Предвестники шизофрении: взгляд на проблему

Н. А. Мазаева

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Москва. Россия

Резюме

Обоснование. Инициальные продромальные состояния обнаруживаются у большинства больных шизофренией, однако их ранняя идентификация и превенция остаются в числе задач, далеких от разрешения.

Цель и методы. Анализ наиболее оригинальных публикаций на указанную тему с целью определения современного состояния проблемы и поиска новых подходов к определению ранних симптомов шизофрении.

Результаты. На протяжении десятилетий сохраняют актуальность феноменологические подходы к изучению преморбидных и продромальных состояний, предшествующих манифестному психозу. В ряде публикаций приведены описания больных шизофренией нарушений самовосприятия, различных видов перцепции, вербальной функции, переживаемых ими задолго до появления отчетливых клинических симптомов. Значительное внимание уделяется когнитивным дефицитам, ассоциированным с шизофренией (нарушениям когниций, вербальной и рабочей памяти, исполнительных функций), и нарастающей социальной несостоятельности. Согласно представленным в публикациях данным, вспомогательное значение для предикции последующего развития психоза могут иметь и физические аномалии, как и «мягкие» неврологические знаки, выявляемые в раннем анамнезе. Популяционные исследования выявили высокий показатель распространенности (4–28 %) транзиторных психотических симптомов, особенно в юном возрасте, клиническая и предикативная значимость которых остается дискутабельной. Многие авторы акцентируют внимание на неблагоприятных последствиях ложно-позитивной диагностики и повышенном риске стигматизации, возможных в продромальном периоде.

Заключение. Большинство проявлений шизофрении в преморбидной и продромальной стадиях недостаточно специфично, чтобы отграничить это заболевание от других видов психической патологии. Для использования ранних симптомов в качестве показаний для проведения превентивных вмешательств необходимы дополнительные исследования их валидности.

Ключевые слова: шизофрения, предвестники, самовосприятие, когнитивный дефицит, транзиторные психотические расстройства.

Для цитирования: Мазаева Н. А. Предвестники шизофрении: взгляд на проблему. Психиатрия и психофармакотерапия. 2020; 3: 4–16.

The precursors of schizophrenia: a view on the problem

N.A. Mazaeva

FSBSI “Mental Health Research Center”. Russia. Moscow

Abstract

Objective. The initial prodromal conditions were shown in the majority of schizophrenic patients, but early detection and prevention remained a serious and unresolved problem.

Aim and methods. Analysis of the main problems and the search for new approaches to identification the early symptoms of schizophrenia.

Results. For many decades phenomenological approaches to early symptoms of schizophrenia keep topicality. Nevertheless publications elucidating a subjective experience of schizophrenic patients (disturbances of self–awareness, attention perception, memory, thinking and speech) long before the clinical manifestation are relatively rare. Cognitive delay and deficits of verbal and working memory, attention perception as well as deteriorated academical capacities and social maladjustment are considered to be common early signs of schizophrenia. According to information minor physical anomalies and neurological “soft” signs have only an ancillary significance in prediction of schizophrenia. Population studies show a high prevalence rate (4–28%) of transient psychotic symptoms predominantly at young age with doubtful clinical and predicative importance.

Conclusion. The most symptoms of schizophrenia in the premorbid and prodromal stages are not specific enough to distinguish this disease from other types of mental pathology. To use early symptoms as indications for preventive interventions, additional studies of their validity are needed.

Key words: schizophrenia, precursors, self–disturbance, cognitive deficit, transient psychotic symptoms.

For citation: Mazaeva N.A. The precursors of schizophrenia: a view on the problem. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2020; 3: 4–16.

Введение

Идентификация симптомов, позволяющих поставить диагноз шизофрении задолго до появления клинически выраженной картины, остается на протяжении многих десятилетий несбыточной мечтой психиатров. И дело не только в академическом интересе, но и в стремлении разработать ранние превентивные вмешательства, которые позволили бы, если не предотвратить манифестацию болезни, то хотя бы отсрочить ее дебюты и облегчить течение и исходы. Общепризнано, что началу психотических заболеваний, в круг которых включают шизофрению, шизофрениформную и шизоаффективную патологию, могут предшествовать психологические и поведенческие отклонения, включая нарушения когнитивной, эмоциональной перцепции, коммуникативной функции, мотивации и сна [18, 28, 34, 54]. В данном сообщении мы проанализируем лишь некоторые синдромальные проявления, которые в последние десятилетия предлагались в качестве ранних предикторов шизофренического процесса (особенности клинической картины, нарушения самовосприятия, когнитивный дефицит, малые физические аномалии и мягкие неврологические знаки, транзиторные психотические феномены).

Ранние особенности клинической картины шизофрении

В учение о психических болезнях, в том числе и шизофрении, с каждым годом добавляются новые гипотезы и представления об их природе, критерии прогноза и факторы риска [2]. По данным когортного лонгитюдного иссле-

дования в Огайо с участием пациентов 1930 г. рождения (89 семей), была выявлена единственная связь поведения в раннем детстве с последующими психологическими проблемами. Она заключалось в слабо выраженной ассоциации между робким стеснительным/избегающим ответом на внешний вызов в первые три года жизни и зависимостью от членов семьи во взрослом возрасте [23]. В Британском исследовании когорты по рождению (1946 г.) (3000 индивидуумов, прослеженных до 36-летнего возраста), только недержание мочи в кровати у девочек 4-летнего возраста имело предикативное значение: чаще, чем другие, они были предрасположены к аффективным расстройствам. «Невротические» симптомы — проблемы с едой, сосание пальца, затруднения во взаимоотношениях, неусидчивость, изменения настроения, обсессии/компульсии, фобии, сенситивные, робкие и агрессивные личностные свойства не предсказывали проблем психологического плана во взрослом возрасте [M.E.J. Wadsworth, 1991, цит. по статье J. Kagan, M. Zentner (1996)]. Эти же авторы подчеркивают трудность идентификации маленьких детей из группы риска по шизофрении, которых можно было бы проследить в позднем подростковом возрасте с появлением более очевидных признаков заболевания. Существует вероятность того, что состояние, относимое к риску, может отражать лишь нарушение (неравномерность) процесса нейроразвития в течение первых двух лет жизни.

Казалось бы, общепризнано негативное влияние драматических событий и лишений в раннем детстве на последующее психическое здоровье индивидуума. Однако, дети, усыновленные в США во время Второй мировой войны и перенесшие тяжелые травмы, оказались в дальнейшем гораздо более устойчивыми в психическом плане, чем можно было бы ожидать. Приемные дети, проживавшие в стабильных семьях, обнаруживали в последующем антисоциальное поведение гораздо реже, чем возвращенные в собственные психологически и материально неблагополучные семьи. Жившие в адверсивных обстоятельствах дети формировали темперамент, не способный развить эффективные копинг-стратегии. Таким образом, раннее неблагополучное окружение повышало риск последующих расстройств только в том случае, если оно сохранялось и в процессе взросления. В целом же, как это принято считать, дети обладают склонностью к восстановлению сохранности здоровья. Однако во многих работах последних двух десятилетий отмечен высокий риск развития психических болезней, и в частности шизофрении, именно у детей, подвергшихся тяжелой травме, физическому насилию, средовому стрессу [11], поэтому кажется вероятным предположение о повышении у детей восприимчивости к стрессу и изменении его места в иерархии предрасполагающих к психической патологии факторов.

Утратила признание широко распространенная в середине прошлого столетия, особенно в отечественной психиатрии, точка зрения о предпочтительном развитии шизофрении у лиц шизоидного склада. В ходе пересмотра критериев классификации, появления нейродегенеративной теории шизофрении, выделения первичных негативных расстройств, выраженные шизоидные черты в доманифестном периоде стали предпочтительно расцениваться как следствие развития эндогенного процесса, а не его предиктор. В то же время сохранили свою актуальность исследования нарушений самосознания и когнитивного функционирования, наблюдаемые в начальных стадиях болезни.

Не углубляясь в раннюю историю вопроса, остановимся на диссертационной работе J. Chapman “The early symptoms of schizophrenia” [8], опубликованной в 1966 г. Для исследования были отобраны 45 пациентов, из них 43 — мужчины и 2 — женщины в возрасте от 17 до 32 лет (средний возраст 24,6 года), из числа находившихся в двух госпиталях Глазго с подтвержденным диагнозом шизофрении и длительностью болезни не более 3 лет. Хотя автор работы относит шизофрению к органическим заболеваниям головного мозга, хотя такой подход выглядят несколько упрощенным, статья содержит ряд интересных и актуальных положений. По мнению J. Chapman, шизофренические психозы могут маскироваться множественными невротическими расстройствами, поэтому возможность выявления базисных симптомов задолго до начала клинических проявлений заболевания вызывает сомнение. Зачастую начальные феномены эпизодичны и скоротечны, имеют место в сфере субъективного опыта и не заметны со стороны. В статье проанализированы и клинически иллюстрированы типы нарушений психических функций в раннем анамнезе больных шизофренией.

1. Нарушения визуальной перцепции у пациентов с шизофренией проявляются снижением способности к селекции из множества визуальных стимулов информации, необходимой в тот или иной конкретный момент, и неспособности к интегрированию вновь получаемых сведений с предшествующим знанием и опытом. Феномен, отмечаемый у пациентов с шизофренией, заключается в изменении восприятия размеров, отдаленности и формы объектов (метаморфопсия), цвета и яркости/контрастности, а также в потере стереоскопического зрения и иллюзорном ускорении движущихся объектов. Появление этих симптомов на ранних стадиях заболевания может прогнозировать тенденцию к злокачественному течению заболевания.

