

ДЕТЕРМИНАНТЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ШИЗОФРЕНИИ: КЛИНИКО-КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье рассматривается концепция неблагоприятного исхода шизофрении на примере пациентов с этим заболеванием, в итоге оказавшихся в интернатах системы Социальной защиты. Первоначально 80 пациентов с этим заболеванием были обследованы клинически и морфометрически методом магнитно-резонансной томографии. 10 лет спустя оказалось, что пациентов с неблагоприятными исходами на более ранних этапах болезни отличает распад речи и более выраженный размер боковых желудочков головного мозга. Клинико-динамические и социо-демографические характеристики у пациентов с разными категориями исходов оказались одинаковыми. Данные МРТ головного мозга и сохранность грамматической структуры речи оказались прогностически более важными, чем клинико-динамические и социо-демографические характеристики. Полученные данные рассматриваются как аргумент за необходимость поиска для таких пациентов адекватных их состоянию методов лечения.

Ключевые слова: шизофрения, неблагоприятный исход, желудочки головного мозга, нарушения речи.

V.G. Obyedkov

DETERMINANTS OF ADVERSE OUTCOMES OF SCHIZOPHRENIA: CLINICAL FOLLOW-UP STUDY

The article discusses the concept of an unfavorable outcome of schizophrenia example patients with this disease , eventually caught up in boarding the social protection system . Initially, 80 patients with this disease were examined clinically and by morphometric magnetic resonance imaging . 10 years later it was found that patients with adverse outcomes in the earlier stages of the disease differs decay speech and a more pronounced size of the lateral ventricles of the brain. Clinico- dynamic and socio -demographic characteristics of patients with different categories of outcomes were the same . These brain MRI and safety of the grammatical structure of speech were prognostically more important than clinical-dynamic and socio-demographic characteristics . The data obtained are considered as an argument for the need to search for such patients as their adequate treatment.

Key words: schizophrenia, adverse outcome , the ventricles of the brain, speech disorders.

Шизофрения является распространенным психическим заболеванием¹, начинающимся в молодом возрасте, часто приводящем к инвалидности² и крайне неблагоприятным экономическими последствиями. Шизофрения имеет наибольший удельный вес среди других нозологических форм в структуре госпитализированной заболеваемости пациентов с расстройствами психики и поведения: более 50% всех коек, предназначенных для психически больных.

Каковы же исходы шизофрении и чем они предопределены? В начале прошлого века шизофрения рассматривалась в качестве хронического заболевания, заканчивающегося слабоумием. К такой точке зрения привели многократно описанные в историческом контексте события, относящиеся к истории психиатрии 19 и начала 20 столетия и в итоге приведшие к концепции ранней деменции Е. Краерелин [11,12].

В последствие, многие годы ушли на теоретические дискуссии вокруг теории везанического, то есть особого, обратимого слабоумия при шизофрении, будто бы отличавшего исходы шизофрении от истинной деменции. Во многих литературных обзорах, образующих целый пласт, направленность в психиатрии как системы знаний и клинического опыта, отстаивалась точка зрения о том, что при шизофрении нет глубоких органических изменений и понятие деменции как исхода болезни ошибочно [1].

Постепенно полярные идеи об этой болезни, как о непрерывно развивающемся процессе, неизбежно завершающейся деменцией и, наоборот, совсем не затрагивающей головной мозг и потенциально обратимой, в настоящее время научно опровергнуты. Результатами многих исследований было доказано, что шизофрения с точки зрения клиники, течения заболевания, эффективности терапии является полиморфным заболеванием, для которого характерен спектр клинических и социальных исходов [16]. Эталонным в смысле доказательности клинического полиморфизма исходов шизофрении считаются два крупных катамнестических исследования. В одно из них были включены пациенты, первоначально обследованные М. Bleuler с 1942 по 1965 год. У 35% больных наблюдалось злокачественное течение с формированием конечных состояний сопоставимых с деменцией, у 50% выявлено ремитирующее течение с длительными спонтанными или лекарственными ремиссиями и у 15% установлено выздоровление [14]. По данным Shepherd M. у 10% больных шизофренией не удается достичь какого-либо улучшения состояния, и болезнь финиширует полным распадом психической деятельности. Еще у 35% улучшение состояния не достигает критериев ремиссии. У приблизительно 35% паци-

ентов в результате применения тех же схем терапии наступает ремиссия, а у 20% может быть констатировано выздоровление [17].

