

Тихонов Денис Витальевич

**ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ РЕМИССИИ
ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА,
ПЕРЕНЕСЕННОГО В ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ
(мультидисциплинарное исследование)**

14.01.06. – Психиатрия (медицинские науки)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Каледа Василий Глебович

Официальные оппоненты:

Шмуклер Александр Борисович - доктор медицинских наук, профессор, Московский НИИ психиатрии - филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», заместитель директора по научной работе.

Барыльник Юлия Борисовна - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева».

Защита состоится «___» ноября 2020 года в 11.00 на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.psychiatry.ru/>

Автореферат разослан «___» октября 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Изучение манифестных психотических приступов не теряет своей актуальности вследствие высокой социальной значимости последствий данного болезненного состояния. Особенно значимым является изучение первого приступа в юношеский период, когда нарушения, вызванные болезнью, оказывают существенное влияние на становление личности, дальнейшее течение заболевания, могут привести к ранней инвалидизации больного [Цуцельковская М.Я. и соавт., 1998; Каледа В.Г., 2015; Hollis C., 2015; Abidi S. et al., 2017]. Исходя из их высокой значимости, эндогенным психозам, впервые развившимся в юношеском возрасте, посвящено немало работ. Современные исследования первых психотических приступов позволили выявить ряд значимых факторов, позволяющих дать прогностическую оценку текущему приступу и подобрать наиболее эффективную терапию [Кузякова А.А., 2007; Каледа В.Г., 1998, 2010; Бархатова А.Н. 2005; Голубев С.А., 2010; Омельченко М.А., 2011; Попович У.О., 2015; Carlson G., 2013; Sikich L., 2013]. Однако, особенности постгоспитального этапа течения болезни, вопросы становления первой ремиссии и социотрудовой реабилитации освещаются в подобных работах фрагментарно. В проведенных исследованиях акцент преимущественно делали на психопатологических особенностях манифестного острого психотического состояния, включая условия его формирования и доманифестный этап [Сергеева О.Е. и соавт., 2014]. Было проведено исследование негативных расстройств на ранних этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза [Бархатова А.Н., 2015]. При этом, специального исследования этапа обратного развития манифестного приступа и становления первой ремиссии в юношеском возрасте не проводилось. Не разработаны чёткие критерии завершённости активного процесса, из-за чего значительно расходятся прогнозы исхода приступа [Волкова И.П., 2011; Самойлова Д.Д., Барыльник Ю.Д., 2016; Lally J. et al., 2017; Burton C.Z. et al., 2019]. Различаются взгляды исследователей и на длительность становления ремиссии: установленные рамки колеблются от нескольких месяцев до 5 лет [Фастовцов Г.А., Осколкова С.Н., 2016; Петрова Н.Н. и соавт., 2018; Andreasen N.C., Carpenter W.T. et al., 2005; Power. P, 2017; Fusar-Poli, P. et al., 2017].

Отсутствие проспективных исследований становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа, неопределенные критерии завершенности психотического эпизода обуславливают актуальность проведения исследования в этой области.

Степень разработанности темы исследования.

Картина психопатологических феноменов, наблюдаемых на этапе становления ремиссии неоднородна, представлена как продуктивными

компонентами, формирующими приступ, так и явлениями, обнаруживающими себя при редукции ведущей симптоматики - аффективными расстройствами, комплексом процессуально обусловленных негативных и когнитивных расстройств, высоким суицидальным риском. При этом, феномены, наблюдаемые на протяжении становления ремиссии, изучались фрагментарно, и лишь малая часть исследователей ориентируется на возрастной фактор [Каледа В.Г., 2010; Макушкин Е.В. и соавт., 2016; McClellan J., 2018]. Значимыми для определения остроты состояния и прогноза его динамики в современной литературе рассматриваются исследования вовлеченности иммунных механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [Клюшник Т.П. с соавт., 2005, 2016, 2018; Чехонин В.П. с соавт., 2006; Trepanier M. O. et al., 2016; Rubesa G. et al., 2018; Buckley P.F., 2019; Fourrier C. et al., 2019], при этом изучение динамики нейроиммунологического статуса больных на этапе становления ремиссии не проводилось. Неотъемлемой частью исследования психических заболеваний является выявление нейропсихологических особенностей больных. Полученные результаты выявили прямую связь между возрастом первого психоза и влиянием эндогенного процесса на когнитивные способности [Сидорова М.А. с соавт., 2007; Лебедева И.С. с соавт., 2008; Плужников И.В., 2012; Шмуклер А.Б. и соавт., 2013, 2018], однако проспективные исследования в этой области единичны и недостаточны для формирования целостной картины оценки динамики нейропсихологических особенностей больных на этапе становления ремиссии.