2. Феномен «блокировки» может развиваться быстро, наблюдаться в виде транзиторных эпизодов различной длительности с остановкой не только потока мыслей, но иногда и всей психической деятельности, включая процессы концентрации внимания, восприятия, памяти, речи и движения. Автор приводит следующее описание больным своего состояния: «Я не люблю распад своего внимания…, потому что он ведет к путанице, и я не понимаю, где я и кто я… Необходимость думать обо всем, что я вижу вокруг, и одновременно поддерживать разговор вызывает приступ душевной пустоты, который может длиться долго… Я фактически как слепой в такие моменты и не способен двигаться должным образом, потому что перед моими глазами проходит столько вещей, что я не знаю, что есть что. Я похож на робота, с которым может кто-то работать, но не я сам. Когда я нахожусь в «беспорядочном» состоянии, я не могу привязать прошлый опыт к тому, что случается сейчас. Я не могу долго удерживать вещи в голове». Другие больные называли это состояние оцепенением или трансом, красочно описывая нарушения идентичности, испытываемые во время таких эпизодов. «Когда ты находишься в состоянии транса, ты склонен идентифицировать себя с другим лицом, но это не имеет значения, потому что, если он сделает движение, ты снова впадаешь в транс. Ты умираешь от момента к моменту и живешь от момента к моменту, и ты другой каждый раз. Ты не знаешь, где ты во всем этом находишься. Когда я смотрю на кого-нибудь, моя собственная личность пребывает в опасности. Я испытываю трансформацию, и я как таковой начинаю исчезать». J. Chapman полагает, что больные с такими проявлениями страдают пароксизмальными эпизодами диссолюции психических функций, во время которых нарушаются перцептуальные и когнитивные процессы. Автор отмечает некоторое внешнее сходство этих состояний с petit mal и с темпоральными лобными припадками. Но из 40 пациентов лишь у одного в анамнезе были большие эпилептические припадки. Из 10 пациентов с эпизодами «блокировки» ни у одного на ЭЭГ не было обнаружено специфических признаков эндогенного заболевания. В то же время, у лиц, страдавших темпоральными лобными припадками, автор не наблюдал феноменов, описанных пациентами с шизофренией.

3. Нарушения в продукции речи на ранних стадиях болезни также носили пароксизмальный характер и проявлялись непроизвольностью речевой продукции, когда больной произносил не то, что хотел. Это происходило из-за его неспособности контролировать свои мысли и сопоставлять их со своей речью, подобрать правильные для составления предложения слова. Мыслей могло быть несколько, они возникали автономно и текли слишком быстро. Пациенты, неспособные сосредоточиться на их содержании, теряли нить беседы. Выявленные речевые расстройства у больных шизофренией автор связывал:

- с дефектом автоматической селекции соответствующих ситуации слов из запасов памяти;
- неспособностью отсеивать неподходящие слова, поступающие из краткосрочной памяти;
- расстройством автоматизированного процесса обработки своей речи с целью сделать ее понятной для окружающих;
- дефектом краткосрочной памяти, приводящим к несостоятельности попыток пациента соединить речевую продукцию в связную речь.

4. Пантомимика и жесты, по мнению автора, в клинических исследованиях обойдены вниманием, хотя пациенты с шизофренией часто используют их при затруднении с высказыванием своих мыслей. Так, пациент рассказывал, что его мозг не в порядке, и он не может говорить адекватно, поэтому он, словно глухой, вынужден прибегать к движениям головы или использовать руки, чтобы «говорить».

5. Нарушения моторной функции у пациентов с шизофренией проявляются в виде утраты автоматизма движений, которые в норме выполняются спонтанно при минимальном контроле со стороны сознания, нарушении способности осуществлять целенаправленно саморегулируемые движения. Психомоторная деятельность у них замедлена и ослаблена, что становится особенно заметным при необходимости выполнения одновременно двух и более действий.

6. Изменения эмоционального компонента восприятия, в том числе цветового и сенсорного, по наблюдениям автора, нередко предшествуют другим нарушениям визуальной перцепции. Многие пациенты отмечали, что на какое-то время все вокруг становилось более привлекательным и ярким. Некоторые из них на этой стадии испытывали слегка приподнятое настроение, придавали всему новую значимость, появлялись склонность к размышлениям о вселенских проблемах, интерес к религии, психологии, философии, искусству и литературе. Однако по мере нарастания перцептуальных и когнитивных расстройств эта ранняя реакция сменялась тревогой. Больному становилось труднее справляться с прежней трудовой деятельностью. Чаще отмечались всплески депрессии с суицидальными мыслями, но без суицидальной активности. Больные стремились количественно ограничить поток сенсорной стимуляции извне, что могло достигаться, по мнению автора, определенным типом кататонического поведения. Вследствие нарушенного восприятия происходило формирование параноидных идей.

7. Когнитивная дисфункция и кататоническое поведение также имеют место у некоторых пациентов. Преходящие периоды мутизма имели место у 16 из 40 пациентов. Некоторые из них на ранней стадии, по их словам, хранили молчание из-за трудностей с речевой продукцией. В этом же контексте автор упоминает также эхолалию и эхопраксию. У большинства пациентов отмечались негативистичные расстройства, что они объясняли непреодолимым желанием избегать людей и, тем более, разговаривать с ними из-за появления «умственного раздражения». По мнению J. Chapman, некоторые формы кататонического поведения эмоционально детерминированы и инициируются добровольно, по крайней мере, на ранней стадии болезни.

В 1992 г. журнал Schizophrenia Bulletin приводит схожее описание ранних проявлений своего психического нездоровья 34-летней пациенткой с шизофренией [3]. «Моя болезнь началась исподволь, постепенно, когда мне было 15-17 лет. Реальность отдалилась от меня, и я стала блуждать в ней с чувством отсутствия ясности (легкого тумана) в голове, которое привело меня впоследствии к жизни в иллюзорном мире. Появились визуальные обманы, когда люди «трансформировались» различным образом с изменением их моральной ценности. Например, моя мать, с которой мы были дружны, превращалась в ведьму, и я верила, что это указывает на ее дьявольскую натуру. Во время семейного путешествия возвышения вдоль дороги принимали человеческую внешность, и я воспринимала их как неопрятно одетых плачущих женщин. Я не знала, как быть с этими изменениями восприятия. С одной стороны, я думала, что они в качестве наказания посланы мне свыше, а с другой — ощущала, что происходит что-то ужасающее, неисправимое». Больная продолжала обучаться в колледже, никто не знал о ее переживаниях вплоть до 21 года, когда она впервые оказалась в стационаре. Больная испытывала сильный страх, чувствовала, что исчезает, рассыпается на куски, которые уходят от нее в пространство, и опасалась, что никогда не сможет собрать их воедино. В последующем ее неоднократно госпитализировали в психиатрические учреждения в связи с суицидальными попытками и бредовыми идеями преследования и одержимости дьяволом.

В более поздних публикациях подобные описания больными своих ранних проявлений шизофрении практически не встречаются. Возможно, их отсутствие обусловлено отказом от чисто описательных клинических подходов в психиатрии или связано со смещением научных интересов в сторону генетических и патопсихологических исследований. Однако нельзя также исключить, что указанные симптомы по прошествии времени трансформировались в менее тяжелые, подвергшись патоморфозу, от которого не застраховано ни одно психическое заболевание.

Терминология и классификация

Инициальные расстройства у пациентов с шизофренией включают форпост-симптомы, предшественники (precursors, antecedents), ранние и поздние продромы, базисные симптомы, аттенуированные (ослабленные) расстройства. Последние, наряду с наследственной отягощенностью шизофренией в первой линии родства, относятся к критериям высокого риска шизофрении и чаще всего отражают уже текущий эндогенный процесс.

В DSM-111-R (1987) [13] выделены следующие изменения, характеризующие продромальный период: 1) отчетливая изоляция или отчуждение, 2) выраженные нарушения при выполнении своей роли, 3) странное, своеобразное поведение, 4) выраженные нарушения в соблюдении личной гигиены и уходе за собой, 5) сглаженный и неадекватный аффект, 6) отклоняющаяся, неясная, слишком усложненная или обстоятельная речь, 7) странные верования и магическое мышление, 8) необычные восприятия, 9) отчетливый недостаток инициативы, интересов и энергии. В DSM-1Y (1994 г.) они уже не указываются. В ICD-10 (1994) продромальные симптомы признаются частью шизофренических расстройств, но не входят в их описание из-за малой надежности измерения и низкой чувствительности — вывод, который получил подтверждение в последующих работах [32, 56]. Неспецифичность продромальных симптомов, в частности тех, что отмечены в DSM-111-R, отмечают многие исследователи. При этом они признают, что длительность препсихотического падения эффективности функционирования и продолжительность продромального периода имеют предикативное значение применительно к клинико-социальному прогнозу.

G. Gross (1997) [16], как и большинство исследователей, считает, что психотическим дебютам может предшествовать множество разнообразных симптомов, зачастую распознаваемых только по самоотчетам пациентов. При этом их можно разделить на два типа: 1) продром, заканчивающийся непосредственно развитием психотического эпизода, и 2) аванпост (outpost) синдром, подвергающийся полной редукции, в среднем в течение 5 мес., отдаленный по времени и не связанный с манифестным психозом. Соответственно, базисные проявления подразделяются автором на два уровня — неспецифические симптомы (1-й уровень) и типичные для данной нозологии (2-й уровень). Траектория развития начальных проявлений, предшествующих острому дебюту, характеризуется определенной хронологической последовательностью: сначала возникают неспецифические, затем типичные базисные симптомы, вслед за которыми много лет спустя формируются позитивные и, позднее, негативные симптомы. Как отмечает автор, именно сам больной и никто другой ощущает базисные симптомы надвигающейся шизофрении в качестве вновь появившегося дефицита и вполне способен даже спустя много времени отграничить свое еще хорошее состояние от начальных проявлений болезни, что позволяет выделить их при ретроспективном анализе.

G. Gross приводит данные Боннского исследования предшественников шизофрении с использованием специальной шкалы — Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS), включающей 5 основных категорий, 98 пунктов. Из 502 пациентов у 37 % были выявлены продромы, а у 15 % — доказуемые аванпост синдромы. Продромы, не прерываясь, переходили в первую психотическую манифестацию, в среднем, через 3,3 года (от 2 мес. до 35 лет). Интервал между появлением аванпост-синдромов и началом продрома или психотического эпизода составлял, в среднем, 10,2 года (от 1 до 37 лет). Аванпост-синдромы как проявление precursor стадии имели среднюю продолжительность около 5 мес., ремитировали полностью и, в основном, были представлены нехарактерными (астеническими, сенестетическими и депрессивными) базисными расстройствами. Считавшиеся типичными дефициты социальной компетентности и эмоциональной стабильности в Боннском исследовании не служили доминирующими преморбидными показателями. Инициальное обследование пациентов показало, что наиболее часто психозы предваряли 24 базисных симптома: неспособность распознавать различные эмоциональные проявления; нарушение самопрезентации с помощью мимики и жестов; неспособность распределять внимание; вмешательство в мысли, воздействие на мысли; блокировка мыслей; нарушение восприятия речевой продукции (чтение, слух); нарушение экспрессивной речи; нарушение инициативности и направленности мыслей; нарушение способности к дифференцировке воображения и восприятия; поддающаяся быстрой коррекции склонность к идеям отношения; парциальное видение; гиперсенситивность к визуальным стимулам; фотизм; микропсия; нарушение восприятия собственного лица (феномен зеркала) или лиц других людей; акоазмы; выраженная бессонница; увлеченность деталями восприятия; дереализация; вмешательство в движение (синдром автоматизма); утрата автоматизированности умений. G. Gross полагает, что инициальные стадии своевременно не распознаются в качестве предшественников манифестного психоза, поскольку психиатры недостаточно знакомы с их симптоматологией, зачастую неправильно их диагностируют и лечат, что ухудшает долгосрочный прогноз.