Интерес на Западе к клинической гетерогенности результатов терапии/исходов шизофрении во многом определяется неравномерностью общественных затрат в различных группах пациентов. Особое внимание уделяется проблеме неблагоприятных результатов/исходов шизофрении. Исследование Davis L.M., Drummond M.F. показало, что только пациенты с тяжелыми социальными исходами болезни, которые составляют не более 10% от всех проходящих стационарное лечение «обеспечивают» значительную часть тяжелых экономических и моральных потерь, связанных с болезнью в целом. Если экономические прямые издержки вследствие шизофрении в целом составляют от 1,6 до 2,6% общих затрат на здравоохранение в развитых странах, эти 10% больных «без улучшения состояния» обеспечивает 80% этих затрат. Две третьих прямых затрат в связи с шизофренией идет на содержание больниц и учреждений медико-социального профиля Davis L.M., Drummond M.F. закономерно считают, если бы удалось достичь прогресса в терапии небольшой группы пациентов с шизофренией с неблагоприятным течением, это бы сняло напряжение в вопросе огромных общественных затрат в связи с шизофренией в целом [10, 15].

Между тем, исследованиям причинности гетерогенности шизофрении в контексте **результатов** терапии и **исходов болезни** не уделялось должного внимания. Именно в такой редакции этот концепт прозвучал на 2 Европейском конгрессе по исследованиям шизофрении в Берлине в 2009 году. Наиболее остро и актуально он был озвучен в докладе одного из организаторов конгресса профессора из Дюссельдورфа W. Gaebel, который назывался «Новая концепция предикции исходов при терапии шизофрении нейрорепетитивами»³ [9]. Основной итог доклада: детерминация исходов шизофрении остается не в полной ясности, включая детерминацию неблагоприятных исходов (англ., poor Outcome) и очень плохих исходов шизофрении (англ., very poor outcome schizophrenia, extremes of Outcome in Schizophrenia). С наступлением эры психофармакологии последние тридцать лет приоритет отдавался изучению краткосрочных эффектов поступающих на рынок лекарственных препаратов, методологически выполненных в стандартизированных рамках клинических испытаний лекарств. Отражением этого является гораздо более четкая дефиниция категорий, применяющихся для описания клинической динамики шизофрении в краткосрочном аспекте: улучшения (англ., improvement), ухудшения (англ., worsening), рецидиве (англ., relapse), реакции/ответе (англ., response) и ремиссии (англ., remission). Категория **результат/исход** шизофрении характеризуется как «наименее определенная и трактуемая с разных позиций» и в отношении которой существует «достаточно запутанная картина»

3 Профессор Вольфганг Гэйбель является автором одноименной монографии, доступной для ознакомления и покупки в Интернете на сайте Amazon.com

1 По данным ВОЗ заболеваемость шизофренией составляет 10-70 человек на 100000 населения, распространенность – 3-4 на 1000, риск заболевания в течение жизни – около 1% (А. Jablensky и др., 1992)

2 Каждый шестнадцатый инвалид по болезни (6,4%) это больной шизофренией (Гурович И.Я., Любов Е.Б., 2003).

[2]. Важно отметить, что **результат/исход** не может быть замещен ни одной из выше обозначенных категорий оценки клинической динамики, ни оценен в соответствии с критериями клинических испытаний лекарств. **Результат/исход** есть итог стохастического взаимодействия множества факторов, среди которых медикаментозное лечение является одной из составляющих. Клиническая эффективность (*англ. effectiveness*) терапии и категория результат/исход терапии не являются синонимичными понятиями. В первом случае акцент делается на лекарственном средстве, во втором человеке, его способности не только ассимилировать терапевтический потенциал терапии, реагировать на лечение, но и в более широком смысле противостоять болезни вообще вне контекста лекарственной терапии.

