Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении

Е.В. Оленева, П.В. Рывкин, С.Н. Мосолов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Вопрос клинической предикции эффективности применения электросудорожной терапии (ЭСТ) в случаях терапевтической резистентности, встречающейся почти у трети больных шизофренией, представляется особенно актуальным в силу отсутствия у данного метода абсолютных противопоказаний к применению, его хорошей переносимости, а также возможного наличия иных механизмов влияния на резистентность, помимо воздействия непосредственно на дофаминергические нейротрансмиттерные системы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 38 пациентов с терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ), которым в соответствии с протоколом проводили курс ЭСТ (6–14 сеансов) на фоне медикаментозного лечения атипичными антипсихотиками (клозапин и оланзапин) в неизменных дозировках (клозапин 300–800 мг/сут, оланзапин 15–30 мг/сут). Под ТРШ подразумевалось незначительное снижение тяжести продуктивных расстройств или полное отсутствие положительной динамики после предшествующего лечения двумя нейролептиками различных фармакологических групп в течение 6–8 недель в среднетерапевтических или максимально допустимых дозах. С целью выявления предиктивных по отношению к эффекту ЭСТ признаков был проведен корреляционный и регрессионный статистический анализ.

Результаты. С положительным эффектом ЭСТ достоверно коррелировали базовые значения таких пунктов шкалы PANSS, как «возбуждение», «притупление аффекта», «эмоциональная отгороженность», «трудности в общении», «манерность», «депрессия» и «заторможенность». При обратной пошаговой множественной регрессии были получены следующие значимые переменные: эмоциональная отгороженность, манерность и возбуждение. Кроме того, были выявлены статистически достоверные взаимосвязи в виде отрицательной корреляции между длительностью заболевания и редукцией симптоматики по PANSS, превышающей 50 %, а также положительной корреляции между длительностью заболевания и значением пункта «подозрительность» шкалы PANSS.

Выводы. К отрицательным клиническим предикторам применения ЭСТ при терапевтически резистентной шизофрении могут быть отнесены значительная длительность заболевания и большой удельный вес параноидной симптоматики в структуре патологического состояния. Положительными предиктивными факторами являются относительная непродолжительность болезни с наличием в клинической картине депрессивной, кататонической и негативной симптоматики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, терапевтическая резистентность, электросудорожная терапия, предикторы эффективности

КОНТАКТ: Оленева Е.В., k_oleneva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Оленева Е.В., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Клинические предикторы эффективности применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 11–18. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical Predictors of the Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in Therapeutically Resistant Schizophrenia

E.V. Oleneva, P.V. Ryvkin, S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The issue of clinical prediction of the effectiveness of electroconvulsive therapy (ECT) in cases of therapeutic resistance, which occurs in almost a third of patients with schizophrenia, is particularly relevant due to the lack of absolute contraindications to use of it, its good tolerability, and the possible presence of other mechanisms of influence on resistance, in addition to the effect directly on dopaminergic neurotransmitter systems.

Materials and methods. The study involved 38 patients with therapeutically resistant schizophrenia who, in accordance with the Protocol, underwent a course of ECT (6–14 sessions) against the background of drug treatment with atypical antipsychotics (clozapine and olanzapine) in constant dosages (clozapine 300–800 mg/day, olanzapine 15–30 mg/day). TRS meant a slight decrease in the severity of productive disorders or a complete absence of positive dynamics after previous treatment with two neuroleptics of different pharmacological groups for 6–8 weeks in medium–therapeutic or maximum permissible doses. Correlation and regression statistical analyses were performed to identify features that are predictive of the ECT effect.

Results. The positive effect of ECT was significantly correlated with the basic values of such items on the PANSS scale as arousal, dullness of affect, emotional isolation, communication difficulties, mannerism, depression, and inhibition. The following significant variables were obtained in the reverse step-by-step multiple regression: emotional detachment, mannerism, and arousal. Besides, there was a statistically significant relationship a negative correlation between disease duration and the reduction in symptoms on PANSS in excess of 50 %, and a positive correlation between disease duration and value of the item “suspicion” of the scale of PANSS.

Conclusions. negative clinical predictors of ECT use in therapeutically resistant schizophrenia may be a significant duration of the disease and a large proportion of paranoid symptoms in the structure of the pathological condition. Positive prognostic factors are the relative short duration of the disease with the presence of depressive, catatonic and negative symptoms in the clinical picture.

KEY WORDS: schizophrenia, therapeutic resistance, ECT, predictor of effectiveness

CONTACT: Oleneva E.V., k_oleneva@mail.ru

CITATION: Oleneva E.V., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Clinical predictors of the effectiveness of electroconvulsive therapy in therapeutically resistant schizophrenia Clinical predictors of the effectiveness of electroconvulsive therapy in therapeutically resistant schizophrenia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 11–18. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.002

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Несмотря на то что, согласно разным данным, распространенность шизофрении в популяции не превышает 0,6–1,2 %, это заболевание не только входит в десятку ведущих причин инвалидности в мире, но и является серьезным бременем для общества в целом, затрагивая как медицинские, так и социально-экономические аспекты его функционирования [1].