Таким образом, проведение проспективного исследования становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа в юношеском возрасте представляется своевременным и актуальным.

Цель исследования - выявление клинико-психопатологических особенностей становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте первого психотического приступа с установлением характерных клинико-патогенетических закономерностей, критериев прогноза дальнейшего течения заболевания и обоснования системы комплексных терапевтических мероприятий.

На разрешение поставлены следующие задачи:

1. Изучить психопатологические особенности становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте.
2. Выделить этапы становления ремиссии, отражающие динамику редукции психотической симптоматики и особенности постпсихотической реинтеграции психических функций.
3. Провести анализ условий формирования первой ремиссии после манифестного психотического приступа в юношеском возрасте, также оценить взаимосвязь особенностей становления ремиссии с исходами первого психотического приступа в юношеском возрасте.

4. Выявить некоторые клинико-патогенетические (нейроиммунологические, нейрофизиологические, нейропсихологические) характеристики с оценкой их прогностической значимости.

5. Разработать предпочтительные терапевтические стратегии в отношении психофармакотерапии и социо-реабилитационных мероприятий на этапе становления ремиссии, а также выработать комплекс мероприятий, обеспечивающих контроль приверженности терапии и максимальную эффективность лечения.

Научная новизна исследования.

В отличие от имеющих в литературе описаний становления ремиссии после перенесенного психотического приступа, опирающихся на феноменологический подход [Свердлов Л.С., 1981; Кузьмичёва О.Н., 1990; Ипполитова Е.О., 2018; Arceo S., Ulloa R., 2019], в настоящей работе впервые проведено комплексное клинико-психопатологическое и клинико-патогенетическое исследование контингента больных юношеского возраста, находящихся в стадии формирования ремиссии после первого психотического приступа, решена задача детального клинико-психопатологического анализа этапов становления ремиссии с учётом патопластических особенностей юношеского возраста, а также установлены закономерности процесса формирования ремиссии и его исходов.

На основании выявленной многими исследователями вовлеченности иммунных механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [Клюшник Т.П. с соавт., 2016, 2018; Müller N., 2018; Buckley P.F., 2019], в настоящей работе впервые выделены положительный и отрицательный варианты динамики нейроиммунологического статуса больных юношеского возраста на протяжении становления первой ремиссии.

Неотъемлемой частью исследования психических заболеваний является выявление нейропсихологических особенностей больных. Для определения динамики нарушений в данной области проводились различные исследования: как клинические, на основе формализованных психометрических методик, так и параклинические. В числе последних можно назвать исследования нейропсихологические [Плужников И.В., 2012], нейрофизиологические и нейровизуализационные [Лебедева И.С. с соавт., 2019; Bittner R.A. et al., 2014]. Полученные в этих исследованиях результаты недостаточны для оценки соответствующих характеристик больных юношеской возрастной группы на этапе становления ремиссии, в настоящей работе выявлены нейропсихологические симптомокомплексы, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности, отражающие церебральные нарушения при формировании ремиссии.

С учётом полученных ранее данных, касающихся особенностей терапии манифестных психозов [Мосолов С.Н., 2004; Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г., 2010; Любов Е.Б., 2017; Clissold M. et al., 2019] разработаны основы

персонифицированной психофармакологической помощи данному контингенту больных – в работе впервые обосновано применение терапевтического лекарственного мониторинга как инструмента контроля приверженности терапии на всех этапах становления ремиссии.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