И все же, что известно о том, какие факторы определяют итог шизофрении как болезни человека? В отчете Всемирной организации здравоохранения за 1992 год говорится буквально следующее. В уже имевших место исследованиях удалось выяснить, что к факторам, предполагающим лучший результат лечения и лучший исход шизофрении относятся женский пол, семейный статус, раннее начало лечения, острое начало болезни, сельское происхождение, заботливая семья, минимум негативной симптоматики, преобладание продуктивной симптоматики, короткая продолжительность первого эпизода, немного эпизодов обострения в прошлом, хорошего качества преморбидное функционирование. Тяжелый исход и худшие результаты лечения предполагают мужской пол, отсутствие семьи, заболевание в раннем возрасте, отсроченное начало лечения, несоблюдение режима терапии, большая длительность первого эпизода болезни, нехватка социальной поддержки, преобладание негативной симптоматики, наследственная отягощенность психическими расстройствами, плохого качества социальное функционирование, наличия тонких неврологических симптомов, употребление алкоголя и наркотиков, чрезмерная критика, враждебность или сверхвключаемость в семейной атмосфере [10].

Как видно из этого списка, он состоит преимущественно из клинических, демографических и социальных переменных, а так же прогностических оценок клинико-динамических показателей в статическом и динамическом аспектах. Из приведенного списка очевиден дефицит данных о биологических детерминантах различных **результатов лечения**. Нехватка данных о биологических детерминантах различных **результатов лечения** тем более очевидна, так как речь идет о болезни, прежде и многими сейчас называемой «эндогенной», тот есть обусловленной, прежде всего, биологическими факторами.

Целью настоящего исследования явилась оценка роли ряда социо - демографических, клинико-динамических и биологических признаков неблагоприятного исхода шизофрении.

Для решения поставленных задач был исследован

катамнез 79 пациентов с шизофренией, исследованных нами в Республиканской клинической психиатрической больнице (в данный момент Республиканском центре психического здоровья) в 2002 и 2003 годах и столько же полностью здоровых лиц, составивших контрольную группу сравнения при исследовании параметров головного мозга. Результаты этих исследований были опубликованы ранее [6,3,5,4]. Среди обследованных пациентов с шизофренией было 23 мужчины и 56 женщин. Возраст обследованных пациентов составил $29,6 \pm 15,7$ лет. Обследованные пациенты и лица группы контроля были сопоставимы по возрасту и полу. Группа контроля была случайным образом выбрана из коллекции МРТ изображений головного мозга здоровых добровольцев. Разделение на подгруппы пациентов с шизофренией с различной итоговой эффективностью терапии проводилась по простому, но надежному критерию: в группу пациентов с низкой эффективностью терапии вошли те, кто, спустя десять лет в 2013 году оказались в психоневрологических интернатах системы Министерства социальной защиты (N=25). Оставшиеся пациенты составили условную группу пациентов «с терапевтическим эффектом» (N=55). Данные катамнеза получены с помощью централизованной системы контроля за движением пациентов «Клиника».

Для клинической оценки применялись шкалы SANS и SAPS. SAPS – шкала оценки позитивных симптомов (34 пункта) и SANS – шкала оценки негативных симптомов (25 пунктов) используются вместе, диапазон оценок по пунктам 0 (no)–5 (severe). SAPS-SANS разделены на три измерения: психотизм (галлюцинации и бред), негативные симптомы (аффективное уплощение, алогия, абулия-апатия, ангедония-асоциальность), дезорганизация (неадекватный аффект, странное поведение, формальные расстройства мышления) [7]. Оценивались обобщенные (глобальные) оценки симптомов.

МРТ - обследование головного мозга проводилось в 2002 и 2003 году на магнитно-резонансном томографе «Образ-2М» с напряженностью магнитного поля 0,14 Тл по стандартной методике. Измеряли площадь полушарий и боковых желудочков на МР- изображениях головного мозга после их предварительной сегментации с использованием лицензионного программного обеспечения: автоматизированной радиологической системы медицинского учреждения (АПС МУ). Расчеты коэффициентов проводили делением площади бокового желудочка на площадь соответствующего полушария. Измерения проводились на стандартных аксиальных сканах, взвешенных по T 2 (параллельных орбитомеотальной линии) на уровне тел боковых желудочков. Полученные результаты были обработаны с помощью компьютерной программы SPSS 11. В зависимости от тестовых ситуаций применялись: тест для сравнения независимых выборок и однофакторный дисперсионный анализ.