В крупном метаанализе 50 исследований с 1921 по 2009 г. было показано, что лишь 1 из 7 пациентов (13,5 %) достигает ремиссии (восстановление клинических и/или социальных показателей в течение 2 лет) [2] безотносительно проводимой лекарственной терапии [3]. При этом до 30 % пациентов с шизофренией не реагируют на антипсихотики изначально (первичная резистентность) [4]. Наблюдаемое в этих случаях отсутствие антипсихотического эффекта антагонистов дофаминовых D_2 -рецепторов навело ряд авторов [5] на предположение, что причиной данного обстоятельства может служить отсутствие прямой связи между развитием собственно патологического шизофренического процесса и дисфункцией дофаминергической системы. С помощью позитронно-эмиссионной томографии было показано, что пациенты с терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ) могут иметь «нормальный», а не гиперактивный синтез дофамина в стриатуме при приеме леводопы (предшественника дофамина), в то время как у пациентов с шизофренией, чувствительных к лечению антипсихотиками, обнаруживается значительно более высокая активность стриарного дофамина [6]. И наоборот, пациенты с ТРШ, по-видимому, демонстрируют более высокую активность глутамата в передней части поясной извилины в отличие от пациентов, реагирующих на лечение. С этим может быть связана недостаточная эффективность дофаминовых антагонистов при ТРШ.

Известно, что доля резистентных больных, не реагирующих на клозапин – золотой стандарт в лечении ТРШ [7–9], составляет от 40 до 70 %. Эти больные относятся к ультрарезистентным или суперрефрактерным пациентам, представляющим наибольшую сложность для клиницистов и социальных служб. Таким образом, среди больных шизофренией с признаками резистентности можно дополнительно выделить две подгруппы пациентов, в одну из которых войдут клозапин-нечувствительные пациенты, в другую – клозапин-чувствительные [10]. При этом, учитывая основной механизм антипсихотического действия клозапина, наличие подгруппы ультраТРШ вновь возвращает исследователей к вопросу о степени задействованности системы дофаминергической трансмиссии в развитии заболевания в этих случаях.

В свете упомянутых выше данных особый интерес представляет применение при ТРШ различных методов, не только оказывающих непосредственное воздействие на дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиттерные системы, но и обладающих принципиально иными механизмами противорезистентного действия. К подобным методам можно отнести электросудорожную терапию (ЭСТ). Помимо традиционных гипотез воздействия ЭСТ на нейромедиаторные системы (дофаминергическую, серотонинер-

гическую, ГАМК-ергическую и др.), а также ее способности приводить к значительным нейрогуморальным и эндокринным изменениям, ряд авторов связывает ее терапевтический эффект с влиянием на систему нейротрофинов — специфических белков, поддерживающих нормальное развитие, рост и функционирование нейронов [11]. Кроме того, большинство исследователей не исключает фактор непосредственного влияния ЭСТ на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что может облегчать проникновение параллельно применяемых антипсихотиков к центральным нейрорецепторным мишеням [12].

С учетом того, что ЭСТ может считаться одним из самых безопасных методов противорезистентной терапии, обладающих хорошей переносимостью и не имеющих абсолютных противопоказаний для применения [13–15], вопрос поиска клинических и биологических предикторов эффективности применения ЭСТ с целью повышения результативности лечения в случаях ТРШ представляется весьма актуальным. Проведенные клинические исследования по выявлению предикторов эффективности применения ЭСТ в случаях ТРШ демонстрируют крайнюю противоречивость. Так, в исследовании, в котором приняли участие 29 пациентов с ТРШ, получавших комбинированную терапию ЭСТ и антипсихотиком (20 АВП, 9 АПП), положительное предиктивное значение было установлено для таких признаков, как преобладание негативной симптоматики и более короткая продолжительность текущего эпизода болезни (2 месяца по сравнению с 4 месяцами) [16].

Другими авторами [17] в результате анализа данных 235 пациентов с ТРШ, получавших терапию флу-пентиксолом в дозировках 20–25 мг/сут в сочетании со стандартным протоколом модифицированной ЭСТ и продемонстрировавших в результате проведенного курса адекватный терапевтический ответ, выраженность негативной симптоматики была отнесена в разряд отрицательных предикторов эффективности наряду с продолжительностью текущего эпизода. Незначительная положительная взаимосвязь эффективности и общей продолжительности болезни, по их наблюдениям, отмечалась только у женщин [17].

В более позднем исследовании [18] исходная аффективная симптоматика была заявлена в качестве положительного предиктора эффективности ЭСТ наряду с симптоматикой кататонической и продуктивной, тогда как в значительно более ранней работе отмечается потенциальная эффективность ЭСТ по отношению к аффективной симптоматике при практически полном ее отсутствии по отношению к галлюцинаторной и бредовой симптоматике, а также к проявлениям нарушений мышления [19].

Ретроспективное исследование истории болезни 79 пациентов с ТРШ, получавших терапию ЭСТ на фоне антипсихотической терапии, не выявило значимых корреляций эффективности проводимого лечения ни с одним из оцениваемых клинико-демографических признаков, таких как возраст, пол, количество сеансов ЭСТ, длительность заболевания и длительность текущего обострения [20]. Кроме того, в ряде исследований были получены интересные данные о предиктивном значении различных факторов по

отношению к эффективности ЭСТ у больных шизофренией без признаков резистентности к терапии.

