9	95,2±14	0,209	-
	O	97,9±18,4	90,2±19,8	94±14,7	0,29	-
	P	96,2±15,5	88,1±18,2	92,9±14,1	0,188	-
p100, ПП, амплитуда (μV)	N	6,6±5	5,9±3,6	6,8±4,3	0,733	-
	O	7,3±5,9	4,7±2,5	7±4,5	0,073	-
	P	6,3±5,4	5,5±3,6	6,8±4,4	0,534	-
n170, ЛП, латентность (мс)	N	155,2±17,5	136,9±23,7	144,8±15,7	0,003	ШФ/ШАР: 0,012 ШФ/КОН: 0,03 ШАР/КОН: 0,37
	O	150,9±18,7	137,8±21,3	145,3±15,6	0,041	ШФ/ШАР: 0,102 ШФ/КОН: 0,215 ШАР/КОН: 0,374
	P	146,8±20,2	136,2±22,8	142,6±15,3	0,146	-
n170, ЛП, амплитуда (μV)	N	-7,4±4,7	-9,2±4,5	-9±5,2	0,321	-
	O	-6,8±3,9	-9,4±5,3	-11,9±5,7	0,001	ШФ/ШАР: 0,113 ШФ/КОН: 0,0006 ШАР/КОН: 0,113
	P	-7±4,6	-10,1±5,5	-10,1±6,4	0,071	-
n170, ПП, латентность (мс)	N	150,4±16,3	141,2±19,7	145,5±14,6	0,137	-
	O	149,6±16,9	140,7±18,9	144,4±13,3	0,144	-
	P	148,1±16,5	140,6±18,9	143,2±14	0,251	-

Продолжение таблицы 8

Параметр	Модальность	ШФ (n = 26)	ШАР (n = 26)	КОН (n = 34)	P межгрупповая	P попарная скорр.
		M±sd	M±sd	M±sd		
n170, ПП, амплитуда (μV)	N	-11,1±6,6	-11±5,9	-12,2±5,8	0,705	-
	O	-11,6±6,9	-10±6,5	-13±6,1	0,215	-
	P	-11,7±7,9	-11,3±6,7	-13,2±6,4	0,511	-
p200, ЛП, латентность (мс)	N	224,7±19,3	213,9±32	213,4±20,4	0,157	-
	O	224,2±29,2	214±28,7	213,1±18,1	0,206	-
	P	223,1±25,7	216,7±27,4	215,7±18,1	0,448	-
p200, ЛП, амплитуда (μV)	N	11,1±6,6	12,7±5,6	15,1±6,8	0,058	-
	O	11,3±6,3	12,2±6,2	18,1±7,5	0,0003	ШФ/ШАР: 0,555 ШФ/КОН: 0,002 ШАР/КОН: 0,005
	P	11,8±6,7	13,5±6,4	16,3±8,5	0,06	-
p200, ПП, латентность (мс)	N	228,6±18,8	214,7±27,8	210,3±16,8	0,005	ШФ/ШАР: 0,018 ШФ/КОН: 0,002 ШАР/КОН: 0,469
	O	226,9±28,1	213,9±27,1	212,2±14,1	0,04	ШФ/ШАР: 0,095 ШФ/КОН: 0,033 ШАР/КОН: 0,893
	P	223,4±24,7	215,2±34,4	212,3±15,7	0,236	-
p200, ПП, амплитуда (μV)	N	15,1±8,5	14,8±6,7	19±8,1	0,067	-
	O	16,1±8,8	14,2±6,7	20±9	0,025	ШФ/ШАР: 0,484 ШФ/КОН: 0,098 ШАР/КОН: 0,018
	P	17,1±15,6	15,9±7,5	20,4±9	0,107	-

Продолжение таблицы 8

Параметр	Модальность стимула	ШФ (n = 26)	ШАР (n = 26)	КОН (n = 34)	P межгрупповая	P попарная скорр.
		M±sd	M±sd	M±sd		
p300, ЛП, латентность (мс)	N	370,8±38,4	334,1±41,8	313,3±33	<0,0001	ШФ/ШАР: 0,009 ШФ/КОН: <0,0001 ШАР/КОН: 0,052
	O	377,7±35,9	355,6±36,4	334,3±37,1	<0,0001	ШФ/ШАР: 0,057 ШФ/КОН: <0,0001 ШАР/КОН: 0,057
	P	370,9±42	338,4±48,8	311,4±43	<0,0001	ШФ/ШАР: 0,015 ШФ/КОН: <0,0001 ШАР/КОН: 0,062
p300, ЛП, амплитуда (μV)	N	3,2±2,3	4,7±5,8	3,5±2,3	0,303	-
	O	3,7±3	3,6±4,6	3,7±2,7	0,993	-
	P	3,4±1,6	4,8±4,6	3,9±2,9	0,299	-
p300, ПП, латентность (мс)	N	364±39,7	334,2±43,8	316,8±35,6	<0,0001	ШФ/ШАР: 0,068 ШФ/КОН: <0,0001 ШАР/КОН: 0,086
	O	375,6±33,1	348±33,8	334,1±35,2	<0,0001	ШФ/ШАР: 0,012 ШФ/КОН: <0,0001 ШАР/КОН: 0,117
	P	368,5±36,2	338,7±41,7	311,8±41	<0,0001	ШФ/ШАР: 0,015 ШФ/КОН: <0,0001 ШАР/КОН: 0,03

Продолжение таблицы 8

Параметр	Модальность стимула	ШФ (n = 26)	ШАР (n = 26)	КОН (n = 34)	Р межгрупповая	Р попарная скорр.
		M±sd	M±sd	M±sd		
p300, ПП, амплитуда (μV)	N	3,6±2,9	4,9±3,7	4,1±2,4	0,327	-
	O	2,9±2,3	4±2,7	4,1±2,6	0,161	-
	P	2,8±1,8	4,7±2,7	4,5±2,7	0,007	ШФ/ШАР: 0,012 ШФ/КОН: 0,012 ШАР/КОН: 0,706

N – страх, O – нейтральный, P – радость; M – среднее, sd – стандартное отклонение; ШФ – пациенты с шизофренией, ШАР – пациенты с шизоаффективным расстройством, КОН – контрольная группа.

Таким образом, в группе пациентов с шизофренией ранние компоненты (P100, N170) левого полушария в ответ на эмоцию страха имели наивысшие латентности, а в группе пациентов с шизоаффективным расстройством, напротив, самые низкие, т.е. вызванные потенциалы групп пациентов имеют разнонаправленные различия. На уровне P200 у контрольной группы наблюдаются самые высокие амплитуды в обоих полушариях, в ответ на нейтральные стимулы. На этапе генерации поздних потенциалов описанная для P100 и N170 закономерность исчезает и на уровне волны P300 в группах пациентов наблюдаются более высокие латентные периоды по сравнению с контролем. При этом, обнаружены значимые различия по всем категориям стимулов между всеми исследуемыми группами по латентностям волны P300 в каждом из полушарий и по амплитудам в правом полушарии в ответ на положительные стимулы.

3.1.8 Психометрические шкалы и их связь с нейрофизиологическими показателями

Психометрические показатели, а также результаты их сравнения представлены в таблице 9. В группе пациентов с шизофренией общий балл по шкале PANSS составил 79,7±14,3. Средний балл по субшкале позитивной симптоматики равнялся 18,0±4,7, по субшкале негативной симптоматики – 22,5±6,2, по субшкале общей психопатологической симптоматики – 39,3±7,5. Выраженность аффективной симптоматики в группе была низкой – средний балл по шкале депрессии Калгари составил 3,6±3,9, по шкале мании Янга – 2,3±5,8. Среди пациентов были низко распространены и мало выражены побочные эффекты психофармакотерапии: средний балл по шкале акатизии Барнса составил 1,3±2,1, по шкале экстрапирамидных побочных эффектов Симпсона-Ангуса – 4,4±4,2.

В группе пациентов с шизоаффективным расстройством общий балл шкалы PANSS равнялся $62,7 \pm 9,7$. Выраженность позитивной симптоматики (субшкала P) составила $14,2 \pm 4,4$, негативной (субшкала N) – $14,9 \pm 3,5$, общей психопатологической (субшкала G) – $33,5 \pm 6,6$. Средний показатель группы по шкале депрессии Калгари – $5,5 \pm 5,7$, по шкале мании Янга – $5,0 \pm 7,2$. Выраженность побочных эффектов психофармакотерапии также была низкой: общий балл по шкале акатизии Барнса составил $0,7 \pm 1,8$, по шкале Симпсона-Ангуса – $2,2 \pm 3,1$.

Таблица 9. Сравнительная характеристика показателей шкал.

Шкала	Шизофрения	ШАР	p-value
Общий балл PANSS, M±sd	79,7±14,3	62,7±9,7	<0,001
Субшкала P, балл, M±sd	18,0±4,7	14,2±4,4	0,005
Субшкала N, балл, M±sd	22,5±6,2	14,9±3,5	<0,001
Субшкала G, балл, M±sd	39,3±7,5	33,5±6,6	0,006
CDSS, балл, M±sd	3,6±3,9	5,5±5,7	0,3
YMRS, балл, M±sd	2,3±5,8	5,0±7,2	0,024
BAS, балл, M±sd	1,3±2,1	0,7±1,8	0,2
SAS, балл, M±sd	4,4±4,2	2,2±3,1	0,058

M – среднее, sd – стандартное отклонение

Группы пациентов различались как по общему баллу PANSS ($p < 0,001$), который был выше в группе пациентов с шизофренией ($79,7 \pm 14,3 > 62,7 \pm 9,7$) так и по отдельным субшкалам, в каждой из которых средний балл у пациентов с шизофренией был выше: позитивной ($18,0 \pm 4,7$ против $14,2 \pm 4,4$; $p = 0,005$), негативной ($22,5 \pm 6,2$ против $14,9 \pm 3,5$; $p < 0,001$), общей психопатологической симптоматики ($39,3 \pm 7,5$ против $33,5 \pm 6,6$; $p = 0,006$), (рис. 22). Также различия были выявлены для шкалы мании Янга ($p = 0,024$): пациенты с шизоаффективным расстройством имели более высокий балл ($5,0 \pm 7,2$), нежели пациенты с шизофренией ($2,3 \pm 5,8$), (рис. 23). По шкалам Калгари, Барнса, Симпсона-Ангуса значимых различий обнаружено не было.

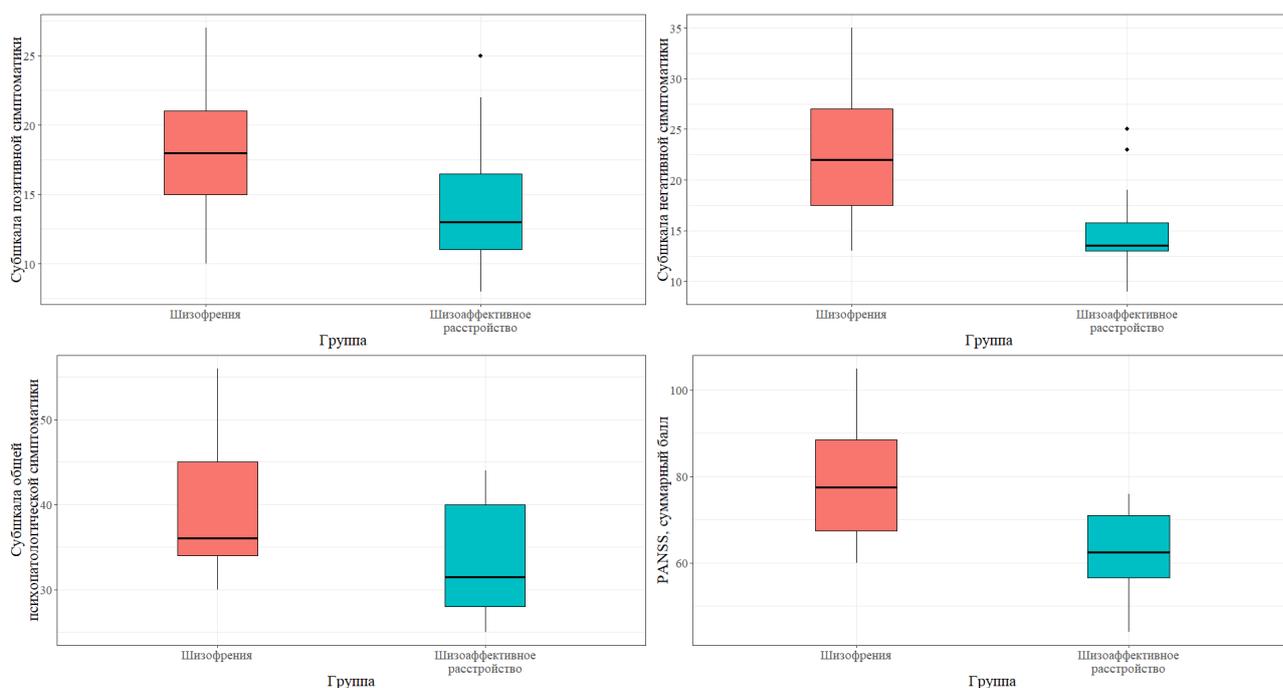


Рисунок 22. Сравнение показателей шкалы PANSS в группах пациентов

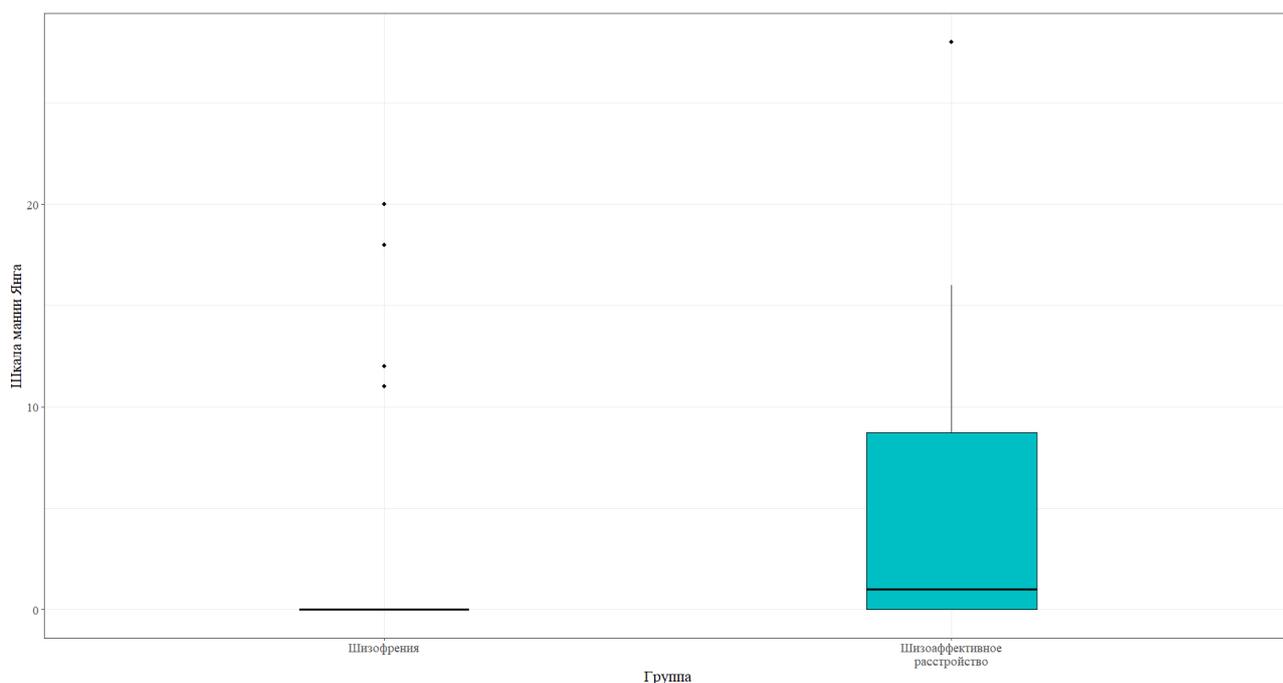


Рисунок 23. Сравнение показателей шкалы YMRS в группах пациентов

Была проведена оценка связи психопатологической симптоматики с показателями латентностей и амплитуд всех зарегистрированных волн (рис. 24, табл. 10). Выявлены следующие корреляционные связи: слабая положительная корреляция латентности левополушарного ($r_s=0,39$; $p=0,004$) и правополушарного ($r_s=0,32$; $p=0,02$) P300 в ответ на стимулы с изображениями нейтральных лиц с баллами субшкалы позитивной симптоматики (P)

PANSS, слабая положительная корреляция латентности левополушарного ($r_s=0,28$; $p=0,04$) и правополушарного ($r_s=0,29$; $p=0,04$) P300 в ответ на стимулы с изображениями нейтральных лиц с баллами субшкалы негативной симптоматики (N) PANSS, слабая положительная корреляция латентности левополушарного ($r_s=0,33$; $p=0,01$) и правополушарного ($r_s=0,34$; $p=0,01$) P300 в ответ на стимулы с изображениями нейтральных лиц с баллами субшкалы общей психопатологической симптоматики (G) PANSS, слабая положительная корреляция латентности левополушарного ($r_s=0,38$; $p=0,006$) и правополушарного ($r_s=0,38$; $p=0,006$) P300 в ответ на стимулы с изображениями нейтральных лиц с общим баллом PANSS. Корреляционных связей других шкал с параметрами вызванных волн обнаружено не было.

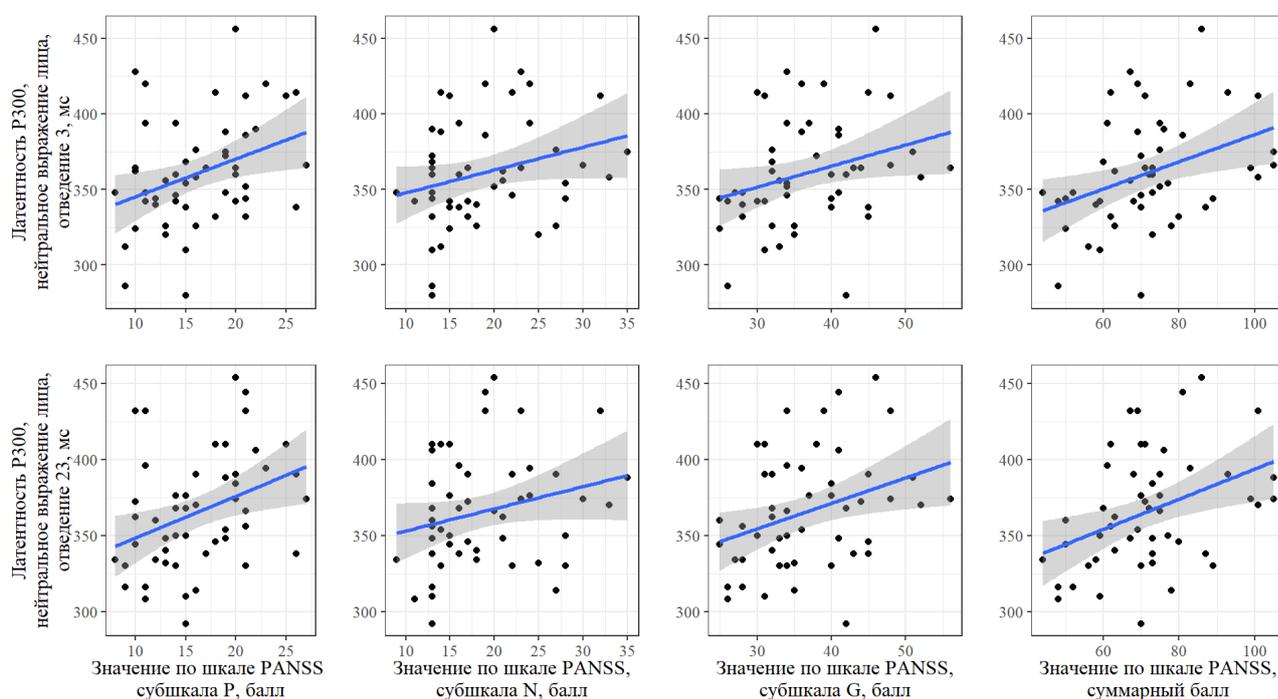


Рисунок 24. Диаграмма рассеяния для оценки связи показателей шкалы PANSS с параметрами волны P300

Таблица 10. Оценка связи показателей шкалы PANSS с вызванными потенциалами

Вызванный потенциал	Тип стимула	Шкала	ρ Спирмана	p-value
P300, лат, ЛП	Нейтральный	PANSS, P	0,39	0,004
P300, лат, ПП	Нейтральный	PANSS, P	0,32	0,02
P300, лат, ЛП	Нейтральный	PANSS, N	0,28	0,04
P300, лат, ПП	Нейтральный	PANSS, N	0,29	0,04
P300, лат, ЛП	Нейтральный	PANSS, G	0,33	0,01
P300, лат, ПП	Нейтральный	PANSS, G	0,34	0,01
P300, лат, ЛП	Нейтральный	PANSS, общий балл	0,38	0,006

Продолжение таблицы 10

Вызванный потенциал	Тип стимула	Шкала	ρ Спирмана	p-value
P300, лат, ПП	Нейтральный	PANSS, общий балл	0,38	0,006

Таким образом, общий балл шкалы PANSS, а также баллы по каждой из субшкал были выше в группе пациентов с шизофренией. Балл по шкале мании Янга был выше в группе больных шизоаффективным расстройством. По остальным шкалам значимых различий между группами больных выявлено не было. Также была обнаружена слабая положительная корреляция латентности волны P300 в ответ на нейтральные стимулы с общим баллом шкалы PANSS и с каждой из субшкал.

3.2 Предикция заболевания на основании электрофизиологических показателей

Исходя из результатов полученных при попарном сравнении характеристик вызванных потенциалов, в первую полную модель в качестве предикторов были включены следующие параметры: амплитуда N170 в левом полушарии в ответ на нейтральные лица, амплитуда P200 в левом полушарии в ответ на нейтральные лица, латентность P200 в правом полушарии в ответ на нейтральные лица, амплитуда P200 в правом полушарии в ответ на нейтральные лица, латентность P300 в левом полушарии в ответ на испуганные лица; во вторую модель – амплитуда P200 в левом полушарии в ответ на нейтральные лица, латентность P300 в левом полушарии в ответ на радостные лица. Информационный критерий Акаике (AIC) для первой полной модели был равен 71,7, для второй полной модели – 66,4. После удаления части предикторов из каждой модели путем дальнейшей пошаговой регрессии с использованием функции «step», AIC первой модели стал 67,1, показатель второй модели остался равным 66,4, в связи с чем для последующего анализа была выбрана вторая модель, состав предикторов которой не изменился после выполнения преобразования. Предикторы окончательной модели и их статистическая оценка представлены в таблице 11.

Таблица 11. Параметры оптимальной модели логистической регрессии.

Параметр	Оценка коэффициента уравнения логистической регрессии	Стандартная ошибка	Значение z	Значение p
Свободный член	-6,1	2,9	-2,1	0,036*
P200, ампл, ЛП	-0,13	0,05	-2,61	0,009*
P300, лат, ПП	0,02	0,009	2,8	0,005*

Предсказанные моделью вероятности для тестовой выборки оценивались с помощью ROC-анализа (Рисунок 25). Площадь под кривой AUC составила 0,86. Оптимальным значением вероятности, при которой наилучшим образом осуществляется классификация наблюдений, было 0,5. На основании этого значения пациентам тестовой выборки присваивался статус «Здоровый» или «Пациент». Данные предсказания сопоставлялись с реальным статусом исследуемого в виде построения таблиц сопряженности с подсчетом истинно положительных (ИП), истинно отрицательных (ИО), ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов классификации (Таблица 12).

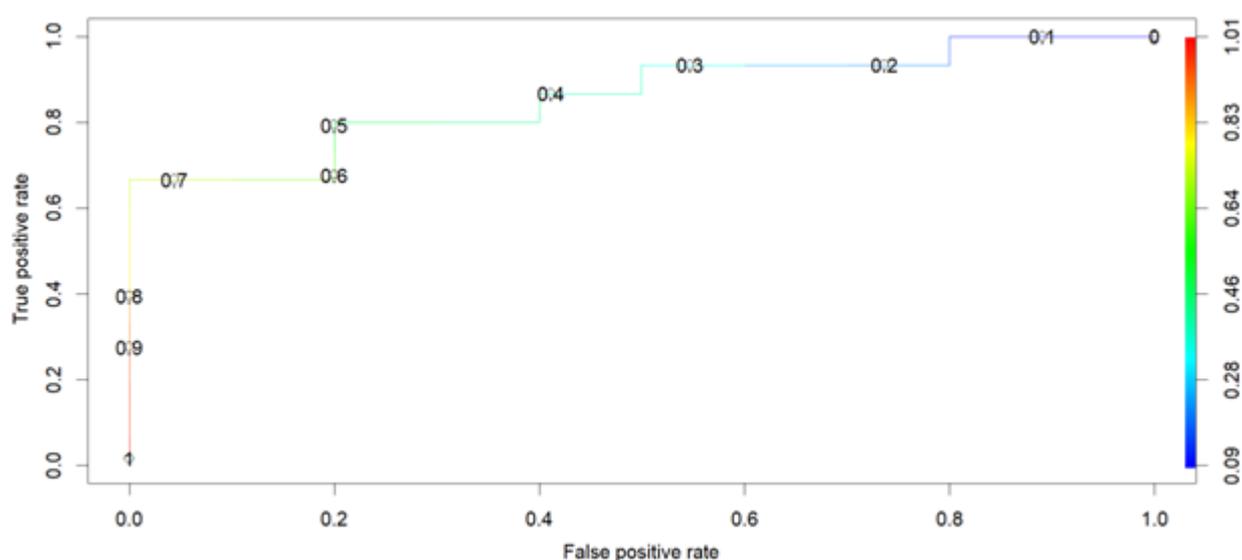


Рисунок 25. ROC-кривая оценок модели логистической регрессии. По оси x – частота ложноположительных результатов (1 – специфичность), по оси y – частота истинноположительных результатов (чувствительность).

Таблица 12. Таблица сопряженности статуса испытуемого и результатов предсказания регрессионной модели.

Результат клинической оценки	Результат предсказания регрессионной модели		Сумма
	Больной	Здоровый	
Больной	11 (ИП)	4 (ЛО)	15
Здоровый	2 (ЛП)	8 (ИО)	10
Сумма	13	12	25

На основании таблицы сопряженности были рассчитаны чувствительность (1), специфичность (2), прогностическая ценность положительного результата, ПЦПР (3) и прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦОР (4).

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} = \frac{11}{15} = 73,3\% \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} = \frac{8}{10} = 80\% \quad (2)$$

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} = \frac{11}{13} = 84,6\% \quad (3)$$

$$\text{ПЦОР} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}} = \frac{8}{12} = 66,7\% \quad (4)$$

Таким образом, полученная модель обеспечивает прогнозирование заболевания с высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью положительного результата.

3.3.1 Кластерный анализ

Зарегистрированные в ходе нейрофизиологического обследования параметры (амплитуды и латентности основных пиков вызванных потенциалов в ответ на лицевую экспрессию различной эмоциональной модальности) были стандартизированы и затем использованы для построения многомерного пространства, в котором каждое наблюдение имело координаты, равные стандартизированным значениям соответствующих показателей. На основании геометрической близости единиц наблюдения была сформирована дендрограмма (рис. 26), в которой наиболее высокому уровню разделения ветвей соответствует большая отдаленность групп наблюдений в сконструированном пространстве.