A.E. Simon с соавт. (2001) [54] рассматривают продром, как пункт в континууме отклоняющегося психического состояния. Они отмечают, что многие больные, находясь в продромальной фазе, испытывают изменения самосознания и связанные с ним нарушения восприятия своего тела. При тщательном ретроспективном анализе помимо продромальных симптомов у пациентов с шизофренией удается выявить подлежащие внутренние переживания, которые воспринимаются ими как прогрессирующее нарушение их сущности, которое невозможно выразить словами.

К особенностям инсайта и самовосприятия пациентов с шизофренией по-прежнему сохраняется стойкий интерес [19, 32, 37, 38, 41, 51]. Феноменологические аномалии, в частности, касающиеся базисной самоидентификации, характерные для продромального периода, могут быть ключевым признаком при расстройствах шизофренического спектра. B. Nelson с соавт. (2009) [32], исходя из данных нейровизуализационных исследований, полагают, что в основе лишенного целостности самовосприятия у индивидуумов, находящихся в продромальном периоде, лежат отклонения в кортикальных срединных структурах. Принято различать три уровня или типа восприятия собственной индивидуальности. Первый — пре-рефлексивный — имеет отношение к первичному безотчетному осознанию человеком того, что его жизненный опыт — это «его» переживание, к самоощущению присутствия себя в качестве субъекта. Этот уровень также называют «базисным», «минимальным» осознанием себя, своей индивидуальности или обозначают термином “ipseity”. Второй, более сложный уровень рефлексивного (отражательного) самосознания, подразумевает восприятие себя как неизменяемого и устойчивого субъекта в переживаниях и действиях — «мое ощущение себя как одной и той же личности, сохраняющейся сквозь время». Этот уровень осознания индивидуальности предполагает наличие базисного «чувства себя», постоянного вне зависимости от течения времени, понимание того, что испытываемые от момента к моменту переживания, прежде всего, являются «моими собственными». И третий уровень предполагает восприятие себя в социальном и событийном контекстах и имеет отношение к таким понятиям, как личность, привычки, стиль поведения и т. д.

При расстройствах шизофренического спектра нарушения осознания себя возникают на первом (или базисном) уровне. В противоположность этому при расстройствах личности, наблюдаемых вне шизофренического спектра, например у пограничных или нарциссических личностей, нарушения самовосприятия ограничиваются третьим уровнем, оставляя интактным базисное восприятие себя, своей «самости». Высказано предположение, что нарушения первого уровня — ipseity — не зависят от манифестных симптомов, не соотносятся с их клинической разновидностью и могут наблюдаться на любой, вплоть до препродромальной, стадии болезни.

L.A. Sass (2014) [51], проанализировав теоретические концепции, высказываемые в пользу ipseity disturbance при шизофрении, приходит к однозначному выводу об обоснованности идентификации самовосприятия как ключевого фактора при этом заболевании. По его мнению, такого типа нарушения при шизофрении включают два, казалось бы, противоречащих друг другу, но фактически взаимозависимых феномена. Один из них — это гиперрефлексивность, проявляемая обостренным самосознанием, тенденцией к непроизвольному фокусному вниманию к процессам и явлениям, которые в норме воспринимаются как привычные проявления себя. Другой — сниженная самоаффективность — проявляется отклонениями в переживании чувства существования себя как субъекта индивидуальности или действующего лица. Автор указывает, что нарушения ipseity вне рамок шизофрении наблюдаются только при биполярном и деперсонализационном расстройствах, что свидетельствует об их специфичности. В то же время он допускает возможность ухудшения само-

восприятия под воздействием ряда факторов. Сниженная самоаффективность может быть вызвана медитативными техниками, а гиперрефлексивность процессом интроспекции. Нейрофармакологические вмешательства также способны влиять на выраженность — указанных феноменов (в частности, кетамин угнетает самоаффективность).

За последние десятилетия активно велась разработка инструментов, используемых для ретроспективного анализа начальных стадий болезни и верификации продромальных синдромов. К числу наиболее признанных относится шкала Symptom Onset in Schizophrenia (SOS), валидность которой высоко оценена D.O. Perkins с соавт. (2000) [42] при идентификации наличия и времени появления ранних и начальных психотических симптомов у 35 амбулаторных пациентов с шизофренией (средний возраст 29 лет) в Северной Каролине. Шкала SOS включает 16 пунктов, объединенных в четыре категории: общие продромальные симптомы, негативные симптомы (социальные), позитивные симптомы и симптомы дезорганизации. Некоторые из них, отнесенные к продромальным, были типичными и транзиторно наблюдались у многих пациентов с шизофренией. Другие, такие как персистирующие расстройства восприятия, не являлись характерными и встречались значительно реже. Представленность инициальных продромальных симптомов распределялась следующим образом: у 57 % отмечалось дисфорическое настроение, у 14 % — нарушения сна, у 16 % — социальное отчуждение / подозрительность, у 13 % — проблемы с мышлением, у 8 % — утрата энергии и у 6 % — потеря уверенности в себе. Часть симптомов (2,9 %) были отнесены к «другой» категории (религиозная озабоченность, странные поступки, такие как коллекционирование и накопительство странных предметов, выбрасывание мебели из дома, стрижка волос странным образом, несоблюдение гигиенических правил, появление на улице в раздетом виде или запрыгивание на припаркованные автомобили). Позднее высокую оценку валидности шкалы SOS для ретроспективной оценки продромальных симптомов у пациентов с шизофренией, шизоаффективными психозами и шизофрениформными расстройствами подтвердили и испанские исследователи G. Merzquida с соавт. (2018) [34]. Впрочем, указанная шкала, как и многие другие, не охватывает всех проявлений, упоминаемых больными в самоотчетах и относимых к ранним предвестникам болезни, предшествующим продромальным симптомам в шкале SOS. Их идентификация требует иных, связанных с большими временными затратами подходов, включая длительное интервьюирование, во время которого больной спонтанно раскрывает свои переживания.

К «базисным» симптомам шизофрении A.E. Simon с соавт. (2006) [55], так же как и J. Klosterkotter с соавт. (2001a) [27], относят дереализацию, нестойкие идеи отношения, субъективное ощущение давления на мысли и «блокировку» мыслей, нарушения визуальной и акустической перцепции. Эти симптомы, по свидетельству авторов, часто фиксируются только испытывающим их индивидуумом, в отличие от аттенуированных (ослабленных) позитивных и негативных психических расстройств. Последние характерны для более продвинутой стадии болезни и ассоциируются с высоким риском трансформации в психоз. В более позднем сообщении J. Klosterkotter с соавт. (2011) [28], пишут о высокой прогностической точности субъективно ощущаемого дефицита мыслительного процессинга и восприятия. Проблемы с мыслительным процессом и концентрацией внимания возникают очень рано, зачастую в самом начале продромальной фазы и редко ассоциируются с ложно-позитивными заключениями.

F. Schultze–Lutter с соавт. (2007) [53] обратили внимание на особенности инициальной симптоматологии, в зависимости от продолжительности продромального состояния. В 1995 г. 160 индивидуумов были обследованы с использованием Born Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS). Ни у одного из них состояние не отвечало критериям психотического эпизода, но большая их часть (110 человек) сообщили о потенциально продромальных симптомах, расцененных в рамках невротической и личностной патологии. К концу катамнестического периода (средняя продолжительность 9,6 года) у 49 % развился манифестный шизофренический психоз с галлюцинаторной и бредовой симптоматикой (в среднем, спустя 5,6 года после появления инициальных расстройств). У пациентов с короткой длительностью продрома (1–12 мес.) обычно отмечалось более позднее начало болезни, при длительном продромальном периоде его начало приходилось на более ранний возраст, а манифестация болезни — на более поздний. В группе с коротким продромом на доманифестном этапе чаще выставлялся первоначальный предварительный диагноз расстройства настроения, у больных со средней продолжительностью продрома — тревожного расстройства, а в случаях с длительным продромом — личностного или соматоформного расстройства.

В поисках ответа на вопрос, могут ли негативные расстройства присутствовать в структуре продромального синдрома, D. Piskulic с соавт. (2012) [43] исследовали 138 индивидуумов из группы высокого риска по шизофрении с негативными симптомами. Спустя год почти у половины из них выраженность негативных симптомов значительно снизилась, что позволяет рассматривать их как транзиторное продромальное проявление. Имевшее место в остальных случаях персистирование рано возникших негативных расстройств соотносилось с повышенным риском трансформации в психоз.

Когнитивное функционирование

E. Haug с соавт. (2012) [19] изучили возможность ассоциации между нарушениями самовосприятия и нейрокогнитивной дисфункцией при шизофрении в исследовании с участием 57 пациентов, находившихся в ранней фазе болезни. Используемая для этого специальная шкала Examination of Enomalous Self-Experience, хоть и не охватывает все потенциальные аномалии самовосприятия, но сфокусирована именно на них. Известно, что расстройства самовосприятия распространяются на фундаментальные уровни осознания себя и включают характерные формы деперсонализации, аномальное восприятие когнитивного опыта и потока сознания, самоотчуждение, первазивные затруднения в понимании уже знакомых и встречающихся впервые смысловых значений, коммуникативную и социальную неадекватность, необычные телесные сенсации. Для оценки нейрокогнитивных функций использовались IQ тест, методики для исследования скорости психомоторного функционирования, рабочей, вербальной и визуальной памяти, а также состояния исполнительных функций. При высокой представленности как нарушений самовосприятия, так и проявлений нейрокогнитивного дефицита значимая ассоциация расстройств самовосприятия имела место только при дефиците вербальной памяти и практически отсутствовала в отношении скорости психомоторного процесса, рабочей и визуальной памяти, исполнительных функций. По мнению авторов, недостаточная ассоциация между нарушением самовосприятия и нейрокогнитивным дефицитом свидетельствует в пользу отличий в базовых проявлениях болезни, обусловленных заинтересованностью различных отделов головного мозга.