В частности, предиктором эффективности данного вида терапии, по мнению некоторых авторов, может служить состояние ваготонии [21]. Результаты, полученные в нескольких исследованиях, направленных на выявление нейровизуальных предикторов терапевтического ответа на ЭСТ при шизофрении, позволили предположить, что таковым маркером может являться исходная степень функциональной коннективности (gFCD) в состоянии покоя в нескольких корковых зонах – предклинье, вентромедиальная префронтальная кора и дорсомедиальная префронтальная кора [22, 23].

В целом применительно к ТРШ в настоящий момент наибольший интерес вызывают такие потенциально значимые предикторы эффективности проведения ЭСТ, как ряд клинико-демографических показателей, в первую очередь касающихся общей длительности заболевания и текущего эпизода, а также пола больных. Это же относится к особенностям клинического течения заболевания с преобладанием той или иной условно специфичной для шизофрении симптоматики, включая негативную и кататоническую (табл. 1).

Целью настоящего исследования было выявление клинических предикторов эффективности проведения ЭСТ при ТРШ.

Материалы и методы

В исследование были включены 38 пациентов с ТРШ, получавших ЭСТ на фоне медикаментозного лечения атипичными антипсихотиками (клозапин или оланзапин), применяемыми в неизменных дозах на протяжении всего курса немедикаментозной терапии. Выбор препаратов для базовой медикаментозной терапии был обусловлен имеющимися данными об их эффективности в случаях ТРШ, в том числе и в комбинации с ЭСТ [12, 24–28].

В соответствии с современными представлениями о ТРШ [29], под резистентностью у рассматриваемой когорты пациентов подразумевалось незначительное снижение тяжести продуктивных расстройств или полное отсутствие положительной динамики после предшествующего лечения двумя антипсихотиками различных фармакологических групп в течение 6–8 недель в среднетерапевтических или максимально допустимых дозах.

Диагноз шизофрении выставлялся в соответствии с критериями МКБ-10, при этом большинство (31 наблюдение) пациентов страдали параноидной шизофренией (F20.0), у трех больных был выставлен диагноз простой формы шизофрении (F20.6), также имели место один случай шизофрении гебефренической (F20.1), один кататонической (F20.2) и два случая недифференцированной (F20.3).

Основные клинико-демографические характеристики исследуемой выборки больных представлены в табл. 2.

Исследование и форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения

Российской Федерации. После подписания пациентами информированного согласия распределение испытуемых осуществлялось по методу простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. В течение первых семи дней ранее проводившееся лечение заменяли терапией исследуемым препаратом; если перед включением проводили терапию дюрантными нейролептиками, то препараты назначали не ранее 30 дней после последней инъекции. Продолжительность периода активной терапии составляла 10 недель. Оланзапин и клозапин назначали в адекватных терапевтических дозах с учетом индивидуальной толерантности, оланзапин – в диапазоне 15–20 мг/сут, клозапин – 300–800 мг/сут.

В ходе исследования пациенты получали курс из 6–14 сеансов билатеральной ЭСТ под общей

Таблица 1. Положительные и отрицательные предикторы эффективности ЭСТ при терапевтически резистентной шизофрении по данным литературы

Положительные предикторы	Отрицательные предикторы
Большой удельный вес аффективных симптомов*	Долгий период нелеченого психоза
Большой удельный вес негативных симптомов	Большая общая продолжительность болезни
Наличие кататонических симптомов	Большая продолжительность текущего эпизода*
Сопутствующий прием клозапина*	Параноидная структура психоза
Сопутствующий прием другого антипсихотика второго поколения	
Женский пол	

* Предикторы, имеющие убедительную доказательную базу (реплицированные в хорошо спланированных рандомизированных клинических исследованиях).

Таблица 2. Основные клинико-демографические характеристики больных

Характеристика	Клозапин-ЭСТ (n = 19)	Оланзапин-ЭСТ (n = 19)
Пол, муж. /жен.	10/9	12/7
Возраст, лет:		
18–20	3	4
21–30	10	7
31–40	5	7
41–50	1	1
Средняя длительность заболевания, годы	12,2 ± 3,3	9,15 ± 5,1
Число случаев с продолжительностью заболевания менее 3 лет	3	4
Суммарная оценка по PANSS до начала терапии, баллы	88,7 ± 7,56	92 ± 7,61
Позитивная симптоматика, баллы	27 ± 5,17	27 ± 6,3
Негативная симптоматика, баллы	28 ± 3,72	28 ± 3,2
Общая психопатологическая симптоматика, баллы	34 ± 4,72	37 ± 5,06

анестезией и с ЭЭГ-контролем характеристик судорожного припадка с частотой 2 сеанса в неделю. В качестве анестетика применяли деприван (пропофол) в дозах от 100 до 140 мг (конкретную дозировку анестезиолог рассчитывал индивидуально), в качестве миорелаксанта использовали листенон (хлорид сукаметона) в стандартной дозировке 100 мг. После наступления миорелаксации дыхание пациента осуществлялось с помощью аппарата искусственной вентиляции легких, во время всей процедуры проводили мониторинг артериального давления, пульса и уровня сатурации на аппарате для мониторинга жизненно важных показателей. Перед проведением процедур ЭСТ отменяли препараты, способные влиять на уровень судорожной активности (бензодиазепины, противосудорожные препараты).

Выраженность симптоматики оценивали на скрининге, в конце 1, 2, 4, 6, 8 и 10-й недели терапии по шкалам PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [30, 31], CGI (Clinical Global Impressions Scale) [32] и MOSES (Monitoring Of Side Effects Scale) [33]. Основным критерием эффективности являлась редукция симптоматики по шкале PANSS более 20 % исходного уровня.