В настоящем исследовании решена задача комплексной оценки становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа. Изученные в ходе настоящего проспективного исследования особенности становления первых ремиссий позволили выделить этапы их формирования и разработать типологию, имеющую важное прогностическое значение. Изучены клиничко-нейроиммунологические особенности состояний, возникающих при редукции и деструкции приступообразующей симптоматики. При сопоставлении результатов клиничко-психопатологических и клиничко-патогенетических обследований, проводимых на всём протяжении становления ремиссий, были выявлены клинические и психобиологические (нейроиммунологические, нейропсихологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные) маркеры, позволяющие более чётко охарактеризовать состояние больного в момент формирования ремиссии и спрогнозировать её качество и устойчивость. С помощью технологии терапевтического лекарственного мониторинга были оценены особенности комплаенса больных. Определены особенности терапевтической тактики в зависимости от типа становления ремиссии. Таким образом, полученные результаты в отношении становления ремиссии после первого психотического эпизода, перенесенного в юношеском возрасте, вносят научный вклад в изучение особенностей клиники и патогенеза эндогенных психозов и будут способствовать более точной дифференциальной диагностике психопатологических феноменов, наблюдаемых в этом периоде, и улучшению понимания их природы. Разработанные дифференцированные терапевтические подходы позволят более эффективно осуществлять лечение, реадaptацию и ресoциализацию больных, перенёсших первый психотический приступ.

Методология и методы исследования.

Исследование выполнено на базе отдела юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г.Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – профессор Т.П. Ключник) в период с 2015 по 2019 гг. Для решения поставленной цели и задач исследования сформирована выборка больных в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения: юношеский возраст (16-25 лет), первый психотический приступ, удовлетворяющий критериям шизофрении или шизоаффективного психоза (F20, F 25 по МКБ-10).

Критерии не включения: соматические, неврологические и психические заболевания, затрудняющие исследование.

В ходе исследования были изучены 56 пациентов мужского пола юношеского возраста, перенёсших манифестный эндогенный психотический приступ (F20, F25).

Были использованы клинико-психопатологический, клинико-проспективный, психометрический, клинико-иммунологический, нейрофизиологический, нейровизуализационный, нейропсихологический, статистический и масс-спектрометрический методы исследования.

Исследование соответствовало положениям Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников.

План исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 255 от 13.01.2016).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Процесс становления ремиссии после первого приступа в юношеском возрасте имеет затяжной характер и проходит 3 этапа: редукции и модификации психотической симптоматики, стабилизации психических функций и реинтеграции психических функций.

2. При редукции приступообразующей симптоматики на первый план выходят аффективные нарушения, характеризующиеся преобладанием эмоционально-волевых и когнитивных нарушений и высоким суицидальным риском.

3. Процесс становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте, сопровождается характерной для данной возрастной группы отчётливой динамикой нейроиммунологических, нейропсихологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных параметров.

4. По мере стабилизации и улучшения состояния отчётливо снижается уровень приверженности лечению, в связи с чем терапевтический лекарственный мониторинг необходимо рассматривать в качестве эффективного способа контроля приёма лекарственных препаратов.

Достоверность научных положений и выводов.

Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности «Психиатрия». Достоверность научных положений и выводов достигнута благодаря репрезентативности объёма клинического материала исследования (56 больных), а также комплексной методике обследования, включающей клинико-психопатологический, клинико-проспективный, психометрический, клинико-иммунологический, нейрофизиологический, нейровизуализационный масс-спектрометрический, нейропсихологический и статистический методы.

Основные положения диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: научно-практическая конференция молодых учёных, посвященная памяти А.В. Снежневского (22 мая 2019 года); Юбилейная Всероссийская научно-практической конференция с международным участием, посвященная 75-летию Научного центра психического здоровья (7 июня 2019 года); Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических заболеваний», г. Санкт-Петербург, 17-18 октября 2019 г. (постерная презентация).

Публикация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ; 7 из них – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; разработаны методические рекомендации «Оценка эффективности терапии постпсихотических депрессий юношеского возраста с использованием нейроиммунологических маркеров».

Внедрение результатов исследования.

Результаты настоящего исследования нашли применение в практической работе клиники ФГБНУ НЦПЗ, а также филиалов ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 8», «Психоневрологический диспансер № 9».

Апробация диссертации состоялась 2 июля 2020 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Личный вклад автора.

Автором самостоятельно были выполнены все этапы научно-квалификационной работы: анализ литературных источников, сбор материала исследования, наблюдение и лечение пациентов, обработка клинических данных, их статистический анализ, обобщение полученных результатов. Результаты исследования изложены автором в тексте диссертации.

Объем и структура работы.