С расширением генетических исследований и представлений о раннем нейроразвитии когнитивные нарушения у больных шизофренией, в том числе наследственно детерминированные, вызвали повышенный интерес [20, 60]. Выявляемые дефициты поддерживаемого (sustained) вни-

мания и рабочей памяти стали рассматриваться предположительно как проявления генетической предрасположенности к шизофрении и как нарушения фундаментальных когнитивных процессов, опосредующих более сложные функции. У многих взрослых пациентов появление продромальных или/и более активных симптомов шизофрении совпадает с поздним подростковым периодом, на который приходятся и начальные когнитивные нарушения. Поэтому предполагается, что эффективные ранние вмешательства могут помочь идентифицировать подростков, находящихся в продромальной стадии. Проводя сравнение 55 подростков с шизофренией, шизоаффективным и шизофрениформным расстройством и здоровой контрольной группой, E. Thaden с соавт. (2006) [60] выявили значимый дефицит внимания, отражавший истинное снижение способности к процессингу. Они считают, что нарушение способности к обработке внешней информации представляет дополнительный стресс, приводящий к экзацербации симптомов или социальной изоляции и плохому усвоению социальных навыков.

N. Revheim с соавт. (2006) [50] выявили у пациентов с шизофренией высоко значимые нарушения при чтении во время проведения тестов на скорость, понимание и фонологическую осведомленность. A. Vance с соавт. (2006) [61] отметили у пациентов с шизофренией в период детско-подросткового возраста нарушения визуально-пространственной памяти, отражающие дисфункциональность фронто-стриато-париетально нейрональных сетей. Это может служить подтверждением концепции о том, что шизофрения возникает вследствие прогрессирующего нарушения нейроразвития. Нейровизуализационные подходы позволили выявить изменения в головном мозге, свидетельствующие о первазивной природе когнитивного дефицита при шизофрении. В 2009 г. R. Tandon с соавт. [58] привели суммарные данные множественных исследований по этой проблеме, представляющие несомненный научный и практический интерес. Подтверждена высокая (если не универсальная) распространенность у пациентов с шизофренией когнитивных нарушений разной степени выраженности, позволяющих провести четкое разграничение со здоровыми индивидуумами. Установлен, в основном, генерализованный характер снижения когнитивных функций при шизофрении с дополнительными дефицитами в специфических доменах эпизодической памяти, вербальной беглости, внимания, исполнительных функций и рабочей памяти. Указывается в общих чертах динамика изменения когнитивных функций по ходу болезни: первые нарушения наблюдаются уже в преморбиде с последующим персистированием на всем протяжении болезни, возможным ухудшением до/в приближении манифестации психотических симптомов, затем скромным частичным улучшением в результате терапии и в дальнейшем относительной стабилизацией. Схожие паттерны более легкого когнитивного дефицита наблюдаются у непсихотических родственников больных и обусловлены, по-видимому, генетической предрасположенностью к шизофрении. Когнитивные нарушения являются сильным предиктором плохого социального и профессионального исхода с недостаточностью социальных когниций. Хотя когнитивный дефицит у пациентов с шизофренией более выражен и постоянен, чем при психотических и непсихотических аффективных расстройствах, он не имеет качественных различий. Эта нозологическая неспецифичность ограничивает его использование в качестве раннего диагностического критерия шизофрении.

В поисках ассоциаций между возрастом больных к началу шизофрении и выраженностью когнитивного дефицита T.K. Rajji с соавт. (2009) [46] провели мета-анализ 29 баз данных (включая Embase, Medline, PsycINFO) с 1980-го по 2008-й г. Индивидуумы как с началом болезни в юности, так и с первым психотическим эпизодом (более поздним дебютом) демонстрировали выраженный когнитивный дефицит почти во всех доменах. Причем первая группа, в сравнении со второй, характеризовалась более значительными отклонениями в арифметической, исполнительной функциях, IQ, психомоторной скорости процессинга и вербальной памяти. Наоборот, при более позднем дебюте шизофрении больные демонстрировали минимальный дефицит в арифметической функции, digit symbol coding и словарном запасе, но более отчетливый в отношении внимания, беглости, познавательной способности в целом, IQ, и визуально-пространственных построений. Лонгитюдные генетические исследования у детей из групп высокого риска выявили, что когнитивный дефицит может предшествовать появлению продромальных симптомов. На основе данных указанного мета-анализа авторы приходят к заключению, что дефициты, обнаруживаемые в детстве в области общего интеллекта, внимания, вербальной памяти, рабочей памяти / скорости процессинга, исполнительной и моторной функций, имеют отличия у индивидуумов, у которых в последующем развиваются шизофрения или расстройства шизофренического спектра. A.E. Cullen с соавт. (2010) [11] считают возможным поиск превентивных стратегий, направленных на смягчение указанных преморбидных дефицитов. Авторы приводят данные T. Klingberg с соавт. (2005) о редукции когнитивно зависимых клинических симптомов у детей, прошедших курс тренинга рабочей памяти.

A.E. Cullen с соавт. сопоставили результаты нейрокогнитивного тестирования 28 здоровых детей и 28 детей в возрасте 9–12 лет с предполагаемыми предшественниками шизофрении. Последние констатировали при наличии триады, включавшей замедленное развитие и/или анормальность речи и/или моторной функции; социальные, эмоциональные и/или поведенческие проблемы; опыт переживания расстройств, наблюдаемых при психотических состояниях. Дети, заболевшие в последующем шизофренией, обнаруживали стационарный дефицит во многих когнитивных доменах, включая IQ и отставание в когнитивном развитии, в сравнении со здоровыми сверстниками. Авторы рассмотрели возможные ассоциации между функционированием в каждом нейрокогнитивном домене и вариабельной триадой предшественников. Их оказалось несколько, включая отрицательную корреляцию между речевыми/моторными проблемами и общим интеллектом, между интернализованной психической патологией и EF-вербальной беглостью и между экстернализованными симптомами и доменами вербальной и рабочей памяти. Большая выраженность предшественников соотносилась с более плохим социальным функционированием. При повышенном риске шизофрении дальнейшее когнитивное снижение имело место по мере приближения к началу продромальных симптомов. Сниженная когнитивная функция ассоциировалась с развитием в последующем шизофрении, но не мании или аффективного расстройства.

P.A. Gochman с соавт. (2005) [15] проанализировали долгосрочную IQ траекторию у больных с началом шизофрении в детском возрасте и не обнаружили нарастающего когнитивного снижения спустя 13 лет и более после психотического начала, несмотря на хроническое течение болезни и сопутствующую прогрессивную потерю кортикального серого вещества. Инициальное резкое падение IQ отмечалось лишь за 2 года до и через 1,7 года после начала психотических симптомов, по аналогии с заболевающими во взрослом возрасте. Не наблюдали продолжающегося снижения IQ в преморбидном периоде у пациентов с шизофренией и K.A. Woodberry с соавт. (2008) [66], по их данным, оно имело место лишь с началом явного психоза. A. Reichenberg с соавт. (2006) [47], изучая на протяжении

10 лет контингент пригодных к воинской службе 17-летних израильских подростков, обнаружили значимую ассоциацию между интраиндивидуальной вариабельностью и непостоянством IQ характеристик и риском шизофрении в последующем. Авторы расценивали изменчивость интеллектуального функционирования как ранний маркер этого заболевания. A. Reichenberg с соавт. (2010) [48] в своих выводах, касающихся когнитивных дефицитов детства, предшествовавших началу шизофрении у взрослых, исходили также из данных Dunedin Study (Новая Зеландия). При обследовании больных в интервале от 3 до 32 лет было отмечено, что низкий IQ в детстве предсказывал достоверно повышенный риск шизофрении во взрослом возрасте. Средний показатель интеллекта в детстве составлял 94 для когорты пациентов, заболевших шизофренией во взрослом возрасте, 98 — для заболевших рекуррентной депрессией и 101 — для здоровых из группы контроля. У заболевших впоследствии шизофренией когнитивные нарушения сформировались уже к 7-летнему возрасту и оставались стабильными на протяжении пубертата вплоть до начала болезни. Они также развивались медленнее здоровых, отставая от них по ментальному возрасту в период 7–12 лет на 0,17–0,26 года.

H. Dickson с соавт. (2014) [14] определяли различия когнитивных нарушений в детстве в зависимости от принадлежности к группе риска и степени родства с больными шизофренией, используя для оценки IQ. В качестве предпосылки к такому подходу авторы приводят данные других исследователей. Так, обычно интервал когнитивного функционирования пациентов с шизофренией на 1 или 2 стандартных девиации ниже, чем у их здоровых сверстников, и ниже ожидаемого, исходя из уровня образования матери. Из проспективных лонгитюдных исследований с участием детей пациентов с шизофренией следует, что сниженный IQ, слабые школьные успехи и вербальные способности, дефицит внимания ассоциируются с последующей шизофренией. Авторы включили в исследование четыре группы детей. Из 73 школ Большого Лондона были отобраны 104 ребенка в возрасте 9–12 лет с симптомами-предшественниками шизофрении — ASz-группа, отвечавшая трем критериям.

1. Выявление в детстве, по крайней мере, одного из девяти типов галлюцинаторно- и/или бредоподобных переживаний, наблюдаемых при подобных психотических состояниях по K.L Laurens с соавт. (2012) [цит. по 14].

2. Отклонения, по сравнению с популяционной нормой, по шкале эмоциональных симптомов или наличие свидетельств близких о поведенческих проблемах, трудностях во взаимоотношениях со сверстниками или гиперактивности с нарушением внимания.

3. Сообщения близких об отсроченном/нарушенном моторном и/или речевом развитии.

Дети, составившие группу типично развивавшихся (TD), не обнаруживали симптомов-предшественников и не имели родственников, страдавших шизофренией. Кроме того, были набраны две сопоставимые группы детей с семейной отягощенностью шизофренией или шизоаффективным расстройством. Принадлежность к группе с высоким отягощением шизофренией (FHxH) предусматривала наличие одного больного в первой и одного во второй линии родства. Группа с более легким семейным отягощением (FHxL) характеризовалась наличием одного больного шизофренией в первой линии родства или двоих больных во второй линии родства. Дети из FHxH-группы показали когнитивные нарушения во всех доменах, за исключением визуальной памяти. Дети из ASz-группы заняли промежуточную позицию между представителями FHxH- и FHxL-групп. Нейрокогнитивное функционирование детей из FHxL-группы во всех доменах, кроме визуальной памяти, располагалось между показателями ASz- и TD-групп. Таким образом, во всех трех группах, в сравнении со здоровым контролем, в позднем детстве были обнаружены когнитивные нарушения, потенциально относимые к генерализованным маркерам риска развития психоза. Они объединяют группы генетически (индивидуумы с пораженными родственниками первой линии) и клинически высокого риска. Учитывая плохие вербальные способности в группах FHxH и ASz, можно предположить, что дефицит вербальной функции входит в число первых показателей когнитивных нарушений у детей, в дальнейшем заболевающих шизофренией. В какой степени сниженная школьная успеваемость ассоциируется с последующей шизофренией, пока не ясно, хотя имеются отдельные указания на наличие возможной ассоциации между низкой школьной успеваемостью и переживаниями, наблюдаемыми при психотических состояниях в период детства. H. Dickson с соавт. полагают, что специфические когнитивные нарушения у детей в группах FHx и ASz частично опосредованы различиями в общей интеллектуальной способности, некоторые особенности которой коррелируют с уровнем интеллекта. Авторы убедительно показали зависимость степени когнитивного дефицита от тяжести семейного отягощения, он был наиболее выражен при высокой семейной отягощенности шизофренией.