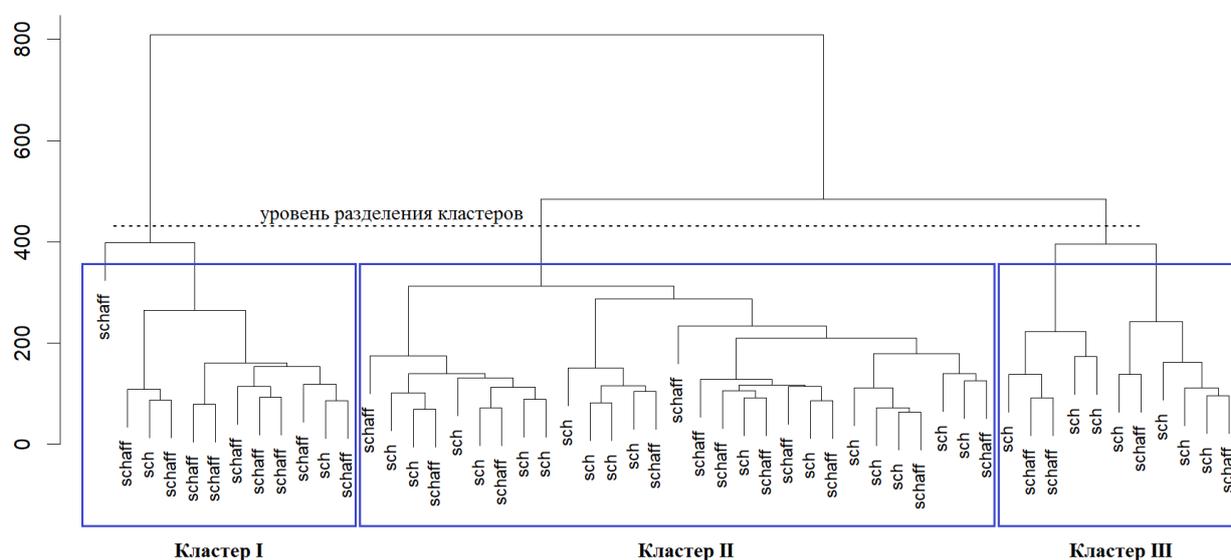


Рисунок 26. Дендрограмма матрицы мер близости нейрофизиологических показателей пациентов

Дальнейшее объединение близких единиц наблюдения в группы – кластеры – осуществлялось путем выбора уровня критического расстояния, выше которого отстоящие друг от друга наблюдения рассматривались как относящиеся к разным кластерам. Графически выбор такого

расстояния представляет собой выбор уровня горизонтальной линии, которая отсекает отдельные ветви дендрограммы. Выбор уровня был продиктован необходимостью выделить адекватное задачам исследования количество групп, содержащих достаточное количество наблюдений. Разделение на две группы не представлялось целесообразным ввиду сложившегося впечатления о большом количестве вариантов клинических профилей заболеваний и необходимостью провести их более тонкую дифференциацию. Проведение разделения на уровне 3-го и 4-го ветвления дендрограммы привело бы к формированию малых групп, вплоть до одного наблюдения. В такой ситуации дальнейший анализ описывал бы не общие закономерности, а частные особенности конкретных пациентов. По указанным выше причинам было произведено разделение на уровне 2-го ветвления дендрограммы (пунктирная горизонтальная линия на рис. 26), что привело к формированию трех кластеров, клинико-anamнестические и социально-демографические особенности которых были проанализированы далее.

3.3.2 Социально-демографические характеристики кластеров

В кластер I вошло 12 пациентов, из которых 8 (66,7%) были женщинами. Средний возраст пациента этой группы составлял 27,5 (21,8, 35,0) лет. В кластере преобладали пациенты со средним специальным и высшим образованием, которые на момент проведения исследования работали или учились. В кластере не было больных, никогда в своей жизни не работавших, а треть пациентов имела длительные периоды трудовой деятельности. Половина пациентов никогда не состояла в браке, остальные на момент проведения исследования или были в оном, или имели близкие партнерские отношения. Больные преимущественно проживали совместно с родителями в квартире и имели свою отдельную комнату. Подавляющая часть пациентов имела гармоничные внутрисемейные отношения и поддерживала активные контакты с друзьями.

В кластер II вошло 29 пациентов, из которых 13 (44,8%) были женщинами. Средний возраст пациента этой группы составлял 27,0 (21,0, 33,0). Уровень образования пациентов II кластера в основном был высоким. При этом на момент исследования не работала и не училась половина больных. Трудовой анамнез большинства пациентов был представлен частыми сменами работы или непродолжительными эпизодами трудовой деятельности, лишь пятая часть имела длительные периоды трудовой деятельности. Подавляющее большинство больных никогда не состояло в браке и проживало вместе с родителями в отдельной квартире, в своей комнате. Внутрисемейные отношения в кластере часто были патологическими: конфликтными или зависимыми. Социальные связи преимущественно ограничивались родственниками, более половины пациентов не имело друзей.

В кластер III вошло 11 пациентов, из которых 7 (63,6%) были женщинами. Средний возраст пациента этой группы составлял 34,0 (23,0, 36,5) лет. Уровень образования пациентов III кластера

был высоким, но большая их часть не работала и не училась на момент исследования, хотя чуть менее половины имели в анамнезе длительные периоды трудовой деятельности. Три четверти пациентов никогда не состояло в браке и в большинстве своем проживала совместно с родителями в квартире, в отдельной комнате. Внутрисемейные отношения у половины пациентов были гармоничными и только у пятой части конфликтными. Большая часть кластера не имела друзей и поддерживала общение только с родственниками. Социально-демографические характеристики кластеров представлены в Таблице 13.

Таблица 13. Социально-демографические характеристики кластеров

Параметр	Кластер 1, N = 12 ₁	Кластер 2, N = 29 ₁	Кластер 3, N = 11 ₁	p- value ₂
Возраст	27,5 (21,8, 35,0)	27,0 (21,0, 33,0)	34,0 (23,0, 36,5)	0,5
Трудовой статус				0,5
не работает и не учится	3 (25%)	15 (52%)	6 (55%)	
работает в щадящих условиях	0 (0%)	1 (3,4%)	1 (9,1%)	
работает и учится	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
работает не по специальности без снижения квалификации	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)	
работает не по специальности со снижением квалификации	1 (8,3%)	2 (6,9%)	0 (0%)	
работает по специальности без снижения квалификации	2 (17%)	4 (14%)	1 (9,1%)	
работает по специальности со снижением квалификации	2 (17%)	1 (3,4%)	1 (9,1%)	
учится, не работает	3 (25%)	6 (21%)	1 (9,1%)	
Труд в течение жизни				0,5
длительные периоды трудовой деятельности	4 (33%)	6 (21%)	5 (45%)	
никогда не работал	0 (0%)	3 (10%)	2 (18%)	
постоянные частые смены работы	1 (8,3%)	5 (17%)	0 (0%)	
работал эпизодически, непродолжительное время	3 (25%)	9 (31%)	3 (27%)	
студент	4 (33%)	6 (21%)	1 (9,1%)	
Брак и романтические отношения				0,3
в разводе	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
в разводе, живут вместе	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)	
неофициальный брак	3 (25%)	1 (3,4%)	1 (10%)	
никогда не состоял в браке	6 (50%)	23 (79%)	7 (70%)	
официальный брак	2 (17%)	4 (14%)	2 (20%)	

Продолжение таблицы 13

Параметр	Кластер 1, N = 12 ₁	Кластер 2, N = 29 ₁	Кластер 3, N = 11 ₁	p-value ₂
Проживает				0,7
один (не поддерживает отношения с родственниками)	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)	
один (поддерживает отношения с родственниками)	0 (0%)	4 (14%)	0 (0%)	
с другими родственниками	1 (8,3%)	1 (3,4%)	0 (0%)	
с не родственниками	0 (0%)	1 (3,4%)	1 (9,1%)	
с родителями	7 (58%)	18 (62%)	7 (64%)	
с супругой / супругом	4 (33%)	4 (14%)	3 (27%)	
Отношения в семье				0,051
гармоничные	9 (75%)	7 (24%)	5 (45%)	
зависимые	0 (0%)	8 (28%)	2 (18%)	
конфликтные	3 (25%)	11 (38%)	2 (18%)	
симбиотические	0 (0%)	3 (10%)	2 (18%)	
Социальные контакты				0,066
контакты отсутствуют	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)	
родственники и небольшое количество знакомых	7 (58%)	7 (24%)	4 (36%)	
только родственники	2 (17%)	17 (59%)	7 (64%)	
широкий круг контактов	3 (25%)	4 (14%)	0 (0%)	
Дружеские отношения				0,004
активное установление новых контактов	0 (0%)*	1 (3,4%)**	0 (0%)**	
друзья отсутствуют	1 (8,3%)*	15 (52%)**	6 (55%)**	
контакты с друзьями по их инициативе	3 (25%)*	6 (21%)**	5 (45%)**	
поддержание активных контактов с друзьями	8 (67%)*	7 (24%)**	0 (0%)**	

¹ Медиана (межквартильный размах) для количественных переменных; абсолютное число наблюдений, доля в группе для качественных переменных; ² U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, χ^2 Пирсона/точный критерий Фишера для качественных переменных. Группы, имеющие одинаковые знаки * или ** не различаются между собой, в случае если у одной группы знак *, а у другой **, то между ними имеются значимые различия

3.3.3 Клинические характеристики кластеров

Длительность заболевания в *I кластере* (12 чел.), в случае принятия за начальную точку возраста возникновения продромальной симптоматики, составила 12 лет, в случае принятия за начальную точку первого психотического эпизода – 4,5 года. Нозологическая структура I

кластера была следующей: диагноз «шизоаффективное расстройство» был у 10 больных (83,3%), «шизофрения параноидная» у 2 пациента (16,7%). Хлорпромазиновый эквивалент в группе равнялся 287,0 (215,0, 393,5). Вторую группу инвалидности имел 1 человек (8,3%), третья группа инвалидности была также установлена 1 человеку (8,3%). Хронические заболевания отмечались у 2 пациентов (16,7%), аналогичное количество имело ЧМТ, не попадающие под критерии исключения. Отягощенная психическими заболеваниями наследственность наблюдалась у большей части больных – 75%, у трети отмечалась патология перинатального периода. Нарушения развития в кластере были также широко распространены, практически у половины больных они приходились на дошкольный возраст, но у трети отмечались в младшем школьном, а также подростковом возрасте и только четверть кластера их не имела совсем. Проблемы с адаптацией в коллективах сверстников чаще приходились на младший школьный и, в большей степени, подростковый возраст. При этом более половины пациентов не имела нарушений адаптации.

Возраст возникновения продромальной симптоматики в кластере приходился в среднем на 16 – 17 лет. Наиболее распространенной в продроме была аффективная симптоматика, представленная монополярными депрессиями и биполярными колебаниями аффекта, встречающимися у чуть менее половины пациентов. При этом в кластере отсутствовали пациенты, у которых бы не отмечалось аффективных нарушений в продроме. Нередко отмечалась псевдоневротическая симптоматика в большей степени представленная обсессивно-фобическими переживаниями и ипохондрией. Негативная симптоматика в виде нарастающей аутизации в продромальном периоде была выявлена лишь у одного пациента. Промежуток между возрастом возникновения продромальной симптоматики и первым психотическим эпизодом составлял в среднем 1,5 года, а возраст возникновения первого психотического эпизода приходился на 22,5 года.

Среднее количество перенесенных психотических эпизодов равнялось 3. Единственный психотический эпизод отмечался только у 1 пациента (8,3%). В психопатологической структуре первого психотического эпизода большая часть больных демонстрировала аффект растерянности, также достаточно высокую встречаемость имели отрешенность от окружающего и нарушения ориентировки, которые в четверти случаев сопровождалась кататоническими симптомами. У всех пациентов кластера наблюдался несистематизированный бред, который практически в половине случаев сопровождался слуховыми галлюцинациями. Феномены внешнего воздействия и открытости мыслей наблюдались у трети больных. Большой удельный вес в структуре первого эпизода занимали аффективные нарушения, представленные в основном депрессивной симптоматикой. В свою очередь маниакальный аффект демонстрировали чуть менее половины больных. Динамика развития симптоматики в структуре психозов по мере

развития заболевания в I кластере была минимальной (табл. 14). Отмечалось некоторое увеличение частоты встречаемости зрительных галлюцинаций, систематизированного бреда, феномена внешнего воздействия, депрессивного и гипоманиакального аффекта. С другой стороны, отмечалось слабое снижение частоты встречаемости нарушений ориентировки, моторных автоматизмов и кататонической симптоматики. Изменения в частоте всех вышеописанных психопатологических феноменов не достигали уровня статистической значимости. Синдромально психотические эпизоды пациентов I кластера были аффективно-бредовыми у 9 (75%) и аффективно-параноидными у 3 (25%) больных. Приступов параноидной или кататонно-гебефренной структуры в этом кластере не отмечалось. Эпизодическое течение болезни наблюдалось у 11 (92%) пациентов, у 1 (8,3%) больного течение было смешанным. При этом на протяжении болезни не отмечалось изменений в типе течения или структуре психотических эпизодов. Ремиссии в подавляющем большинстве случаев были неполными (83,3%), всегда включали в себя аффективные нарушения (преимущественно биполярные колебания), а в половине случаев ими и ограничивались. Единично наблюдались псевдоневротические симптомы, психопатоподобная симптоматика, отрывочные бредоподобные идеи. Согласно классификации Серейского М.Я. ремиссии пациентов I кластера были оценены следующим образом: Тип А у 2 (16,7%) человек, тип В у 9 (75%), тип С у 1 (8,3%), ремиссии типа D отсутствовали.

Таблица 14. Динамика частоты встречаемости психопатологической симптоматики в кластере I

Симптом	Первый психоз, n (%)	Последний психоз, n (%)	Значение χ^2 Макнемара с поправкой Эдвардса	Значение p
Растерянность	8 (72,7)	8 (72,7)	0	~1
Отрешенность окружающего	6 (54,5)	7 (63,6)	0	~1
Нарушение ориентировки	4 (36,4)	3 (27,3)	0	~1
Слуховые галлюцинации	5 (45,5)	5 (45,5)	0	~1
Зрительные галлюцинации	1 (9,1)	2 (18,2)	0	~1
Тактильные галлюцинации	1 (9,1)	1 (9,1)	0	~1
Систематизированный бред	0 (0)	1 (9,1)	0	~1
Несистематизированный бред	11 (100)	10 (90,2)	0	~1
Внешнее воздействие	4 (36,4)	5 (45,5)	0	~1
Открытость мыслей	3 (27,3)	3 (27,3)	0	~1
Моторные автоматизмы	3 (27,3)	2 (18,2)	0	~1
Депрессия	7 (63,6)	8 (72,7)	0	~1
Гипомания	1 (9,1)	2 (18,2)	0	~1
Мания	5 (45,5)	5 (45,5)	0	~1
Гебефрения	0 (0)	0 (0)	н/п	н/п

Продолжение таблицы 14

Симптом	Первый психоз, n (%)	Последний психоз, n (%)	Значение χ^2 Макнемара с поправкой Эдвардса	Значение p
Кататония	3 (27,3)	2 (18,2)	0	~1

н/п – не применимо

Во II кластере (29 чел.) длительность заболевания, в случае принятия за начальную точку возраста возникновения продромальной симптоматики, составила 9 лет, в случае принятия за начальную точку первого психотического эпизода – 4 года. Нозологическая структура II кластера была следующей: диагноз «параноидная шизофрения» был у 12 (41,4%) пациентов, «недифференцированная шизофрения» у 4 пациентов (13,8%), «шизоаффективное расстройство» у 12 (37,9%) пациентов и 1 (3,4%) пациент имел диагноз «шизофрения, детский тип». Хлорпромазинный эквивалент в группе равнялся 525.0 (374.5; 675.6). Хронические заболевания были у 3 (10,3%) человек, ЧМТ, не попадающие под критерии исключения, были у 4 человек (13,8%). Немногим более половины больных имели отягощенную психическими заболеваниями наследственность, у трети отмечалась патология перинатального периода. Нарушения развития встречались в половине случаев и в большей степени обнаруживались в младшем школьном и подростковом возрасте. Большая часть пациентов имела проблемы с адаптацией в коллективе сверстников, которые в основном также приходились на младший школьный и подростковый возраст.

Возникновение продромальной симптоматики в среднем приходилось на возраст 14 лет. Аффективные нарушения полностью отсутствовали у пятой части пациентов, у остальных больных они в основном проявлялись монополярными депрессиями, а биполярные колебания практически не встречались. Примерно треть пациентов демонстрировала псевдоневротическую и психопатоподобную симптоматику. Относительно высокую частоту встречаемости в продромальном периоде имела негативная симптоматика в виде нарастающей аутизации и когнитивных нарушений. У пятой части кластера имели место субкататонические симптомы. Промежуток между возрастом возникновения продромальной симптоматики и первым психотическим эпизодом составлял 5 лет.

Возраст возникновения первого психотического эпизода приходился в среднем на возраст 20 лет. Среднее количество перенесенных психотических эпизодов равнялось 2 годам. У 5 пациентов (17,2%) отмечался только 1 психотический эпизод. В психопатологической структуре первого психотического эпизода у половины кластера имел место аффект растерянности, но отрешенность от окружающего и нарушения ориентировки наблюдались редко. Слуховые галлюцинации встречались более чем у половины больных, практически треть имела зрительные.

Систематизированный бред в первом психотическом эпизоде наблюдался у половины кластера. Большая часть пациентов испытывала ощущение внешнего воздействия, тогда как феномен открытости мышления наблюдался значительно реже. Также широко распространен был депрессивный аффект, тогда как элементы «плюс» аффекта отмечались только у пятой части больных. Кататонические симптомы наблюдались у трети выборки.

С течением болезни у пациентов кластера II отмечалось увеличение встречаемости слуховых и зрительных галлюцинаций, систематизированного бреда, феноменов внешнего воздействия и открытости мышления, гипоманиакальной симптоматики. С другой стороны, имело место снижение распространенности несистематизированного бреда, моторных автоматизмов (табл. 15). Изменения в частоте всех вышеописанных психопатологических феноменов не достигали уровня статистической значимости в виду высокой гетерогенности общей психопатологической структуры психотических приступов у пациентов II кластера. Изменение структуры психозов наблюдалось в 6,9% случаев. Из них у 3,4% аффективно-бредовые психозы по мере развития заболевания трансформировались в аффективно-параноидные, и у 3,4% аффективно-бредовые психозы трансформировались в параноидные. Также у 6,9% пациентов имел место переход эпизодического течения заболевания в непрерывное. В итоге, к моменту проведения исследования, психотические эпизоды во II кластере были аффективно-бредовыми у 9 человек (31%), аффективно-параноидными у 11 (38%), параноидными у 7 (24%), кататоно-гебефреничными у 2 (6,9%). Эпизодическое течение заболевания наблюдалось у 21 пациента (72%), непрерывное у 4 (13,8%), смешанное у 3 (10,3%). У 1 (3,4%) пациента был первый психотический эпизод, что не позволяло оценить течение.

Преимущественно полные ремиссии наблюдались у 7 человек (25%), соответственно большая часть ремиссий у оставшихся 21 (75%) пациентов характеризовалась неполной редукцией симптоматики. По своей структуре симптоматика ремиссий II кластера отличалась достаточно выраженной разнородностью, среди которой можно отметить обсессивно-компульсивные расстройства, дисморфофобию, бредоподобные идеи. При этом биполярные колебания аффекта и монополярные депрессии в ремиссиях были представлены в равной степени, наблюдаясь у 43% пациентов. Отдельно следует отметить субкататонические включения и симптомы дезорагнизации, которые были мало распространены, но все же встречались в ремиссиях II кластера. Согласно классификации Серейского М.Я. ремиссии пациентов из II кластера были оценены следующим образом: тип А у 3 больных (10,7%), тип В у 9 (32,1%), тип С у 13 (46,4%), тип D у 3 (10,7%).

Таблица 15. Динамика частоты встречаемости психопатологической симптоматики в кластере II

Симптом	Первый психоз, n (%)	Последний психоз, n (%)	Значение χ^2 Макнемара с поправкой Эдвардса	Значение p
Растерянность	12 (50)	10 (41,7)	0,13	0,72
Отрешенность окружающего	3 (12,5)	5 (20,8)	0,17	0,68
Нарушение ориентировки	1 (4,2)	2 (8,3)	0	~1
Слуховые галлюцинации	15 (62,5)	19 (79,2)	1,5	0,22
Зрительные галлюцинации	5 (20,8)	11 (45,8)	2,5	0,11
Тактильные галлюцинации	2 (8,3)	3 (12,5)	0	~1
Систематизированный бред	13 (54,2)	16 (66,7)	1,33	0,25
Несистематизированный бред	11 (45,8)	8 (33,3)	1,33	0,25
Внешнее воздействие	19 (79,2)	20 (83,3)	0	~1
Открытость мышления	9 (37,5)	12 (50)	0,8	0,37
Моторные автоматизмы	6 (25)	3 (12,5)	1,33	0,25
Депрессия	15 (62,5)	15 (62,5)	0	~1
Гипомания	1 (4,2)	4 (16,7)	1,33	0,25
Мания	4 (16,7)	2 (8,3)	0,17	0,68
Гебефрения	2 (8,3)	2 (8,3)	0	~1
Кататония	7 (29,2)	8 (33,3)	0	~1

В III кластере (11 чел.) длительность заболевания, в случае принятия за начальную точку возраста возникновения продромальной симптоматики, составила 14 лет, в случае принятия за начальную точку первого психотического эпизода – 5 лет. Нозологическая структура III кластера была следующей: 5 (45,5%) пациентам был установлен диагноз «параноидная шизофрения», 1 (9,1%) имел диагноз «недифференцированная шизофрения», 1 – «гебефреническая шизофрения», 4 человека – «шизоаффективное расстройство». Хлорпромазиновый эквивалент в группе равнялся 600,0 (454,9, 660,7). Хронические заболевания в кластере отсутствовали, ЧМТ, не попадающие под критерии исключения, были у 3 человек (27,3%). Немногим менее половины пациентов имели наследственную отягощенность психическими заболеваниями, а у трети больных имелась патология перинатального периода. Половина пациентов имели нарушения развития, которые чаще приходились на первый год жизни и дошкольный возраст. В то же время большая часть больных не имела проблем с адаптацией в коллективах сверстников, у оставшейся же части таковые встречались практически с одинаковой частотой на всех этапах.

Возраст возникновения продромальной симптоматики в III кластере в среднем приходился на 16 лет. У трети пациентов продром ограничивался аффективными нарушениями и только у одного пациента в продроме расстройств настроения не наблюдалось. В структуре аффективных

нарушений преобладали биполярные колебания аффекта, затем по частоте встречаемости следовали монополярные депрессии. Псевдоневротические, психопатоподобные расстройства встречались единично. При этом распространенность негативной симптоматики, в частности когнитивных нарушений, достигала 36%. Маниакальных эпизодов, сенестопатий, ипохондрии, субкататонической симптоматики в продроме этого кластера не было. Промежуток между возрастом возникновения продромальной симптоматики и первым психотическим эпизодом составлял 8 лет.

Возникновение первого психотического эпизода в среднем приходилось на 24-летний возраст. Среднее количество перенесенных психотических эпизодов равнялось 3. У 2 пациентов (18,2%) отмечался только 1 психотический эпизод. Психопатологическая структура первого психотического эпизода характеризовалась высокой распространенностью аффекта растерянности и достаточно частой встречаемостью отрешенности пациентов, при этом нарушения ориентировки наблюдались редко, а кататоническая симптоматика имела место только у пятой части больных. В приступах значительно преобладал несистематизированный бред, часто наблюдались слуховые и зрительные галлюцинации. Приблизительно треть пациентов испытывала ощущение внешнего воздействия, тогда как феномен открытости мыслей наблюдался значительно реже. Большой удельный вес занимала аффективная симптоматика, при этом нарушения как депрессивного, так и маниакального полюса встречались одинаково часто.

У пациентов кластера III с течением болезни отмечалось значимое увеличение встречаемости феноменов внешнего воздействия (с 11,1 до 77,8%, $p=0,041$) и открытости мыслей (с 33,3% до 100%, $p=0,041$). Также несколько увеличилась встречаемость слуховых, зрительных и тактильных галлюцинаций и снизилась встречаемость маниакального аффекта, но эти изменения не достигали уровня статистической значимости (табл. 16). Общая структура психотических эпизодов изменилась по мере развития заболевания у 54,5% больных, а именно у 36,4% пациентов аффективно-бредовые приступы трансформировались в аффективно-параноидные, у 18,2% аффективно-бредовые приступы трансформировались в параноидные. Также в 54,5% случаев наблюдалась трансформация эпизодического течения заболевания в непрерывное. В итоге, к моменту исследования, психотические эпизоды у пациентов III кластера были аффективно-бредовыми у 3 (27%), параноидными у 2 (27%) аффективно-параноидными у 5 (45%), кататоно-гебефреничными у 1 (9,1%). Эпизодическое течение заболевания отмечалось у 4 (36,4%) пациентов, у оставшихся 7 (63,6%) оно было непрерывным.

У подавляющего большинства пациентов ремиссии были неполными, при этом в половине случаев сохраняющиеся в ремиссиях симптомы ограничивались аффективными нарушениями, а именно биполярными колебаниями аффекта. Помимо этого, около трети пациентов имели псевдоневротическую и галлюцинаторную симптоматику. Сенестопатии, психопатоподобная

симптоматика, бред встречались в единичных случаях. Согласно классификации Серейского М.Я. ремиссии пациентов III кластера были оценены следующим образом: тип у 6 (54,5%), тип С у 5 (45,5%), ремиссии типа А и D отсутствовали.

Таблица 16. Динамика частоты встречаемости психопатологической симптоматики в кластере III

Симптом	Первый психоз, n (%)	Последний психоз, n (%)	Значение χ^2 Макнемара с поправкой Эдвардса	Значение p
Растерянность	7 (77,8)	7 (77,8)	0	~1
Отрешенность окружающего	4 (44,4)	4 (44,4)	0	~1
Нарушение ориентировки	2 (22,2)	1 (11,1)	0	~1
Слуховые галлюцинации	5 (55,6)	8 (88,9)	1,33	0,25
Зрительные галлюцинации	3 (33,3)	5 (55,6)	0,17	0,68
Тактильные галлюцинации	0 (0)	1 (11,1)	0	~1
Систематизированный бред	2 (22,2)	3 (33,3)	0	~1
Несистематизированный бред	6 (66,7)	6 (66,7)	0	~1
Внешнее воздействие	1 (11,1)	7 (77,8)	4,17	0,041
Открытость мышления	3 (33,3)	9 (100)	4,17	0,041
Моторные автоматизмы	0 (0)	1 (11,1)	0	~1
Депрессия	5 (55,5)	4 (44,4)	0	~1
Гипомания	1 (11,1)	1 (11,1)	0	~1
Мания	5 (55,5)	1 (11,1)	2,25	0,13
Гебефрения	0 (0)	1 (11,1)	0	~1
Кататония	2 (22,2)	5 (55,5)	1,33	0,25

Таким образом, I кластер заключил в себя ту часть выборки, которая характеризовалась сравнительно стабильным, предсказуемым и благоприятным течением заболевания, близким по своим чертам к выделяемой ранее периодической или рекуррентной шизофрении. Несмотря на то, что в преморбиде большей части пациентов отмечались нарушения развития, проблемы с адаптацией в социуме чаще отсутствовали, или, в остальных случаях, приходились на возраст возникновения продромальной симптоматики. Последняя, в свою очередь, проявлялась сочетанием аффективных нарушений – биполярных колебаний и монополярных депрессий в равной степени – с общесоматическими и невротическими расстройствами, когда нарушения сна, головные боли, парестезии, сенестопатии, неприятные ощущения в сердце сопровождалась обсессивно-фобическим синдромом ипохондрического содержания. Отдельно следует подчеркнуть, что все пациенты I кластера имели аффективные нарушения в продромальном периоде. В структуре психотических эпизодов расстройства настроения также наблюдались

постоянно, а инициальный этап психоза характеризовался отчетливыми сменами депрессий и гипоманий. Последние, по мере развития приступа, достигали маниакального уровня, но все также имели лабильность и сопровождалась несистематизированным полиморфным бредом. В целом для многочисленных симптомов был характерен чувственно-образный характер. В основном глубина психозов достигала фантастической аффективно-бредовой деперсонализации-дереализации или ориентированного онейроида, но в единичных случаях развивался классический онейроид с кататонией. Психотические приступы имели четкую очерченность, следующие за ними ремиссии всегда сопровождалась расстройствами настроения, в подавляющем своем большинстве выражаясь биполярными колебаниями аффекта с редкими включениями ипохондрических обсессивно-фобических переживаний в депрессивных фазах. Выраженность симптоматики позволяла большей части пациентов восстановить трудоспособность, социальные связи и разрешала использовать достаточно мягкую поддерживающую терапию, что выражалось в низком показателе хлорпромазинового компонента. Заболевания пациентов I кластера отличались эпизодическим течением и неизменностью психопатологической структуры приступов на всем протяжении процесса. Особое внимание привлекали двое пациентов вошедшие в кластер с установленными ранее диагнозами параноидной шизофрении. В обоих случаях психотические приступы больных имели ярко выраженный аффективный компонент и лишь отдельные, незавершенные черты параноидного синдрома. В связи с последними, по-видимому, на протяжении болезни им назначались типичные антипсихотики в высоких дозах, что приводило к неполной редукции симптоматики и в то же время развитию вторичных негативных явлений, чем, вероятно, и объяснялось сохранение диагноза параноидной шизофрении.

II кластер включил в себя наибольшее количество пациентов. Клинические контуры большей части кластера соответствовали картине параноидной шизофрении, имеющей приступообразно-прогредиентное течение с отчетливым нарастанием негативной симптоматики, снижением трудоспособности, потерей социальных связей. Тем не менее, в кластере возможно было выделить малочисленные группы с катастрофическим течением заболевания и, напротив, пациентов с ремиттирующим течением болезни, аффективно-бредовой структурой приступов, благоприятным профилем социальных контактов и трудоспособности. В целом большая часть пациентов не имела нарушений развития, у меньшей же части они в основном приходились на подростковый возраст. Напротив, нарушения адаптации в коллективе сверстников наблюдалось у большинства, особенно в пубертате. Продромальный период характеризовался монополярными депрессиями, иногда сопровождающимися дисморфофобическими переживаниями и психопатоподобной симптоматикой, а также высокой распространенностью негативных расстройств в виде нарастающей аутизации и когнитивных нарушений.