В статистический анализ были включены все клинические и демографические данные рассматриваемой выборки пациентов.

В регрессионном анализе использовали модель пошаговой обратной множественной регрессии. Зависимым признаком (переменной отклика) считали наличие терапевтического эффекта у пациента, выражаемое в редукции симптоматики по PANSS более 20 %. В качестве независимых переменных были выбраны признаки, достоверно коррелирующие с достижением эффекта в корреляционной матрице, а также симптомы, в отношении которых предполагалась предиктивная значимость на основании данных актуальной научной литературы и предшествующих исследований. Отметим, что число рассматриваемых признаков изначально было лимитировано в соответствии с приближенным правилом множественной регрессии.

Для проверки возможности применения при прогнозировании эффективности терапии при резистентной шизофрении уравнения, полученного в результате регрессионного анализа модели пошаговой обратной множественной регрессии, была набрана дополнительная проверочная группа, в которую вошли 10 больных с ТРШ, удовлетворяющих критериям

включения в основное исследование и не имеющих значимых клинико-демографических различий с пациентами базовой группы.

У пациентов из проверочной группы оценку по PANSS проводили дважды, до начала лечения и после 10 недель терапии.

Следующим шагом статистического анализа было проведение корреляционного анализа прогнозируемого и фактического результата на основании данных об эффективности, полученных в проверочной группе, что позволяло сделать вывод о результативности сделанного прогноза и, соответственно, о прогностической значимости выделенных предиктивных признаков.

Результаты

На момент окончания курса ЭСТ у 27 пациентов (71 %) редукция симптоматики по PANSS составила 20 и более процентов, у 12 (31 %) превысила 50 % исходного уровня. При этом достоверное снижение показателей наблюдалось по всем подшкалам, наиболее заметная редукция среднего балла была отмечена по подшкале позитивной симптоматики (табл. 3). Отметим, что в подгруппе пациентов с длительностью заболевания более трех лет респондеров с редукцией симптоматики в 20 и более процентов было несколько меньше (70,9 %), чем в подгруппе пациентов, болеющих менее 3 лет (71,4 %), причем это различие становилось более отчетливым при сравнении числа пациентов со степенью редукции в 50 и более процентов (29 против 43 %).

В результате построения корреляционной матрицы для выявления достоверных прогностических признаков не было выявлено достоверной взаимосвязи между наступлением эффекта и такими потенциально предиктивно-значимыми клинико-демографическими показателями, как длительность заболевания, количество проведенных сеансов ЭСТ, возраст и пол пациентов, а также используемый антипсихотик. Вместе с тем анализ корреляционных взаимосвязей между данными показателями и глубиной достигнутого эффекта позволил установить наличие отрицательной корреляции между длительностью заболевания и редукцией симптоматики по PANSS, превышающей 50 % ($r = -0,35$; $p = 0,01$). Кроме того, незначительная отрицательная корреляция была выявлена между общей длительностью заболевания и общей выраженностью позитивной симптоматики ($r = -0,27$; $p = 0,01$), в то время как значение пункта «подозрительность» из этого же подраздела коррелировало с длительностью заболевания положительно ($r = 0,25$; $p = 0,03$), что, по всей видимости, отражало устойчивую к терапии параноидную симптоматику, встречающуюся у ряда резистентных больных. Значимые положительные корреляции с достижением эффекта были достигнуты по ряду пунктов шкалы PANSS, в той или иной мере отражающих негативную, кататоническую и аффективную симптоматику. С положительным эффектом ЭСТ достоверно коррелировали значения пунктов «возбуждение», «притупление аффекта», «эмоциональная отгороженность», «трудности в общении», «манерность», «депрессия» и «заторможенность» (табл. 4).

Таблица 3. Редукция симптоматики по PANSS

Симптоматика	Средний балл PANSS		Доля убыли, %
	до	после	
Суммарная оценка по PANSS	90,35 ± 7,58	60,52 ± 2,05	33
Позитивная симптоматика	27 ± 5,7	15,65 ± 1,5	42
Негативная симптоматика	28 ± 3,2	20,3 ± 2,92	27,5
Общая психопатологическая симптоматика	35,5 ± 2,89	25,75 ± 1,73	28

При этом были выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между значениями пунктов «депрессия» и «эмоциональная отгороженность» ($r = 0,45, p = 0,006$), а также «манерность» и «возбуждение» ($r = 0,3, p = 0,042$), что клинически соответствовало статусу больных шизофренией, находящихся в состоянии психотической депрессии или кататонно-гебефренного возбуждения. При этом относительно невысокая статистическая достоверность установленных взаимосвязей может быть напрямую связана с малым количеством случаев устойчивого преобладания данной симптоматики в рассматриваемой когорте пациентов.

В качестве независимых переменных для проведения регрессионного анализа были выбраны признаки, достоверно коррелирующие с достижением эффекта в корреляционной матрице, т. е. упомянутые выше возбуждение, притупление аффекта, эмоциональная отгороженность, трудности в общении, манерность, депрессия и заторможенность.

При обратной пошаговой множественной регрессии были получены следующие значимые переменные: эмоциональная отгороженность, манерность и возбуждение.