Одним из фундаментальных проявлений шизофрении принято считать дефициты рабочей памяти, которые могут быть обнаружены в различных модальностях у хронически больных, больных с первым эпизодом и у детей и подростков, страдающих шизофренией. T. White с соавт. (2010) [65] выявили в группе больных с рано начавшейся шизофренией нарушения процессинга как в вербальной, так и в визуально-пространственной модальности.

S. Park и D.C. Gooding (2014) [40] провели анализ публикаций по нарушениям рабочей памяти у пациентов с шизофренией для выявления обоснованности их причисления к эндофенотипическому маркеру шизофренического диатеза. Дефициты рабочей памяти с нарушением кодирования и сохранения информации найдены у диспропорционально большого числа пациентов с шизофренией, что позволило отнести их к типичным признакам, выявляемым от продрома до хронических стадий болезни. Они наблюдаются как у пациентов, находящихся в активной стадии болезни, так и при относительно стабильном состоянии вне зависимости от имеющейся клинической симптоматики и проводимого антипсихотического лечения. (Тем не менее, авторы упоминают две работы, в которых сообщается о некотором положительном влиянии на вербальную рабочую память рисперидона.) Также очевидно, что нарушения рабочей памяти передаются генетически, поэтому их выраженность у не болеющих родственников пациентов с шизофренией большая, чем в общей популяции. Очевидно также, что дефициты рабочей памяти обнаруживаются у большого числа лиц с расстройствами шизофренического спектра (шизотипальное личностное расстройство, шизофрениформное и шизоаффективное расстройство). В противоположность этому, свидетельства о нарушениях рабочей памяти при расстройствах настроения слабы и разнородны. Такие наблюдения позволили авторам прийти к заключению, что, несмотря на некоторые неразрешенные вопросы, нарушение рабочей памяти может быть хорошим кандидатом в эндофенотипические маркеры подверженности шизофрении.

Замедленное моторное и психическое развитие в младенчестве многими детскими психиатрами признается как типичная особенность индивидуумов, впоследствии заболевающих шизофренией. Недавно были получены новые подтверждения этой точки зрения. J. Stochi с соавт. [57] (2019) опубликовали результаты исследования North Finland Birth Cohort Study, начатого в 1966 г. и продолжавшегося в течение 47 лет. Одна из его задач заключалась в из-

учении взаимозависимости между отставленным прохождением ранних критических точек развития (developmental milestones), шизофренией и возрастной вариабельностью ее начала. Зафиксированы сроки прохождения следующих критических точек: произнесение первых звуков, способность держать голову при поднятых руках, появление хватательных движений, поворот со спины, сидение без поддержки, соприкосновение большого пальца с указательным (как пинцет), способность встать, ходьба с поддержкой, способность стоять без поддержки и ходить без поддержки. Всех обследованных подразделили на три группы: с ранним, своевременным и запоздалым развитием. К моменту завершения исследования у 148 человек из 10 501, взятого под наблюдение, развилась шизофрения, еще у 235 — психоз нешизофренической природы.

Авторы посчитали типичным развитие шизофрении в возрастном интервале от 20 до 35 лет (у мужчин от 10 до 25 лет, у женщин — от 25 до 35), и высказали предположение, что «окна» для начала болезни могут быть расширены у индивидуумов с отсроченным ранним развитием. Полученные результаты опровергли эту гипотезу. Но была выявлена значимая зависимость между темпом раннего развития и предрасположенностью к шизофрении, в меньшей степени к другим психотическим расстройствам и ее отсутствие у больных с непсихотической патологией. Авторы упоминают о схожих результатах когортного исследования, проведенного в Дании. Прохождение критических точек развития в более поздние сроки соотносится со сниженным IQ на протяжении последующей жизни. Авторы допускают возможность, что IQ является медиатором между критическими точками развития и риском по шизофрении. Они ссылаются на более ранние результаты финского когортного исследования, которое показало, что моторное развитие в младенчестве и когнитивные способности во взрослом возрасте у здоровых индивидуумов обуславливаются фронтальным кортико-мозжечковым взаимодействием (connectivity). Нарушения в этой анатомической системе могут лежать в основе как раннего развития, так и когнитивных отклонений при шизофрении.

R.E. Carrion с соавт. (2018) [6], основываясь на данных сравнительного исследования лиц в возрасте 12–25 лет из группы высокого риска и перенесших первый приступ шизофрении, приходят к выводу, что при всей множественности проявлений когнитивного дефицита только изначальные нарушения вербального научения предсказывают трансформацию в психоз. Авторы также подтвердили, что больные с очень рано развившимся психотическим эпизодом обнаруживают наиболее выраженные когнитивные дефициты.

S. Grover, S. Sahoo и R. Negra (2019) [17] провели сравнительное исследование 34 пациентов с шизофренией с ранним началом психоза (в возрасте моложе 18 лет) и 56 пациентов, манифестировавших в более позднем периоде, с целью сопоставления нейрокогнитивных и психосоциальных исходов. У пациентов с началом шизофрении в детско-подростковом возрасте отмечались более значимые нарушения вербальной беглости и исполнительных функций и худший социальный прогноз. При этом у рано заболевших низкие оценки глобального и социального функционирования ассоциировались с выраженными дефицитами в скорости процессинга и вербальной беглости, тогда как исполнительные дисфункции слабо соотносились с нетрудоспособностью, сниженным социально-трудовым функционированием и повышенной самостигматизацией. При начале шизофрении во взрослом возрасте более высокая нетрудоспособность и социально-трудовая занятость были связаны только с исполнительными функциями. Авторы этого исследования, как и многие другие, заключают, что более раннее начало шизофрении ассоциируется с более тяжелыми когнитивными дефицитами, и эти дефициты влияют на формирование навыков повседневной жизни и социальных умений. Они считают, что необходимы усилия для возможно ранней реабилитации лиц, заболевших шизофренией в детско-подростковом возрасте. Однако при отсутствии методик, учитывающих многомодальность когнитивных нарушений и их возрастные особенности, это сделать практически невозможно. По данным литературы, на ранних стадиях болезни наиболее перспективна для профилактики социальной дезадаптации когнитивная ремедиация, которая, по данным O. Puig с соавт. (2014) [45], позволяет добиться значимого улучшения вербальной памяти и исполнительных функций почти у 60 % пациентов.

Малые физические аномалии и неврологические знаки

Термин «minor physical anomalies», или MPAs [58], относится к тонким морфологическим аномалиям малой функциональной или косметической значимости в области головы, лица, рук и ног. Считается, что эти девиации, встречающиеся со значительно большей частотой у больных шизофренией, в сравнении с общей популяцией [64], служат следствием повреждения в гестационном периоде, когда происходит синхронное развитие костных структур черепа и головного мозга. Имеются отдельные упоминания о том, что MPAs при шизофрении могут прослеживаться в этнических группах, но при этом не соотносятся с тяжестью заболевания в целом или какими-либо симптоматическими доменами и обнаруживают склонность к накоплению в семьях. K. Dean с соавт. (2007) [12] оценили в эпидемиологическом исследовании на большой выборке пациентов с первым психотическим эпизодом частоту MPAs в различных этнических сообществах. 10 этнических вариантов, объединенных в четыре группы (белая, африкано-карибская, черно-африканская и прочая), были обследованы с помощью специальной шкалы из 62 пунктов для количественной оценки физических параметров головы и лица. Существенных различий между этническими группами по суммарному показателю MPAs не выявлено, в то время как средний общий показатель по каждой этнической группе MPAs, в сравнении с контрольной, оказался значимо выше. Среди выявленных MPAs превалировали эпикантус, анормальная высота нёба и размеры полости рта, приросшие мочки ушей.

M.T. Compton с соавт. (2011) [10] относят MPAs к дополнительным маркерам риска, привлечение которых может облегчить идентификацию клинически бессимптомных индивидуумов, предрасположенных к развитию шизофрении в силу наследственного фона или наличия ранних предвестников. Авторы называют в числе встречающихся MPAs сросшиеся брови, выступающие надбровные бугры, гипертелоризм, приросшие мочки ушей, низко посаженные ушные раковины, пирамидальное нёбо, географический язык, изогнутый мизинец, поперечную ладонную складку и одинаковую/большую длину третьего пальца ступни в сравнении со вторым.

Несмотря на более чем полувековую историю вопроса многие аспекты MPAs остаются дискутабельными. Приводятся противоречивые данные об их возможной ассоциации с негативными и позитивными симптомами, степени детерминированности наследственных и средовых факторов. Однако, несмотря на высокую распространенность MPAs у больных шизофрений, их нозологическая специфичность вряд ли доказуема. Эти симптомы могут наблюдаться при различных состояниях, связанных с нарушениями нейроразвития (дефициты внимания, аутизм, трудности обучения, сенсорная недостаточность). MPAs встречаются также, но с меньшей частотой, у пациентов с биполярным расстройством и униполярной депрессией. В от-

дельных исследованиях отмечено увеличение встречаемости MPAs при аффективных расстройствах, в частности рекуррентной депрессии.

E. Walker с соавт. (1996) [цит. по 23] сравнили записи домашнего видео, относившиеся к детско-подростковому возрасту 30 взрослых пациентов с шизофренией и индивидуумов из нескольких других групп, включавших их сиблингов больных аффективными расстройствами, их здоровых сиблингов, а также представителей семей без психической патологии. Авторы при этом провели оценку нейромоторных аномалий с акцентом на мягкие проявления нейрологической дисфункции и двигательные отклонения. Нейромоторные аномалии наиболее часто отмечались у детей, впоследствии заболевших шизофренией. Более того, у таких детей хореоатетоидные движения в верхних конечностях отмечались преимущественно в левой стороне тела, что предполагает необычную степень активации или компромиссной функции в правой гемисфере. В то же время в работах D.R. Hanson с соавт. [цит. по 23], которые относятся к тому же периоду времени, отмечается, что у 85 % детей с предикативными признаками шизофрения не развивается.