Диссертационная работа изложена на 219 страницах текста (основной текст – 192 страницы) и содержит введение, 5 глав, заключение, практические рекомендации, список цитированной литературы из 326 источников (из них 136 отечественных, 190 иностранных). Диссертация содержит 19 рисунков, 21 таблицу и 3 клинических иллюстрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Становление ремиссии после перенесенного первого психотического приступа в юношеском возрасте имеет затяжное течение. Данный процесс характеризуется полиморфизмом и фрагментарностью психопатологических расстройств, представленных широким спектром резидуальной продуктивной симптоматики в сочетании с первичными и вторичными негативными расстройствами, высокой частотой возникновения депрессивного аффекта с антивитаальными размышлениями с суицидальными и несуйцидальными аутоагрессивными поступками, когнитивными нарушениями, формированием избегающего поведения и реакций отказа.

Изученные в ходе настоящего исследования особенности процесса становления ремиссии позволили выделить 3 этапа становления ремиссии: этап редукции и модификации психотических расстройств, этап стабилизации психических функций, этап реинтеграции психических функций (рисунок 1).

Этап редукции и модификации психотических расстройств (I этап) определялся снижением уровня дезорганизации личностной структуры больных и угасанием приступообразующих психотических феноменов. Динамически данный этап протекал по двум механизмам: критическому и литическому. Критическая редукция, отмеченная всего у 10,71% больных (6 наблюдений), определялась резким, в течение 3-6 дней, обрывом основного массива психотической симптоматики с сохранением отдельных рудиментарных переживаний. Преобладал литический вариант редукции психотической симптоматики (89,29%, 50 наблюдений), при котором целостное психотическое расстройство распадалось на отдельные проявления болезни, приобретая всё более фрагментарный характер. При этом, лишь у 37,80% больных (21 наблюдение) редукция психотической симптоматики происходила равномерно, у оставшихся 62,20% больных (35 наблюдений) - носила альтернирующий характер, когда вскоре после редукции острой психотической симптоматики состояние вновь ухудшалось. Утяжеляли картину болезни и проявления вторичных негативных расстройств в виде когнитивных и эмоционально-волевых нарушений, возникавших на фоне приема антипсихотиков. Длительность данного этапа составила $1,9 \pm 1,3$ месяца.

Этап стабилизации психических функций (II этап) определялся появлением вскоре после редукции приступообразующей симптоматики аффективных расстройств депрессивного полюса. Было выявлено два типа постпсихотических депрессий: с позитивной и с негативной аффективностью [Watson D., Clark A., 1984; Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2012]. Депрессии с преобладанием позитивной аффективности формировались преимущественно после приступов аффективно-бредовой структуры. Депрессии с преобладанием негативной аффективности – преимущественно