Психотические приступы, которые в половине случаев при начале заболевания имели шизоаффективную структуру, с течением болезни стали характеризоваться сочетанием тревожно-бредового состояния и тоскливого аффекта с вербальным галлюцинозом. При нарастании расстройств в клинической картине расширялась доля галлюцинаторно-параноидной симптоматики с выраженными психическими автоматизмами, слуховым и зрительным галлюцинозом, бредовым поведением. Особенностью психозов являлось то, что сложные симптомакомплексы галлюцинаторно-параноидного регистра составляли основную структуру приступов, но не исчерпывали клиническую картину, в которой имелся отчетливый аффективный, чаще депрессивный компонент, сопутствующей первичному бреду. Заболевание у пациентов II кластера отличалось приступообразным течением и нарастанием параноидной симптоматики. В ремиссиях нередко отмечалась псевдоневротическая и психопатоподобная симптоматика, а также отдельные галлюцинаторные и бредовые расстройства. Широко были распространены и аффективные нарушения, в равной степени представленные как монополярными депрессиями, так и биполярными колебаниями аффекта.

III кластер, по своим клиническим характеристикам являлся как бы промежуточным между двумя предыдущими группами. Трудовой анамнез пациентов и внутрисемейные отношения были достаточно благоприятными, но социальные связи являлись немногочисленными, а в их поддержании участники кластера играли в основном пассивную роль. Нарушения развития преобладали в дошкольном возрасте и с взрослением нивелировались у подавляющего большинства пациентов. Проблемы с адаптацией в основном приходились на школьные годы, в частности на подростковый возраст и манифестацию продромальной симптоматики. Последняя проявлялась биполярными колебаниями аффекта и нередко ими же и ограничивалась, но в части случаев также наблюдались когнитивные нарушения. Первый психотический эпизод характеризовался острым чувственным бредом, растерянностью и аффективными нарушениями, преимущественно маниакального полюса. Другими словами, клиническая картина первых приступов имела много общего с таковыми при рекуррентной шизофрении. Но по мере развития болезни в динамике приступов выявлялась атипичия в виде значительного снижения аффективного компонента, галлюцинаторных, интерпретативно-бредовых расстройств и несвойственных рекуррентной шизофрении стойких психических автоматизмов. Вышеописанные нарушения с течением времени претерпевали характерные для галлюцинаторно-бредового синдрома видоизменения: от параноидных до парафренно-галлюцинаторных с массивными психическими автоматизмами, которые, по мере увеличения давности болезни, становятся все более явными и охватывали всех пациентов кластера. Чаще именно они определяли структуру повторных приступов, сочетаясь с редуцированными онейроидными нарушениями и кататонией, а также атипичными фазными аффективными расстройствами. Ремиссии меньшей части кластера

ограничивались биполярными колебаниями аффекта, что позволяло пациентам частично восстановить трудоспособность и социальные связи, у остальных вышеописанной симптоматике сопутствовали псевдоневротические нарушения и отдельные галлюцинаторные явления, а заболевание со временем приобрело непрерывное течение с развитием хронического парафренного синдрома и выраженных негативных расстройств. Клинические характеристики кластеров и результаты их сравнения представлены в Таблице 17.

Таблица 17. Клинические характеристики кластеров и их сравнение

Параметр	Кластер 1, N = 12	Кластер 2, N = 29	Кластер 3, N = 11	p- value
Длительность болезни с продромом	12,0 (4,8, 14,3)	9,0 (6,0, 20,0)	14,0 (9,0, 18,0)	0,5
Длительность болезни от первого эпизода	4,5 (2,0, 8,3)	4,0 (3,0, 12,0)	5,0 (3,0, 10,0)	0,9
Возраст начала продрома	16,5 (12,8, 21,3)	14,0 (11,0, 17,0)	16,0 (13,5, 19,0)	0,3
Промежуток между продромом и первым эпизодом	1,5 (0,9, 8,5)	5,0 (3,0, 7,0)	8,0 (3,5, 8,5)	0,4
Возраст развития первого эпизода	22,5 (17,5, 25,3)	20,0 (18,0, 24,0)	24,0 (19,5, 27,0)	0,3
Количество психозов	3,0 (2,0, 4,0)	2,0 (2,0, 3,0)	3,0 (2,0, 4,5)	0,5
Патология беременности и родов	4 (33%)	10 (34%)	4 (36%)	>0,9
Нарушения развития				
отсутствуют	3 (25%)	15 (52%)	5 (45%)	0,3
до года	4 (33%)	3 (10%)	4 (36%)	0,081
в дошкольном возрасте	5 (42%)	5 (17%)	4 (36%)	0,2
в начальной школе	4 (33%)	8 (28%)	2 (18%)	0,8
в подростковом возрасте	4 (33%)	10 (34%)	1 (9,1%)	0,3
на всех этапах	1 (8,3%)	1 (3,4%)	1 (9,1%)	0,6
Нарушения адаптации				
отсутствуют	7 (58%)	10 (34%)	5 (45%)	0,4
в дошкольном возрасте	1 (8,3%)	7 (24%)	4 (36%)	0,3
в начальной школе	3 (25%)	12 (41%)	5 (45%)	0,6
в подростковом возрасте	4 (33%)	17 (59%)	5 (45%)	0,3
на всех этапах	0 (0%)	6 (21%)	3 (27%)	0,13
Структура продромального периода				
мания	0 (0%)	2 (6,9%)	0 (0%)	>0,9
монополярные гипомании	2 (17%)	2 (6,9%)	1 (9,1%)	0,8
монополярные депрессии	5 (42%)	16 (55%)	4 (36%)	0,5
биполярные колебания аффекта	5 (42%)**	3 (10%)*	5 (45%)**	0,017

Продолжение таблицы 17.

Параметр	Кластер 1, N = 12 ₁	Кластер 2, N = 29 ₁	Кластер 3, N = 11 ₁	p- value ₂
только аффективные нарушения	2 (17%)	5 (17%)	4 (36%)	0,4
Отсутствие аффективных нарушений	0 (0%)	7 (24%)	1 (9,1%)	0,14
обсессивно-компульсивная симптоматика	1 (8,3%)	4 (14%)	1 (9,1%)	>0,9
обсессивно-фобическая симптоматика	4 (33%)	8 (28%)	1 (9,1%)	0,4
психопатоподобная симптоматика	2 (17%)	8 (28%)	1 (9,1%)	0,5
дисморфофобия	0 (0%)	7 (24%)	1 (9,1%)	0,14
сенестопатии	3 (25%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0,13
ипохондрия	4 (33%)	4 (14%)	0 (0%)	0,072
субкататоническая симптоматика	1 (9,1%)	5 (17%)	0 (0%)	0,6
когнитивные нарушения	0 (0%)*	11 (38%)**	4 (36%)**	0,034
аутизация	1 (8,3%)	11 (38%)	1 (9,1%)	0,078
Первый психотический эпизод				
растерянность	8 (67%)	15 (52%)	9 (82%)	0,2
отрешенность от окружающего	6 (50%)	5 (17%)	5 (45%)	0,060
нарушения ориентировки	4 (33%)	3 (10%)	2 (18%)	0,2
слуховые галлюцинации	5 (42%)	19 (66%)	7 (64%)	0,4
зрительные галлюцинации	1 (8,3%)	7 (24%)	5 (45%)	0,13
тактильные галлюцинации	1 (8,3%)	3 (10%)	0 (0%)	0,8
систематизированный бред	0 (0%)*	14 (48%)**	2 (18%)	0,003
несистематизированный бред	12 (100%)*	15 (52%)**	8 (73%)	0,005
внешнее воздействие	4 (33%)*	21 (72%)**	4 (36%)	0,030
открытость мыслей	4 (33%)	11 (39%)	2 (18%)	0,5
моторные автоматизмы	3 (25%)	6 (21%)	0 (0%)	0,3
депрессивный аффект	8 (67%)	19 (66%)	7 (64%)	>0,9
гипоманиакальный аффект	2 (17%)	1 (3,4%)	1 (9,1%)	0,2
маниакальный аффект	5 (42%)	6 (21%)*	7 (64%)**	0,030
кататоническая симптоматика	3 (25%)	9 (31%)	2 (18%)	0,8
гебефреническая симптоматика	0 (0%)	2 (6,9%)	0 (0%)	>0,9
Последний психотический эпизод				
растерянность	8 (73%)	10 (42%)	7 (78%)	0,11
отрешенность от окружающего	7 (64%)*	5 (21%)**	4 (44%)	0,044
нарушения ориентировки	3 (27%)	2 (8,3%)	1 (11%)	0,4
слуховые галлюцинации	5 (45%)	19 (79%)	8 (89%)	0,076
зрительные галлюцинации	2 (18%)	11 (46%)	5 (56%)	0,2
тактильные галлюцинации	1 (9,1%)	3 (13%)	1 (11%)	>0,9

Продолжение таблицы 17.

Параметр	Кластер 1, N = 12 ₁	Кластер 2, N = 29 ₁	Кластер 3, N = 11 ₁	p- value ₂
Последний психотический эпизод				
систематизированный бред	1 (9,1%)*	16 (67%)**	3 (33%)	0,003
несистематизированный бред	10 (91%)*	8 (33%)**	6 (67%)	0,003
внешнее воздействие	5 (45%)*	20 (83%)	9 (100%)**	0,009
открытость мышления	3 (27%)	12 (50%)	7 (78%)	0,089
моторные автоматизмы	2 (18%)	3 (13%)	1 (11%)	0,9
депрессивный аффект	8 (73%)	15 (63%)	4 (44%)	0,4
гипоманиакальный аффект	2 (18%)	4 (17%)	1 (11%)	>0,9
маниакальный аффект	5 (45%)*	2 (8,3%)**	1 (11%)	0,032
кататоническая симптоматика	2 (18%)	8 (33%)	5 (56%)	0,2
гебефреническая симптоматика	0 (0%)	2 (8,3%)	1 (11%)	0,8
Структура психотических эпизодов				0,13
Аффективно-бредовые	9 (75%)	9 (31%)	3 (27%)	
Аффективно-параноидные	3 (25%)	11 (38%)	5 (45%)	
Кататоно-гебефренические	0 (0%)	2 (6,9%)	1 (9,1%)	
Параноидные	0 (0%)	7 (24%)	2 (27%)	
Динамика структуры психотических эпизодов				
Отсутствие изменений	12 (100%)*	27 (93,1%)*	5 (45,5%)**	0,001
Наличие изменений	0 (0%)*	2 (6,9%)*	6 (54,5%)**	
Аффективно-бредовые → аффективно-параноидные	0 (0%)	1 (3,4%)	4 (36,4%)	0,29
Аффективно-бредовые → параноидные	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)	
Аффективно-параноидные → параноидные	0 (0%)	0 (0%)	2 (18,2%)	
Тип течения				0,009
смешанное	1 (8,3%)*	3 (10%)*	0 (0%)**	
непрерывное	0 (0%)*	4 (6,9%)*	7 (63,6%)**	
первый эпизод	0 (0%)*	1 (3,4%)*	0 (0%)**	
эпизодическое	11 (92%)*	21 (72%)*	4 (36,4%)**	
Динамика типа течения				0,001
Отсутствие изменений	12 (100%)*	27 (93,1%)*	5 (45,5%)**	
Наличие изменений	0 (0%)*	2 (6,9%)*	6 (54,5%)**	
Эпизодическое → непрерывное	0 (0%)*	2 (6,9%)*	6 (54,5%)**	
Ремиссии				
полные	2 (17%)	7 (25%)	1 (9,1%)	0,6
неполные	10 (83%)	21 (75%)	10 (91%)	0,6

Продолжение таблицы 17.

Параметр	Кластер 1, N = 12 ₁	Кластер 2, N = 29 ₁	Кластер 3, N = 11 ₁	p- value ²
Ремиссии				
обсессивно-компульсивная симптоматика	1 (10%)	8 (38%)	3 (30%)	0,4
дисморфофобия	0 (0%)	5 (24%)	0 (0%)	0,060
сенестопатии	2 (20%)	2 (9,5%)	1 (10%)	0,8
психопатоподобная симптоматика	1 (10%)	4 (19%)	1 (10%)	>0,9
галлюцинации	0 (0%)	4 (19%)	3 (30%)	0,2
бред	1 (10%)	7 (33%)	2 (20%)	0,4
субкататоническая симптоматика	0 (0%)	3 (14%)	1 (10%)	0,8
симптомы дезорганизации	0 (0%)	2 (11%)	1 (10%)	0,8
монополярные гипомании	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (10%)	>0,9
монополярные депрессии	1 (10%)	9 (43%)	2 (20%)	0,13
биполярные колебания аффекта	9 (90%)	9 (43%)	5 (50%)	0,055
только аффективные нарушения	6 (60%)	6 (29%)	5 (50%)	0,2
отсутствие аффективных нарушений	0 (0%)	2 (9,5%)	2 (20%)	0,5
Тип ремиссии по Серейскому				0,067
A	2 (17%)	3 (11%)	0 (0%)	
B	9 (75%)	9 (32%)	6 (55%)	
C	1 (8,3%)	13 (46%)	5 (45%)	
D	0 (0%)	3 (11%)	0 (0%)	
Хлопромазиновый эквивалент	287,0 (215,0, 393,5) *	525,0 (374,5, 675,6) **	600,0 (454,9, 660,7) **	0,023

¹Медиана (межквартильный размах) для количественных переменных; абсолютное число наблюдений, доля в группе для качественных переменных; ²U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных, χ^2 Пирсона/точный критерий Фишера для качественных переменных. Группы, имеющие одинаковые знаки * или ** не различаются между собой, в случае если у одной группы знак *, а у другой **, то между ними имеются значимые различия

3.3.4 Сравнение социально-демографических и клинических характеристик кластеров

При сравнении социально-демографических характеристик кластеров были выявлены значимые различия по картине дружеских отношений ($p=0,004$), (рис. 27): I кластер, в котором преобладали пациенты активно поддерживающие контакты с друзьями значимо отличался от II, в котором у большинства больных отсутствовали друзья (52%) и III, пациенты в котором также в основном друзей не имели (55%) или общались с ними по инициативе последних (45%). В свою

очередь, II и III кластер по этому параметру не различались между собой. Также не было обнаружено значимых различий между тремя кластерами по остальным социально-демографическим параметрам.

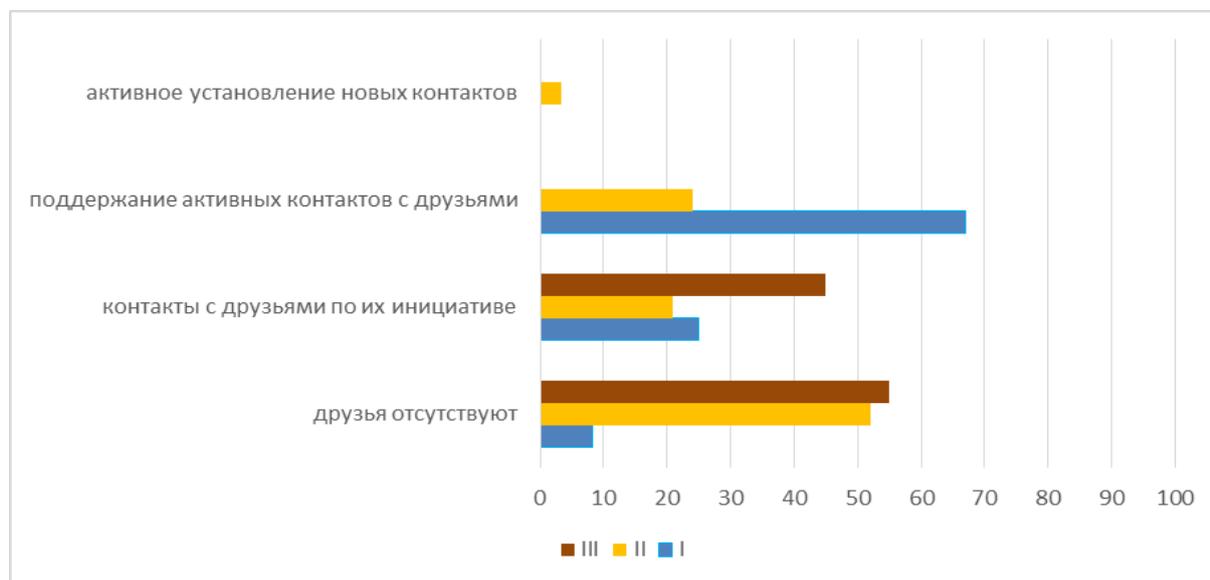


Рисунок 27. Сравнение картины дружеских отношений в кластерах

При сравнении клинических характеристик I и II кластеров было выявлено следующее (рис. 28): встречаемость биполярных колебаний аффекта в рамках продромальной симптоматики в первом кластере (42%) была значимо выше, чем во втором (10%), ($p=0,017$). Также были найдены различия по когнитивным нарушениям в продроме ($p=0,034$): в первом кластере они отсутствовали, тогда как у больных из второго кластера встречались в 38% случаев. Несистематизированный бред в структуре первого психотического эпизода наблюдался у всех пациентов из I кластера (100%), тогда как во II встречался у 48% больных ($p=0,003$). Систематизированный бред, напротив отсутствовал у пациентов I кластера (0%), а во II имел место у 52% больных ($p=0,005$). Феномен внешнего воздействия был распространен значимо меньше ($p=0,03$) у пациентов I кластера (33%) по сравнению со II (72%). В структуре последнего психотического эпизода отрешенность от окружающего была значимо выше в первом кластере (64%), по сравнению со вторым (21%), ($p=0,044$). Также вновь было обнаружено преобладание в первом кластере несистематизированного бреда (91% против 33%) по сравнению со вторым ($p=0,003$) и, напротив, низкая распространенность систематизированного бреда (9,1% против 67%), ($p=0,003$). Значимых различий по феномену внешнего воздействия между кластерами в последнем психозе не было. Были обнаружены различия по встречаемости маниакального аффекта в последнем психозе ($p=0,032$): в первом кластере он наблюдался у 45%, во втором у 8,3% пациентов. Между группами не было выявлено значимых различий по типу течения и общей психопатологической структуре психотических эпизодов. Также обнаружены различия в

среднем хлорпромазиновом эквиваленте групп ($p=0,023$): в первом кластере он был значимо ниже – 287,0 (215,0, 393,5) против 525,0 (374,5, 675,6) во втором.

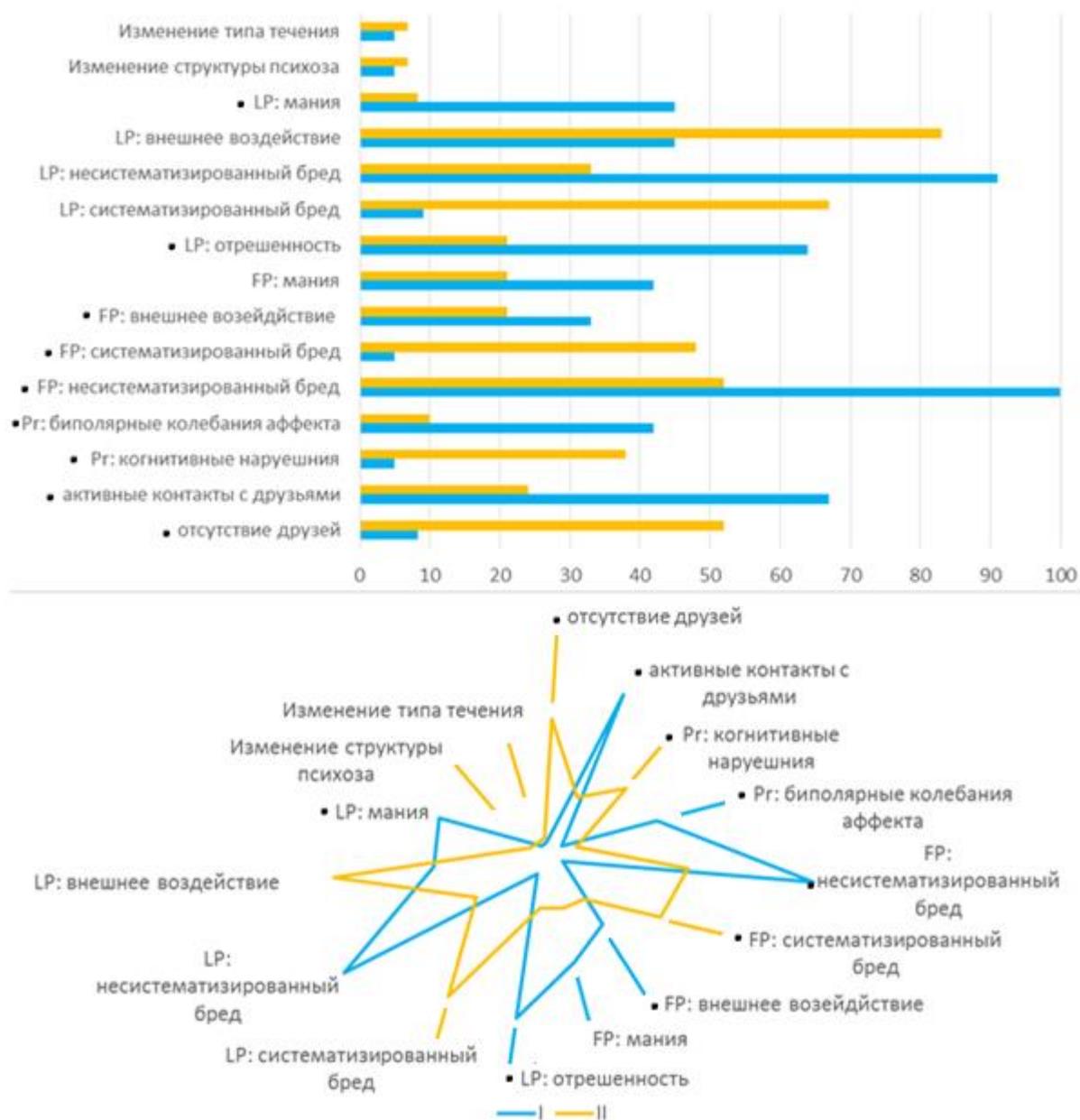


Рисунок 28. Диаграммы клинических характеристик I и II кластеров. Pr – продром; FP – первый психотический эпизод, LP – последний психотический эпизод. Черными точками отмечены значимые различия

При сравнении клинических характеристик пациентов I и III кластеров (рис. 29) были обнаружены различия в картине поддержания дружеских отношений ($p=0,004$): больные из I кластера чаще поддерживали активные дружеские контакты (67%), тогда как у пациентов из III чаще отсутствовали друзья (55%), остальная часть больных (45%) контактировала с друзьями по инициативе последних. Значимых различий по биполярным колебаниям аффекта в рамках продромальной симптоматики между кластерами выявлено не было (42% в I, 45% во II), но были

обнаружены различия в когнитивных нарушениях продромального периода ($p=0,034$) – в первом кластере они отсутствовали, в третьем встречались у 36% пациентов. Между первым и третьим кластерами не было найдено различий по структуре первого психотического эпизода, а последние психозы различались у них только по феномену внешнего воздействия ($p=0,009$): в первой группе он встречался у 45%, тогда как в третьей у всех больных (100%). Были обнаружены различия по изменению общей структуры психотических эпизодов с течением болезни (0,016): в первом кластере его не происходило, а в III кластере оно встречалось у 54,3% пациентов – переход приступов из аффективно-бредовых в аффективно-параноидные наблюдался у 36,1%, аффективно-параноидных в параноидные у 18,2%. Также имелись отличия по трансформации течения болезни (0,001): в I кластере тип течения заболевания оставался одинаковым на всем протяжении болезни, в III кластере у 54,3% пациентов отмечался переход эпизодического течения заболевания в непрерывное. Между пациентами первого и третьего кластеров были обнаружены различия в средних значениях хлорпромазинового эквивалента: 287.0 (215.0, 393.5) против 600.0 (454.9, 660.7).

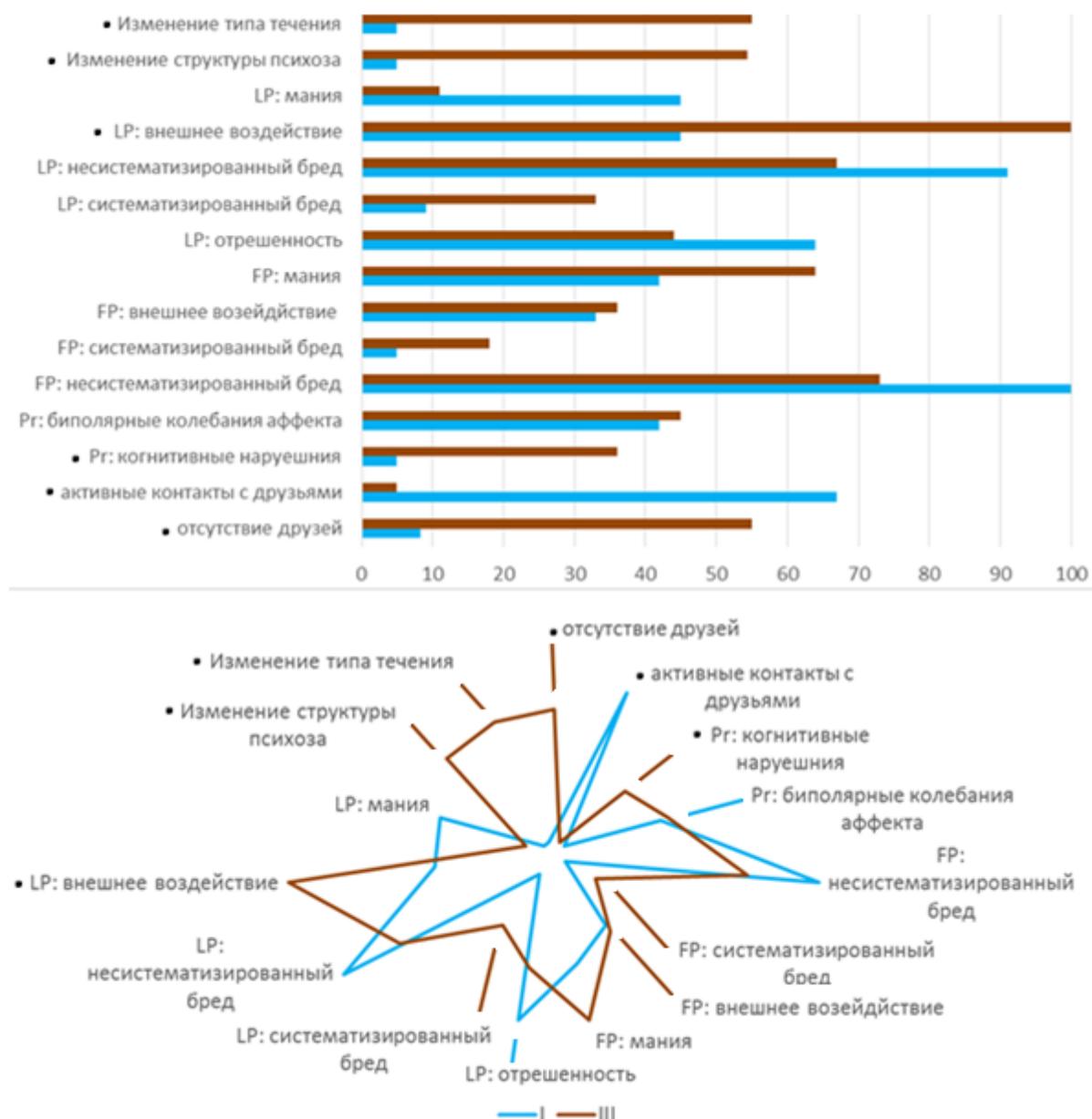


Рисунок 29. Диаграммы клинических характеристик I и III кластеров. Pr – продром; FP – первый психотический эпизод, LP – последний психотический эпизод. Черными точками отмечены значимые различия

При сравнении клинических характеристик пациентов II и III кластеров (рис. 30) были обнаружены различия по биполярным колебаниям аффекта в рамках продромальной симптоматики ($p=0,004$): во втором кластере они встречались значимо меньше (10%) по сравнению с третьим (45%). Различий по нарушениям когнитивных функций найдено не было: во втором кластере их распространенность составляла 38%, в третьем – 36%. В структуре первого психотического эпизода маниакальная симптоматика встречалась значимо реже во втором кластере (21%), по сравнению с третьим (64%), ($p=0,03$). Значимых различий между характеристиками бреда, феноменам внешнего воздействия в первом психозе и психопатологической структуре последних психотических эпизодов между вторым и третьим кластером выявлено не было. Однако были выявлены различия между кластерами по динамике

общей структуры психотических эпизодов ($p=0,016$): во втором кластере ее изменение наблюдалось у 6,8%, а в III кластере у 54,3% пациентов. Во II кластере в 3,4% случае наблюдалась смена аффективно-бредовой структуры приступов на аффективно-параноидную и у аналогичного процента аффективно-параноидной на параноидную. В III кластере переход приступов из аффективно-бредовых в аффективно-параноидные наблюдался у 36,1%, аффективно-параноидных в параноидные у 18,2%. Также различия наблюдались в динамике течения заболевания ($p=0,009$): во втором кластере у 6,9% отмечался переход эпизодического течения в непрерывное, в третьем кластере такой переход отмечался у 54,5% больных. Между пациентами второго и третьего кластеров не было обнаружено значимых различий в средних значениях хлорпромазинового эквивалента.