Нет полной ясности и в предикативной значимости ранних неврологических знаков для последующего психического здоровья. Множественные описания тех или иных неврологических дефицитов у пациентов с шизофренией, приводимые большинством исследователей, позволяют сформулировать следующие положения. Среди «тяжелых» неврологических знаков, отражающих нарушения моторной, сенсорной и рефлекторной функций, упоминаются гипоалгезия, нарушение обоняния, окуломоторные отклонения. Так называемые «мягкие» неврологические знаки — neurological soft signs (NSSs) — представляют собой нелокализованные дефициты, не сопряженные с конкретной областью головного мозга. Описанные при различных психических болезнях (чаще всего при шизофрении), они включают в себя нарушения моторной ловкости, наличие примитивных рефлексов, затруднения в соблюдении правильной последовательности выполнения сложных моторных заданий и дефицит сенсорной интеграции. Предположительно, NSSs ассоциированы с тяжестью когнитивного дефицита, негативными симптомами и симптомами дезорганизации. Они остаются стабильными на протяжении болезни, не зависят от антипсихотической терапии, наблюдаются намного чаще у детей и других родственников первой линии родства. Пациенты с шизофренией значительно чаще, чем представители общей популяции, лучше владеют левой рукой или в равной степени обеими. R. Tandon с соавт. [58] в выделяют несколько фаз последовательной траектории развития шизофрении. Первая из них, преморбидная, проявляется тонкими неспецифическими когнитивными, моторными и/или социальными дисфункциями. В последующей, продромальной фазе появляются ослабленные позитивные или базисные симптомы и ухудшение функционирования.

X. Wang с соавт. (2015) [63] сообщили о результатах сравнительного исследования NSSs у подростков с шизофренией (87 человек), подростков с шизотипальными личностными свойствами (85 человек) и здоровых индивидуумов (88 человек) соответствующего возраста (контрольная группа). У больных шизофренией зафиксирована более высокая распространенность NSSs, сравнительно с представителями двух других групп, по шести показателям, включая first-edge-palm в обеих руках, тест Озерецковского на обеих руках и графестезию обеих рук. По данным R.C. Chan с соавт. (2010) [7], мета-анализ 33 научно-исследовательских работ показал, что NSSs присутствовали у большинства (73 %) пациентов с шизофренией в обследованной популяции. Предполагается, что шизофрения представляет собой финальную точку в динамике анормального нейроразвития, предшествующего появлению психопатологических симптомов.

U.M. Mehta и M.S. Keshavan (2019) [33] относят примитивные или инфантильные рефлексы к категории «мягких» неврологических знаков, которые легко выявляются и могут нести в себе важную диагностическую и прогностическую информацию. Они трактуют их как протективный моторный ответ, нормальный для периода раннего развития, подавляемый в детском возрасте и вновь оказывающийся на поверхности в случаях церебральной (фронтальной) дисфункции. Авторы приводят клинический случай, когда в сложном клиническом случае наличие мягких неврологических знаков позволило поставить диагноз шизофрении с назначением соответствующей терапии. Катамнестические данные подтвердили его обоснованность: в последующем пациентка перенесла несколько галлюцинаторно-бредовых приступов.

Некоторые клиницисты предпринимали попытки использовать и другие феноменологические проявления как ключ к выявлению детей, позднее заболевающих шизофренией, в частности выражение лицевых эмоций. Так, E. Walker с соавт. (1993) [цит. по 62] попросили наблюдателей закодировать выражение эмоций, зафиксированных домашними видеозаписями в период раннего детства у 32 пациентов с шизофренией и 31 здорового сиблинга. В сравнении с сиблингами того же пола у девочек, в последующем заболевших шизофренией, выражение счастья на лице отмечалось значимо реже. У мальчиков таких различий не выявлено. M.R. Scholten с соавт. (2005) [52] обнаружили, что пациенты с шизофренией, в сравнении со здоровой контрольной группой, хуже распознавали негативные эмоции на лице. При этом восприятие эмоций в диспропорционально большей степени оказалось нарушенным у больных мужского пола, что отчасти может объяснять, почему женщины, болеющие шизофренией, испытывают меньшие затруднения в социальной жизни. S.F. Taylor с соавт. [59] относят сниженный уровень лицевой экспрессии к ядерным признакам негативного синдрома, наличие эмоционального компонента в котором, на первый взгляд, не так очевидно.

У больных шизофренией с постоянством описывают также дерматоглифические аномалии, которые отражают нарушение гестационного эктодермального развития, однако их отношение к шизофрении остается неясным. S.F. Taylor с соавт. со ссылкой на предшествующие психофизиологические исследования упоминают о нарушениях кожной проводимости, рассматривая их как trait феномен. V. Kamath с соавт. (2013) [24] сообщили о нарушениях обонятельной способности у больных шизофренией, высказав предположение, что аномалии обонятельной перцепции могут представлять собой опосредованный средой маркер гедонических нарушений и иметь предикативную значимость для будущей трансформации в психотическое состояние. A.K. Smith и V. Mittal (2013) [56] полагают, что в качестве продромального проявления последующего шизофренического психоза может выступать дисморфическое расстройство, сопровождающееся ничем не обоснованной убежденностью в деформации своего лица.

Транзиторные психотические расстройства

Исследования транзиторных психотических симптомов у нормальных подростков немногочисленны. McGorry с соавт. (1995) [цит. по 18] предложили 657 студентам высшей школы (средний возраст 16,5 г.) заполнить усовершенствованную версию опросника по ранним проявлениям болезни. У 10–15 % студентов выявили клинически значимое количество продромальных симптомов, 51 % обнаружили «магическое мышление», 46 % сообщили о необычных перцептуальных переживаниях, 22 % отмети-

ли у себя приглушенный, уплощенный или неадекватный аффект, а 18,4 % — социальную изоляцию и отчуждение. Ch. Harrop и P. Trower (2001) [18], исходя из собственных данных, не только пришли к заключению о типичности для подростков феноменов, которые могли бы быть расценены в качестве продромальных, но и соотнесли частоту их встречаемости с показателями психологического развития. 480 подростков заполнили два опросника, касающихся степени автономии от родителей и от сверстников. Значимо более существенное число продромальных признаков было найдено у 12–18-летних, имевших наиболее высокие показатели автономности от родителей и/или очень высокие / очень низкие показатели автономности от сверстников. Авторы делают вывод о внутренней связи продромальных симптомов и нормального психологического развития.

По убеждению L.C. Johns и J. Van Os (2001) [цит. по 5], многие дети и определенная часть взрослой популяции переживают изолированные психотические феномены, не обращаясь в психиатрические службы. Так, в Дунедин когорте по рождению (Новая Зеландия) 25 % общей популяции сообщили, что к возрасту 26 лет они уже испытывали изолированные или транзиторные бредовые идеи и галлюцинации. Только 3,7 % из них отвечали критериям шизофрениформного расстройства. Вначале высказывался определенный скептицизм по поводу связи этих малых расстройств с явным психозом и хроническими галлюцинациями и бредом у больных шизофренией. Однако позднее Van Os и его коллеги нашли, что факторы риска, ассоциирующиеся с шизофренией (одинокий статус, отсутствие трудовой занятости, проживание в городе и ряд других), точно так же соотносятся с малыми психотическими симптомами и в общей Дунедин популяции. Схожие данные L.C. Johns с соавт. (2004) [21] получили в большой (8580 человек) Британской общей популяции. Факторы, независимо ассоциированные с малыми психотическими симптомами, включали более низкие IQ и образовательный уровень, наличие невротических симптомов. M.R. Broome с соавт. (2005) [5] разделяют мнение, что наиболее частый исход субклинических симптомов — это ремиссия. Остается не ясным, что отличает индивидуумов, испытывающих галлюцинации или бредовые убеждения, но остающихся в обществе и никогда не ищущих психиатрической помощи, от тех, кто доходит до стационара и чье состояние расценивается как продромальное или как состояние риска по развитию психоза.

I. Kelleher, J.A. Jenner и M. Cannon (2010) [25] убеждены, что галлюцинации и бред встречаются гораздо чаще, чем мы полагаем. Популяционные исследования, проводимые с использованием самоотчетов и интервью, показали распространенность психотических симптомов, значительно более высокую предполагавшейся ранее и достигающую 5–8 % в общей популяции, что многократно превышает распространенность диагностированных психотических расстройств. Еще выше этот показатель у юных индивидуумов. Авторы ссылаются на данные R. Poulton с соавт. (2000) [44], сообщивших, что 14 % 11-летних детей, входивших в Дунедин когорту по рождению, упоминали о психотических симптомах, которые ассоциировались с 5–16-кратным повышением частоты психической болезни в ранней взрослости. Сопоставимые показатели распространенности психотических симптомов у подростков приводятся и в ряде других исследований, основанных на интервью. В отдельных работах, базирующихся на самоотчетах, они превышают 25 %. I. Kelleher с соавт. [25] пытаются оценить эти транзиторные феномены в свете эволюционной теории, в частности, как реакцию сверхбдительности (hypervigilance), побочный продукт эволюции когнитивной системы, направленный на обнаружение внешней угрозы жизни.

A. Valevski с соавт. (2001) [цит. по 49] высказали предположение, что транзиторные подростковые психозы являются подтипом острого или транзиторного психотического расстройства при отсутствии странных или негативных симптомов и что транзиторные галлюцинаторные феномены также значимо ассоциированы с рядом другой неспецифической для психозов патологии, включая эмоциональные нарушения, гиперкинетические и поведенческие расстройства. Обращает на себя внимание наличие ассоциации между возрастом и появлением болезни: транзиторные психотические симптомы наиболее часты в ранней подростковости, тогда как начало шизофрении — в возрасте около 20 лет. Авторы допускают, что транзиторным расстройствам и серьезной психической болезни подлежат схожие, но неидентичные механизмы. У юных легкие психотические симптомы появляются время от времени, как раз тогда, когда у них имеются признаки депрессии и тревоги. У большинства эти психотические переживания оказываются транзиторными или, в худшем случае, персистирующими на уровне trait measured в качестве шизотипии и никогда не прогрессирующими. У других же — они предвещают или сопутствуют в дальнейшем психической болезни.