Уравнение множественной регрессии в этом случае выглядит следующим образом:

$$Y = 0,521 \times (\text{возбуждение}) + 0,406 \times (\text{эмоциональная отгороженность}) + 0,326 \times (\text{манерность}).$$

В целом данная модель показала предиктивные значения признаков в 69 % случаев и объяснило 44 % наблюдаемой дисперсии. Остальные переменные не достигли уровня статистической значимости для прогноза.

Значение F -критерия для модели в целом было равно 10,59, статистическая значимость $p = 0,000046$.

Поскольку главной задачей данного анализа являлась проверка предиктивного значения выделенных признаков, а не построение прогноза, и, соответственно, основным критерием результативности прогноза было получение значимых корреляций между фактической и прогнозируемой эффективностью, следует иметь в виду, что в силу бинарности зависимой переменной выход полученных значений за рамки заданного интервала был не только ожидаемым, но и заведомо приемлемым (табл. 5).

Результаты проверки полученных регрессионных уравнений показали их высокую сопоставимость (коэффициент корреляции между прогнозируемым и фактическим значением 0,75 ($p < 0,05$)).

Обсуждение

Таким образом, в качестве потенциально значимых прогностических факторов эффективности ЭСТ при ТРШ можно выделить следующие:

- фактор длительности как самого заболевания, так и конкретного эпизода;
- фактор преобладания в клинической картине определенной симптоматики, в частности, негативной, кататонической, депрессивной и параноидной, а также общих проявлений возбуждения;
 - гендерный фактор;
 - фактор базовой медикаментозной терапии.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции значимых признаков с эффективностью ЭСТ при резистентной шизофрении (редукция по PANSS > 20 %)

Признак	R (коэффициент Пирсона)	p
Возбуждение	0,4	0,020
Притупление аффекта	0,4	0,004
Эмоциональная отгороженность	0,3	0,049
Трудности в общении	0,3	0,037
Манерность	0,4	0,008
Депрессия	0,4	0,010
Заторможенность	0,5	0,001

Таблица 5. Сопоставление фактической и прогнозируемой оценок эффективности ЭСТ у больных шизофренией с терапевтической резистентностью

Больной	Прогнозируемый эффект	Фактический эффект*
1	4,48	2
2	4,48	2
3	5,40	2
4	5,85	2
5	5,85	2
6	4,16	1
7	4,16	1
8	3,75	1
9	4,48	1
10	4,05	1

* 1 балл – нонреспондер; 2 балла – респондер.

В рамках нашего исследования не было однозначно установлено прямых связей между эффективностью проводимой терапии и общей длительностью заболевания, а также продолжительностью текущего эпизода. По всей видимости, это объясняется относительно малым числом наблюдений, а также тем обстоятельством, что в рассматриваемой группе больных подавляющее большинство из них болело длительно (больше трех лет). Тем не менее можно говорить о выявлении некоторых тенденций, подтверждающих предшествующие выводы ряда исследователей [16–18] относительно прогностической значимости как длительности заболевания в общем, так и конкретного эпизода. В то же время еще раз отметим, что в части работ [20] были получены диаметрально противоположные результаты.

По результатам нашего исследования у длительно (более трех лет) болеющих пациентов применение ЭСТ оказалось несколько менее эффективным, нежели у тех, кто болеет не столь продолжительное время, хотя это различие не достигало уровня статистической значимости. При этом обращает на себя внимание наличие отрицательной корреляции между продолжительностью заболевания более трех лет и выраженностью позитивной симптоматики по шкале PANSS в целом,

а также по пункту «возбуждение» ее позитивной подшкалы, имеющему положительное предиктивное значение по отношению к эффективности. Тем не менее отметим, что выраженность симптоматики по такому пункту шкалы PANSS, как «подозрительность», положительно коррелировала с длительностью заболевания. Определенная противоречивость этих результатов может свидетельствовать о том, что между резистентными состояниями у пациентов, болеющих относительно недавно, и резистентностью у болеющих длительно существует различие в том числе и в плане структуры преобладающей позитивной симптоматики. При этом еще раз отметим, что если в первом случае она демонстрирует явную чувствительность к применению ЭСТ, хоть и не являющуюся предиктивно значимой по отношению к ее конечной эффективности, то во второй группе позитивная симптоматика в большинстве своем представлена признаками, являющимися отрицательными предикторами по отношению к эффекту ЭСТ.

Также интересным наблюдением служит выявление других клинических различий в структуре резистентных состояний у болеющих недавно и болеющих длительно. В целом в группе больных с продолжительностью заболевания менее трех лет клиническая картина характеризовалась большим полиморфизмом, чем у пациентов с более выраженной продолжительностью болезни. К сожалению, характер рассматриваемой выборки не позволяет сделать на этот счет окончательные выводы – подавляющее большинство пациентов болело длительно, что не дает возможности провести статистически достоверное сравнение.

Отсутствие корреляционных связей между эффективностью и продолжительностью текущего эпизода, судя по всему, напрямую связано с ограничением его минимальной продолжительности используемыми в данном исследовании критериями терапевтической резистентности, что не позволило провести анализ большого разброса рассматриваемых значений. Предиктивное влияние пола больных также не было установлено, что согласуется с результатами большей части предшествующих исследований [18, 20].

Оба антипсихотика, применяемые в качестве сопутствующей терапии, относились к группе дибензодиазепинов и отличались сходной химической структурой, что объясняет отсутствие предиктивного значения выбора непосредственной медикаментозной терапии в рамках данного исследования. Тем не менее, по данным литературы, именно клозапин является препаратом выбора в случаях резистентной шизофрении, в том числе и в рамках проведения комбинированной терапии с ЭСТ [9, 24–26, 28, 34].