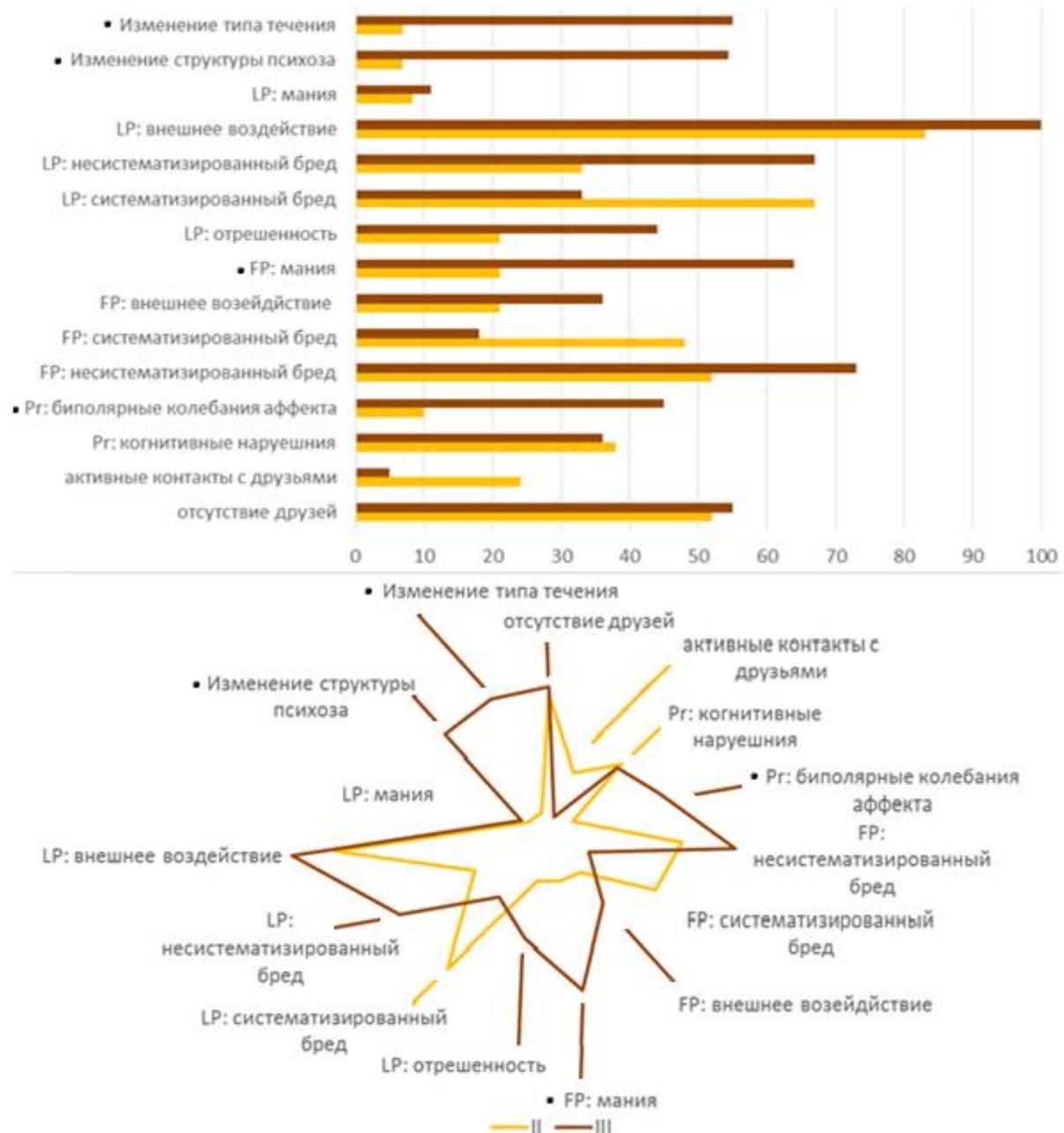


Рисунок 30. Диаграммы клинических характеристик II и III кластеров. Pr – продром; FP – первый психотический эпизод, LP – последний психотический эпизод. Черными точками отмечены значимые различия

Как видно из представленного материала, наибольшее количество статистически значимых различий в социально-демографических и клинических параметрах было выявлено между I и II кластерами. В свою очередь III кластер имел больше схожих, нежели отличных черт с двумя другими группами, в связи с чем *p*-критерий редко достигал необходимого порога, особенно с учетом используемой поправки на множественные сравнения.

Таким образом, в контексте межгрупповых сравнений, I кластер значимо выделялся благоприятной картиной социального функционирования с активным поддержанием дружеских контактов. Продромальный период характеризовался отсутствием когнитивных нарушений и высокой распространенностью биполярных колебаний аффекта. Первому и последующим психотическим эпизодам была свойственна неизменность общей психопатологической структуры с высокой распространенностью чувственного бреда и, соответственно, лишь единичными наблюдениями бреда систематизированного, редкой встречаемостью феномена внешнего воздействия. С течением болезни отсутствовало угасание аффективного компонента приступов, что выражалось широкой встречаемостью маниакальных расстройств в последнем на момент обследования психотическом эпизоде. Течение заболевания также отличалось стабильностью и во всех случаях было эпизодическим.

II кластер представлял практически полную противоположность первому, даже несмотря на свою внутреннюю гетерогенность. Пациенты отличались низким уровнем социального функционирования, отсутствием дружеских контактов или же их пассивным поддержанием. Продромальный период характеризовался низкой встречаемостью биполярных колебаний и относительно высокой распространенностью негативной симптоматики в виде когнитивных нарушений. Психотическим эпизодам, как и в I кластере, была свойственна неизменность психопатологической структуры, но их содержательная часть значимо отличалась выраженным преобладанием систематизированного бреда, феномена внешнего воздействия и малым удельным весом маниакальных расстройств. Как и в I кластере, трансформации течения заболевания практически не наблюдалось и на всем своем протяжении оно носило эпизодический характер.

В III, как и во II кластере, картина социальных взаимодействий и дружеских контактов была неблагоприятной, выражаясь в отсутствии друзей или пассивных контактах с ними. В продромальном периоде имела аналогичная I кластеру высокая распространенность биполярных колебаний аффекта и в то же время свойственная II кластеру частая встречаемость когнитивных нарушений. Симптоматика первого психотического эпизода пациентов III кластера

во многом повторяла таковую пациентов из I, выражаясь преимущественно шизоаффективной структурой, хотя значимых отличий по симптомам первого психотического эпизода между III и остальными кластерами обнаружено не было. Последний на момент обследования психотический эпизод, значимо отличался только от I кластера по выраженно преобладающей распространенности феномена внешнего воздействия, хотя по остальным чертам более соответствовал последнему эпизоду пациентов II кластера, но эти наблюдения не достигали необходимого статистического порога. В то же время только в III кластере наблюдалось изменение общей психопатологической структуры психотических эпизодов и более чем в половине случаев трансформация эпизодического течения в непрерывное.

3.3.5 Психометрические шкалы

В группе пациентов из I кластера общий балл по шкале PANSS составил $64,5 \pm 17,2$. Средний балл по субшкале позитивной симптоматики равнялся $13,8 \pm 4,1$, по субшкале негативной симптоматики – $17,2 \pm 7,5$, по субшкале общей психопатологической симптоматики – $33,6 \pm 8,3$. Средний балл по шкале депрессии Калгари составил $4,2 \pm 4,7$, по шкале мании Янга – $1,8 \pm 3,8$. Средний балл по шкале акатизии Барнса составил $0,2 \pm 0,6$, по шкале экстрапирамидных побочных эффектов Симпсона-Ангуса – $2,1 \pm 3,7$.

В группе пациентов из II кластера общий балл шкалы PANSS равнялся $72,5 \pm 13,9$. Выраженность позитивной симптоматики (субшкала P) составила $16,6 \pm 4,8$, негативной (субшкала N) – $19 \pm 6,1$, общей психопатологической (субшкала G) – $36,8 \pm 7,4$. Средний показатель группы по шкале депрессии Калгари – $4,8 \pm 5,2$, по шкале мании Янга – $3,9 \pm 6,4$. Общий балл по шкале акатизии Барнса составил $1,2 \pm 2,1$, по шкале Симпсона-Ангуса – $3 \pm 3,6$.

В группе пациентов из III кластера общий балл по шкале PANSS составил $75,2 \pm 13,6$. Средний балл по субшкале позитивной симптоматики равнялся $17,4 \pm 5,4$, по субшкале негативной симптоматики – $19,5 \pm 5,6$, по субшкале общей психопатологической симптоматики – $38,4 \pm 6,9$. Средний балл по шкале депрессии Калгари составил $4,3 \pm 4,7$, по шкале мании Янга – $4,9 \pm 9,3$. Средний балл по шкале акатизии Барнса составил $1,3 \pm 2,2$, по шкале экстрапирамидных побочных эффектов Симпсона-Ангуса – $5,4 \pm 4,0$. Психометрические показатели кластеров и результаты их сравнения представлены в Таблице 18.

Таблица 18. Сравнительная характеристика показателей шкал в кластерах

Шкала	Кластер I, N = 12 ₁	Кластер II, N = 29 ₁	Кластер III, N = 11 ₁	p-value
PANSS, субшкала P	$13,8 \pm 4,1$	$16,6 \pm 4,8$	$17,4 \pm 5,4$	0,2
PANSS, субшкала N	$17,2 \pm 7,5$	$19,0 \pm 6,1$	$19,5 \pm 5,6$	0,3
PANSS, субшкала G	$33,6 \pm 8,3$	$36,8 \pm 7,4$	$38,4 \pm 6,9$	0,2
PANSS, общий балл	$64,5 \pm 17,2$	$72,5 \pm 13,9$	$75,2 \pm 13,6$	0,12

Продолжение таблицы 18.

Шкала	Кластер I, N = 12 ¹	Кластер II, N = 29 ¹	Кластер III, N = 11 ¹	p-value
CDSS	4,2 ± 4,7	4,8 ± 5,2	4,3 ± 4,7	>0,9
YMRS	1,8 ± 3,8	3,9 ± 6,4	4,9 ± 9,3	>0,9
BAS	0,2 ± 0,6	1,2 ± 2,1	1,3 ± 2,2	0,3
SAS	2,1 ± 3,7	3,0 ± 3,6	5,4 ± 4,0	0,11

¹ среднее ± стандартное отклонение

Между кластерами, с учетом поправки на множественные сравнения, не было выявлено значимых различий ни по одной из шкал. Однако, обращала на себя внимание следующая особенность: средние показатели всех субшкал и общего балла PANSS были наименьшими в I кластере, а максимальными в III, тогда как пациенты из II занимали по этим параметрам промежуточное значение. Такая картина, несмотря на отсутствие статистической значимости, в целом согласовалась с клинико-демографическими и клиническими показателями, описанными ранее.

3.3.6 Поведенческие показатели (мануальная классификация) кластеров

В I кластере медианное время, требуемое для классификации стимулов с изображениями лиц, выражающих страх, составило 1047,4 (843,1, 1213,9) мс, имеющих нейтральное выражение – 893,9 (794,6; 1032,5) мс, выражающих радость – 862,5 (720,3, 1145,2) мс. Количество ошибок при классификации негативных стимулов составляло 0,0 (0,0, 2,3), при классификации нейтральных и положительных стимулов – 0,5 (0,0, 2,0) для обеих категорий. Соответственно процент правильных ответов составил 100,0 (92,5, 100,0) при идентификации лиц, выражающих страх, 98,8 (91,3, 100,0) при классификации лиц, имеющих нейтральное выражение и 98,8 (94,4, 100,0) при классификации радостных лиц. Пропуски нажатия кнопки при классификации лиц, выражающих радость, отсутствовали, при классификации нейтральных и выражающих страх лиц количество пропусков составило 0,0 (0,0; 0,3).

Во II кластере медианное время, требуемое для классификации стимулов с изображениями лиц, выражающих страх, составило 1059,4 (871,8, 1321,3) мс, имеющих нейтральное выражение – 946,3 (782,6, 1110,1) мс, выражающих радость – 979,8 (730,5, 1207,8) мс. Количество ошибок при классификации негативных стимулов составляло 2,0 (0,0, 4,0), при классификации нейтральных стимулов – 1,0 (0,0, 3,0) и при классификации положительных – 1,0 (0,0, 2,0). Соответственно процент правильных ответов при идентификации лиц, выражающих страх, составил 92,5 (90,0, 97,5) и 97,5 (92,5, 97,5) для двух других категорий. Количество пропусков нажатия кнопки при классификации негативных стимулов равнялось 0,0 (0,0, 1,0), при

классификации положительных – 0,0 (0,0, 1,0), пропуски при классификации нейтральных стимулов отсутствовали.

В III кластере медианное время, требуемое для классификации стимулов с изображениями лиц, выражающих страх, составило 1,423,6 (1,029,9, 1559,2) мс, имеющих нейтральное выражение – 1,201,6 (1,009,1, 1348,3) мс, выражающих радость – 958,5 (881,2, 1106,9) мс. Количество ошибок при классификации негативных стимулов составляло 0,0 (0,0, 1,0), при классификации нейтральных стимулов – 2,0 (0,0, 3,5) и при классификации положительных – 1,0 (0,0, 2,0). Соответственно процент правильных ответов при идентификации лиц, выражающих страх, составил 97,5 (93,8, 100,0), при идентификации лиц, имеющих нейтральное выражение – 92,5 (86,3, 100,0) и при идентификации радостных лиц – 95,0 (93,8, 100,0). Количество пропусков нажатия кнопки при классификации негативных стимулов равнялось 0,0 (0,0, 0,5), нейтральных стимулов – 0,0 (0,0, 2,0), положительных – 0,0 (0,0, 1,0). Характеристики выполнения заданий представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Характеристики выполнения заданий в кластерах

Характеристика	Контроль, N = 34 ¹	Кластер I, N = 12 ¹	Кластер II, N = 29 ¹	Кластер III, N = 11 ¹	p-value ²
Время ответа на стимулы, Me (Q1, Q3)					
негативные стимулы	997,5 (870,4, 1218,9)	1047,4 (843,1, 1213,9)	1,059,4 (871,8, 1321,3)	1,423,6 (1,029,9, 1559,2)	0,080
нейтральные стимулы	893,9 (794,6, 1032,5)	851,9 (785,6, 1233,8)	946,3 (782,6, 1110,1)	1,201,6 (1,009,1, 1348,3)	0,079
положительные стимулы	855,4 (728,2, 997,1)	862,5 (720,3, 1145,2)	979,8 (730,5, 1207,8)	958,5 (881,2, 1106,9)	0,3
Количество ошибок при классификации стимулов, Me (Q1, Q3)					
негативные стимулы	0,0 (0,0, 2,0)	0,0 (0,0, 2,3)	2,0 (0,0, 4,0)	0,0 (0,0, 1,0)	0,066
нейтральные стимулы	0,0 (0,0, 1,0)	0,5 (0,0, 2,0)	1,0 (0,0, 3,0)	2,0 (0,0, 3,5)	0,015
положительные стимулы	0,0 (0,0, 1,0)	0,5 (0,0, 2,0)	1,0 (0,0, 2,0)	1,0 (0,0, 2,0)	0,045
Количество пропусков нажатия кнопки при классификации стимулов, Me (Q1, Q3)					
негативные стимулы	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 0,3)	0,0 (0,0, 1,0)	0,0 (0,0, 0,5)	0,045
нейтральные стимулы	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 0,3)	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 2,0)	0,13

Продолжение таблицы 19.

Характеристика	Контроль, N = 34 ₁	Кластер I, N = 12 ₁	Кластер II, N = 29 ₁	Кластер III, N = 11 ¹	p-value ₂
Количество пропусков нажатия кнопки при классификации стимулов, Me (Q1, Q3)					
положительных стимулы	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 0,0)	0,0 (0,0, 1,0)	0,0 (0,0, 1,0)	0,010
Процент правильных ответов при классификации стимулов, Me (Q1, Q3)					
негативные стимулы	100,0 (95,0, 100,0)	100,0 (92,5, 100,0)	92,5 (90,0, 97,5)	97,5 (93,8, 100,0)	0,01
нейтральные стимулы	100,0 (97,5, 100,0)	98,8 (91,3, 100,0)	97,5 (92,5, 97,5)	92,5 (86,3, 100,0)	0,011
положительные стимулы	100,0 (97,5, 100,0)	98,8 (94,4, 100,0)	97,5 (92,5, 100,0)	95,0 (93,8, 100,0)	0,017

₁ Медиана (межквартильный размах). ₂ Критерий Краскела — Уоллиса

При попарном сравнении характеристик выполнения заданий по классификации стимулов (Таблица 20) не было обнаружено статистически значимых различий между контрольной группой и пациентами из I кластера. Также не было найдено различий при сравнении кластеров друг с другом по всем показателям.

При сравнении II кластера с контрольной группой было выявлено статистически значимое преобладание ошибок среди пациентов при классификации нейтральных ($p=0,01$) и положительных стимулов ($p=0,049$). Количество пропусков в нажатии кнопки пациентами значимо превышало таковой показатель у контрольной группы при классификации негативных стимулов ($p=0,026$). Процент правильных ответов при классификации эмоциональных лиц был значимо меньше у пациентов для всех категорий стимулов: выражающих страх ($p=0,005$), имеющих нейтральное выражение ($p=0,013$), выражающих радость ($p=0,014$).

При сравнении III кластера с контрольной группой было выявлено статистически значимое преобладание количества пропусков в нажатии кнопки при классификации лиц, выражающих радость ($p=0,034$), а также меньший процент правильной идентификации лиц, имеющих нейтральное выражение ($p=0,037$)

Таблица 20. Парное сравнение характеристик выполнения задания в кластерах методом Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения (FDR-correction)

Характеристика	Контроль Кластер 1 p-value	Контроль Кластер 2 p-value	Контроль Кластер 3 p-value	Кластер 1 Кластер 2 p-value	Кластер 1 Кластер 3 p-value	Кластер 2 Кластер 3 p-value
Количество ошибок при классификации стимулов						
нейтральные стимулы	0,24	0,01	0,11	0,78	0,78	0,86
положительные стимулы	0,34	0,049	0,16	0,82	0,87	0,87
Количество пропусков нажатия кнопки при классификации стимулов						
негативные стимулы	0,475	0,026	0,48	0,48	0,84	0,64
положительные стимулы	1	0,12	0,034	0,32	0,14	0,46
Процент правильных ответов при классификации стимулов						
негативные стимулы	0,74	0,005	0,44	0,29	0,74	0,29
нейтральные стимулы	0,36	0,013	0,037	0,54	0,54	0,54
положительные стимулы	0,52	0,014	0,099	0,52	0,62	0,975

Таким образом, время, затрачиваемое на идентификацию стимулов, значимо не различалось среди здоровых испытуемых и пациентов из всех выделенных кластеров. В контексте межгрупповых сравнений, наибольшее количество отличий от контрольной группы имели пациенты из II кластера, продемонстрировавшие нарушения при идентификации стимулов всех эмоциональных модальностей. Следует отметить, что стимулы с лицами, выражающими страх, вызывали у пациентов трудности в их однозначной классификации, чего не отмечалось при определении других эмоциональных категорий, которые при этом распознавались также неправильно. Пациенты из III кластера продемонстрировали нарушения при распознавании лиц, имевших нейтральное выражение. Также отмечались трудности в однозначной классификации стимулов с положительной эмоциональной валентностью. В свою очередь пациенты из I кластера не имели значимых различий с контрольной группой.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование, выполненное в рамках настоящей работы, представляет собой два смысловых блока. В первой его части изучались социально-демографические, клинические и нейрофизиологические характеристики пациентов, на основании формальных диагнозов МКБ-10, во второй части аналогичный анализ проводится среди той же выборки, но на основании ее разделения с использованием полученных в первой части нейрофизиологических параметров, а не диагнозов.

Результаты анализа клинических и демографических параметров выборки, разделенной на основании диагнозов, соответствовали имеющимся на сегодняшний день представлениям о расстройствах шизофренического спектра. У пациентов с шизофренией, значительно чаще отмечались патологические внутрисемейные отношения, неблагоприятная картина дружеских контактов и трудоспособности. Нарушения психофизического развития в большей мере приходились на младший школьный возраст и этапы, ему предшествующие. Продромальный период характеризовался высокой распространенностью негативной симптоматики и сравнительно низкой аффективных нарушений. Прямо противоположенная картина продрома имела место у пациентов с шизоаффективным расстройством, где преобладали аффективные расстройства, в частности, биполярные колебания, и практически отсутствовала негативная симптоматика. В структурах психозов групп наблюдались схожие закономерности: у больных шизофренией преобладал систематизированный бред, чаще наблюдался феномен внешнего воздействия (доля которого увеличивалась по мере развития болезни) и реже отмечались аффективные нарушения, которые в случае наличия проявлялись депрессивной симптоматикой, тогда как у пациентов с шизоаффективным расстройством бред имел чувственный характер, расстройства настроения были широко распространены, внешнее воздействие отмечалось сравнительно редко. Общая структура психотических эпизодов у пациентов с шизофренией была преимущественно параноидной или аффективно-параноидной, а у больных шизоаффективным расстройством – аффективно-бредовой. У подавляющего большинства пациентов обеих групп ремиссии были неполными, но у пациентов с шизофренией чаще наблюдались субпсихотические феномены, тогда как у больных шизоаффективным расстройством доминировали аффективные нарушения. В обеих группах течение заболевания было преимущественно эпизодическим, однако среди пациентов с шизофренией нередко наблюдался и непрерывный тип. Отмеченные особенности ожидаемо приводили к соответствующим вариантам ремиссий: у больных шизофренией преобладал выраженный эмоционально-волевой дефицит со снижением трудоспособности, а у пациентов с шизоаффективным расстройством в основном наблюдались менее выраженные дефитарные проявления и лишь остаточная болезненная симптоматика, существенно не мешающая трудовой деятельности. В целом описанные выше характеристики

выборки согласуются как с классическими, так и современными взглядами на шизофрению и шизоаффективное расстройство.

В результате настоящей работы установлено, что у пациентов с шизофренией наблюдаются нарушения в распознавании всех исследуемых типов лицевой экспрессии: страха, радости, нейтральных выражений. При этом дефицит восприятия носит неоднородный характер, о чем свидетельствует процент правильных ответов при классификации стимулов: наибольшие затруднения вызывает идентификация эмоции страха, нейтральные выражения пациенты распознают немного лучше, а узнавание выражения радости происходит с наименьшими проблемами, хотя и оно значимо уступает аналогичным показателям в контрольной группе. Полученные данные, с одной стороны, согласуются с работами авторов, заявляющих о том, что у пациентов наблюдается изолированный дефицит распознавания негативных эмоций, в частности страха [103,145] и в то же время с результатами исследований утверждающих, что при шизофрении отмечается тотальный дефицит восприятия лицевой экспрессии [18,120]. Таким образом, у пациентов с шизофренией наблюдается глобальный, но неоднородный дефицит восприятия лицевой экспрессии. Также было обнаружено, что нарушения восприятия лицевой экспрессии имеют место и у пациентов с шизоаффективным расстройством. В данном случае дефицит носит более узкий характер и затрагивает только эмоциональные выражения нейтральной валентности. При этом процент правильной идентификации нейтральных лиц был несколько выше аналогичного показателя у больных шизофренией, но все-же статистически значимо от него не отличался. Литературных данных, описывающих аспекты восприятия лицевой экспрессии у пациентов, страдающих шизоаффективным расстройством, в доступной нам литературе не обнаружено.

Анализ нейрофизиологических показателей выявил, что у здоровых испытуемых дифференциация положительной и негативной эмоциональных валентностей происходила уже на начальном этапе обработки зрительной информации, коррелятом которого является волна P100. При этом самая ранняя генерация потенциала происходила в ответ на изображения радостных лиц. Аналогичная закономерность наблюдалась и на последующем этапе нейронального анализа зрительной информации, уже специфичном для обработки лицевой экспрессии – потенциале N170: как и прежде, радостные лица вызвали наиболее раннюю генерацию волны. Потенциал P200, отражающий когнитивное сопоставление поступающей информации с памятью, также был подвержен модуляциям в зависимости от категории стимула. Изображения страха вызвали наименьшую амплитуду волны по сравнению с другими видами стимулов, что согласовалось с данными одного из немногочисленных исследований P200 со схожим дизайном [82]. Высокоуровневые когнитивные процессы, нейрофизиологическим эквивалентом которых является волна P300, реагировали на лицевую экспрессию различных

валентностей тем же образом, что и ранние компоненты – радостные лица вызывали волну с наименьшим показателем латентности, а нейтральные стимулы, напротив провоцировали самое позднее возникновение потенциала. Вышеописанное показывает, что у здоровых испытуемых дифференциация информации о лицевой экспрессии происходит уже на самых ранних, считающихся неспецифичными, этапах обработки зрительной информации. Исходя из параметров волн можно сделать вывод о том, что на всех этапах распознавание радости задействует наименьшее количество когнитивных ресурсов и происходит наиболее быстро, что также подтверждается поведенческими показателями, данные о которых изложены в предыдущей части главы. Предположительно, такая реакция на лицевую экспрессию радости обусловлена тем, что она, по своей сути, единственная полностью положительная эмоция, по этой причине не требующая тонкой дифференциации, в отличие от палитры негативных выражений, таких как страх, злость, отвращение, брезгливость и т.д, имеющих множество общих мимических черт. Нейтральная лицевая экспрессия, в противоположность радости, приводила к самой поздней генерации вызванных волн, что, по-видимому, связано с низкой специфичностью этого выражения, а также с тем, что ее нейрональная категоризация, вероятно, происходит путем исключения других типов мимических выражений, о чем свидетельствуют высокие показатели амплитуды пика P200. Характеристики вызванных потенциалов в ответ на страх занимают промежуточное положение, чему могут способствовать несколько феноменов. С одной стороны, как уже было упомянуто выше, более стремительная категоризация страха невозможна по причине множества схожих мимических выражений и необходимости тонкой дифференцировки этой эмоции. Но, с другой стороны, несмотря на описанные сложности, механизм сравнительно быстрого распознавания страха обусловлен эволюционно, так как своевременное распознавание этой эмоции критично для первичной оценки окружающей обстановки как дружелюбной или враждебной [201].

Топология вызванных волн среди пациентов в значительной степени отличалась от таковой у здорового контроля. Так, исследование показало, что у пациентов с шизофренией не происходило дифференциации лицевой экспрессии на участках P100 и P300, т.е. амплитуды и латентности этих пиков не реагировали на различные категории стимулов. В то же время, идентификация страха была нарушена в наибольшей степени, о чем свидетельствовал увеличенный латентный период N170, что согласуется с аналогичными работами других авторов [79,119,128,132]. Также были выявлены нарушения в восприятии радостных лиц, но на этапе P200, который в ответ на эту категорию стимулов демонстрировал наивысшие амплитуды. Отсутствие модуляции пика P300 говорило о эмоциональной индифферентности пациентов к стимулам. Суммарно, эти данные согласуются с результатами анализа поведенческих показателей: у пациентов с шизофренией имеется глобальное изменение восприятия лицевой экспрессии,

гетерогенное по своей структуре – нарушения идентификации страха и радости имеют различные механизмы. Распознавание испуганных лиц происходило наиболее плохо в виду искажения сигнала при их восприятии на более ранних этапах обработки информации.

У пациентов с шизоаффективным расстройством нарушения восприятия лицевой экспрессии приходились в основном на ранние этапы – пики P100 и N170 были нечувствительны к различным категориям стимулов. На уровне P200 отмечались аналогичные пациентам с шизофренией нарушения – наивысшие амплитуды в ответ на изображения радостных. В то же время отмечалось отсутствие дифференциации P200 в ответ на испуганные и нейтральные лица, что согласовалось с поведенческими показателями и приводило к приобретающему числу ошибок в классификации нейтральной экспрессии. Самые поздние этапы обработки сигнала, отражающиеся на пике P300, были интактны и демонстрировали схожие контрольной группе закономерности реагирования, что демонстрирует эмоциональную и нейрокогнитивную сохранность пациентов. По-видимому, сохранность поздних этапов обработки зрительного сигнала частично компенсировала глобальную картину нарушений восприятия лицевой экспрессии, фактически приводя только к дефициту идентификации нейтральных выражений.