G.K. Murrey и P.B. Jones (2012) [36] также отмечают довольно высокую частоту психотических феноменов в популяции в первую очередь у подростков с распространенными психическими расстройствами, такими как депрессия и тревога. Авторы считают, что диагностическая специфичность и предикативная значимость мягких психотических симптомов низки. Не каждый психотический симптом требует диагноза психического заболевания или антипсихотического лечения. Наличие психотических симптомов само по себе не следует расценивать как продром протекающей на психотическом уровне болезни. Предпочтительным является расширенный психологический подход к терапии мягких психотических симптомов. McClellan с соавт. (2013) [31] полагают, что большинство детей, сообщающих о галлюцинациях, не отвечают критериям шизофрении и не имеют психического заболевания. Наблюдающиеся в норме переживания, включая сверхактивное воображение и оживленную фантазию, могут привести к ошибочной диагностике.

The National Institute of Mental Health (NIMH) Child Psychiatry Branch (CPB) в 1990–2017 гг. провел лонгитюдное исследование большой когорты больных ранней шизофренией, сформированной из 3500 педиатрических пациентов (A. Anvari с соавт. (2018) [4]. Авторы считают, что хотя диагноз шизофрении с началом в детском возрасте ассоциируется со слуховыми галлюцинациями (у 94,9 % больных), их наличие не является ни необходимым, ни достаточным для постановки диагноза, который не может основываться только на позитивных симптомах. Постулируется, что галлюцинации, бредовые идеи и расстройства мышления могут наблюдаться у здоровых, лишенных психотических проявлений детей и обычно ослабевают в возрасте старше 7 лет. О транзиторных визуальных галлюцинациях у дошкольников время от времени сообщается в контексте состояний тревоги и стресса, их прогноз обычно благоприятный. NIMH исследователи идентифицировали гетерогенную подгруппу детей с преходящими психотическими расстройствами и множественными аномалиями развития, не представленную в категориях DSM, которую они обозначили как страдающую мультидименсиональным нарушением (“multidimentionally impared”).

Ch. A.L., Marriott и Matthew Broome [30] также наблюдали изолированные психотические симптомы у представителей общей популяции, не ищущих врачебной помощи и не отвечающих критериям диагноза психотического заболевания. Со ссылкой на других исследователей авторы приводят показатели распространенности таких случаев

4–28,4 %, в среднем 5 %. Эти находки привели к созданию модели психоза, согласно которой психотические симптомы располагаются в континууме с нормальными переживаниями, но качественно отличными от них.

Можно полагать, что транзиторные психотические расстройства далеко не ограничиваются галлюцинаторным регистром, тем не менее данные на этот счет практически отсутствуют. Так, в 2017 г. в ФГБНУ НЦПЗ А. Г. Алексеевой [1] была защищена диссертация, посвященная психопатологии и клинике онейроидно-кататонических состояний при эндогенных заболеваниях. Как оказалось, вследствие произошедшего в последние десятилетия патоморфоза изменилась не только их структура, но и продолжительность, в силу чего они нередко носят транзиторный редуцированный характер. В раннем анамнезе у ряда больных диссертанту удалось выявить кратковременные состояния с онейроидным помрачением сознания, обошедшиеся амбулаторно и оставшиеся вне поля зрения психиатров. Несколько спекулятивно можно допустить, что именно транзиторное сновидное помрачение сознания с отрешенностью от реальности, искаженным восприятием окружающего может лежать в основе перенесенного отдельными индивидуумами «похищения» их инопланетянами и других фантастических переживаний. Во всяком случае, любые такого рода эпизоды, несмотря на их кратковременность, невозможно не учитывать при предикции последующего психического нездоровья.

Заключение

Значимость полученных в последние десятилетия данных для формирования современных представлений о предвестниках шизофрении несомненна. Исследования подтверждают обоснованность отнесения шизофрении к кругу, в широком понимании, нейродегенеративных процессов. Они начинаются в очень раннем возрасте и подвержены влиянию множественных наследственных и средовых факторов. В то же время, несмотря на обширный объем информации и почти вековую дискуссию, диагностические рамки этого заболевания остаются размытыми, так же как и критерии клинико-социального прогноза. Консенсус достигнут лишь в понимании стадийности течения болезни. Основываясь на этом положении, R. Tandon с соавт. [58] предлагают выбор дифференцированных фармакологических и психосоциальных превенций. В этой связи комплекс мероприятий, проводимых на популяционном уровне и направленных на снижение факторов риска или усиление протективных факторов, может улучшить прогноз заболевания.

Сторонники концепции популяционных стратегий, в частности R. Mojtabai с соавт. (2003) [35], выделили ряд мишеней для такого рода вмешательств в различных возрастных группах. В пренатальном периоде необходимы профилактика акушерских осложнений и пренатальных инфекций, нутриционное обеспечение матери, забота о ее здоровье. Важна популяционная иммунизация против кори, поскольку конгенитальное заражение значительно повышает риск развития шизофрении. В детском возрасте превентивные вмешательства следует направлять, прежде всего, на профилактику травматизма. У больных шизофренией черепно-мозговая травма в раннем возрасте по анамнезу встречается в два раза чаще, чем у здоровых сиблингов. У подростков одна из основных задач — предупреждение аддикций. В продромальной стадии, характеризующейся наличием отдельных базисных или подпороговых симптомов, ранние вмешательства направлены на сдерживание темпа прогредиентности болезни. По мнению R. Tandon с соавт., продром представляет собой потенциально обратимую начальную стадию психоза. В период раннего продрома можно использовать антидепрессанты, GABA-эргические препараты, когнитивно-бихевиоральную терапию, тогда как при позднем — небольшие дозы антипсихотиков. Больные, находящиеся на стадии позднего продрома или перенесшие, по крайней мере, один развернутый психотический эпизод, несмотря на отсутствие ухудшения, нуждаются в проведении стандартной при шизофрении терапии для снижения тяжести болезни.

В последнее десятилетие появились отдельные сообщения о снижении частоты трансформации состояний высокого риска в манифестный психоз [68]. Объяснения этому пытаются найти в особенностях исследованных контингентов. Зачастую они включают лиц, состояние которых не отвечает полностью критериям высокого риска, несмотря на опыт переживания симптомов, характерных для психотических состояний. Такие проявления A.R. Yung с соавт. (2011) [68] называют «клиническим шумом» (“clinical noise”), не обязательно ассоциированным с риском шизофрении или другого психотического расстройства.

S.C. Cheng и K.G. Schepp (2016) [9], воспользовавшись электронными базами данных, проанализировали результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований с целью определить эффективность ранних интервенций у больных в возрасте 15–35 лет, находившихся в продромальной стадии шизофрении. Использовались интегративная психологическая интервенция, когнитивно-бихевиоральная терапия, когнитивная ремедиация, семейная терапия, а также психотропное лечение. Приведенные результаты оказались неоднозначными. Далеко не всегда удавалось выявить значимые различия в симптоматических исходах, частоте перехода в психоз и эффективности психотерапии в сравнении с фармакотерапией. В клинических группах трансформация в психоз отмечалась чаще, чем в контрольной, но, в целом, была невысокой. S.C. Cheng и K.G. Schepp так же, как A.R. Yung с соавт., усматривают причину этого в неспецифичности продромальных симптомов при шизофрении, варьирующих по мере продвижения к психозу. Они также отмечают трудность их идентификации при популяционном скрининге и низкую предикативную значимость. H.F. Kafali с соавт. [22] (2019) привели убедительные свидетельства перехлеста продромальных симптомов при биполярном расстройстве и рано начинающемся расстройстве шизофренического спектра. При этом в последних случаях распространенность продромальных симптомов была значительно выше, лишь в 8 из 79 пунктов обнаруживались значимые различия. Не отмечалось значительной разницы и в показателях преморбидного функционирования, а также в возрастном диапазоне первого обострения.

C.A.L. Mariott и M.R. Broome, (2019) [30], L.H. Yang с соавт. (2019) [64] и другие исследователи отмечают отсутствие надежных и валидных диагностических критериев продрома и состояний высокого риска по шизофрении, что чревато опасностью ложно-позитивной диагностики и стигматизации здоровых индивидуумов. В результате они не только попадают в категорию психически больных, но и становятся объектом психофармакологических и психосоциальных интервенций. В свою очередь, антипсихотическое лечение в подростково-юношеском возрасте, на который чаще всего приходятся продромальные стадии болезни, может принести значимый вред из-за нежелательных эффектов, включая экстрапирамидные расстройства, метаболический синдром, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и др. [26, 29, 39].

К сожалению, несмотря на накопленные клинические, лабораторные и экспериментальные данные, адресная превентивная терапия на ранних этапах развития шизофренического процесса не стала менее проблематичной. Ранние предвестники в виде доклинических нарушений перцепции, улавливаемых только самим пациентом, практически не доступны для идентификации, а продромаль-