Таблица 1. Социо-демографическая характеристика в группах пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии

Исследованные группы/параметры	Пациенты с шизофренией с низкой эффективностью терапии (N=25)	Пациенты с шизофренией и терапевтическим эффектом (N=55)	Всего (N=80)	Группа контроля (N=80)
Возраст, лет (\pm SD)	32,4 \pm 16,0	28,4 \pm 15,6	29,6 \pm 15,7	31,4 \pm 14,7
Образование, лет	8,7 \pm 3,2	11,2 \pm 3,1	9,95 \pm 3,1	12,6 \pm 3,7
Пол				
Мужчины	9	15	23	29
Женщины	16	40	56	51

Таблица 2. Клинико-динамические характеристики обследованных пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии

Исследованные группы/параметры	Пациенты с шизофренией с низкой эффективностью терапии	Пациенты с шизофренией и терапевтическим эффектом	t- статистика Стьюдента	P уровень значимости
Возраст начала болезни	21,4 \pm 6,8	20,2 \pm 6,6	0,42	0,67
Возраст начала болезни мужчин	18,2 \pm 6,1	18,1 \pm 5,8	0,60	0,5
Возраст начала болезни женщин	22,8 \pm 5,1	22,2 \pm 8,3	0,21	0,8
Длительность болезни	11,0 \pm 4,6	8,1 \pm 4,5	1,18	0,24
Длительность болезни мужчин	7,1 \pm 2,9	9,6 \pm 3,6	0,6	0,54
Длительность болезни женщин	13,0 \pm 2,22	7,65 \pm 2,19	1,7	0,08
Месяц рождения	6,6 \pm 4,1	6,1 \pm 3,5	0,46	0,6

Таблица 3. Данные о возрасте матери и отца (на момент рождения ребенка) обследованных пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии

Исследованные группы/параметры	Пациенты с шизофренией с низкой эффективностью терапии	Пациенты с шизофренией и терапевтическим эффектом	t- статистика Стьюдента	P уровень значимости
Возраст отца	28,25 \pm 6,2	26,91 \pm 3,6	0,60	0,5
Возраст матери	25,5 \pm 7,5	25,0 \pm 4,0	0,19	0,84

Таблица 4. Данные о наследственности у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии

Исследуемый параметр	Хи-квадрат Пирсона	Отношение шансов (OR)	95% Доверительный интервал		p- уровень значимости
Наследственная отягощенность шизофренией	1,249	1,90	0,75	4,86	0,264

Обзоры и лекции

Таблица 5. Показатели шкалы SANS (глобальные оценки) у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии

	Пациенты с шизофренией с низкой эффективностью терапии	Пациенты с шизофренией и терапевтическим эффектом	P уровень значимости
Аффективное уплощение	4,9(1,2)	4,1 (0,8)	p>0,05
Алогия	4,9 (1,0)	1,9 (0,9)	p<0,001
Абулия-апатия	4,4 (1,2)	2,1 (0,9)	p<0,05
Ангедония-асоциальность	2,7 (1,1)	2,4 (0,8)	p>0,05
Внимание	2,6 (0,9)	2,1 (0,9)	p>0,05
Общая сумма баллов	24,6(2,3)	10,92(1,2)	p<0,01

Таблица 6. Показатели шкалы SAPS (глобальные оценки) у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии

	Пациенты с шизофренией с низкой эффективностью терапии	Пациенты с шизофренией и терапевтическим эффектом	P уровень значимости
Галлюцинации	1,9(1,2)	3,1 (0,8)	p<0,05
Бред	1,9 (1,0)	3,9 (0,9)	p<0,001
Необычное поведение	2,4 (1,2)	2,1 (0,9)	p>0,05
Формальные нарушения мышления	3,7 (1,1)	1,4 (0,8)	p<0,05
Общая сумма баллов	9,6(2,3)	12,9(1,2)	p>0,05

Полученные данные представлены в таблицах 1-7. Не было получено убедительных данных о влиянии социо-демографических и клинико-динамических признаков на результативность лечения шизофрении (Таблицы 1 и 2). Так же не нашли аргументов за связь этих признаков с неблагоприятным исходом болезни при раздельном анализе данных для каждого из полов. Статистически не подтвердилась гипотеза о возможном влиянии на исход болезни наследственной отягощенности шизофренией у родственников первой и второй линий родства и возраста родителей (Таблицы 3 и 4).