При сравнении нейрофизиологической активности между группами была обнаружена важная закономерность: ранние вызванные потенциалы у пациентов имели разнонаправленные показатели латентных периодов, наивысшие значения которые принимали у больных шизофренией, а контрольная группа имела промежуточные показатели. Наряду с этим на этапах P300 такая закономерность исчезала и самые короткие латентности наблюдались у контрольной группы. Неожиданными оказались результаты анализа нейрофизиологических данных у пациентов с шизоаффективным расстройством, имевших сравнительно небольшое количество различий в параметрах пиков в зависимости от стимулов, не согласующееся с относительной сохранностью их нейрокогнитивных функций. Как показал анализ топологии графических изображений вызванных потенциалов, это связано с тем, что волны P300 имеют 2 вершины (рис. 19, 21), особенно у пациентов с шизоаффективным расстройством, но в определенной степени и у пациентов другой группы, что свидетельствовало о наличии нескольких нейрофизиологических профилей внутри диагностических групп.

Анализ показателей психометрических шкал показал преобладание позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией. В свою очередь, выраженность аффективных нарушений маниакального полюса преобладала в группе пациентов с шизоаффективным расстройством, депрессивная симптоматика была слабовыраженной и равномерно встречалась в обеих группах. Показатели шкал Барнса и Симпсона-Ангуса продемонстрировали, что на момент проведения исследования побочные эффекты от психофармакотерапии встречались редко и в случае наличия были

слабовыраженными. Также была оценена связь психопатологической симптоматики, отмечающейся на момент проведения исследования, с параметрами вызванных потенциалов. Было установлено, что имеется слабая положительная корреляция латентности волны P300 в ответ на нейтральные стимулы с общим баллом шкалы PANSS и с каждой из субшкал. Но в целом параметры вызванной активности оказались не связаны с актуальной психопатологической симптоматикой.

С учетом описанных выше особенностей вызванных потенциалов, таких как разнонаправленность латентных периодов ранних пиков (P100, N170), двувершинной топологии волны P300, говорящих о нейрофизиологической гетерогенности внутри диагностических категорий, а также отсутствия сильных корреляционных связей между текущей психопатологической симптоматикой и вызванной активностью, был проведен кластерный анализ нейрофизиологических показателей пациентов с целью выделения основанных на объективных данных групп больных. Было выделено три кластера пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, а также по возрасту начала заболевания и его продолжительности. Пациенты первого кластера демонстрировали относительно стабильное и предсказуемое течение болезни с благоприятным прогнозом, напоминающей периодическую шизофрению с эпизодическим возникновением приступов и их неизменной психопатологической структурой на протяжении всего заболевания. Среди пациентов этой группы нередко наблюдалось восстановление социальных связей и трудоспособности, обусловленной сравнительной легкостью симптоматики. Во втором кластере наблюдалась картина, характерная для параноидной шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением, сопровождающемся отчетливым нарастанием негативной симптоматики, утратой трудоспособности и социальных связей. Течение заболевания у этой группы было эпизодическим, с прогрессирующим усилением параноидной симптоматики по мере развития болезни. Клинические конутры пациентов третьего кластера представляли собой промежуточный вариант между двумя предыдущими. Начало заболевания имело благоприятные черты в виде аффективных нарушений в продроме и большого удельного веса аффекта в первых приступах, чувственного бреда. Но в дальнейшем процесс достигал до парафренного уровня с массивными психическими автоматизмами, малосистематизированным интерпретативным бредом и приобретал непрерывное течение.

Как видно из представленного выше, возраст начала болезни, ее длительность, количество перенесенных психотических эпизодов не оказали влияния на формирование кластеров. В то время как структура психозов и ее трансформация с течением болезни, тип течения заболевания и изменение этого типа со временем сыграли, по-видимому, одну из ключевых ролей и разделении выборки. Отсутствие значимых различий между кластерами по баллам психометрических шкал свидетельствовало о независимости классификатора от текущего

психического статуса, а картина различий в показателях среднего хлорпромазинового эквивалента (отличие первого кластера от остальных и отсутствие различий между двумя последними) также свидетельствовала об отсутствии влияния психофармакологической нагрузки на конфигурацию дендрограммы, что косвенно согласуется и с результатами исследований, сообщающих о нечувствительности топологии и параметров вызванных потенциалов P100 [120], N170 [120], P200 [135], P300 [138], на основании которых проводилась текущая кластеризация, к медикаментозной терапии.

При анализе поведенческих показателей было обнаружено, что восприятие лицевой экспрессии у пациентов I кластера интактно – их характеристики не отличались от таковых у контрольной группы. Пациенты из III кластера, в свою очередь, продемонстрировали нарушения при распознавании лиц, имевших нейтральное выражение. Также у них отмечались трудности в однозначной классификации стимулов с положительной эмоциональной валентностью. Самые грубые нарушения восприятия лицевой экспрессии были выявлены у пациентов из II кластера, которые демонстрировали нарушения идентификации всех эмоциональных модальностей. Полученные результаты предполагают возможность использования простого теста категоризации эмоционального восприятия как вспомогательного инструмента диагностики.

В настоящей работе также предложен способ предикции заболевания на основании электрофизиологических показателей с применением логистической регрессии. На основании параметров амплитуды левополушарного P200 в ответ на нейтральные лица и латентности левополушарного P300 в ответ на радостные лица была получена модель, предсказывающая наличие либо отсутствие заболевания с чувствительностью 73,3%, специфичностью 80%, прогностической ценностью положительного результата 84,6%, прогностической ценностью отрицательного результата 66,7%. Таким образом, с учетом относительно высоких показателей чувствительности и специфичности, модель может быть использована как вспомогательный инструмент диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования был установлен характер нарушения восприятия лицевой экспрессии у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Были обнаружены значимые различия в скорости и точности распознавания лицевых эмоций. Контрольная группа классифицировала все категории лиц с высокой скоростью и 100% точностью, без ошибок и пропусков нажатия кнопок. У пациентов с шизофренией наблюдалось замедление реакции и увеличение количества ошибок при классификации лиц с негативными (страх) и нейтральными выражениями по сравнению с контрольной группой. Особенно это заметно при классификации лиц с выражением страха. Пациенты с шизоаффективным расстройством также показывали более медленную классификацию по сравнению с контрольной группой, но имели меньшую вариабельность ошибок, чем пациенты с шизофренией.

Были выявлены различия в электрофизиологических параметрах. В контрольной группе наблюдаются значимые различия в латентности и амплитуде компонентов P100, N170, P200 и P300 при реакции на различные выражения лиц. В группе пациентов с шизофренией выявлены значимые различия в латентности компонента N170 между лицами с выражениями страха и радости, а также между нейтральными и радостными выражениями. У пациентов с шизоаффективным расстройством значимых различий в латентности и амплитудах компонентов не наблюдалось (тем самым не согласуюсь с результатами мануальной классификации и меньшей выраженностью нейрокогнитивного дефицита в этой группе). Это, вероятно, объяснялось бимодальным распределением характеристик вызванных потенциалов, которое при усреднении нейтрализовалось, искажая истинную картину. Тем не менее, бимодальное распределение свидетельствовало о наличии по крайней мере двух различных нейрофизиологических профилей в группе пациентов с шизоаффективным расстройством, что, по-видимому, сыграло одну из ключевых ролей при кластеризации.

При сопоставлении нейрофизиологических показателей между разными группами испытуемых было выявлено, что пациенты с шизофренией имеют более выраженные нарушения в нейрональной обработке лицевых эмоций, что проявляется в большем количестве ошибок и увеличенной латентности вызванных потенциалов (особенно для N170 и P200). В то же время пациенты с шизоаффективным расстройством показали лучшие результаты по сравнению с группой шизофрении, особенно в отношении скорости и точности классификации лиц с негативными эмоциями. Контрольная группа, в свою очередь, продемонстрировала наивысшие показатели точности и скорости обработки и анализа эмоций, а также лучшие показатели амплитуды и латентности вызванных потенциалов.

Другими словами, пациенты с шизофренией испытывают более выраженные трудности в распознавании и обработке лицевых эмоций, особенно негативных, т.е. наблюдается глобальное,

но неравномерное нарушение восприятия экспрессии. Помимо прочего, об этом свидетельствовали нарушения нейрофизиологических процессов. Эти особенности отличали их как от контрольной группы, так и от пациентов с шизоаффективным расстройством. При этом больные шизоаффективным расстройством имеют более узкий дефицит эмоционального восприятия, которому изолировано подвержена идентификация нейтральных выражений.

Таким образом, результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что шизофрения связана с дефицитом распознавания лицевой экспрессии, проявляясь, помимо прочего, на нейрофизиологическом уровне. Пациенты с шизоаффективным расстройством показывают менее выраженные нарушения, но они также испытывают определенные трудности при восприятии эмоций. Эти данные могут быть использованы как вспомогательный элемент диагностики расстройств шизофренического спектра. Более того, была выявлена нейрофизиологическая гетерогенность внутри диагностических категорий шизофрении. В результате кластеризации параметров вызванных потенциалов выделены три группы пациентов, различающиеся по типу и течению заболевания, не зависящие от возраста начала болезни, ее продолжительности, текущего психического состояния, психофармакологической терапии. Кроме того, предложена модель предикции заболевания на основе электрофизиологических показателей, которая продемонстрировала чувствительность 73,3% и специфичность 80%.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством отмечаются нарушения восприятия эмоциональной лицевой экспрессии, различающиеся между диагностическими группами по глобальности поражения и его структуре.
2. У пациентов с шизофренией отмечаются нарушения на всех нейрофизиологических этапах обработки зрительной информации, приводящие к глобальному, но неравномерному дефициту восприятия лицевой экспрессии, которые в наибольшей степени затрагивают распознавание страха.
3. У пациентов с шизоаффективным расстройством отмечаются нарушения на ранних нейрофизиологических этапах обработки зрительной информации, вследствие чего дефицит восприятия лицевой экспрессии носит изолированный характер, затрагивая исключительно идентификацию нейтральных выражений.
4. Нарушения восприятия лицевой экспрессии не коррелируют с длительностью течения шизофрении и шизоаффективного расстройства, что позволяет отвергнуть гипотезу о влиянии длительности болезни на нарушения восприятия лицевой экспрессии.
5. Актуальная психопатологическая симптоматика слабо коррелирует только с волной P300, отражающей эмоциональное отношение к стимулу, и не связана с более ранними этапами обработки информации.
6. Характеристики вызванных потенциалов у пациентов с шизофренией и с шизоаффективным расстройством указывают на наличие нарушений целенаправленного поддержания внимания к стимулам и интеграции сложного зрительного образа в целостный конструкт, однако у пациентов с шизоаффективным расстройством имеется частичная сохранность механизма когнитивного сопоставления и эмоциональной реакции на зрительную информацию.
7. Кластеризация нейрофизиологических показателей позволяет выделить группы пациентов с различными клиническими особенностями. Первая группа характеризуется благоприятным эпизодическим течением с аффективно-бредовой структурой приступов и хорошими показателями восстановления трудоспособности и социальных связей. Вторая группа демонстрирует приступообразно-прогредиентное или, в части случаев, непрерывное течение с преобладанием параноидной симптоматики, нарастанием негативных расстройств, потерей трудоспособности и ухудшением социальных связей. Третья группа объединяет черты первых двух: начальная благоприятная картина с нестистематизированным бредом и аффективными нарушениями переходит в

непрерывное течение с параноидным синдромом в некоторых случаях достигающим хронической парафрении.

8. Модель, полученная на основании параметров амплитуды левополушарного P200 в ответ на нейтральные лица и латентности левополушарного P300 в ответ на радостные лица, предсказывает наличие заболевания с чувствительностью 73,3%, специфичностью 80%, прогностической ценностью положительного результата 84,6%, прогностической ценностью отрицательного результата 66,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение нарушений распознавания лицевой экспрессии у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством позволяет диагностировать имеющийся у них дефицит обработки информации, связанной с эмоциональными стимулами, и выявлять целевые мишени при проведении социально-когнитивных тренингов, направленных на улучшение социального функционирования пациентов. Результаты комплексного анализа параметров амплитуды P200 в левом полушарии в ответ на нейтральные лица и латентности P300 в левом полушарии в ответ на радостные лица могут использоваться в качестве дополнительного инструмента скрининга при ранней диагностике шизофрении и шизоаффективного расстройства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванец, Н.Н. Клинические особенности депрессий, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психоза / Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А. // Российский психиатрический журнал. 2010. № 5. С. 46–53.
2. Шмуклер А.Б. Шизофрения. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 176 с.
3. Шпорт, С.В. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2018–2022 гг. / Шпорт С.В., О.А. Макушкина // Москва: НМИЦ ПН им. В.П. Сербского, 2023. 296 с.
4. Гурович, И.Я. Траектория когнитивных нарушений у больных шизофренией / Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. // Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство: коллективная монография. Москва: ИД «Медпрактика-М», 2015. С. 94–112.
5. Морозова, М.А. Когнитивная дисфункция как элемент фармакологически ориентированной модели шизофрении / М.А. Морозова, А.Г. Бениашвили, Т.А. Лепилкина [и др.] // Психиатрия. 2013. Т. 59, № 3. С. 5–9.
6. Шелыгин, К.В. Нейрокогнитивные расстройства: учебное пособие / К.В. Шелыгин, А.В. Ходжаев, Л.И. Ложкина [и др.] // Минск: Адукацыя і выхаванне, 2023. 148 с.
7. Lee M. et al. Cognitive Function and Variability in Antipsychotic Drug–Naive Patients With First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // JAMA Psychiatry. 2024. Vol. 81, № 5. С. 468.
8. Fatouros-Bergman H. et al. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia // Schizophr Res. 2014. Vol. 158, № 1–3. С. 156–162.
9. Horton L.E., Bridgwater M.A., Haas G.L. Emotion recognition and social skills in child and adolescent offspring of parents with schizophrenia // Cognitive Neuropsychiatry. 2017. Vol. 22, № 3. P. 175–185.
10. Lavoie M.-A. et al. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis // Psychiatry Research. 2013. Vol. 209, № 2. P. 129–135.
11. Green M.F. et al. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference // Schizophr Bull. 2005. Vol. 31, № 4. P. 882–887.
12. Ozbek S.U., Sut E., Bora E. Comparison of social cognition and neurocognition in schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2023. Vol. 155. P. 105441.
13. Luck S.J. An introduction to the event-related potential technique. Cambridge: The MIT Press, 2014. 416 p.

14. Luck S.J. et al. A Roadmap for the Development and Validation of Event-Related Potential Biomarkers in Schizophrenia Research // *Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 70, № 1. P. 28–34.
15. Kohler C.G. et al. Facial Emotion Perception in Schizophrenia: A Meta-analytic Review // *Schizophrenia Bulletin*. 2010. Vol. 36, № 5. P. 1009–1019.
16. McCleery A. et al. Meta-Analysis of Face Processing Event-Related Potentials in Schizophrenia // *Biological Psychiatry*. 2015. Vol. 77, № 2. P. 116–126.
17. Burrows A.M. The facial expression musculature in primates and its evolutionary significance // *Bioessays*. 2008. Vol. 30, № 3. P. 212–225.
18. Doop M.L., Park S. Facial expression and face orientation processing in schizophrenia // *Psychiatry Research*. 2009. Vol. 170, № 2–3. P. 103–107.
19. Ekman P., Oster H. Facial Expressions of Emotion // *Annu. Rev. Psychol.* 1979. Vol. 30, № 1. P. 527–554.
20. Green M.F. et al. Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness // *Schizophrenia Bulletin*. 2012. Vol. 38, № 4. P. 854–864.
21. Yong E. et al. Exploratory analysis of social cognition and neurocognition in individuals at clinical high risk for psychosis // *Psychiatry Research*. 2014. Vol. 218, № 1–2. P. 39–43.
22. Williams L.M. et al. Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? // *Schizophrenia Research*. 1999. Vol. 40, № 3. P. 189–199.
23. Гаевский А.А. Искажение паттернов движения глаз при восприятии лицевой эмоциональной экспрессии у больных шизофренией // *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2013. № 20. С. 16–22.
24. Мухитова, Ю.В. Особенности окуломоторной активности у больных шизофренией при распознавании разной лицевой экспрессии / Ю.В. Мухитова, Е.Р. Исаева, М.П. Лицоева [и др.] // *Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии*. 2023. № 8. С. 93–94.
25. Fakra E. et al. Relation between facial affect recognition and configural face processing in antipsychotic-free schizophrenia. // *Neuropsychology*. 2015. Vol. 29, № 2. P. 197–204.
26. Addington J., Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophrenia Research*. 1998. Vol. 32, № 3. P. 171–181.
27. Tsao D.Y., Livingstone M.S. Mechanisms of Face Perception // *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 31, № 1. P. 411–437.
28. Diamond R., Carey S. Why faces are and are not special: An effect of expertise. // *Journal of Experimental Psychology: General*. 1986. Vol. 115, № 2. P. 107–117.
29. Johnson M.H. et al. Newborns' preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline // *Cognition*. 1991. Vol. 40, № 1–2. P. 1–19.

30. Moscovitch M., Winocur G., Behrmann M. What Is Special about Face Recognition? Nineteen Experiments on a Person with Visual Object Agnosia and Dyslexia but Normal Face Recognition // *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1997. Vol. 9, № 5. P. 555–604.
31. Farah M.J. et al. The inverted face inversion effect in prosopagnosia: Evidence for mandatory, face-specific perceptual mechanisms // *Vision Research*. 1995. Vol. 35, № 14. P. 2089–2093.
32. Ekman P., Friesen W.V., Hager J.C. *Facial action coding system: the manual*. Salt Lake City, Utah: Research Nexus, 2002. 512 p.
33. Ekman P. Are there basic emotions? // *Psychological Review*. 1992. Vol. 99, № 3. P. 550–553.
34. Calder A.J., Young A.W. Understanding the recognition of facial identity and facial expression // *Nat Rev Neurosci*. 2005. Vol. 6, № 8. P. 641–651.
35. Haxby J.V., Hoffman E.A., Gobbini M.I. The distributed human neural system for face perception // *Trends in Cognitive Sciences*. 2000. Vol. 4, № 6. P. 223–233.
36. Haber S.N., Knutson B. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging // *Neuropsychopharmacol*. 2010. Vol. 35, № 1. P. 4–26.
37. Ekman P., Cordaro D. What is Meant by Calling Emotions Basic // *Emotion Review*. 2011. Vol. 3, № 4. P. 364–370.
38. Barrett L.F. Are Emotions Natural Kinds? // *Perspect Psychol Sci*. 2006. Vol. 1, № 1. P. 28–58.
39. Lindquist K.A., Gendron M. What's in a Word? Language Constructs Emotion Perception // *Emotion Review*. 2013. Vol. 5, № 1. P. 66–71.
40. Calvo M.G., Lundqvist D. Facial expressions of emotion (KDEF): Identification under different display-duration conditions // *Behav Res*. 2008. Vol. 40, № 1. P. 109–115.
41. Calvo M.G., Nummenmaa L. Eye-movement assessment of the time course in facial expression recognition: Neurophysiological implications // *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2009. Vol. 9, № 4. P. 398–411.
42. Calder A.J. et al. Configural information in facial expression perception. // *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2000. Vol. 26, № 2. P. 527–551.
43. Elfenbein H.A., Ambady N. When familiarity breeds accuracy: Cultural exposure and facial emotion recognition. // *Journal of Personality and Social Psychology*. 2003. Vol. 85, № 2. P. 276–290.
44. Palermo R., Coltheart M. Photographs of facial expression: Accuracy, response times, and ratings of intensity // *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. 2004. Vol. 36, № 4. P. 634–638.
45. Recio G., Schacht A., Sommer W. Classification of dynamic facial expressions of emotion presented briefly // *Cognition & Emotion*. 2013. Vol. 27, № 8. P. 1486–1494.

46. Tottenham N. et al. The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants // *Psychiatry Research*. 2009. Vol. 168, № 3. P. 242–249.
47. Ekman P., Friesen W. *Pictures of Facial Affect*. Consulting Psychologists Press, 1976.
48. Sweeny T.D. et al. Detecting and categorizing fleeting emotions in faces. // *Emotion*. 2013. Vol. 13, № 1. P. 76–91.
49. Milders M., Sahraie A., Logan S. Minimum presentation time for masked facial expression discrimination // *Cognition and Emotion*. 2008. Vol. 22, № 1. P. 63–82.
50. Calvo M.G., Fernández-Martín A., Nummenmaa L. Perceptual, categorical, and affective processing of ambiguous smiling facial expressions // *Cognition*. 2012. Vol. 125, № 3. P. 373–393.
51. Bayle D.J. et al. Emotional Facial Expression Detection in the Peripheral Visual Field // *PLoS ONE* / ed. Whitney D. 2011. Vol. 6, № 6. P. e21584.
52. Goren D., Wilson H.R. Quantifying facial expression recognition across viewing conditions // *Vision Research*. 2006. Vol. 46, № 8–9. P. 1253–1262.
53. Bombari D. et al. Emotion Recognition: The Role of Featural and Configural Face Information // *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2013. Vol. 66, № 12. P. 2426–2442.
54. Mangun G.R. Neural mechanisms of visual selective attention // *Psychophysiology*. 1995. Vol. 32, № 1. P. 4–18.
55. Van Voorhis S., Hillyard S.A. Visual evoked potentials and selective attention to points in space // *Perception & Psychophysics*. 1977. Vol. 22, № 1. P. 54–62.
56. Luck S.J. et al. Effects of spatial cuing on luminance detectability: Psychophysical and electrophysiological evidence for early selection. // *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1994. Vol. 20, № 4. P. 887–904.
57. Carretié L. et al. Automatic attention to emotional stimuli: Neural correlates: Automatic Attention to Emotional Stimuli // *Hum. Brain Mapp*. 2004. Vol. 22, № 4. P. 290–299.
58. Smith N.K. et al. May I have your attention, please: Electrocortical responses to positive and negative stimuli // *Neuropsychologia*. 2003. Vol. 41, № 2. P. 171–183.
59. Herrmann M.J. et al. Early stages (P100) of face perception in humans as measured with event-related potentials (ERPs) // *J Neural Transm*. 2005. Vol. 112, № 8. P. 1073–1081.
60. Luo W. et al. Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation // *NeuroImage*. 2010. Vol. 49, № 2. P. 1857–1867.
61. Kolassa I.-T., Miltner W.H.R. Psychophysiological correlates of face processing in social phobia // *Brain Research*. 2006. Vol. 1118, № 1. P. 130–141.
62. Di Russo F. et al. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential: Cortical Sources of VEP // *Hum. Brain Mapp*. 2002. Vol. 15, № 2. P. 95–111.

63. Leroy A. et al. Short-term EEG dynamics and neural generators evoked by navigational images // PLoS ONE / ed. Ivanenko Y.P. 2017. Vol. 12, № 6. P. e0178817.
64. Вербенко В.А., Убейконь Д.А. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности пациентов с шизофренией // Таврический журнал психиатрии. 2015. Т. 73, № 4. С. 14–24.
65. Мурашко А.А. Нейрофизиологические аспекты восприятия лиц у пациентов с расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 3. С. 87–91.
66. Bentin S. et al. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans // Journal of Cognitive Neuroscience. 1996. Vol. 8, № 6. P. 551–565.
67. Hinojosa J.A., Mercado F., Carretié L. N170 sensitivity to facial expression: A meta-analysis // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015. Vol. 55. P. 498–509.
68. Blau V.C. et al. The face-specific N170 component is modulated by emotional facial expression // Behav Brain Funct. 2007. Vol. 3, № 1. P. 7.
69. Rossion B., Gauthier I. How Does the Brain Process Upright and Inverted Faces? // Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews. 2002. Vol. 1, № 1. P. 63–75.
70. Nemrodov D. et al. Early sensitivity for eyes within faces: A new neuronal account of holistic and featural processing // NeuroImage. 2014. Vol. 97. P. 81–94.
71. Kanwisher N., McDermott J., Chun M.M. The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception // J. Neurosci. 1997. Vol. 17, № 11. P. 4302–4311.
72. Ghuman A.S. et al. Dynamic encoding of face information in the human fusiform gyrus // Nat Commun. 2014. Vol. 5, № 1. P. 5672.
73. Evans K.M., Federmeier K.D. The memory that's right and the memory that's left: Event-related potentials reveal hemispheric asymmetries in the encoding and retention of verbal information // Neuropsychologia. 2007. Vol. 45, № 8. P. 1777–1790.
74. Philips S., Takeda Y. An EEG/ERP study of efficient versus inefficient visual search. // Proc. Annual Meet. Cogn. Sci. Soc. 2009. № 31. P. 383–388.
75. Luck S.J., Hillyard S.A. Electrophysiological correlates of feature analysis during visual search // Psychophysiology. 1994. Vol. 31, № 3. P. 291–308.
76. Dunn B.R. et al. The Relation of ERP Components to Complex Memory Processing // Brain and Cognition. 1998. Vol. 36, № 3. P. 355–376.
77. Lefebvre C.D. et al. Assessment of working memory abilities using an event-related brain potential (ERP)-compatible digit span backward task // Clinical Neurophysiology. 2005. Vol. 116, № 7. P. 1665–1680.

78. Botzel K., Grasser O.-J. Electric brain potentials evoked by pictures of faces and non-faces: a search for face-specific EEG-potentials // *Exp Brain Res*. 1989. Vol. 77, № 2. P. 349–360.
79. Caharel S. et al. The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2007. Vol. 95, № 1–3. P. 186–196.
80. Carretié L., Iglesias J. An ERP study on the specificity of facial expression processing // *International Journal of Psychophysiology*. 1995. Vol. 19, № 3. P. 183–192.
81. Sarlo M., Munafò M. When Faces Signal Danger: Event-Related Potentials to Emotional Facial Expressions in Animal Phobics // *Neuropsychobiology*. 2010. Vol. 62, № 4. P. 235–244.
82. Shannon R.W. et al. ‘Faceness’ and affectivity: Evidence for genetic contributions to distinct components of electrocortical response to human faces // *NeuroImage*. 2013. Vol. 83. P. 609–615.
83. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // *Clinical Neurophysiology*. 2007. Vol. 118, № 10. P. 2128–2148.
84. Chapman R.M., Bragdon H.R. Evoked Responses to Numerical and Non-Numerical Visual Stimuli while Problem Solving // *Nature*. 1964. Vol. 203, № 4950. P. 1155–1157.
85. Lifshitz K. The averaged evoked cortical response to complex visual stimuli // *Psychophysiology*. 1966. Vol. 3, № 1. P. 55–68.
86. Radilová J. The late positive component of visual evoked response sensitive to emotional factors // *Act Nerv Super (Praha)*. 1982. Vol. Suppl 3, № Pt 2. P. 334–337.
87. Rozenkrants B., Olofsson J., Polich J. Affective visual event-related potentials: Arousal, valence, and repetition effects for normal and distorted pictures // *International Journal of Psychophysiology*. 2007. P. S0167876007002280.
88. Olofsson J.K., Polich J. Affective visual event-related potentials: Arousal, repetition, and time-on-task // *Biological Psychology*. 2007. Vol. 75, № 1. P. 101–108.
89. Olofsson J.K. et al. Affective picture processing: An integrative review of ERP findings // *Biological Psychology*. 2008. Vol. 77, № 3. P. 247–265.
90. Vogel E.K., Luck S.J. The visual N1 component as an index of a discrimination process // *Psychophysiology*. 2000. Vol. 37, № 2. P. 190–203.
91. Williams L.M. et al. The ‘when’ and ‘where’ of perceiving signals of threat versus non-threat // *NeuroImage*. 2006. Vol. 31, № 1. P. 458–467.
92. Nieuwenhuis S., Aston-Jones G., Cohen J.D. Decision making, the P3, and the locus coeruleus--norepinephrine system. // *Psychological Bulletin*. 2005. Vol. 131, № 4. P. 510–532.
93. Воловик, Д.Д. Эмоциональная реакция на восприятие юмора и гелотофобия среди здоровых людей и пациентов с шизофренией и депрессией с признаками высокого

- клинического риска возникновения психоза / Д.Д. Воловчик, М.А. Омельченко, А.М. Иванова // *Consortium Psychiatricum*. 2021. Т. 2, № 1. С. 8–17.
94. Гусева, М.С., Зотов М.В. Нарушения контекстуального восприятия лицевой экспрессии при шизофрении / М.С. Гусева, М.В. Зотов // *Научные исследования выпускников факультета психологии СПбГУ*. 2018. Т. 6. С. 5–13.
 95. Холмогорова, А.Б. Сравнение способности к ментализации у больных шизофренией и шизоаффективным психозом на основе методики понимание психического состояния по глазам / А.Б. Холмогорова, М.А. Москачева, О.В. Рычкова [и др.] // *Experimental Psychology*. 2015. Т. 8, № 3. С. 99–117.
 96. Туревская, Р.А. Семантическое кодирование эмоций у подростков, больных шизофренией / Р.А. Туревская, Е.И. Жигэу // *Живая психология*. 2022. Т. 9, № 8 (40). С. 40–55.
 97. Рычкова, О.В. Эмоциональный интеллект при шизофрении / О.В. Рычкова, И.А. Солина, Г.Л. Гуревич [и др.] // *Психическое здоровье*. 2014. Т. 12, № 1 (92). С. 37–42.
 98. Edwards J., Jackson H.J., Pattison P.E. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia // *Clinical Psychology Review*. 2002. Vol. 22, № 6. P. 789–832.
 99. Leppänen J.M. et al. Emotional face processing deficit in schizophrenia: A replication study in a South African Xhosa population // *Schizophrenia Research*. 2006. Vol. 84, № 2–3. P. 323–330.
 100. Barkhof E. et al. Specificity of facial emotion recognition impairments in patients with multi-episode schizophrenia // *Schizophrenia Research: Cognition*. 2015. Vol. 2, № 1. P. 12–19.
 101. Allott K.A. et al. Emotion recognition in unaffected first-degree relatives of individuals with first-episode schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2015. Vol. 161, № 2–3. P. 322–328.
 102. Romero-Ferreiro M.V. et al. Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients // *Schizophrenia Research*. 2016. Vol. 172, № 1–3. P. 177–183.
 103. Turetsky B.I. et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: When and why does it go awry? // *Schizophrenia Research*. 2007. Vol. 94, № 1–3. P. 253–263.
 104. Catalan A. et al. Differences in Facial Emotion Recognition between First Episode Psychosis, Borderline Personality Disorder and Healthy Controls // *PLoS ONE* / ed. Schmahl C. 2016. Vol. 11, № 7. P. e0160056.
 105. Leitman D.I. et al. Abnormal Superior Temporal Connectivity During Fear Perception in Schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 2007. Vol. 34, № 4. P. 673–678.
 106. Schneider F. et al. Impairment in the Specificity of Emotion Processing in Schizophrenia // *AJP*. 2006. Vol. 163, № 3. P. 442–447.
 107. Addington J., Saeedi H., Addington D. Facial affect recognition: A mediator between cognitive and social functioning in psychosis? // *Schizophrenia Research*. 2006. Vol. 85, № 1–3. P. 142–150.