ные психопатологические симптомы становятся очевидными лишь при нарастании прогредиентности, когда меры первичной превенции не помогают. Тем не менее, учитывая быстрое развитие нейронаук, можно надеяться на прогресс и в вопросах превенции психических болезней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева А. Г. Психопатология и клиника онейроидно-кататонических состояний при эндогенных заболеваниях. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва. 2016. 24 с.
2. Мазаева Н. А. Шизофрения: пренатальные и постнатальные факторы риска. Журн. невролог. психиатр. 2012; 5: 98–107.
3. Anonymous. First person account: portrait of a schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1992; 18 (2): 333–336.
4. Driver D, Thomas SS. Complex Disorders in Pediatric Psychiatry. A Clinician's Guide / Anvari A, Loeb F, Rapoport J, Driver DI Chapter 17. Childhood — onset psychiatry. 2018; 211–223. doi.org/10.1016/B978–0–323–51147–6.00017–X.
5. Broome MR, Woolley JB, Tabraham P, et al. What causes the onset of psychosis?. Schizophr Res. 2005;79(1):23–34. doi:10.1016/j.schres.2005.02.007
6. Carrión RE, Walder DJ, Auther AM, et al. From the psychosis prodrome to the first-episode of psychosis: No evidence of a cognitive decline. J Psychiatr Res. 2018;96:231–238. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.10.014
7. Chan RC. Xu Y, Heinrichs RW, et al. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull. 2010a; 36 (6): 1089–1104.
8. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. Brit. J. Psychiatry. 1966; 112: 225–251.
9. Cheng SC, Schepp KG. Early Intervention in Schizophrenia: A Literature Review. Arch Psychiatr Nurs. 2016;30(6):774–781. doi:10.1016/j.apnu.2016.02.009.
10. Compton MT, Chan RC, Walker EF, Buckley PF. Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. Int J Dev Neurosci. 2011;29(3):245–250. doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.10.006.
11. Cullen AE, Dickson H, West SA, et al. Neurocognitive performance in children aged 9–12 years who present putative antecedents of schizophrenia. Schizophr Res. 2010;121(1–3):15–23. doi:10.1016/j.schres.2010.05. 034.
12. Dean K, Dazzan P, Lloyd T, et al. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. Schizophr Res. 2007;89(1–3):86–90. doi:10.1016/j.schres.2006.08.019.
13. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.), DSM–111–R. APA, Washington (1987).
Dickson H, Cullen AE, Reichenberg A, et al. Cognitive impairment among children at-risk for schizophrenia. J Psychiatr Res. 2014;50:92–99. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.12.003.
15. Gochman PA, Greenstein PA, Sporn A, et al. IQ stabilization in child-onset schizophrenia. Schizophr Res. 2008; 77: 271–277. doi:10.1016/j.schres.2005.04.002
16. Gross G. The onset of schizophrenia. Schizophr Res. 1997;28(2–3):187–198. doi:10.1016/s0920–9964(97)00118–7.
17. Grover S, Sahoo S, Nehra R. A comparative study of childhood/adolescent and adult onset schizophrenia: does the neurocognitive and psychosocial outcome differ?. Asian J Psychiatr. 2019;43:160–169. doi:10.1016/j.ajp.2019.05.031.
18. Harrop C, Trower P. Why does schizophrenia develop at late adolescence?. Clin Psychol Rev. 2001;21(2):241–265. doi:10.1016/s0272–7358(99)00047–1
19. Haug E, Øie M, Melle I, et al. The association between self-disorders and neurocognitive dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res. 2012;135(1–3):79–83. doi:10.1016/j.schres.2011.11.015
20. Jones PB, Buckley PF. Schizophrenia. Elsevier Limited. 2006. ISBN 0443–102503
21. Johns LC, Cannon M, Singleton N, et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in British population. Brit J Psychiatry. 2004; 185: 298–305.
22. Kafali HY, Bildik T, Bora E, Yuncu Z, Erermis HS. Distinguishing prodromal stage of bipolar disorder and early onset schizophrenia spectrum disorders during adolescence. Psychiatry Res. 2019;275:315–325. doi:10.1016/j.psychres.2019.03.051
23. Kagan J, Zentner M. Early childhood predictors of adult psychopathology. Harvard Rev Psychiatry 1996; 3(8): 341–350.
24. Kamath V, Turetsky BI, Calkins ME, et al. The effect of odor valence on olfactory performance in schizophrenia patients, unaffected relatives and at-risk youth. J Psychiatr Res. 2013;47(11):1636–1641. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.07.014.
25. Kelleher I, Jenner JA, Cannon M. Psychotic symptoms in the general population — an evolutionary perspective. Brit J Psychiatry 2010; 197: 167–169. doi:10/1192/bjp.br.109.076018
26. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa–Honkanen H, Häkkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. Schizophr Res. 2013;150(1):274–280. doi:10.1016/j.schres.2013.07.043.
27. Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer EM., Schultze–Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry 2001a; 58:158–164.
28. Klosterkotter J., Ruhrmann S, Schultze–Lutter F. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. Pharmacopsychiatry. 2003;36 Suppl 3:S162–S167. doi:10.1055/s–2003–45125.
29. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2018;28(6):659–674. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.03.008.
30. Mental Health as Public Health: Interdisciplinary Perspectives on the Ethics of Prevention, Volume 2 1st Edition/Kelso Cratsley, Jennifer Radden / Charlotte A.L. Marriott and Matthew R. Broome. Chapter 9. The ethics of early identification and intervention in psychosis. 2019; 2: 189–209. https:/doi.org/10.1016/bs.dnb.2019.05.003
31. McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(9):976–990. doi:10.1016/j.jaac.2013.02.008.
32. McGorry PD, McConville SB. Insight in psychosis: an elusive target. Compr Psychiatry. 1999;40(2):131–142. doi:10.1016/s0010–440x(99)90117–7.
33. Mehta UM, Keshavan MS. Leveraging neurological "soft" signs in the prediction of schizophrenia: A 35-year follow-up case illustration. Schizophr Res. 2019;212:229–231. doi:10.1016/j.schres.2019.07.059.
34. Mezquida G, Cabrera B, Martínez–Arán A, et al. Detection of early psychotic symptoms: Validation of the Spanish version of the "Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory". Psychiatry Res. 2018;261:68–72. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.035.
35. Mojtabai R, Malaspina D, Susser E. The concept of population prevention: application to schizophrenia. Schizophr Bull. 2003;29(4):791–801. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007047.
36. Murray GK, Jones PV. Psychotic symptoms in young people without psychotic illness: mechanisms and meaning. Brit J Psychiatry 2012; 201: 4–6. doi.org/10.1192/bjp.bp.111.107789
37. Nelson B, Fornito A, Harrison BJ, et al. A disturbed sense of self in the psychosis prodrome: linking phenomenology and neurobiology. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(6):807–817. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.01.002.
38. Nelson B, Whitford TJ, Lavoie S, Sass LA. What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia? Integrating phenomenology and neurocognition: Part 1 (aberrant salience). Schizophr Res. 2014;152(1):20–27. doi:10.1016/j.schres.2013.06.033.
39. Nesvåg R, Bramness JG, Handal M, Hartz I, et al. The incidence, psychiatric co-morbidity and pharmacological treatment of severe mental disorders in children and adolescents. Eur Psychiatry. 2018;49:16–22. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.12.009
40. Park S, Gooding DC. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. Schizophr Res Cogn. 2014;1(3):127–136. doi:10.1016/j.scog.2014.09.005
41. Parnas J, Zandersen M. Can schizophrenia be predicted on the basis of a symptom? A psychopathological appraisal of early detection research in schizophrenia. Encephale. 2018;44(6S):S21–S23. doi:10.1016/S0013–7006(19)30074–0.
42. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, et al. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. Schizophr Res. 2000;44(1):1–10. doi:10.1016/s0920–9964(99)00161–9.

43. Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, et al. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. Psychiatry Res. 2012;196(2–3):220–224. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.018.
44. Poulton R, Caspi A, Moffit TE, et al. Children, s self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 1053–1058.
45. Puig O, Penadés R, Baeza I, et al. Cognitive remediation therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014;53(8):859–868. doi:10.1016/j.jaac.2014.05.012.
46. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. Brit J Psychiatry 2009;195: 286–293. doi: 10.1192/bjp.bp.108.060723.
47. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA., et al. Premorbid intra-individual variability in intellectual performance and risk for schizophrenia: a population-based study. Schizophr Res 2006; 85: 49–57. doi:10.1016/j.schres.2006.03.006.
48. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. Am J Psychiatry 2010; 167 (2): 160–169.
49. Remberk B, Bażyńska AK, Krempa–Kowalewska A, Rybakowski F. Adolescent insanity revisited: course and outcome in early-onset schizophrenia spectrum psychoses in an 8-year follow-up study [published correction appears in Compr Psychiatry. 2015 Apr;58:222]. Compr Psychiatry. 2014;55(5):1174–1181. doi:10.1016/j.comppsych.2014.03.013.
50. Revheim N, Butler PD, Schechter J, et al. Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. Schizophr Res 2006; 87: 238–245. doi:10.1016/j.schres.2006.06.022
51. Sass LA. Self-disturbance and schizophrenia: structure, specificity, pathogenesis (Current issues, New directions). Schizophr Res. 2014;152(1):5–11. doi:10.1016/j.schres.2013.05.017.
52. Scholten MRM., Alrman A, Montagre B, Kahn RS. Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. Schizophr Bull 2005; 78: 61–67. doi:10.1016/j.schres.2005.06.019.
53. Schultze–Lutter F, Ruhrmann S, Hoyer C, Klosterkötter J, Leweke FM. The initial prodrome of schizophrenia: different duration, different underlying deficits?. Compr Psychiatry. 2007;48(5):479–488. doi:10.1016/j.comppsych.2007.04.001.
54. Simon AE, Ferrero FP, Merlo MC. Prodromes of first-episode psychosis: how can we challenge nonspecificity?. Compr Psychiatry. 2001;42(5):382–392. doi:10.1053/comp.2001.26272.
55. Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, et al. Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches. Schizophr Res 2006; 81: 83–90. doi:10.1016/j.schres.2005.10.006
56. Smith AK, Mittal V. Delusions of body image in the prodrome. Schizophr Res. 2013;146(1–3):366–367. doi:10.1016/j.schres.2013.01.033.
57. Stochl J, Whittier A, Wagner AP, et al. Association between developmental milestones and age of schizophrenia onset: Results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. Schizophr Res. 2019;208:228–234. doi:10.1016/j.schres.2019.02.013.
58. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 2009;110(1–3):1–23. doi:10.1016/j.schres.2009.03.005.
59. Taylor SF, Liberzon I. Paying attention to emotion in schizophrenia. Brit J Psychiatry 1999; 174: 6–8.
60. Thaden E, Rhinewine JP, Lencz T, et al. Early-onset schizophrenia is associated with impaired adolescent development of attentional capacity using the identical pairs continuous performance test. Schizophr Res 2006; 81: 157–156. doi:10.1016/j.schres.2005.09.015.
61. Vance A, Hall N, Bellgrove MA., et al. Visuospatial working memory deficits in adolescent onset schizophrenia. Schizophr Res 2006; 87: 223–227. doi:10.1016/j.schres.2006.04.025.
62. Walker E, Grimes KE, Davis D, Smith AJ. Childhood precursors of schizophrenia. Facial expressions of emotions. Am J Psychiatry 1993; 150: 1654–60.
63. Wang X, Cai L, Li L, Yang Y, Zhu X. Neurological soft signs in Chinese adolescents with schizophrenia and schizotypal personality traits. Int J Dev Neurosci. 2016;53:53–57. doi:10.1016/j.ijdevneu.2016.07.002.
64. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2007; 89: 72–85.
65. White T, Schmidt M, Karatekin C. Verbal and visuospatial working memory development and deficits in children and adolescents with schizophrenia. Early Intervention in Psychiatry. 2010; 4: 305–313. doi:10.1111/j.1751–7893.2010.00204x.
66. Woodberry KA, Guiliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. Am J Psychiatry 2008; 165 (5): 579–587.
67. Yang LH, Woodberry KA, Link BG, et al. Impact of "psychosis risk" identification: Examining predictors of how youth view themselves. Schizophr Res. 2019;208:300–307. doi:10.1016/j.schres.2019.01.037.
68. Yung AR, Phillips LJ, Nelson B, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. J Clin Psychiatry 2011; 72 (4): 430–440. 10.4088/JCP.08m04979ora

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Мазаева Наталия Александровна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделом по изучению проблем подростковой психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Россия. E-mail: nmazaeva@yandex.ru