При анализе результатов клинических исследований обнаружилось, что общая сумма баллов по шкале SANS 10 лет назад была достоверно выше у пациентов, теперь оказавшихся в интернатах (Таблица №5). При этом статистически значимый результат получен по субшкалам Алогия и Абулия-апатия. Алогия означает бедность речевой продукции. Признак складывается из бедности речи (пункт 9 шкалы SANS), проявляющейся снижением спонтанной речевой продукции, бедности содержания речевой продукции (пункт 10 шкалы SANS) и остановках, блокировках, обрывах речи (пункт 11 шкалы SANS). Абулия-апатия означает недостаток или отсутствие энергии и проявляется в неопрятности в одежде и недостаточности гигиенических навыков (пункт 14 шкалы SANS), недостатке настойчивости в труде и

учебе (пункт 15 шкалы SANS) и физической анергии (пункт 16 шкалы SANS). Общая сумма баллов по шкале SAPS не отличалась в группах сравнения, однако по субшкалам были получены достоверные отличия, свидетельствующие о различной структуре продуктивной симптоматики у пациентов с разным исходом болезни (Таблица №6).

По субшкалам Бред и Галлюцинации выраженность симптомов была выше у пациентов с терапевтическим эффектом. Формальные нарушения мышления, напротив, статистически значимо были преимущественно выражены у пациентов с низкой эффективностью терапии. К формальным нарушениям мышления относятся расстройства речи, проявляющиеся в соскальзывании (пункт 26 шкалы SAPS), бессодержательности (пункт 27 шкалы SAPS), разорванности (пункт 28 шкалы SAPS), паралогичности (пункт 29 шкалы SAPS), обстоятельности (пункт 30 шкалы SAPS), речевом напоре (пункт 31 шкалы SAPS), отвлекаемости (пункт 32 шкалы SAPS) и ассоциации по созвучию (пункт 32 шкалы SAPS).

Анализ морфометрических показателей головного мозга показал, что у пациентов с низкой эффективностью терапии расширены боковые желудочки, поэтому достоверно больше оказались их желудочко-мозговые индексы. При этом внутривнутригрупповые различия не повлияли на достоверность отсутствия различий между основной и контрольной группой здоровых лиц.

Таблица 7. Значения морфометрических показателей головного мозга в группах пациентов с шизофренией с различными результатами лечения и обследованных контрольной группы

Исследованные группы/параметры	Пациенты с шизофренией с низкой эффективностью терапии (N=25)	Пациенты с шизофренией и терапевтическим эффектом (N=55)	Группа контроля (N=80)	P уровень значимости
Площадь правого полушария 1,2-3	78,05± 7,11		77,85±7,16	0,86
Площадь правого полушария 1-2	76,73±5,77	78,62±7,61	-	0,28
Площадь правого бокового желудочка 1,2-3	4,71±2,19		4,26±1,62	0,14
Площадь правого бокового желудочка 1-2	5,47±2,20	4,36±2,09	-	0,03
Площадь левого полушария 1,2-3	78,95±7,29		79,89±7,38	0,41
Площадь левого полушария 1-2	78,7±8,13	79,4±7,55	-	0,70
Площадь левого бокового желудочка 1,2-3	5,09±2,20		4,69±2,22	0,25
Площадь левого бокового желудочка 1-2	6,20±2,33	4,61±1,96	-	0,003
Желудочко-мозговой индекс правый 1,2-3	0,06±0,02		0,05±0,02	0,19
Желудочко-мозговой индекс правый 1-2	0,07±0,03	0,05±0,02	-	0,02
Желудочко-мозговой индекс левый	0,06±0,03		0,06±0,03	0,2
Желудочко-мозговой индекс левый 1-2	0,08±0,03	0,05±0,02	-	0,01