108. Pinkham A.E. et al. Emotion perception and social skill over the course of psychosis: A comparison of individuals “at-risk” for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness // *Cognitive Neuropsychiatry*. 2007. Vol. 12, № 3. P. 198–212.
109. Comparelli A. et al. Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2013. Vol. 143, № 1. P. 65–69.
110. Chen Y. et al. Distinct facial processing in schizophrenia and schizoaffective disorders // *Schizophrenia Research*. 2012. Vol. 134, № 1. P. 95–100.
111. Chan R.C.K. et al. Impaired facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analysis // *Psychiatry Research*. 2010. Vol. 178, № 2. P. 381–390.
112. Kitoko G.M.B. et al. Do patients from the Democratic Republic of Congo with schizophrenia have facial emotion recognition deficits? // *Psychiatry Research*. 2019. Vol. 275. P. 233–237.
113. She S. et al. Face-related visual search deficits in first-episode schizophrenia // *Psychiatry Research*. 2017. Vol. 256. P. 144–149.
114. Arguedas D. et al. Selective attention to threatening faces in delusion-prone individuals // *Cognitive Neuropsychiatry*. 2006. Vol. 11, № 6. P. 557–575.
115. Bosnjak Kuharic D. et al. Differences in Facial Emotional Recognition Between Patients With the First-Episode Psychosis, Multi-episode Schizophrenia, and Healthy Controls // *J Int Neuropsychol Soc*. 2019. Vol. 25, № 2. P. 165–173.
116. Weiss E.M. et al. Gender differences in facial emotion recognition in persons with chronic schizophrenia // *Eur. psychiatr*. 2007. Vol. 22, № 2. P. 116–122.
117. Bortolon C., Capdevielle D., Raffard S. Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015. Vol. 53. P. 79–107.
118. Silverstein S.M. et al. Increased fusiform area activation in schizophrenia during processing of spatial frequency-degraded faces, as revealed by fMRI // *Psychol. Med*. 2010. Vol. 40, № 7. P. 1159–1169.
119. Brennan A.M., Harris A.W.F., Williams L.M. Neural processing of facial expressions of emotion in first onset psychosis // *Psychiatry Research*. 2014. Vol. 219, № 3. P. 477–485.
120. Campanella S. et al. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study // *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2006. Vol. 36, № 2. P. 71–78.
121. Стрелец, В.Б. Временные характеристики начальной стадии обработки вербальной информации в норме и при шизофрении / В.Б. Стрелец, Ж.В. Гарах, И.В. Марьина [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2012. Т. 62, № 2. С. 165–173.

122. Мнацаканян, Е.В. Нейрофизиологические корреляты различения негативной лицевой экспрессии у пациентов с параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством / Е.В. Мнацаканян, В.В. Крюков, Н.В. Масленников [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29, № 3. С. 5–10.
123. Муравьева, С.В. Особенности обработки зрительной информации у пациентов с шизофренией на ранних стадиях / С.В. Муравьева, О.В. Щемелева, В.С. Лебедь [и др.] // Экспериментальная психология. 2023. Т. 16, № 1. С. 43–61.
124. Wolwer W. et al. Neurophysiological Correlates of Impaired Facial Affect Recognition in Individuals at Risk for Schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. 2012. Vol. 38, № 5. P. 1021–1029.
125. Herrmann M.J., Ellgring H., Fallgatter A.J. Early-Stage Face Processing Dysfunction in Patients With Schizophrenia // AJP. 2004. Vol. 161, № 5. P. 915–917.
126. Wynn J.K. et al. Using Event Related Potentials to Explore Stages of Facial Affect Recognition Deficits in Schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. 2007. Vol. 34, № 4. P. 679–687.
127. Earls H.A., Curran T., Mittal V. Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia: A Systematic Review of the P100 Component // SCHBUL. 2016. Vol. 42, № 2. P. 519–527.
128. Zheng Y. et al. Sluggishness of Early-Stage Face Processing (N170) Is Correlated with Negative and General Psychiatric Symptoms in Schizophrenia // Front. Hum. Neurosci. 2016. Vol. 10.
129. Марьина, И.В. Анализ вызванных потенциалов мозга на вербальные стимулы в норме и при шизофрении / И.В. Марьина, В.Б. Стрелец, Ж.В. Гарах [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2012. Т. 62, № 2. С. 157–164.
130. Кропотов, Ю.Д. Функциональные биомаркеры в диагностике психических заболеваний: когнитивные вызванные потенциалы / Ю.Д. Кропотов, М.В. Пронина, Ю.И. Поляков [и др.] // Физиология человека. 2013. Т. 39, № 1. С. 14–25.
131. Liu H.-H. et al. Dysregulated affective arousal regulates reward-based decision making in patients with schizophrenia: an integrated study // Schizophr. 2022. Vol. 8, № 1. P. 26.
132. Rossion B., Jacques C. Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170 // NeuroImage. 2008. Vol. 39, № 4. P. 1959–1979.
133. Arruda J.E., McInnis M.C., Steele J. The flash visual evoked potential-P2 and the detection of amnesic mild cognitive impairment: A review of empirical literature // International Journal of Psychophysiology. 2020. Vol. 155. P. 162–167.
134. Осокина О.И. Динамика вызванных потенциалов головного мозга как показателя эффективности реабилитации больных с ранними стадиями шизофрении // Международный неврологический журнал. 2014. Т. 66, № 4. С. 155–162.

135. Horley K. et al. Event-Related Potentials to Threat-Related Faces in Schizophrenia // *International Journal of Neuroscience*. 2001. Vol. 107, № 1–2. P. 113–130.
136. Стрелец, В.Б. Анализ парадоксальных нейрофизиологических реакций на разных этапах восприятия отрицательных эмоциональных стимулов у больных шизофренией / В.Б. Стрелец, Г.И. Родионов, М.К. Нурбеков [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2021. Т. 107, № 1. С. 119–132.
137. Стрелец, В.Б. Влияние угрожающих стимулов на компонент вызванных потенциалов (Р200) у больных параноидной шизофренией / В.Б. Стрелец, А.Ю. Архипов // *Физиол. человека*. 2015. Т. 41, № 5. С. 66–73.
138. Bramon E. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2004. Vol. 70, № 2–3. P. 315–329.
139. Jeon Y.-W., Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications // *Psychophysiology*. 2003. Vol. 40, № 5. P. 684–701.
140. Qiu Y. et al. P300 Aberration in First-Episode Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis // *PLoS ONE* / ed. Chao L. 2014. Vol. 9, № 6. P. e97794.
141. Пронина, М.В. Особенности вызванных потенциалов при шизотипическом расстройстве личности и шизофрении / М.В. Пронина, В.А. Пономарев, Ю.И. Поляков [и др.] // *Физиол. человека*. 2016. Т. 42, № 6. С. 27–36.
142. Бочкарев, С.В. Сравнительное исследование характеристик волны P300 и вызванного тета-ритма при шизофрении и расстройствах личности / С.В. Бочкарев, С.В. Солнцева, А.В. Киренская [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 3. С. 41–47.
143. Лебедева, И.С. Нейрофизиологическая характеристика больных юношеской шизофренией на этапе отдаленного катамнеза / И.С. Лебедева, С.А. Голубев, И.В. Ключкова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 3. С. 34.
144. Евдокимов, С.А. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с установленными диагнозами шизофрения, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройство / С.А. Евдокимов, М.В. Пронина, Г.Ю. Полякова [и др.] // *Ж. высш. нерв. деят-сти*. 2014. Т. 64, № 5. С. 500–509.
145. Tempesta D. et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: an event-related potentials study // *Rivista di Psichiatria*. 2014. Vol. 49, № 4. P. 183–186.
146. Insel T. et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders // *AJP*. 2010. Vol. 167, № 7. P. 748–751.
147. Turetsky B.I. et al. Neurophysiological Endophenotypes of Schizophrenia: The Viability of Selected Candidate Measures // *Schizophrenia Bulletin*. 2006. Vol. 33, № 1. P. 69–94.

148. Abrams R. Differential EEG Patterns in Affective Disorder and Schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. 1979. Vol. 36, № 12. P. 1355.
149. Максимова Н.Е., Росман С.В., Животов А.Г. К вопросу о нейрофизиологических основах шизоаффективных расстройств и шизофрении // Психиатрия. 2016. Т. 71, № 3. С. 22–29.
150. Гарах, Ж.В. Вызванная синхронизация тета и гамма ритмов ЭЭГ при чтении у больных шизофренией / Ж.В. Гарах, Е.В. Ларионова, В.Б. Стрелец [и др.] // Сборник научных трудов. Москва: Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ,” 2021. Т. 1. С. 579–582.
151. Славуцкая, М.В. Вызванная синхронизация ЭЭГ в альфа и тета диапазонах в межстимульном интервале у здоровых испытуемых и больных с первым эпизодом шизофрении / М.В. Славуцкая, И.С. Лебедева, С.А. Карелин [и др.] // Сборник научных трудов. Москва: Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ,” 2021. Т. 1. С. 309–311.
152. Tsunoda T. et al. Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia // Clinical Neurophysiology. 2012. Vol. 123, № 9. P. 1762–1768.
153. Гарах, Ж.В. Вызванная синхронизация/десинхронизация ритмов ЭЭГ при чтении единичных слов и псевдослов в норме, у больных шизофренией и при расстройствах шизофренического спектра / Ж.В. Гарах, Е.В. Ларионова // Тезисы докладов. Светлогорск: Институт психологии РАН, 2018. С. 264–266.
154. Weinberger D.R., Berman K.F. Speculation on the Meaning of Cerebral Metabolic Hypofrontality in Schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. 1988. Vol. 14, № 2. P. 157–168.
155. Tauscher J. et al. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients // Biological Psychiatry. 1998. Vol. 44, № 6. P. 438–447.
156. Изнак, А.Ф. Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Т.С. Мельникова // Психиатрия. 2018. № 78. С. 127–137.
157. Изнак, Е.В. Особенности ЭЭГ при маниакально-парафренических и маниакально-бредовых состояниях у больных приступообразными эндогенными психозами / Е.В. Изнак, С.В. Сизов, И.В. Олейчик [и др.] // Психиатрия. 2019. Т. 17, № 2. С. 37–44.
158. Изнак, А.Ф. Особенности ЭЭГ у больных с разными подтипами затяжных и хронических эндогенных маниакально-бредовых состояний / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Е.Б. Румянцева [и др.] // Медицинский алфавит. 2023. № 21. С. 30–34.
159. Баклушев, М.Е. Нестабильность ритмических характеристик ээг при мышлении у больных шизофренией: дис. канд. биол. наук. 03.03.01. ИВНД и НФ РАН, 2017. - 112 с.

160. Баклушев, М.Е. Снижение устойчивости ЭЭГ-паттернов, соответствующих разным типам мышления, при шизофрении / М.Е. Баклушев, Г.А. Иваницкий, М.С. Атанов [и др.] // Ж. высш. нерв. деят-сти. 2016. Т. 66, № 5. С. 579–589.
161. Изнак, А.Ф. Количественный прогноз эффективности терапии больных шизофренией по комплексу нейробиологических показателей / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Т.П. Ключник [и др.] // Материалы съезда с международным участием. Москва: Издательство Истоки, 2017. С. 759–761.
162. Bruder G.E. et al. Electroencephalographic Alpha Measures Predict Therapeutic Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and Post-Treatment Findings // Biological Psychiatry. 2008. Vol. 63, № 12. P. 1171–1177.
163. Iosifescu D.V. Electroencephalography-Derived Biomarkers of Antidepressant Response // Harvard Review of Psychiatry. 2011. Vol. 19, № 3. P. 144–154.
164. Изнак, А.Ф. ЭЭГ-предикторы терапевтического ответа в психиатрии / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 4. С. 145.
165. Мельникова, Т.С. Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии / Т.С. Мельникова, И.А. Лапин, В.В. Саркисян // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 1. С. 90–94.
166. Изнак, А.Ф. Регрессионные модели связи клинических и нейробиологических показателей при терапии маниакально-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Т.П. Ключник [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 3. С. 33.
167. Крысько, В.А. Визуализация амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ патологической и когнитивной функций головного мозга с позиции нелинейной динамики / В.А. Крысько, И.В. Папкина, О.А. Салтыкова [и др.] // Материалы III Международной научно-технической конференции. Омск, 2019. Т. 2. С. 290–295.
168. Кичук, И.В. Возможности компьютерного анализа ЭЭГ для диагностики шизофрении / И.В. Кичук, Н.В. Соловьева, Е.В. Макарова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30, № 3. С. 73–78.
169. Кичук, И.В. Дискриминантный и корреляционный анализ показателей ээг пациентов с шизофренией и контрольной группы лиц без психиатрической патологии / И.В. Кичук, А.А. Митрофанов, Н.В. Соловьева [и др.] // материалы международной конференции. Москва: Институт новых информационных технологий, 2019. С. 154–158.
170. Митрофанов, А.А. Использование дискриминантного анализа электроэнцефалограммы в диагностике шизофрении / А.А. Митрофанов, И.В. Кичук, Н.В. Соловьева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 1. С. 44–50.

171. Кичук, И.В. Использование дискриминантного анализа ЭЭГ для дифференциальной диагностики шизофрении / И.В. Кичук, А.А. Митрофанов, Н.В. Соловьева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 8. С. 57.
172. Карякина, М.В. Гетерогенность когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра / М.В. Карякина, А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Т. 31, № 3. С. 13–20.
173. Карякина, М.В. Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра / М.В. Карякина, А.Б. Шмуклер // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2020. № 1. С. 45–51.
174. Панищев, О.Ю. Использование двухпараметрического кросс-коррелятора для классификации биомедицинских сигналов / О.Ю. Панищев, С.А. Дёмин, Р.Р. Латыпов // Труды XXVII Всероссийской открытой научной конференции. Калининград: Балтийский федеральный университет имени И. Канта, 2021. С. 855–860.
175. Изнак, А.Ф. Нейрофизиологические и нейроиммунологические показатели прогноза эффективности терапии аффективно-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, Т.П. Ключник [и др.] // Психиатрия. 2014. Т. 2, № 62. С. 47–52.
176. Tanaka S., Maezawa Y., Kirino E. Classification of Schizophrenia Patients and Healthy Controls Using P100 Event-Related Potentials for Visual Processing // *Neuropsychobiology*. 2013. Vol. 68, № 2. P. 71–78.
177. Малина, Д.Д. Функциональная межполушарная асимметрия ритмической активности ээг при шизофрении: связь с когнитивными показателями и возрастом больных / Д.Д. Малина, Н.В. Пономарева, В.А. Орлова [и др.] // Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием. Российская академия наук: Научный мир (Москва), 2014. С. 214–228.
178. Feuerriegel D. et al. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review // *Clin Neurophysiol*. 2015. Vol. 126, № 6. P. 1141–1158.
179. Bramon E. et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study // *NeuroImage*. 2005. Vol. 27, № 4. P. 960–968.
180. Blackwood D.H.R. et al. Schizophrenia and Affective Disorders—Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family // *The American Journal of Human Genetics*. 2001. Vol. 69, № 2. P. 428–433.
181. Киренская, А.В. Возможности применения нейрофизиологических тестов — эндофенотипов шизофрении для изучения роли генетических факторов в организации

- когнитивных процессов в норме и при психических заболеваниях / А.В. Киренская, З.И. Сторожева, А.О. Кибитов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019. № 4–1. С. 70–72.
182. Bramon E. et al. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis // *NeuroImage*. 2008. Vol. 41, № 2. P. 553–560.
183. Turetsky B.I. et al. The utility of P300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: Clinical and socio-demographic modulators in COGS-2 // *Schizophrenia Research*. 2015. Vol. 163, № 1–3. P. 53–62.
184. Хохлов Н.А., Модификация опросника М. Аннетт для оценки функциональной асимметрии: стандартизация и психометрические характеристики / Н.А. Хохлов, А.В. Бузова // *Апробация*. 2014. Т. 8, № 23. С. 65–73.
185. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. Наука, 1984. 79 с.
186. Гурович, И.Я. Ремиссии и личностно-социальное восстановление (recovery) при шизофрении: предложения к 11 пересмотру МКБ / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Я.А. Сторожакова // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008. Т. 18, № 4. С. 34–39.
187. Серейский, М.Я. К вопросу о методике учета терапевтической эффективности при лечении психических заболеваний // *Труды ин-та им. Ганнушкина*. 1939. Т. 4. С. 9–25.
188. Leucht S. et al. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method: Table 1. // *SCHBUL*. 2016. Vol. 42, № suppl 1. P. 90–94.
189. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 1987. Vol. 13, № 2. P. 261–276.
190. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // *Schizophrenia Research*. 1990. Vol. 3, № 4. P. 247–251.
191. Young R.C. et al. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity // *Br J Psychiatry*. 1978. Vol. 133, № 5. P. 429–435.
192. Hawley C. et al. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2003. Vol. 7, № 4. P. 349–2257.
193. Barnes T.R.E. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // *Br J Psychiatry*. 1989. Vol. 154, № 5. P. 672–676.
194. Rush A.J. et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression // *Biological Psychiatry*. 2003. Vol. 54, № 5. P. 573–583.

195. Loewy R.L. et al. The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes // *Schizophrenia Research*. 2005. Vol. 79, № 1. P. 117–125.
196. Annett M. A classification of hand preference by association analysis // *British J of Psychology*. 1970. Vol. 61, № 3. P. 303–321.
197. Lundqvist D., Flykt A., Öhman A. *Karolinska Directed Emotional Faces*. 2015.
198. Goeleven E. et al. The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study // *Cognition & Emotion*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 1094–1118.
199. Ibrahimagić-Šeper L. et al. Anthropometric differences between males and females in face dimensions and dimensions of central maxillary incisors // *Medicinski glasnik*. 2006. Vol. 3, № 2. P. 58–62.
200. Hall E.T. *The hidden dimension*. Repr. New York: Doubleday, 1990. 217 p.
201. Mühlberger A. et al. Stop looking angry and smile, please: start and stop of the very same facial expression differentially activate threat- and reward-related brain networks // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2011. Vol. 6, № 3. P. 321–329.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Клиническая иллюстрация №1

Л., женщина, 36 лет. Клинический диагноз: F25.2 Шизоаффективное расстройство, смешанный тип. Кластер I. Анамнез: известно, что отец пациентки злоупотреблял алкоголем, был склонен к вспышкам агрессии. Пациентка родилась в полной семье. Беременность и роды у матери протекали без особенностей. С 8 месяцев девочка проживала с бабушкой и ее сестрой. Родители уехали в отдельную квартиру, где воспитывали младшую сестру. С родителями проводила выходные, часто играла с сестрой, отношения с которой были хорошими, дружескими. С родителями, напротив – напряженные, отец много выпивал и часто ругался.

Пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Энуреза, снохождения, сноговорения, травм головы не отмечалось. Из детских заболеваний перенесла ветряную оспу без осложнений. Посещала ДДУ, адаптировалась без затруднений, других детей не сторонилась, но предпочитала проводить время наедине с собой. Спокойно переносила разлуку с родственниками. Обучение в школе начала с 7 лет. Адаптировалась также без проблем, однако в начальных классах, была немного замкнутой, но, в то же время, достаточно веселой и активной. В 5 классе, из-за лишнего веса, над пациенткой стали шутить мальчики, толкаться, обзывать, оскорблять. На этом фоне стала больше замыкаться в себе, постоянно чувствовать напряжение, так как ожидала, что в любой момент ее внезапно могут толкнуть или обидеть. Хотела отомстить ребятам, часто представляла, что отвезет их в лес и забьет там до смерти. С 5 класса стала чувствовать себя некомфортно в компаниях, начинала говорить, только если была наедине с кем-то одним из друзей. Недостаток общения компенсировала долгими (более часа) разговорами вслух с собой или воображаемыми знакомыми. Когда больной было 15 лет, умерла сестра бабушки, а в 17 лет и сама бабушка. Последние дни жизни каждой из них пациентка проводила у их кровати в больнице, помогала ухаживать. В то же время ее родители не принимали участия в этом, «им было все равно, и вся тяжесть была свалена на меня». Но саму смерть бабушек переняла легко, практически незаметно для себя, так как с детства представляла как "бабушка будет умирать, и как она их будет хоронить". В 17 лет поехала жить к другой бабушке (по маме) в другой город. Там чувствовала себя брошенной, никому не нужной, испытывала сильные материальные трудности, не имела карманных денег, не получала помощи от родителей – порой не могла купить себе обувь или одежду.

После окончания школы, поступила в институт, по специальности инженер. В институте была «белой вороной», думала, что ее считают странной, так как была замкнутой, не знала, как себя вести в компании. В тот же период времени познакомилась с одним молодым человеком и непродолжительное время состояла с ним в романтических отношениях. После расставания он

стал рассказывать всем окружающим подробности их сексуальной жизни, что еще больше отдалило пациентку от коллектива, но в то же время травле она не подвергалась. С течением времени адаптировалась, завела 2х подруг, с которыми и общалась на всем протяжении обучения, с остальными имела дистанцированные, но нейтральные отношения.

В 21 год (2006г) закончила обучение и вышла на работу по специальности (инженер). Проживала в общежитии с коллегами по работе. В тот период между соседками по комнате, в том числе пациенткой, случались систематические ссоры на бытовой почве (вовремя не помытая посуда, разбросанные вещи по комнате). При этом в остальном отношения с соседками складывались хорошо, «первый раз в жизни кто-то интересовался, как у меня дела», были общие темы для разговоров. Через полтора года, одну из соседок сделали главой отдела, в котором работала пациентка. Больная стала ей завидовать, считала, что это не справедливо.

Осенью 2008 года больной стало казаться, что один из коллег по работе испытывает к ней чувства, что он подает ей тайные знаки, казалось, что и другие ей на это намекают. Узнала его телефон, и стала беспрестанно писать СМС с предложениями о встрече. Коллега отвечал отказом, но это не останавливало пациентку. В дальнейшем, в течение полугода, несмотря на отсутствие ответов, продолжала слать ему сообщения. В то время впервые ощущала приподнятое настроение, казалось, «что все будет хорошо, что в работе и личной жизни все получится». Была более общительна, в общении с людьми перестала смущаться и стала нравиться себе, из-за чего использовала больше косметики и старалась ярче одеваться. В то же время продолжительность сна не изменялась, импульсивности, изменений в поведении, за исключением постоянной отправки сообщений коллеге, не было. В одно из чисел декабря 2008 года случилась большая ссора с начальницей. В тот момент стала ощущать, что мысли в голове путаются. После работы поехала к подруге, чтобы рассказать о конфликте, пожаловаться. В какой-то момент разговора перестала понимать речь подруги, казалось, что она бессвязная, что подруга «несет полную чушь». Решила остаться у подруги на ночь, не могла заснуть, ощущала путаницу мыслей, была "каша из мыслей", они то обрывались, то наплывали. В итоге не спала всю ночь. С утра пошла на работу, продолжала отмечать "непоследовательные хаотичные мысли". На работе осознала, что мужчина, который ей нравился, на самом деле "тайный муж" ее подруги, и он покончил жизнь самоубийством. После работы пошла к себе домой и не спала всю ночь, обдумывая вышеописанное. Утром стала что-то говорить про загробную жизнь, про кладбище, что напугало ее соседок, и они вызвали СМП. После осмотра психиатрической бригадой, было выдано направление в ПНД по месту жительства, куда пациентка добиралась самостоятельно совместно с подругой. В ПНД, после осмотра врачом, было выдано направление в психиатрическую больницу, куда так же нужно было добираться самостоятельно. Спустившись в метро, пациентке стало казаться, что вокруг все актеры, что все подстроено и она на самом деле находится в каком-

то другом месте. В голове калейдоскопом сменяли друг друга различные идеи: то смеялась и радовалась, считая, что ее везут знакомить с женихом, то плакала, думая, что ее родители умерли. Видела в окружающем подтверждение своих идей. Например, проходящая мимо девушка в светлой одежде, несущая цветы символизировала предстоящую свадьбу, а свет поезда, выезжающего из тоннеля, - смерть и похороны. В больнице, при осмотре врача, ждала, что вот-вот ее познакомят с женихом. Попав в больницу, ощущала себя особенной, чувствовала, что к ней "пришло озарение". Месяц находилась в остром отделении, получала галоперидол и тригексифенидил (дозировки неизвестны). Не мылась, не следила за собой. Была индифферентна к окружающему, ощущала апатию, тоску, скованность движений, был снижен аппетит. После замены галоперидола на другой нейролептик (название неизвестно), настроение стало чуть лучше, озаботилась своей внешностью и гигиеной. Затем была переведена в общее отделение. Находилась на лечении в стационаре 3 месяца, была выписана на терапии: рисперидон, аминтриптилин, тригексифенидил, (дозировки неизвестны).

Полгода принимала назначенные лекарства, вернулась к работе, но отмечала подавленное настроение, на работу ходила через силу, спала по 11-12 часов в день. В тот период времени впервые возникла мысль, что нужно выйти замуж и родить ребенка, чтобы в старости не остаться одной. Эта мысль постоянно крутилась в голове на протяжении дня, "просыпалась и засыпала с ней". Чтобы добиться поставленной цели регулярно знакомилась с мужчинами, но дальше первого свидания отношения не развивались. В августе 2009 года после встречи с подругой, которая отметила увеличение веса пациентки, решила, отменить лекарства, так как считала, что с таким весом не сможет наладить личную жизнь, так же отмечала некоторую заторможенность в движениях и мышлении. После отмены лекарств, на протяжении трех месяцев ощущала тоску. Не было ни желания, ни сил что-либо делать, но продолжала ходить на работу. В дальнейшем стал нарушаться сон: по 3 – 4 часа не могла заснуть, проспав 4 часа, просыпалась разбитой, уставшей, но больше заснуть не получалось. Тогда же начались конфликты с соседками по комнате, так как перестала следить за собой, мыться, убираться, стирать одежду. Несмотря на это изредка продолжала ходить на свидания и только перед ними приводила себя в порядок. Ближе к концу декабря (4 месяц после отмены терапии) настроение в течение нескольких дней, без четкого ровного промежутка, сменилось повышенным. Стала активной, начала ярко одеваться, использовать яркую косметику, много общалась на работе и с соседками по комнате, с которыми быстро наладила отношения. С каждым днем ощущала все большее улучшение настроения и повышение активности. На новогодних праздниках (2009-2010 год) поехала в туристическую поездку в столицу соседней страны, «исходила весь город», спала по 4 – 5 часа. После тура, настроение в течение нескольких дней выровнялось, и пациентка отправилась к родителям. Просила их помочь с покупкой жилья, но те, напротив, требовали занять им денег, в противном

случае угрожая оборвать общение с ней. На этом фоне настроение резко снизилось, появилось сильное чувство обиды, тоска, "снова поняла, что никому не нужна и плакала несколько дней". Сон и аппетит при этом не нарушались.