Выявление предиктивного значения ряда симптомов, перекрестно отражающих симптоматику, клинически проявляющуюся в виде депрессии, кататонии и негативных нарушений, обуславливает необходимость дополнительной дифференциации этих расстройств в рамках психометрических шкал, используемых при оценке симптоматики шизофрении. Отметим, что данные нарушения, для которых в рамках проведенной нами работы выявлена предиктивная значимость по отношению к потенциальной эффективности ЭСТ, в рамках дофаминовой теории шизофрении предположительно ассоциированы со снижением уровня дофа-

мина в различных структурах мозга, в отличие от продуктивных нарушений, связанных с гиперпродукцией дофамина [35]. Поскольку одним из основных возможных механизмов действия ЭСТ считается усиление дофаминергической передачи, становится объяснимой возможность большей эффективности комбинированной терапии именно в отношении симптомов, при которых наблюдается дефицит дофамина. Эта гипотеза также не исключает эффективности ЭСТ при первичной негативной симптоматике, которую ряд авторов [36] рассматривает в качестве самостоятельного фактора резистентности.

К сожалению, первоначальный дизайн исследования не предполагал четкой дифференциации первичной и вторичной негативной симптоматики у рассматриваемой когорты больных ТРШ. Тем не менее установление корреляционных взаимосвязей между выраженностью отдельных симптомов негативной подшкалы PANSS и эффективностью проведения ЭСТ представляется одним из наиболее важных результатов, особенно в свете литературных данных [37–39] об изначально устойчивости первичной негативной симптоматики к адекватной стандартной психофармакотерапии.

Неоднозначность представлений о патогенетических механизмах развития, а также собственно месте депрессивных проявлений в клинической структуре шизофрении как заболевания в целом в настоящий момент не позволяет сделать окончательные выводы относительно прогностической значимости наличия депрессии в структуре резистентных состояний при шизофрении. Однако выявленные в проведенном нами исследовании статистические взаимосвязи между наличием депрессии и эффективностью проведения ЭСТ в дальнейшем могут стать основой для более глубокого изучения данного вопроса. Так, говоря о депрессивных проявлениях у пациентов с ТРШ, по всей видимости, следует подразумевать как минимум два клинико-психопатологических состояния, одно из которых является частью общего полиморфизма симптоматики относительно недавно возникшего психоза, резистентного к терапии, тогда как второе не всегда можно четко дифференцировать от негативных проявлений собственно шизофренического процесса, причем как клинически, так и при использовании стандартных психометрических шкал. Дополнительно ситуация осложняется тем, что ряд наблюдаемых в обоих случаях отдельных симптомов может изначально присутствовать как в структуре депрессии, так и в структуре негативных проявлений, что, в частности, находит свое отражение в выделении из стандартной PANSS так называемого фактора Мардера [40]. Данное обстоятельство обуславливает необходимость использования в подобных случаях более узкоспециализированных инструментов выявления и оценки депрессивной симптоматики при шизофрении, таких как шкала CDSS Калгари [41] или MTSD (Maryland Trait and State Depression) [42]. Кроме того, как уже было сказано, условная острота и полиморфизм симптоматики, в том числе и с явным депрессивным радикалом, в нашей выборке пациентов в целом чаще имели место в случаях относительно непродолжительного течения заболевания, что в большинстве случаев сопровождалось и другими клиническими отличиями от застарелых резистентных

психозов, в том числе и имеющими определенное прогностическое значение. Все это требует дальнейшего изучения и подтверждения или опровержения сделанных нами предварительных выводов относительно положительной прогностической значимости состояний с выраженным депрессивным компонентом у больных ТРШ в перспективе применения ЭСТ.

К основным недостаткам данной работы можно отнести немногочисленность выборки, отсутствие независимой слепой оценки эффективности и дифференцирования близких по своим проявлениям клинических состояний, таких как депрессия и негативная симптоматика, с помощью валидных психометрических шкал. Кроме того, отсутствие группы сравнения базовой медикаментозной терапии не позволило в должной мере осветить вопрос прогностической значимости используемого антипсихотика, что также представляется существенным упущением.

Заключение

Несмотря на то что значимых корреляций между эффективностью ЭСТ и базовым антипсихотиком в рамках данного исследования выявлено не было, исходя из многочисленных литературных данных [7, 9, 12, 24, 25, 27, 28, 34, 43], а также общей эффективности про-

веденной в условиях исследования комбинированной терапии, по всей видимости, в случаях проведения ЭСТ у больных с ТРШ предпочтение следует отдавать производным дибензодиазепина (клозапин, оланзапин).

К отрицательным предикторам эффективности применения ЭСТ при резистентной шизофрении могут быть отнесены значительная (более трех лет) длительность заболевания, а также большой удельный вес параноидной симптоматики в структуре патологического состояния. Положительными предиктивными факторами можно считать относительную непродолжительность (менее трех лет) болезни, общий полиморфизм симптоматики (выраженность симптоматики 4 и более баллов не менее чем по двум пунктам каждой из трех подшкал шкалы PANSS) с преобладанием проявлений депрессивных и кататонических расстройств, а также выраженные негативные симптомы, в частности, отвечающие значению 4 и более баллов по пунктам PANSS «эмоциональная отгороженность», «притупление аффекта» и «трудности в общении».