Таким образом, статистически значимые различия в группах сравнения по переменным Алогия и Апатия/Абулия шкалы для оценки негативных симптомов SANS и Галлюцинации, Бред, Формальные нарушения мышления шкалы для оценки позитивных симптомов SAPS, а так же по величине боковых желудочков мозга и желудочко-мозговых индексов указывает на статистический эффект этих признаков для разделения пациентов с шизофренией на группы с низкой эффективностью терапии и терапевтическим эффектом. Социально-демографические и клиничко-динамические характеристики оказались недостаточно информативными для такой группировки. В разрезе полученных данных возникла необходимость анализа данных о влиянии на исходы шизофрении этих факторов в приведенном выше обзоре ВОЗ [8]. Полагаем, что значимость социально-демографических и клиничко-динамических характеристик как детерминант исхода шизофрении имеет место, но статистический эффект этих признаков невелик и может быть вскрыт только на больших выборках в эпидемиологических исследованиях.

Данные клинических исследований показывают, что группа шизофренией «с низкой эффективностью терапии» объединяет пациентов с расстройствами речи, как оцениваемыми в качестве негативных, так и позитивных симптомов. Получив эти данные, автор

этой статьи, имея десятилетний опыт работы в психоневрологическом интернате, вспомнил о собственных наблюдениях за проживающими с шизофренией и клиническом впечатлении от их сравнения с пациентами в стационаре больницы. Действительно, в интернатах гораздо чаще можно встретить проживающих с шизофренией с распадом грамматической структуры речи, речевыми персеверациями, «студенческими, в смысле очевидности» неологизмами, неуправляемым потоком полностью оторванной от реальности речи с постоянным смысловым «скольжением». В стационарах встретить пациентов с такими клиническими особенностями стало сложно. Преобладают пациенты с нарушениями мышления по целенаправленности, не достигающими степени грамматических поломок структуры речи. Поэтому нельзя исключить, что именно расстройство и распад речи является той специфической детерминантой в клинической картине шизофрении, которая предопределяет самый негативный прогноз в жизненном сценарии пациентов с шизофренией (англ., very poor outcome schizophrenia, extremes of Outcome in Schizophrenia).

Группа шизофренией «с низкой эффективностью терапии» объединила пациентов с расширенной желудочковой системой головного мозга. Данный результат находится в соответствии с ис-

следованиями в рамках направления, связующего эффекты терапии и различные категории исходов с величинами, отражающими размеры различных структур головного мозга. Литературный обзор этих работ имеется в мета-анализе S. A. Mitelman и M. S. Buchsbaum [13] и W.G. Staal [18]. Авторы проводимых работ единодушны в том, что степень расширения желудочковой системы тесным образом связана с исходом болезни. В обсуждении обзора W.G. Staal автор пишет о том, что статистическая значимость различий размеров желудочковой системы головного мозга становилась достоверной при выполнении жестких условий для групп сравнений, когда очень плохой исход (англ., very poor outcome) был рафинирован многовекторным образом: по клиническим, социальным признакам, трудоспособности и количеству госпитализаций. Сравнение всей выборки пациентов с шизофренией со здоровым контролем обычно не выявляло статистически значимых различий [18].

В целом полученные результаты подтверждают тезис о гетерогенности шизофрении и о существовании в ее рамках особого типа, не поддающегося пока антипсихотической терапии. Для этих пациентов характерен быстрый распад речи, что отражает грубые фатальные изменения в сфере мышления и наличие по сути дела органических изменений головного мозга, очевидных при рутинном МРТ - исследовании. Хотелось бы присоединиться к мнению тех своих коллег, которые считают правильным считать деменцию одним из вероятных исходов шизофрении, потому что это вдохновило бы интерес к разработке адекватных методов лечения данной когорты, имеющее популяционное свойство накапливаться в стационарах, за пределами терапевтического ресурса антипсихотической терапии.

Выводы

1. Отсутствие эффекта от стандартного лечения и низкий итоговый результат терапии сопряжены у пациентов с шизофренией с нарушениями мышления, проявляющихся в грубых и очевидных нарушениях речи: алогией и формальными нарушениями речи.