С середины января 2010 года фон настроения вновь изменился: больная неожиданно для себя, заранее не планируя, стала заниматься сетевым бизнесом в крупной компании – хотела заработать больше денег. Каждую неделю проходила мотивационные тренинги. Работала на двух работах, днем на заводе, вечером в компании косметики. Продолжала отмечать улучшение настроения и увеличение активности с каждым днем весь зимний период. Сон и аппетит не нарушались. Все это время, вне зависимости от фона настроения, продолжала ходить на свидания. С февраля, стала встречаться с мужчиной, мечтала о создании с ним семьи. В марте того же года (6 месяцев после отмены терапии) стало постепенно расти внутренне напряжение, что по мнению пациентки было связано с постоянной большой нагрузкой на двух работах и "эмоциональной накачкой" мотивационных тренингов. что-то сделать, из-за чего хуже справлялась с работой. Подруги говорили, что у нее отсутствующий вид. В течение 2 недель эмоциональное напряжение нарастало, было ощущение что надвигается что-то плохое. В дальнейшем скачки мыслей, их путаница стали возникать и в течение дня. О последующих событиях у пациентки остались отрывочные воспоминания. В один из дней вовсе не смогла заснуть, взяла на работе отпуск и отправилась к своему молодому человеку. Путаница мыслей усиливалась, пациентка не могла сообразить, где переход на нужную станцию метро, после села не в тот автобус, путала их номера. В автобусе вдруг появилась уверенность, что на самом деле она едет не к возлюбленному, а домой, где ее ждет мать. Выйдя из автобуса, приняла за нее проходящую мимо женщину. Посмотрев на ее лицо, подумала: «как моя мама постарела, наверно ей совсем плохо». Когда все-таки попала в дом "вела себя странно", путались мысли, не всегда понимала обращенную к ней речь. Просила оставить ее одну, запиралась в комнате. Тогда ощущение надвигающейся беды сменилось обратным чувством, что произойдет что-то грандиозное и хорошее, что она будет тому причиной. Провела дома несколько дней, ночами не спала, «все было как в тумане, как во сне». В голову приходили мысли о том, что «лекарство от СПИДа — это инсулин», «я все поняла про загробную жизнь». В один момент вдруг поняла, что зам. главного инженера завода и директор косметической компании — это одно и то же лицо. Считала, что он видит в ней огромный потенциал, так как она особенная, и он будет помогать ей двигаться по карьерной лестнице. Высказывала эти идеи своему сожителю и его матери. По этой причине, они отвезли ее в ПНД. По дороге к врачу, казалось, что вокруг все разрушено, все здания превратились в руины, что на Москву упала ядерная бомба, и все люди умерли. В поведении при этом оставалась спокойной. После осмотра доктором, была направлена в психиатрическую больницу. По пути в больницу, пациентка думала, что ее везут в хоспис умирать, считала, что у

нее «неизлечимое онкозаболевание, о котором не говорят». Во время осмотра психиатром, приняла его за своего заgrimированного отца, потому что "у него была такая же борода". В начале лечения много спала, об этом периоде остались отрывочные воспоминания. На кровати рядом лежала пожилая женщина. Пациентка ощущала, что это ее бабушка, которая воскресла из мертвых. Когда просыпалась, было ощущение, что прошло уже 5-10 лет. Находилась в остром отделении 1 месяц, и 2 месяца в общем отделении. Была выписана на терапии: трифлуоперазин, пароксетин, тригексифенидил (дозировки неизвестны).

На данной терапии находилось в течение трех лет. За время приема отмечала безразличие ко всему, отсутствие желания следить за собой и поддерживать личную гигиену (мылась не чаще чем 1 раз в неделю). Тем не менее, через силу продолжала работать и справлялась с обязанностями. В сентябре 2013 года рассталась со своим партнером по инициативе последнего. Переживала расставание тяжело. «Мир стал черным, потерялся смысл жить», было ощущение, "разрушения моего мира и меня самой". Снизилась работоспособность, пропал интерес к жизни. Постоянно были мысли: «зачем я родилась, лучше уснуть и не проснуться», но попыток суицида не предпринимала и планов не строила. Из-за этого состояния осенью 2013 года обратилась в дневной стационар при ПНД. К терапии трифлуоперазином был добавлен кломипрамин 150 мг/сут. На фоне его приема в течение 2-3 дней стала отмечать возбужденное состояние, "мир заиграл красками", стала общительной, появился интерес к жизни, стала высыпаться. Данное состояние сохранялось в течение полугода. С апреля 2014 года, несмотря на аккуратный прием препаратов, настроение снова изменилось. Вернулась тоска, не было ни на что сил. Опять обратилась в дневной стационар, в течении месяца получала имипрамин без эффекта. Выписалась в том же состоянии, самостоятельно отменила себе антидепрессант, так как не видела результата. В течение 6 месяцев состояние не менялось, пока не завела романтические отношения. Настроение в тот период улучшилось, «снова вернулся смысл жизни», стала строить планы на семью и детей. Отношения прекратились в январе 2016 по инициативе пациентки, так как партнер не хотел детей.

С осени 2016 год - стала более раздраженной, и в то же время общительной, снова занялась сетевым бизнесом. Была активна, успешна: за 4 месяца стала директором отдела. Решила открыть свою точку продажи. В какой-то момент стала сокращаться продолжительность сна, из-за чего пациентка обратилась в дневной стационар, где к терапии был добавлен пирлиндол. На терапии появилось чувство окрылённости, уверенности: «я точно сейчас смогу заработать много денег». Арендовала свой офис, стала активно пользоваться кредитными картами, вкладывала деньги в бизнес. В октябре 2017 года обратилась в дневной стационар, где был отменен антидепрессант и добавлен карбонат лития. На фоне проводимой терапии пациентка набрала вес и после выписки отменила препарат. Ощущение «возбужденности» сохранялось до осени 2018 года. Тогда

снизилось настроение, стали появляться навязчивые мысли и воспоминания о прошлом, о своей болезни, своей неполноценности. По этой причине с декабря 2018 по февраль 2019 года наблюдалась в дневном стационаре ПНД. За это время постоянно менялась терапия: сперва назначен трифлуоперазин 60 мг/сут, на фоне чего пациентка постоянно спала и ощущала "психическую и физическую слабость", затем терапию сменили на перфеназин 50 мг/сут. В итоге была выписана на терапии перфеназином (дозировки не известны).

С 2019 года каждые полгода из-за побочных эффектов терапия менялась с перфеназина на рисперидон и наоборот. В итоге стала принимать перфеназин 10 мг/сут (при увеличении дозировки чувствовала заторможенность, слабость, апатию), на этом фоне настроение улучшилось, однако постоянные размышления о прошлых неудачах сохранялась. Последнее время проживала в гражданском браке, продолжала работать на заводе с документами. Вела домашнее хозяйство. Друзей или знакомых с кем бы проводила время не имела, не тяготилась этим, круг общения ограничивался сожителем.

Психическое состояние на момент первичного осмотра в 7 клиническом отделении: верно ориентирована в месте времени и собственной личности. Внешне опрятна. Выглядит старше своего возраста и в то же время в поведении инфантильна и манерна. Сидит в расслабленной позе. Выражение лица приветливое, мимика живая, адекватная. Зрительный контакт поддерживает. В беседе доступна, хотя сперва не хочет вдаваться в подробности перенесенных психотических переживаний, ссылаясь на чувство стыда и стеснение. В остальном охотно идет на контакт, отвечает на вопросы в плане заданного, по существу, но порой с трудом переключается с темы на тему. Обращает на себя внимание некоторая ускоренность речи, а также пуэрильные нотки в голосе. Предъявляет жалобы на эпизодические наплывы «негативных мыслей», о каких-то прошлых мелких неудачах, неловких ситуациях. Говорит, что это происходит спонтанно, эти мысли всплывают "из ниоткуда" и перебивают другие. Не считает их чужими, но и своими назвать не может, говорит, что они чем-то еще помимо произвольности отличаются от остальных мыслей, будто бы ощущаются по-другому, но конкретизировать не может. Затем рассказывает о своих планах забеременеть, интересуется возможностью сохранения медикаментозной терапии или риском обострения в случае ее отмены. Настроена на "полное обследование". При прицельном расспросе сообщает, что к своему сожителю чувств не испытывает, строит отношения с ним только чтобы завести детей. К перенесенным болезненным переживаниям относится с достаточной критикой, называет их болезненными, смущается их. Мышление несколько ускорено, без грубых нарушений. Аффективный фон несколько приподнят. Сон сокращен до 5 часов (по внешним причинам), но сопровождается чувством отдыха. Аппетит достаточный. Суицидальные тенденции отрицает. Галлюцинаторно-бредовой симптоматики не обнаруживает.

При психометрическом обследовании выраженность психопатологической симптоматики по PANSS составила 58 баллов, по YMRS — 10 баллов, по SAS — 3 балла, по шкалам CDSS и BAS — 0 баллов.

Во время выполнения пациенткой заданий по классификации стимулов были зарегистрированы следующие поведенческие показатели: время классификации стимулов отрицательной валентности составило 839,7 мс, нейтральной – 798,1 мс, положительной – 796,7 мс. При классификации всех эмоциональных категорий пациентка не допустила ни одной ошибки, а также не допускала пропусков нажатия кнопки. Соответственно все стимулы были классифицированы с точностью 100%.

При обработке нейрофизиологической активности мозга у пациентки удалось выделить все искомые вызванные потенциалы и получить картину, представленную на рисунке 31. Характеристики пиков представлены в таблице 21.

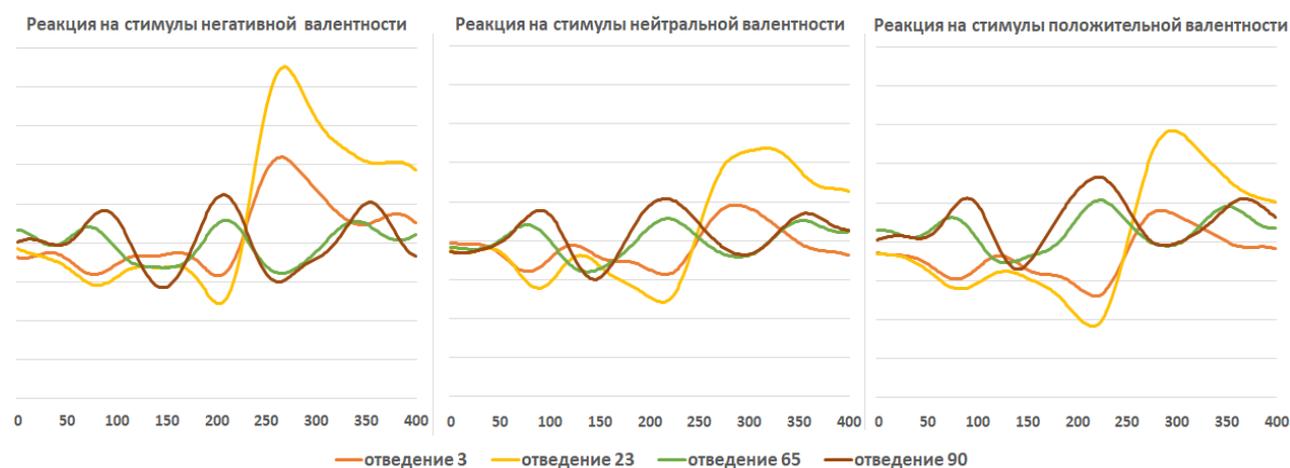


Рисунок 31. Вызванные потенциалы пациентки Л.

Таблица 21. Параметры вызванных потенциалов пациентки Л.

Стимул	Полушарие	Латентность, мс	Cntr ₁	Амплитуда, μV	Cntr ₂
P100					
N	Левое	72	94,9±14,2	2,3	4,7±3,1
	Правое	88	95,2±14	4,4	6,8±4,3
O	Левое	78	95,5±14,9	3,1	5,2±3,6
	Правое	90	94±14,7	5,4	7±4,5
P	Левое	76	92,6±15,1	2,5	5±3,2
	Правое	90	92,9±14,1	5,1	6,8±4,4

Продолжение таблицы 21

Стимул	Полушарие	Латентность, мс	Cntr ₁	Амплитуда, μV	Cntr ₂
N170					
N	Левое	148	144,8 \pm 15,7	-5,2	-9 \pm 5,2
	Правое	146	145,5 \pm 14,6	-9,9	-12,2 \pm 5,8
O	Левое	136	145,3 \pm 15,6	-6,0	-11,9 \pm 5,7
	Правое	144	144,4 \pm 13,3	-8,8	-13 \pm 6,1
P	Левое	130	142,6 \pm 15,3	-5,7	-10,1 \pm 6,4
	Правое	142	143,2 \pm 14	-9,1	-13,2 \pm 6,4
P200					
N	Левое	210	213,4 \pm 20,4	6,0	15,1 \pm 6,8
	Правое	206	210,3 \pm 16,8	11,9	19 \pm 8,1
O	Левое	218	213,1 \pm 18,1	6,8	18,1 \pm 7,5
	Правое	216	212,2 \pm 14,1	10,3	20 \pm 9
P	Левое	224	215,7 \pm 18,1	8,0	16,3 \pm 8,5
	Правое	222	212,3 \pm 15,7	11,8	20,4 \pm 9
P300					
N	Левое	268	313,3 \pm 33	30,4	3,5 \pm 2,3
	Правое	264	316,8 \pm 35,6	15,2	4,1 \pm 2,4
O	Левое	316	334,3 \pm 37,1	8,9	3,7 \pm 2,7
	Правое	286	334,1 \pm 35,2	19,7	4,1 \pm 2,6
P	Левое	296	311,4 \pm 43	25,0	3,9 \pm 2,9
	Правое	284	311,8 \pm 41	11,0	4,5 \pm 2,7

Cntr_{1, 2} – среднее значение аналогичного показателя в контрольной группе

Анализ случая: заболевание развилось у пациентки с отягощенной алкогольной зависимостью наследственностью. В преморбидной структуре личности можно выделить шизоидные черты со склонностью к фантазированию, некоторой социальной неловкостью и в то же время отсутствием потребности в широких социальных связях. С подросткового возраста отмечалось несколько реактивных субдепрессивных эпизодов, не достигающих уровня клинической депрессии. Заболевание манифестировало в 23-летнем возрасте пациентки. Начальная структура психоза характеризовалась достаточно длительным периодом аффективно-бредовой дереализации с гипоманиакальным аффектом и изолированным бредовым поведением, не приводящим к глобальному нарушению функционирования. В дальнейшем происходит

достаточно быстрое развитие психотической симптоматики с присоединением психических автоматизмов, бреда инсценировки и быстрой сменяемостью нестойких бредовых идей, резкой лабильностью аффекта, нарушением ориентировки в окружающем, что сочетается с достаточно упорядоченным поведением. После медикаментозного купирования психотической симптоматики произошел выход в апатическую депрессию. В ремиссии отмечается формирование сверхценной идеи и соответствующего ей поведения, развиваются биполярные колебания аффекта практически без светлых промежутков, не достигающие до психотического уровня. Второй психотический эпизод развился на фоне депрессивного аффекта, достаточно быстро прогрессируя от бредового настроения и частично доходя до фантастической аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации. В последующей в медикаментозной ремиссии сохраняется аналогичная прежней картина биполярных аффективных колебаний, а также появляются психические автоматизмы, не зависящие от аффективной симптоматики, носящие характер незавершенного психопатологического феномена, таким образом находящиеся на уровне дезавтоматизации мышления. Следует отметить слабую выраженность негативной симптоматики – за время болезни наблюдалась некоторая аутизация и сужение социальных контактов, в то же время пациентка остается стеничной, работающей без снижения квалификации, способной строить романтические отношения, хотя последнее и может быть обусловлено наличием сверхценных образований. Резюмируя вышесказанное, течение заболевания является эпизодическим, психотические приступы по своей структуре аффективно-бредовыми, а негативная симптоматика выражена слабо, в связи с чем был выставлен диагноз «Шизоаффективное-расстройство, смешанный тип».

При анализе нейрофизиологической активности обращают на себя внимание несколько особенностей. Все волны являются четко очерченными, при этом пик P300 выделяется из остальных наивысшей амплитудой, особенно в ответ на стимулы с изображением страха, что косвенно свидетельствует о эмоциональной сохранности пациентки (рис. 31). В то же время вольтаж P300, значительно превышает аналогичные показатели у здоровых испытуемых, что может говорить о чрезмерной реактивности (табл. 21). Наблюдается выраженная межполушарная асимметрия ранних компонентов, не свойственная представителям контрольной группы, а также меньшие в сравнении с ними амплитуды пиков (кроме P300). Отдельно следует отметить, что у пациентки, как и у практически всех представителей первого кластера, латентные периоды ранних пиков показывают наименьшие значения как в сравнении с контрольной группой, так и с представителями других кластеров – т.е. обработка зрительного сигнала происходит очень быстро. Нейрофизиологические данные согласуются с поведенческими показателями: классификация эмоциональных стимулов пациенткой происходит безошибочно, она не делает

пропусков в нажатии кнопки и принимает решение быстрее чем участники контрольной группы в среднем.

Клиническая иллюстрация №2

Д., женщина, 22 года. Клинический диагноз: F20.024 Шизофрения параноидная, галлюцинаторный вариант, эпизодический тип течения. Кластер II. Анамнез: наследственность отягощена. Дальний родственник страдает шизофренией, сестра проходит лечение у психиатра по поводу нарушения пищевого поведения и «депрессии». Пациентка родилась младшим ребенком в семье, имеет старшую сестру. Росла и развивалась правильно, ходить и говорить начала своевременно. По характеру была спокойной, в меру общительной. Посещала детский сад, адаптировалась без проблем, хорошо ладила с другими детьми. В школу пошла своевременно. Первую половину школьного обучения была отличницей, хорошо успевала по всем предметам. В те годы была спокойной, немного замкнутой, но имела небольшой круг друзей.

Состояние впервые изменилось в 8 классе, примерно в 13 лет (2012). Тогда без видимой причины сильно снизилось настроение, ощущала выраженный упадок сил, много лежала в кровати. Перестала общаться с друзьями, стала пропускать школу, из-за чего снизилась успеваемость. По словам сестры, через полгода пациентка стала жаловаться на свою внешность, считала, что у нее неправильный прикус, форма лица, размер глаз. Говорила, что это замечают окружающие, обсуждают ее внешность. Постоянно обращалась к стоматологам, уговорила родственников оплатить установку брекетов, в чем, по словам сестры, необходимости не было. Несмотря на это интенсивность переживаний продолжала нарастать и в итоге, девочка стала отказываться выходить из своей комнаты, говорила родственникам, что пока она не сделает операцию по «исправлению челюсти» из дома не выйдет. Была отгорожена от близких, избегала общения с ними, растеряла подруг, не следила за гигиеной. Через какое-то время стала высказывать мысли о том, что больна каким-то тяжелым заболеванием, в основном упоминала рак, но все так же была фиксирована на своих зубах и челюсти. С конца 8 класса, из-за своего состояния, перешла на домашнее обучение.

9 класс закончила почти на все 5-ки, что, по словам сестры, было обусловлено хорошим отношением к ней учителей, сама же пациентка не училась, ничего не читала, не делала домашние задания. После окончания 9 класса стала проходить дистанционное обучение в колледже экономики и права. Состояние пациентки оставалось без изменений, была фиксирована на своей челюсти, постоянно читала статьи в интернете на тему различных патологий строения лицевого черепа и челюстей. При этом периодически бывали спонтанные, непродолжительные «просветы», когда могла выйти на улицу, прогуляться. С 17 лет возник энурез, также пациентка

стала периодически жаловаться на странные ощущения в левой половине тела (руке и ноге), похожие на онемение. В возрасте 18 лет все же смогла добиться проведения операции по исправлению прикуса. После операции состояние пациентки улучшилось, «появилась надежда на новую жизнь», стала больше общаться с родственниками, лучше следить за гигиеной. Однако все так же проводила время дома, редко выходила на улицу. Спустя некоторое время, из-за послеоперационных осложнений у больной стали выпадать зубы. На этом фоне вновь резко снизилось настроение, редко выходила из своей комнаты, дни напролет проводила в кровати, перестала общаться с родственниками.

В 2017 году пациентка с семьей переехала жить в Москву. На протяжении всего этого времени состояние больной не менялось. В новой квартире тоже вела изолированную жизнь, выходила из комнаты только при необходимости, раздражалась если родственники пытались с ней поговорить. По словам пациентки, в конце 2018 года, в один из дней, который был точно таким же, как и все остальные – она как обычно лежала на кровати и слушала разговоры, доносящиеся от телевизора в другой комнате, внезапно в голове раздались голоса 3-х незнакомых мужчин. Они комментировали ее внешность, мысли, обсуждали между собой ее действия, обзывали или, напротив, смешили ее, а также угрожали «забрать в ФСБ». По словам сестры, в тот период в поведении пациентки не было замечено каких-либо странностей, однако несколько позже она стала жаловаться ей на бабушку, обвиняя ее в том, что она на столько громко смотрит телевизор, что он теперь звучит у нее в голове. Тогда же стала тревожна, напряжена. Часто по долгу стояла у окна, что-то высматривая. Расхаживала по квартире, заглядывала в шкафы, за тумбочки, рассматривала люстры и потолки, вентиляцию на кухне, в ванной и отказывалась объяснять свое поведение родственникам. В те редкие моменты, когда выходила на улицу, была пугливой, вздрагивала от шумов, сторонилась прохожих, при виде которых переходила на другую сторону улицы или разворачивалась и шла домой. По словам пациентки, в то время «голоса» практически не прекращались, постоянно пугали ее тем, что «заберут в ФСБ», что все о ней знают, что видят ее. Из-за этого была уверена, что в доме установлены подслушивающие устройства, камеры. Несколько раз замечала возле дома небольшой автобус с тонированными окнами, считала, что там находятся сотрудники ФСБ и специальная аппаратура для наблюдения за ней и прослушивания квартиры. Стала отказываться выходить на улицу, после долгих уговоров все же могла покинуть квартиру, но только в сопровождении родственников. Последним так ничего и не объясняла, боялась, что скажет что-то не то, что ее слова будут записаны, в то же время подозревала, что бабушка может быть как-то связана с происходящим. В один из дней сказала сестре, что накануне ночью ее похитили «бандиты», проживающие в квартире сверху, и «накачали ее наркотиками». Требовала отвести ее в полицию, была возбуждена, агрессивна. Тогда же рассказала сестре о слежке и о голосах, которые слышит в голове. Сестра вызвала бригаду СМП, врачи которой дали

«какие-то таблетки», но не предложили госпитализацию. Спустя несколько часов у пациентки стали закатываться глаза, сводило спину, больная стала запрокидывать голову. На следующий день была госпитализирована в общесоматическую больницу с диагнозом «нейролептический синдром».

После выписки из больницы состояние несколько улучшилось. Пациентка не жаловалась на «голоса», вела себя спокойно. Вернулась к прежнему стереотипу жизни – время проводила преимущественно в своей комнате, но периодически стала выходить и проводить время с сестрой или бабушкой. При этом чаще просто сидела рядом на диване и смотрела с ними телевизор, разговоры не заводила, а на вопросы отвечала односложно. На расспросы сестры о произошедшем, о голосах никак не реагировала, отвечала, что у нее был «стресс» и что сейчас «все нормально». На улицу продолжала выходить исключительно в сопровождении родственников, но не была подозрительна, не реагировала на громкие звуки, не сторонилась прохожих. Примерно через 2 месяца с момента госпитализации, в один из дней, пациентка стала без причины громко смеяться, стала говорить родным, что опять слышит «голоса». При этом периоды смеха сменялись эпизодами, когда больная садилась на кровать, долго сидела в одной позе, смотря в одну точку перед собой, не реагируя на обращенную к ней речь. По словам пациентки «голоса» в тот момент полностью овладевали ее вниманием, показывали «картинки». Так как родственники опасались городского здравоохранения, они обратились за помощью в коммерческую психиатрическую клинику, где пациентка проходила лечение в течение 10 дней. Получала рисперидон до 4 мг/сут, галоперидол до 15 мг/сут, галоперидол деканоат 50 мг, «корректоры». После выписки в течение 7 месяцев получала лечение: галоперидол деканоат 50 мг 1 раз в месяц в/м, рисперидон 4 мг/сут. На фоне данного лечения через несколько месяцев появилось отвращение к запахам, тошнота, позывы к рвоте, а также замедления движений и речи, сонливость, вялость, частые головные боли. Тем не менее, «голоса» за этот период не возникали, психическое состояние было относительно стабильное. В связи с указанными выше побочными эффектами вновь была госпитализирована в частную клинику, где проходила лечение на протяжении 5 дней. Проводилась дезинтоксикационная терапия, назначен бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 1 мг/сут в/м, рисперидон был отменен, а галоперидол увеличен до 20 мг/сут. После выписки головные боли стали возникать реже, снизилась выраженность сонливости и вялости, но тошнота сохранялась. По инициативе сестры и в ее сопровождении пациентка обратилась к психоэндокринологу частным образом. По его рекомендации галоперидол был постепенно заменен на арипипразол, каберголин (документация о дозировках препаратов, результатах анализов на пролактин не предоставлена).

Спустя несколько недель после коррекции терапии опять стала слышать «голоса». На этот раз они вновь комментировали ее действия, ругали, угрожали «забрать в ФСБ». При этом пациентка

относилась к переживаниям спокойнее, говорила сестре, что не верит им, что они ее просто пугают, что она не сделала «ничего такого, чтоб забрали в ФСБ». В связи с этим вскоре в очередной раз обратились в частную клинику, где проходила лечение на протяжении 9 дней. Терапия была вновь скорректирована: арипипразол был заменен на клозапин 100 мг /сут. Сразу после выписки, на фоне терапии клозапином возникли тахикардия, скачки артериального давления и повышение температуры тела. По рекомендации врача доза была снижена до 75 мг/сут, в результате чего опять появились «голоса», комментирующие действия и ругающие пациентку. В связи с этим родственниками пациентки было принято решение обратиться в ПНД по месту жительства. Там клозапин был постепенно заменен на оланзапин 15 мг/сут. Несмотря на то, что коррекция терапии привела к полной редукции вышеописанных побочных явлений, пациентка чувствовала себя плохо – продолжала слышать голоса трех мужчин в голове, а также ощущала в голове тягостное, неопишуемое чувство «будто там что-то происходит», из-за последнего самостоятельно снизила дозу оланзапина до 7,5 мг/сут, сразу рассказав об этом сестре. После этого, по инициативе сестры и в ее сопровождении обратилась в МНИИП, поступила в 7 отделение.

Психическое состояние на момент первичного осмотра в 7 клиническом отделении: всесторонне ориентирована верно. В поведении упорядочена, однако обращает на себя внимание угловатость и некоторая неловкость движений. Одета в черных тонах, опрятно. Сидит в однообразной позе, ссутулившись. Выражение лица спокойное, мимические реакции обеднены. Зрительный контакт поддерживает. В беседе безынициативна, сама диалог не поддерживает, вопросов не задает, но на вопросы врача отвечает в плане заданного, немногословно. Голос умеренной громкости, речь в среднем темпе, монотонная. Пациентка доступна не полностью: о текущих переживаниях говорит достаточно открыто, но о перенесенных неохотно и малоинформативно. На момент осмотра предъявляет жалобы на "голоса" внутри головы, принадлежащие незнакомым ей трем мужчинам. По просьбе врача описывает их, объясняя, что они последнее время не говорят вместе, одновременно слышит только 1 голос. Сообщает, что слышит их практически постоянно, но особенно громкими они становятся, когда ложиться спать. Голоса всегда комментируют ее действия ("она пошла по коридору, она села на стул"), никогда не приказывают, не советуют, не просят что-либо сделать. По просьбе врача прислушивается и говорит, что слышит в голове "невнятный бубнеж". Тяготиться этими ощущениями, говорит, что они надоели. Объясняет их наличие неправильной работой мозга, "сломанным взаимодействием между клетками", причиной которым видит болезнь. Отрицает чувство воздействия или наличие чужих мыслей в голове. На вопросы о перенесенных переживаниях отвечает кратко, односложно. При этом перестает смотреть на врача, отводит взгляд в сторону, обнимает себя руками, начинает трясти ногой, как бы волнуясь. Но после длительного расспроса удается выяснить, что ранее

предполагала, что ФСБ, с помощью специального оборудования, установило прямую связь с ее мозгом. Сейчас скептически относится к этим идеям, но все-же полностью отвергнуть их не может. От дальнейшего разговора на эту тему отказывается, говорит, что устала, да и не помнит уже ничего. При переключении темы расслабляется, вновь начинает поддерживать зрительный контакт. Рассказывает, что оптимистично смотрит в будущее, надеется, что "голоса вылечат" и она сможет жить полноценной жизнью. Мышление в среднем темпе, паралогичное. Аффективный фон ровный. Сон и аппетит достаточные. Суицидальные тенденции отрицает.

При психометрическом обследовании выраженность психопатологической симптоматики по PANSS составила 67 баллов, по CDSS – 5 баллов, по шкалам YMRS, SAS и BAS — 0 баллов.

Во время выполнения пациенткой заданий по классификации стимулов были зарегистрированы следующие поведенческие показатели: время классификации стимулов отрицательной валентности составило 906,1 мс, нейтральной – 823,5 мс, положительной – 755,1 мс. При классификации всех эмоциональных категорий пациентка не допустила ни одной ошибки, а также не допускала пропусков нажатия кнопки. Соответственно все стимулы были классифицированы с точностью 100%.