Несмотря на ряд ограничений, полученные в настоящей работе результаты могут стать основой для дальнейших более масштабных и методически строгих исследований по выявлению клинических предикторов эффективности ЭСТ при ТРШ.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Rossler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 53–57.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Tsukarzi E.E. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: метод. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
- Jääskeläinen E. et al. Predictors of response in treatment-resistant schizophrenia – a meta-analysis // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 121. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.228
- Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // The American Journal of Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – Pp. 1–56.
- Kinon B.J. The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS) // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – P. 757. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00757
- Demjaha A., Egerton A., Murray R.M., Kapur S., Howes O.D., Stone J.M., McGuire P.K. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function // Biol Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (5). – Pp. 11–13.
- Meltzer H. Y. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine // Current Medical Research and Opinion. – 1997. – Vol. 14, no. 1. – Pp. 1–20.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
- Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Goldstein M.E., Anderson V.M., Pillai A., Kydd R.R., Russell B.R. Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and -resistant schizophrenia // Int J Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 18 (6). – Pp. 117–117. – DOI: 10.1093/ijnp/yyu117
- Иванов М. В., Зубов Д. С. Применение электросудорожной терапии при резистентной шизофрении: биологические показатели эффективности и безопасности // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 92–97.
- Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia // J ECT. – 1998. – Vol. 14. – Pp. 223–226.
- Andrade C., Arumugham S.S., Thirthalli J. Adverse effects of electroconvulsive therapy // Psychiatr Clin North Am. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 513–530.
- Кекелидзе З.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В. Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике: учеб.-метод. пособие для врачей. М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. 32 с.
- Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skorometz T.A., Tsukarzi E.E., Gorelik A.L., Naryshkin A.G., Anichkov A.D., Polyakov Yu.I. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.
- Rossler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 53–57.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Tsukarzi E.E. Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: метод. указания. – М.: ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, 2017. – 73 с.
- Jääskeläinen E. et al. Predictors of response in treatment-resistant schizophrenia – a meta-analysis // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 121. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.228
- Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // The American Journal of Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – Pp. 1–56.
- Kinon B.J. The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS) // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – P. 757. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00757
- Demjaha A., Egerton A., Murray R.M., Kapur S., Howes O.D., Stone J.M., McGuire P.K. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function // Biol Psychiatry. – 2014. – Vol. 75 (5). – Pp. 11–13.
- Meltzer H. Y. Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine // Current Medical Research and Opinion. – 1997. – Vol. 14, no. 1. – Pp. 1–20.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 102–117.
- Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Goldstein M.E., Anderson V.M., Pillai A., Kydd R.R., Russell B.R. Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and -resistant schizophrenia // Int J Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 18 (6). – Pp. 117–117. – DOI: 10.1093/ijnp/yyu117
- Иванов М. В., Зубов Д. С. Применение электросудорожной терапии при резистентной шизофрении: биологические показатели эффективности и безопасности // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 92–97.
- Fink M. ECT and clozapine in schizophrenia // J ECT. – 1998. – Vol. 14. – Pp. 223–226.
- Andrade C., Arumugham S.S., Thirthalli J. Adverse effects of electroconvulsive therapy // Psychiatr Clin North Am. – 2016. – Vol. 39 (3). – Pp. 513–530.
- Кекелидзе З.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В. Применение электросудорожной терапии в психиатрической практике: учеб.-метод. пособие для врачей. М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. 32 с.
- Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skorometz T.A., Tsukarzi E.E., Gorelik A.L., Naryshkin A.G., Anichkov A.D., Polyakov Yu.I. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 952–995.