2. Отсутствие эффекта от проводимой терапии объединяет пациентов с шизофренией со структурными изменениями головного мозга в форме расширения боковых желудочков и связанным с этим увеличением желудочко-мозговых индексов.

3. Социально-демографические и клинико-динамические характеристики пациентов с шизофренией не проявляют статистического эффекта при разделении пациентов на группы с различной эффективностью терапии в небольших выборках. Это ставит под сомнение их предикторную мощь для предсказания результатов терапии в условиях клинической практики.

Литература

1. Кербиков, О. В., Коркина М. В., Наджаров Р. А., Психиатрия. — 2—е, переработанное. — М.: Медицина, 1968. — 448 с.

2. Коцюбинский, А.П., Скорик А.И. Оценка динамики психического состояния // Обозрение психиатрии и мед.психологии. - 2006. - № 2. - С.4-7

3. Обьедков, В.Г., Сакович Р.А. Анализ макро- и микро-структуры головного мозга при шизофрении по данным магнитно-резонансной томографии. // Актуальные вопросы психического здоровья. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры медицинской психологии и психотерапии ГрГМУ. 2005 - стр. 133-135.

4. Обьедков, В.Г., Сакович Р.А. Сравнительный анализ микро-структуры головного мозга при шизофрении у больных разных возрастных катекорий. // Белорусский медицинский журнал №1, 2005, - стр. 74-77.

5. Сакович, Р.А., Обьедков В.Г. Магнитно-резонансная томография головного мозга больных шизофренией разного возраста. Здравоохранение №3, 2005, - стр. 35-38.

6. Сакович, Р.А., Обьедков В.Г. // Морфометрическая характеристика головного мозга больных шизофренией женщин по данным магнитно-резонансной томографии. Медицина на рубеже веков. Часть 2. Сб. науч. трудов, посвященных 10-летию ЦНИЛ БГМУ. - стр. 254-258.

7. Andreasen, N.C., Olsen S. Negative and positive schizophrenia: definition validation // Arch. Gen. Psychiat. 1982. Vol. 39. P. 789—794. (10).

8. Davis, LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. Br J Psychiatr 1994; 165 (Suppl. 25): 18—21.

9. Gaebel, W. New concepts for predicting the outcome in neuroleptic treatment. 2nd European Conference on Schizophrenia Research: From Research to Practice. - European Archives of Psychiatry. - 2009. - S42

10. Jablensky, A., Satorius N, Emberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychological Medicine. Monograph Supplement 1992; 20:1-97.

11. Kraepelin, E. (1913) Lectures on Clinical Psychiatry, edited by T. Johnstone, 3rd English edn (New York: William Wood & Co.; reprinted, Bristol: Thoemmes Press, 2002); originally published in 1905 as *Einführung in die Psychiatrische Klinik. Zweiunddreißig Vorlesungen*, 2nd edn.

12. Kraepelin, E. (1919) *Dementia Praecox and Paraphrenia*; translated by R. M. Barclay (Edinburgh: E. & S. Livingstone; reprinted, Bristol: Thoemmes Press, 2002); originally published in 1913 as *Psychiatrie* (8th edn), Band III, Teil II, Kapitel IX.

13. Mitelman, SA, Buchsbaum MS Very poor outcome schizophrenia: clinical and neuroimaging aspects. Int Rev Psychiatry. - 2007. - 19(4):345-57.

14. Modestin, J. et al. Chronic schizophrenia. Am J Psychiat 2003; 160: 3: 2202—2208

15. Rosenheck, R., Massari, L. & Frisman, L. (1993). Who should receive high-cost mental health treatment and for how long? Schizophrenia Bulletin 19, 843—852.

16. Rossler, W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) // Психиатрия и фармакотерапия. Том 11/№ 2/2006

17. Shepherd, M, Watt D, Falloon I et al. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. Psychol Med Mongr 1989; 15 (Suppl.): 1—46.

18. Staal, W.G., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. Outcome of schizophrenia in relation to brain abnormalities // Schizophr. Bull. - 1999. - Vol. 25. - P. 337—348.

Поступила 14.02.2014