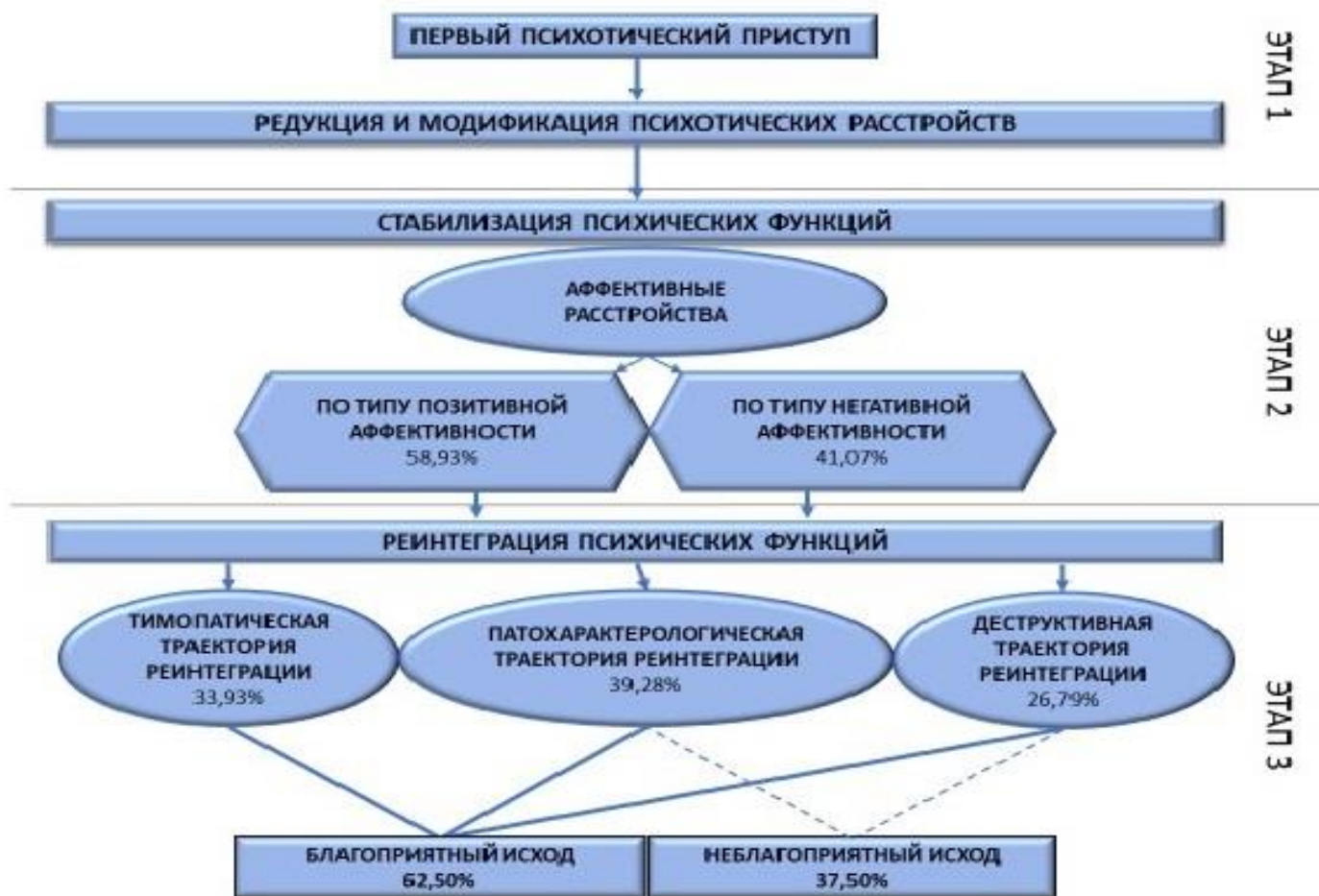


Рисунок 1. – Этапы становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте

после кататано-бредовых приступов. В рамках приступов галлюцинаторно-бредовой структуры вероятность формирования каждого из двух типов постпсихотических депрессий была примерно равной.

Учитывая сложную психопатологическую структуру постпсихотических депрессий, основными целями терапевтического воздействия являлись редукция как собственно депрессивной симптоматики, так и остаточных психотических явлений, коррекция негативных расстройств и возможных проявлений побочных эффектов, а также устранение последствий патологических личностных реакций на болезнь [Мелехов Д.Е.,1981]. Также, на этом этапе была необходима развернутая психотерапевтическая поддержка: именно на этот период приходилось критическое осмысление перенесенного приступа, особо остро воспринимались когнитивные и апато-динамические нарушения, возникающие непосредственно после манифестного психоза, возникали антивитаальные размышления.

При возникновении депрессивных расстройств с *позитивной аффективностью* (58,93%, 33 наблюдения) на первый план выходили стойкое снижение настроения с чувством тоски, утратой прежней продуктивности, неспособностью испытывать яркие эмоции, гипертрофированные тревожные реакции с формированием реактивных идей

малоценности, бесперспективности, доходившие до уровня тревожной ажитации с появлением суицидальных мыслей. Особую опасность представляли возникающие на высоте депрессивного аффекта антивитаальные размышления, выявленные у 75,76% пациентов (25 наблюдений) данной подгруппы (44,65% от всей выборки). Они имели драматическую окраску и были связаны со страхом полной потери социальных контактов, интеллектуального и эмоционального снижения, возможной инвалидизации. Длительность данного этапа составляла $1,1 \pm 0,2$ месяца. Средний балл по шкале HAMD-21 составил $17,49 \pm 7,49$ балла.

Постпсихотические депрессии с *негативной аффективностью* были отмечены у 41,07% больных (23 случая). Спектр нарушений в этой подгруппе распространялся от астено-дисфорических (16,74%, 9 больных) до апатических состояний (25,00%, 14 больных).