При обработке нейрофизиологической активности мозга у пациентки удалось выделить все искомые вызванные потенциалы и получить картину, представленную на рисунке 32. Характеристики пиков представлены в таблице 22

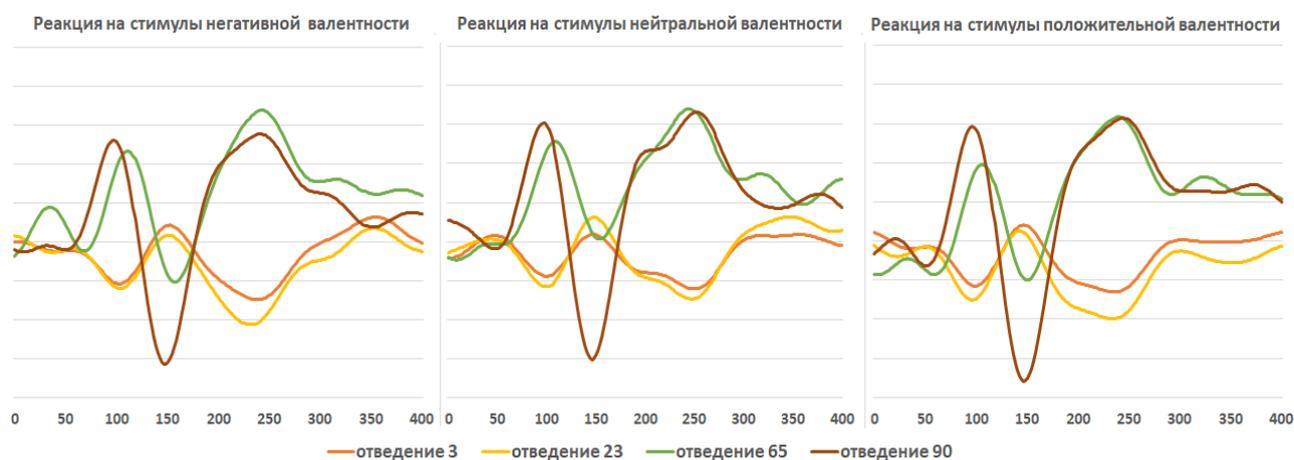


Рисунок 32. Вызванные потенциалы пациентки Д.

Таблица 22. Параметры вызванных потенциалов пациентки Д.

Стимул	Полушарие	Латентность, мс	Cntr ₁	Амплитуда, μV	Cntr ₂
P100					
N	Левое	110	94,9 \pm 14,2	12,900	4,7 \pm 3,1
	Правое	98	95,2 \pm 14	14,059	6,8 \pm 4,3

Продолжение таблицы 21

Стимул	Полушарие	Латентность, мс	Cntr ₁	Амплитуда, μV	Cntr ₂
P100					
O	Левое	108	95,5±14,9	13,261	5,2±3,6
	Правое	96	94±14,7	16,087	7±4,5
P	Левое	106	92,6±15,1	14,107	5±3,2
	Правое	96	92,9±14,1	17,829	6,8±4,4
N170					
N	Левое	158	144,8±15,7	-16,834	-9±5,2
	Правое	148	145,5±14,6	-28,771	-12,2±5,8
O	Левое	154	145,3±15,6	-12,576	-11,9±5,7
	Правое	146	144,4±13,3	-30,294	-13±6,1
P	Левое	150	142,6±15,3	-14,807	-10,1±6,4
	Правое	146	143,2±14	-32,537	-13,2±6,4
P200					
N	Левое	242	213,4±20,4	22,073	15,1±6,8
	Правое	240	210,3±16,8	29,582	19±8,1
O	Левое	244	213,1±18,1	16,673	18,1±7,5
	Правое	252	212,2±14,1	31,663	20±9
P	Левое	220	215,7±18,1	18,942	16,3±8,5
	Правое	244	212,3±15,7	33,633	20,4±9
P300					
N	Левое	352	313,3±33	3,866	3,5±2,3
	Правое	354	316,8±35,6	3,329	4,1±2,4
O	Левое	348	334,3±37,1	3,334	3,7±2,7
	Правое	356	334,1±35,2	0,190	4,1±2,6
P	Левое	410	311,4±43	2,366	3,9±2,9
	Правое	400	311,8±41	1,240	4,5±2,7

Cntr_{1,2} – среднее значение аналогичного показателя в контрольной группе

Анализ случая: заболевание развилось у пациентки, наследственность которой отягощена психотическими и аффективными расстройствами. В преморбиде личность характеризовалась умеренными шизоидными чертами. Манифест продромальной симптоматики приходится на начало подросткового возраста и проявляется сочетанием картины апатической депрессии с

дисморфобией, последняя постепенно перешла на квазипсихотический уровень и приобрела черты дисморфомании, чему сопутствовали бредоподобные нестойкие ипохондрические идеи. Уже в этом периоде отмечалась выраженная дезадаптация и изменения поведения. Первый психотический эпизод по своей структуре являлся параноидным, его особенностью было преобладание псевдогаллюцинаторных явлений над персекуторными бредовыми идеями, отличающимися малой систематизацией, а также наличием кататонических включений на поздних этапах. Последующая медикаментозная ремиссия характеризовалась непродолжительностью и, после коррекции терапии, закончилась эскалацией психотической симптоматики, как и прежде с преобладанием комментирующих вербальных псевдогаллюцинаций над бредовыми идеями. На этот раз психотическая симптоматика была слабо окрашенной аффективно, к ней отмечалась частичная критика. Резюмируя вышесказанное, течение заболевания является приступообразно-прогредиентным, структура приступов параноидная с преобладанием псевдогаллюцинаторной симптоматики над бредовой, выраженность негативной симптоматики значительная, приводящая к потере трудоспособности и социальных связей, в связи с чем был выставлен диагноз «Параноидная шизофрения, галлюцинаторный вариант, эпизодический тип течения».

Анализ нейрофизиологической активности показывает, что большая часть волн четко дифференцирована, но в то же время пик P300 сглаженный и наименьший по амплитуде среди остальных, при этом P200 имеет высокую амплитуду, что свидетельствует о привлечении большого количества когнитивных ресурсов для соотнесения стимулов с данными памяти (рис. 32). Отмечается слабая реакция потенциалов на различные категории стимулов. Как и в первом клиническом случае имеет место выраженная межполушарная асимметрия ранних компонентов, наиболее хорошо заметная по волнам P100. Латентные периоды всех пиков превышают аналогичные показатели как в группе контроля, так и в первом кластере, при этом ранние пики показывают малозначительное отставание, но на периоде P300 наблюдается значительный разрыв значений. Несмотря на вышеописанное, анализ показателей мануальной классификации показывает, что идентификация пациенткой стимулов происходит правильно, без пропусков, по времени превышает таковую у пациентов первого кластера и примерно соответствует контрольной группе.

Клиническая иллюстрация №3

Пациент Д, мужчина, 23 года. Клинический диагноз: F20.3 Недифференцированная шизофрения. Кластер III. Анамнез: известно, что отец пациента злоупотреблял алкоголем, в остальном наследственность без особенностей. Пациент уроженец г. Димитровград Ульяновской области. Возраст матери на момент родов 29 лет, отца - 25. Беременность протекала на фоне

токсикоза в I триместре и повышенного тонуса матки во II и III, из-за чего мать дважды лежала на сохранении. Роды в срок, но быстротечные. Ребенок родился с дефектом кишечника, по поводу чего был оперирован в возрасте 1 месяца (1 час под общим наркозом). После операции стал хуже набирать вес, стал немного менее активен, был слаб. Несмотря на это развивался с некоторым опережением, рано начал ходить и говорить. В дошкольном возрасте часто болел простудными заболеваниями. Снохождения, сноговорения, энуреза, травм головы не отмечалось. Далее рос и развивался без особенностей.

В ДДУ пошел в 3 года. Адаптировался без проблем, легко переносил разлуку с родителями, ходил в сад с удовольствием. Обладал лидерскими качествами, собирал вокруг себя детей, рос активным и общительным. В то же время воспитатели отмечали его эмоциональную сдержанность, серьезность, "взрослость", рассудительность, необычную для маленького ребенка. Обучение в школе начал в 7,5 лет. Адаптировался также без затруднений. Учился на отлично, был любимчиком учителей. Особый интерес проявлял к гуманитарным наукам. Был одним из лидеров класса, активно участвовал в общественной жизни школы. С детьми также отлично ладил, имел свою компанию и близких друзей, с которыми часто проводил время и вне школы, играл в футбол во дворе, гулял. В школе, как и в саду, учителя продолжали отмечать необычную серьезность и "взрослость" ребенка. Когда пациент учился в 5 классе развелись его родители, на фоне этого был подавлен некоторое время, однако на его активности или успеваемости это не сказывалось. В 6 классе переехал в Москву, стал учиться в новой школе. Там адаптировался без проблем, быстро завел друзей, хорошо учился, принимал активно участие в общественной жизни школы, был "кандидатом в президенты школы".

В 9 классе стал "очень активен", имел множество разнообразных увлечений, заводил много знакомств, учился играть на нескольких музыкальных инструментах, сочинял музыку. В 10 классе, из-за переезда опять пошел в новую школу, однако там друзей себе не завел, держался от других детей в стороне, что объяснял тем, что они хулиганы. Тогда же отмечались частые и сильные головные боли, по поводу чего обращался к неврологу. Из-за плохой адаптации в новой школе, в 11 классе, по своей инициативе перешел на домашнее обучение: сам оформил договор, договорился с директором. Продолжал встречаться с друзьями, но большую часть времени проводил на курсах или дома за учебой и подготовкой к институту.

После окончания 11 класса поступил в престижный ВУЗ, стал изучать арабский язык. Первое время мать обращала внимание на то, что сын стал необычно тревожен, сторонился других студентов, ходил ссутулившись, не смотрел в глаза. Однако спустя месяц завел себе друзей, стал вести себя по-прежнему. К середине первого триместра стал очень активен, все свободное время проводил за учебой, посетил все факультативные занятия, рассчитанные на 3 года. Дома также не отрывался от книг и статей, мало спал, рано просыпался и ехал на учебу. На фоне этого

эпизодически случались короткие, но резкие и более выраженные подъемы настроения. В один из таких моментов стал считать, что является посланником Бога и ему надо ехать на Ближний Восток чтобы проповедовать мир и христианство среди террористов. Затем, к концу первого курса, состояние изменилось. Стал подавлен, тосклив, высказывал матери идеи о серости и стереотипности своей жизни, постоянно сомневался в правильности выбора профессии, при этом обучение продолжал, с нагрузкой справлялся. В начале второго курса стал часто жаловаться на память, сниженную концентрацию внимания, на непонимание того, что говорят преподаватели, отмечал замедленное течение мыслей, а, по словам матери, был и двигательно заторможен. Зимнюю сессию сдал с трудом на тройки. Сам обратился в клинику при ВУЗе, по совету врача стал принимать витамины группы В, эффекта от чего не отмечал. Продолжал находиться в сниженном настроении, жаловался на память. В итоге набрал долгов, летнюю сессию сдал не полностью. Летом внезапно стал строго соблюдать православные посты, мало ел, часто ходил в церковь, отпустил бороду. В августе уехал к родственникам в одну из стран Европы, где часто закрывался в комнате и читал религиозные книги. Вернувшись, рассказывал матери о многочисленных страхах, был сильно напряжен, производил вид поглощенности переживаниями, утверждал, что видел рай и ад, говорил, что за его душу идет борьба между богом и дьяволом. Некоторое время спустя рассказал матери, что проснулся среди ночи и увидел перед собой огромную, висящую в воздухе голову, которая гневным голосом «приказывала ему каяться, захватила мысли и движения». В итоге пациент до утра "плакал и каялся", лепетал молитвы, составленные из слов, вложенных ему в голову, сидя на коленях и кланаясь с повернутой вбок головой. Последнее было обусловлено тем, как позже рассказал матери больной, что огромное лицо само повернуло его голову так, чтобы во время молитвы пациент смотрел на него.

Через некоторое время состояние стало спонтанно улучшаться, по словам матери, «все стало хорошо», сын перестал быть «пуглив», не заводил разговоров на религиозную тематику, вернулся к чтению книг, возобновил занятия в институте, после которых не сразу ехал домой, а проводил время на прогулках с одноклассниками, но уже не был активным участником обсуждений, чаще молча сопровождал их компанию. Также, по словам матери, «не был похож на себя прежнего» – она замечала, что сын, несмотря на ровное настроение, в свободное время часто лежит в кровати, что в целом он стал пассивнее, менее разговорчив, учился будто бы «на автомате», не демонстрируя прежней заинтересованности.

Спустя несколько месяцев состояние стало опять ухудшаться. Без видимой причины стал подавлен, тревожен, напряжен, передвигался сильно ссутулившись, смотря себе под ноги. Опять высказывал мысли о том, что он не сможет закончить учебу, что выбрал слишком сложный институт, что ему вообще не надо получать высшее образование. Стал залеживаться, занятия в

ВУЗе посещал лишь изредка, перестал общаться с другими студентами. В конечном счете вовсе перестал посещать институт, бесцельно проводил время дома. По настоянию матери обратился к известному священнику, который рекомендовал ему уйти в монастырь. После этого состояние немного улучшилось, выраженность тревоги снизилась, но пациент постоянно был заиклен на том, что ему надо уйти в монастырь, для чего хотел взять академический отпуск. Обратился к врачу в клинику при ВУЗе в сопровождении матери. По ее словам, говорил с врачом бессвязно, при этом рисуя на листе непонятные геометрические фигуры. Врач поставил диагноз "эндогенное заболевание" и рекомендовал обратиться в один из ведущих психиатрических научно-исследовательских институтов, чего тогда сделано не было. Несмотря на свое состояние смог сдать долги и закрыть зимнюю сессию на тройки. Но приходя домой сразу ложился спать. В кровати проводил практически все свободное время. Постепенно становился все менее разговорчив и в итоге практически полностью перестал разговаривать. Иногда просто молча открывал рот, будто беззвучно произносил слова. Часто выполнял однообразные движения руками, "будто отгонял мух", по словам пациента эти движения помогали избавиться от "чужих мыслей" в голове, которые появились в то время. В один из дней позвонил матери, сказал, что не понимает, где находится, с помощью ее комментариев смог добраться до дома. Когда мать встретила больного на улице он передвигался «очень странно и медленно»: шел боком, расставив руки в стороны. На следующий день в сопровождении матери обратился к гадалке/экстрасенсу, однако зайдя в комнату внезапно сильно оттолкнул мать и выбежал на улицу без верхней одежды. В итоге был найден на железнодорожной станции в нескольких километрах от дома гадалки. Своего поведения объяснить не мог, не всегда реагировал на обращенную речь или же отвечал бессвязно. На следующий день в сопровождении матери обратился в ранее рекомендованный институт, от госпитализации отказался, был назначен рисперидон в каплях. Через 3 дня от начала приема препарата состояние вновь изменилось. Стал на несколько минут застывать в разных позах, стоя, сидя, во время еды, на обращенную речь не реагировал, но, например, тарелку отодвинуть от себя не давал.

В итоге все-же был госпитализирован, с начала марта по середину мая проходил там лечение. Плохо переносил терапию: зуклопентиксол давал гипертермию, на оланзапине и рисперидоне значительно увеличивался вес, на рисперидоне и галоперидоле возникала выраженная скованность в теле и неусидчивость. Лечился также арипипразолом до 15 мг/сут, кветиапином до 500 мг/сут, на фоне лечения отмечалась скованность, спазмы мышц. В итоге был выписан на терапии галоперидол 7,5 мг/сут. По словам матери, пока еще находился в стационаре, до очередного назначения галоперидола состояние сына стало постепенно улучшаться и, на ее взгляд, назначение галоперидола не сыграло в дальнейшем роли. К моменту выписки пациент находился в ровном настроении, «вел себя адекватно». Буквально через несколько дней стал

активнее, начал заниматься учебой и в итоге сумел закрыть все учебные долги и с опозданием, но все-же сдал летнюю сессию. При этом свободное время, когда не занимался учебой, проводил в кровати, с одноклассниками вне ВУЗа отношения поддерживать перестал.

Лето провел на даче с родителями, по словам матери, был в хорошем настроении, много помогал по хозяйству, но если она его не привлекала, то сам инициативы не проявлял. В то же время со своими сокурсниками или друзьями не встречался, никуда не выезжал. В таком же состоянии начал очередной учебный год, справлялся с учебной нагрузкой, но, по словам матери, оставался необщительным, взаимодействовал с другими студентами только по делу, а после учебы сразу отправлялся домой. К концу осени фон настроения несколько снизился, пациент стал пассивнее, еще больше залеживался в кровати, рано ложился и позже обычного вставал, из-за чего систематически опаздывал на занятия. Тем не менее, обучение не пропускал, дома продолжал заниматься, но отмечалось снижение успеваемости. Сдал сессию на тройки. К психиатрам с момента последней госпитализации не обращался, продолжал принимать галоперидол, но еще в начале учебного года снизил его дозировку до 5 мг/сут.

Как выяснилось позже, именно с того момента стал постоянно слышать в голове озвученные своим голосом мысли, а к весне ощущать в голове и присутствие чужих, что не зависело от фона настроения. С той же весны опять стал проявлять интерес к религии, ходить в церковь, отмечать церковные праздники, соблюдать посты. По словам матери, иногда, как бы случайно в разговорах мельком упоминал о том, что его мысли звучат, что какие-то мысли ему «посылает Бог», но более подробно об этом никогда не рассказывал и на ее расспросы ничего не отвечал. К концу учебного года настроение пациента стало опять приподнятым, он стал разговорчив, мало спал по ночам, постоянно читал религиозную литературу, бросил прием терапии. В то же время с сокурсниками общения не возобновил и после занятий ехал домой. Несмотря на это, сдал на «тройки» летнюю сессию и ушел на каникулы. К середине лета продолжал находиться в несколько приподнятом настроении, часто «странно улыбался», но стал «не такой болтливый», а ночами спал по 8 – 9 часов. Но в то время стал высказывать идеи о том, что ему надо ехать в Афганистан, что Бог долго готовил его к этому, считал себя избранным, «посланником». После того, как рассказал об этом матери был госпитализирован в частную клинику, где первое время получал терапию (по словам матери, документация не предоставлена) галоперидолом до 15 мг/сут, однако после развития непроизвольных подергиваний мимической мускулатуры, терапия была изменена на клозапин 175 мг/сут. В итоге был выписан на следующей схеме: клозапин 175 мг/сут, тригексифенидил 8 мг/сут. По словам матери при выписке выглядел «ужасно, как овощ»: был заторможен, со стеклянным взглядом, с лицом как «у манекена».

После выписки остаток лета провел на даче. С течением времени стал более живым, снизилась выраженность заторможенности. Но по словам матери, периодически рассказывал ей, что в

голове появляются «посланные мысли» и о том, что во время лечения в клинике они также не проходили. После выхода на учебу учился посредственно, особого интереса к обучению не проявлял, будто делал все по привычке, «плыл по течению». С другими студентами, как и прежде, общение поддерживал исключительно по инициативе последних и к концу учебного года окончательно растерял всех товарищей. В итоге окончил институт, после чего стал жить в загородном доме родителей, вместе с матерью. Не работал, работу не искал несмотря на уговоры родителей. Бродил по дому, лежал, смотрел телевизор. Иногда выходил на прогулки по поселку вместе с матерью, по ее инициативе помогал ей в быту. По словам матери, выглядел безэмоциональным, при расспросах подтверждал, что его мысли звучат, что в голове имеются «посланные мысли». В связи с этим, по инициативе родителей, обратился в МНИИП, поступил в 7 отделение.

Психическое состояние на момент первичного осмотра в 7 клиническом отделении: всесторонне ориентирован верно. В поведении упорядочен. Обращает на себя внимание угловатость движений. Одет опрятно. Сидит с чуть опущенной головой, в однообразной позе. Выражение лица безэмоциональное, мимика обеднена. Временами оживает, в эти моменты может мимолетно улыбнуться. Зрительный контакт практически не поддерживает, когда встречается с врачом глазами, то быстро отводит их, будто стесняясь. На вопросы отвечает в плане заданного, периодически дает односложные ответы, после пауз, но чаще отвечает полно. Речь немного замедленная и монотонная. В процессе беседы отмечаются подергивания правой руки, а также однократное высовывание языка со своеобразным звуком – на что пациент и предъявляет жалобы. Говорит, что это происходит автоматически, вопреки его воле, связывает это с медикаментозным лечением, а именно с приемом галоперидола ранее. Также сообщает, что периодически, в том числе и во время беседы, его мысли вдруг замедляются, или обрываются, из-за чего не всегда сразу дает ответы. Достаточно подробно рассказывает о перенесенных им в первой половине болезни переживаниях: чужих мыслях в голове, «застываниях», чувстве растерянности, борьбе за его душу Бога и дьявола, но затрудняется определить, чем они были вызваны, были ли болезненны. В то же время о дальнейшем развитии болезни говорит отрывисто и нехотя. Признает наличие в голове мыслей, которые ощущаются попавшими в нее извне, называет их «посланными». По своей инициативе рассказывает, что они поступают от Бога, который избрал его для чего-то. Когда рассказывает о «застываниях», спокойно описывает свое поведение, но услышав вопросы о причинах этого поведения замолкает, отворачивается и начинает говорить лишь тогда, когда врач меняет тему. Замолкание свое не объясняет, просто пожимает плечами. Также отрицает, что когда-либо слышал «голоса», однако при рассказе о течении болезни случайно упоминает их, но тут же оговаривается, что «имел ввиду не это».

Мышление несколько замедленное, паралогичное. Фон настроения несколько снижен. Суицидальные тенденции отрицает. Галлюцинаторной симптоматики не обнаруживает.

При психометрическом обследовании выраженность психопатологической симптоматики по PANSS составила 72 балла, по SAS – 9 баллов, по шкалам CDSS, YMRS и BAS — 0 баллов.

Во время выполнения пациентом заданий по классификации стимулов были зарегистрированы следующие поведенческие показатели: время классификации стимулов отрицательной валентности составило 1056,8 мс, нейтральной – 999,2 мс, положительной – 850,3 мс. При классификации лиц, изображающих страх и радость пациент допустил по 1 ошибке, при классификации нейтральных лиц больной ошибся в 2 случаях. Также при классификации нейтральных стимулов пациент в двух случаях не нажал кнопку, а при классификации радости – единожды. В итоге доля верной идентификации лиц, изображающих страх, радость или имеющих нейтральное выражение составляла 95%, 95%, 82,5% соответственно.

При обработке нейрофизиологической активности мозга у пациента удалось выделить все искомые вызванные потенциалы и получить картину, представленную на рисунке 33. Характеристики пиков представлены в таблице 23



Рисунок 33. Вызванные потенциалы пациента Д.

Таблица 23. Параметры вызванных потенциалов пациента Д.

Стимул	Полушарие	Латентность, мс	Cntr ₁	Амплитуда, µV	Cntr ₂
P100					
N	Левое	118	94,9±14,2	1,8	4,7±3,1
	Правое	96	95,2±14	3,8	6,8±4,3
O	Левое	116	95,5±14,9	3,0	5,2±3,6
	Правое	106	94±14,7	1,5	7±4,5
P	Левое	122	92,6±15,1	6,0	5±3,2

Продолжение таблицы 23

Стимул	Полушарие	Латентность, мс	Cntr ₁	Амплитуда, μV	Cntr ₂
P100					
P	Правое	108	92,9 \pm 14,1	3,2	6,8 \pm 4,4
N170					
N	Левое	160	144,8 \pm 15,7	-2,0	-9 \pm 5,2
	Правое	172	145,5 \pm 14,6	-7,6	-12,2 \pm 5,8
O	Левое	156	145,3 \pm 15,6	-2,9	-11,9 \pm 5,7
	Правое	154	144,4 \pm 13,3	-6,7	-13 \pm 6,1
P	Левое	144	142,6 \pm 15,3	-0,3	-10,1 \pm 6,4
	Правое	172	143,2 \pm 14	-6,0	-13,2 \pm 6,4
P200					
N	Левое	270	213,4 \pm 20,4	6,8	15,1 \pm 6,8
	Правое	266	210,3 \pm 16,8	13,6	19 \pm 8,1
O	Левое	296	213,1 \pm 18,1	10,5	18,1 \pm 7,5
	Правое	324	212,2 \pm 14,1	12,0	20 \pm 9
P	Левое	316	215,7 \pm 18,1	10,2	16,3 \pm 8,5
	Правое	312	212,3 \pm 15,7	13,8	20,4 \pm 9
P300					
N	Левое	398	313,3 \pm 33	1,6	3,5 \pm 2,3
	Правое	374	316,8 \pm 35,6	3,7	4,1 \pm 2,4
O	Левое	432	334,3 \pm 37,1	6,7	3,7 \pm 2,7
	Правое	428	334,1 \pm 35,2	0,1	4,1 \pm 2,6
P	Левое	418	311,4 \pm 43	5,1	3,9 \pm 2,9
	Правое	376	311,8 \pm 41	3,4	4,5 \pm 2,7

Анализ случая: заболевание развилось у пациента с отягощенной алкогольной зависимостью наследственностью. Также следует отметить патологию течения беременности у матери пациента, и наличие врожденных пороков развития у ребенка. Несмотря на нарушения развития, в преморбиде личность пациента имела гипертимные черты, отличалась стеничностью, высокой социальной адаптированностью и в то же время малой эмоциональностью. Продромальная симптоматика проявилась в подростковом возрасте с эпизода продуктивной гипомании и затем характеризовалась биполярным течением, когда гипоманиакальные эпизоды без четко оформленных интермиссий сменялись депрессивной симптоматикой. Манифест психотических

расстройств произошел в очередном гипоманиакальном эпизоде, проявлялся конгруэнтным аффекту бредом величия без галлюцинаторной симптоматики, психических автоматизмов и редуцировался спонтанно. После этого наблюдалось углубление депрессивных фаз, когда наряду с апатией, ангедонией, идеями малоценности стала развиваться полная депрессивная триада и когнитивные нарушения. Второй психотический эпизод возникает уже в депрессивной фазе, но на этот раз становится более длительным и включает в себя более глубокие расстройства. Начинаясь с метафизической интоксикации, симптоматика, по-видимому, достигает онейроидного помрачения сознания, после чего в структуре психотического эпизода возникают вербальные и зрительные псевдогаллюцинации, идеаторные и моторные автоматизмы. Тем не менее, второй приступ также заканчивается спонтанно, а в ремиссии начинает отчетливо проявляться негативная симптоматика – на фоне ровного аффекта пациент становится аспонтанным, пассивным, сужается круг его интересов, уменьшается социальная активность. Третий психотический эпизод развился также на фоне тревожно-апатической депрессии и включал в себя выраженные нарушения мышления вплоть до разорванности, идеаторные автоматизмы и кататоническую симптоматику, которая занимала наибольший удельный вес в структуре этого приступа. После медикаментозного купирования психоза отмечалось нарастание негативной симптоматики, преимущественно в виде дальнейшего снижения социальной активности. Последний четко очерченный психотический эпизод был аналогичен первому – развился на фоне гипомании, носил аффективно-бредовую структуру, и, начавшись с метафизической интоксикации достиг острой парафрении. Хотя психотическая симптоматика была конгруэнтна аффекту, в этом приступе впервые наблюдается ее неполная конкордантность – острая парафрения развивалась на фоне деградированной гипомании. После купирования приступа начинает отмечаться тенденция к изменению структуры и течения заболевания. Аффективные нарушения не возникают, бредовые идеи, хоть и явно не систематизированы, присутствуют в отрыве от аффекта, постоянны и сопровождаются идеаторными автоматизмами. Таким образом, в данном случае речь идет о диагнозе «Недифференцированная шизофрения», особенностью которой является постепенный переход от шизоаффективной структуры приступов с эпизодическим течением к более неблагоприятному течению с тенденцией к непрерывности, значительным снижением удельного веса аффективных расстройств, существовании бреда и психических автоматизмов в отрыве от измененного настроения.

При анализе нейрофизиологической активности в первую очередь обращает на себя внимание низкая дифференцированность вызванной активности, ее общая дезорганизованность и сглаженность (рис. 33). Пики представляются размытыми, на первый взгляд хаотичными и не имеющими закономерностей колебаниями (за счет высокой межполушарной асимметрии), выделение которых путем простого визуального анализа невозможно, из-за чего необходимо

ориентироваться на данные нескольких соседних отведений. Особенно в этом контексте интересны пики P300, которые с трудом отделяются от других электрических колебаний 3 и 23 отведений. На фоне общей картины выделяются волны P200 имеющие наибольшие амплитуды, свидетельствующие о значительных сложностях при категоризации стимулов и соотнесении их с памятью. Латентные периоды и показатели амплитуды всех потенциалов значительно превышают таковые в остальных кластерах и контрольной группе.

Нейрофизиологическая картина согласуется с поведенческими показателями: на классификацию стимулов, особенно изображающих страх, пациент тратит времени больше, чем представители контрольной группы, а также других кластеров и, несмотря на это, совершает ошибки в идентификации эмоциональных выражений. Также пациент пропускает нажатия кнопки (особенно при идентификации нейтральных выражений), что говорит о его затруднениях в однозначной классификации стимула.