16. Pawelczyk T., Kotodziej-Kowalska E., Pawelczyk A., Rabe-Jablon'ska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 220 (1–2). – Pp. 175–180. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.071
17. Chanpattana W., Sackeim H. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: Prediction of response and the nature of symptomatic improvement // *J ECT.* – 2010. – Vol. 26 (4). – Pp. 289–298.
18. Zervas I.M., Theleritis C., Soldatos C.R. Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13. – Pp. 96–105.
19. Johns C.A., Thompson J.W. Adjunctive treatments in schizophrenia: Pharmacotherapies and electroconvulsive therapy // *Schizophr Bull.* – 1995. – Vol. 21. – Pp. 607–619.
20. Kristensen D. et al. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: A chart review of patients from two catchment areas // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2011. – Vol. 261. – Pp. 425–432.
21. Комиссаров А. Г. Динамика вегетативного статуса и клинических проявлений у больных шизофренией при проведении электросудорожной терапии // *Матер. 7-й междисциплинар. конф. по биологической психиатрии «Стресс и поведение».* – М., 2003. – С. 82–83.
22. Thomann P.A., Wolf R.C., Nolte H.M., Hirjak D., Hofer S., Seidl U. et al. Neuromodulation in response to electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10 (3). – Pp. 637–644.
23. Huang H., Jiang Y., Xia M., Tang Y., Zhang T., Cui H. et al. Increased resting-state global functional connectivity density of default mode network in schizophrenia subjects treated with electroconvulsive therapy // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 197. – Pp. 192–199.
24. Breier A. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Outcomes and long-term response patterns // *Hosp Community Psychiat.* – 1993. – Vol. 44. – Pp. 1145–1149.
25. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
26. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
27. Зеленина Е.В. Оланзапин у больных шизофренией с признаками терапевтической резистентности // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 145–147.
28. Оленева Е.В., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков при терапевтически резистентной шизофрении // XVI Съезд психиатров России. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы»: тез. / отв. ред. Н.Г. Незнанов. – М.: МНИИП – филиал ФМИЦПН им. В.П. Сербского, 2015. – С. 459.
29. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13 (5). – Pp. 318–378.
30. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: 0.1093/schbul/13.2.261
31. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
32. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – 603 p.
33. Kalachnik J. Medication monitoring procedures: Thou shall, here's how // K.D. Gadow & A.D. Poling (eds.). *Pharmacotherapy and mental retardation.* – Boston: College-Hill, 1985. – Pp. 231–268.
34. Kane J., Honingfeld G., Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiat.* – 1988. – Vol. 45. – Pp. 789–796.
35. Карлсон А., Лекрубье И., Мосолов С.Н. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. – Лондон: Taylor & Francis, 2004. – 188 с.
36. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability // *Archives of General Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39. – Pp. 784–788.
37. Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 1. – С. 2–15.
38. Austin S.F. et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168. – Pp. 84–91.
39. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 624 с.
40. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, no. 12. – Pp. 538–546.
41. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 1994. – Vol. 11. – Pp. 239–244.
42. Chiappelli J., Nugent K.L., Thangavelu K. et al. Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 132–142
43. Tollefson G., Sanger T. Negative symptoms: A path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – Pp. 466–474.
44. Pawelczyk T., Kotodziej-Kowalska E., Pawelczyk A., Rabe-Jablon'ska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 220 (1–2). – Pp. 175–180. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.071
45. Chanpattana W., Sackeim H. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: Prediction of response and the nature of symptomatic improvement // *J ECT.* – 2010. – Vol. 26 (4). – Pp. 289–298.
46. Zervas I.M., Theleritis C., Soldatos C.R. Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13. – Pp. 96–105.
47. Johns C.A., Thompson J.W. Adjunctive treatments in schizophrenia: Pharmacotherapies and electroconvulsive therapy // *Schizophr Bull.* – 1995. – Vol. 21. – Pp. 607–619.
48. Kristensen D. et al. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: A chart review of patients from two catchment areas // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2011. – Vol. 261. – Pp. 425–432.
49. Комиссаров А. Г. Динамика вегетативного статуса и клинических проявлений у больных шизофренией при проведении электросудорожной терапии // *Матер. 7-й междисциплинар. конф. по биологической психиатрии «Стресс и поведение».* – М., 2003. – С. 82–83.
50. Thomann P.A., Wolf R.C., Nolte H.M., Hirjak D., Hofer S., Seidl U. et al. Neuromodulation in response to electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression // *Brain Stimul.* – 2017. – Vol. 10 (3). – Pp. 637–644.
51. Huang H., Jiang Y., Xia M., Tang Y., Zhang T., Cui H. et al. Increased resting-state global functional connectivity density of default mode network in schizophrenia subjects treated with electroconvulsive therapy // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 197. – Pp. 192–199.
52. Breier A. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Outcomes and long-term response patterns // *Hosp Community Psychiat.* – 1993. – Vol. 44. – Pp. 1145–1149.
53. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
54. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
55. Zelenina E.V. Olanzapin u bolnykh shizofreniei s priznakami terapevicheskoi rezistentnosti // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 145–147.
56. Oleneva E.V., Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Kombinirovannoe primenenie EST i atipichnykh antipsikhotikov pri terapevicheskii rezistentnoi shizofrenii // XVI S'ezd psikhiatrov Rossii. Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem «Psikhiatriya na etapakh reform: problemy i perspektivy»: тез. / отв. ред. Н.Г. Незнанов. – М.: МНИИП – филиал ФМИЦПН им. В.П. Сербского, 2015. – С. 459.
57. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 13 (5). – Pp. 318–378.
58. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: 0.1093/schbul/13.2.261
59. Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – М.: Novyi tsvet, 2001. – 238 с.
60. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – 603 p.
61. Kalachnik J. Medication monitoring procedures: Thou shall, here's how // K.D. Gadow & A.D. Poling (eds.). *Pharmacotherapy and mental retardation.* – Boston: College-Hill, 1985. – Pp. 231–268.
62. Kane J., Honingfeld G., Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // *Arch Gen Psychiat.* – 1988. – Vol. 45. – Pp. 789–796.
63. Karlson A., Lekrubie I., Mosolov S.N. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. – London: Taylor & Francis, 2004. – 188 s.
64. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability // *Archives of General Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39. – Pp. 784–788.
65. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Razvitie kontseptsii, klassifikatsiya i klinicheskaya differentsiatsiya negativnykh simptomov pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2020. – № 1. – С. 2–15.
66. Austin S.F. et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 168. – Pp. 84–91.
67. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Psikhofarmakoterapiya shizofrenii // *Psikhiatriya: natsionalnoe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – М.: GEOTAR-Media, 2018. – 624 s.
68. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // *J Clin Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, no. 12. – Pp. 538–546.
69. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 1994. – Vol. 11. – Pp. 239–244.
70. Chiappelli J., Nugent K.L., Thangavelu K. et al. Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2014. – Vol. 40, no. 1. – Pp. 132–142
71. Tollefson G., Sanger T. Negative symptoms: A path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – Pp. 466–474.