Расстройства из круга негативной аффективности в последующем редуцировались лишь отчасти, в значительной мере амальгамируясь с личностью больных. Подобные депрессивные эпизоды имели склонность к затяжному (до 12 месяцев) течению, значительно превышающему длительность непосредственно психотического состояния. Постепенно формировалось пессимистическое мировоззрение с нарастающим эгоцентризмом, сочетавшиеся со стремлением оберегать себя от любых возможных стрессов и тяжелых нагрузок. 47,00% больных данной группы так и не приступили к обучению/труду, предпочитая проводить время за необременительными занятиями. Подобные расстройства отчётливо снижали качество реабилитационных мероприятий, препятствовали реинтеграции пациентов в социум, приводили к необходимости перехода на домашнее обучение, оформления академических отпусков, увольнению с работы. Длительность данного этапа составляла $10 \pm 3,7$ месяцев. Средний балл по шкале HAMD-21 составил $23,68 \pm 9,24$ балла.

Отдельной проблемой являлось отношение больных к появлению у них психического заболевания с психотической симптоматикой. В момент формирования критики происходила переоценка поведения в период психоза, осознание неадекватности совершенных в результате нарушения восприятия поступков. С одной стороны, больные стремились избегать прежнего круга общения, стеснялись выхода на работу, возвращения в учебные заведения. С другой, у многих пациентов появлялся стойкий страх рецидива, опасения неблагоприятного исхода состояния с инвалидизацией и полным выпадением из социума. Сочетание сниженного настроения, когнитивных нарушений, опасений неизбежной инвалидизации приводило к высокому риску возникновения суицидальных мыслей. У 73,00% больных (41 наблюдение) на этом этапе отмечались кратковременные депрессивные состояния по типу «реакции острого осознания болезни». Они характеризовались формированием противоречивого комплекса,

включавшего понимание своей болезненности, наличия тяжелого недуга, влияющего на ход последующий жизни и неприятия необходимости лечения. Данные состояния носили кратковременный (до 14 дней) характер и определялись гипернозогнозическим отношением к болезни [Маричева М.А., 2015]. Большинство исследованных больных (69,64%, 39 наблюдений) на постприступных этапах хотя бы раз задумывались о самостоятельном уходе из жизни как о варианте избегания неблагоприятного исхода заболевания. При этом, после редукции выраженной психотической симптоматики 48,21% больных (27 наблюдений) начинали сомневаться в необходимости лекарственной терапии или самостоятельно оставляли её приём. Основным мотивом было ложное представление о том, что при обрыве терапии не произойдёт ухудшения состояния, что позволит исключить наличие у них психической патологии. Подобные состояния успешно купировались с помощью психотерапевтического воздействия.

Этап реинтеграции психических функций (III этап) характеризовался формированием определяющего постприступный уровень социальной и трудовой реадaptации сочетания негативных расстройств с сохранившимися личностными ресурсами. Данный этап можно охарактеризовать как «дозревание» ремиссии: после того, как достигался максимум использования адаптационных ресурсов личности, отмечалось изменение психической сферы, дающее возможность охарактеризовать картину ремиссии.

Возникающие на этом этапе психопатологические явления, такие как аффективные расстройства, транзиторная субпсихотическая симптоматика, неврозоподобные и психопатоподобные расстройства, когнитивные и эмоционально-волевые нарушения определяли траекторию реинтеграции психических функций. Было выделено 3 траектории реинтеграции психических функций постпсихотической личности: тимопатическая, патохарактерологическая, деструктивная.

Тимопатическая траектория (33,93%, 19 больных) характеризовалась как формированием аффективной лабильности с частыми аутохтонными колебаниями настроения, так и устойчивой дистимией с элементами ангедонии, формированием пессимистического взгляда на жизнь, ухудшением концентрации внимания, нежеланием проявлять излишнюю активность. У 63,61% больных этой группы (12 наблюдений) на первый план выходила сформировавшаяся после психотического эпизода стойкая гипотимия, не превышающая уровня субдепрессии, с преобладанием пессимистического взгляда на жизнь, непереносимостью высоких психоэмоциональных нагрузок. Особо значимым для больных становилось личное пространство, появлялось стремление к уединению, тишине. У 36,84% больных (7 наблюдений) сформировалась склонность к возникновению депрессивных реакций тревожно-астенического характера, преимущественно на фоне экзогенных провокаций. Подобные аффективные

реакции легко перерастали в краткосрочные депрессивные эпизоды легкой и средней степени тяжести. Тимопатическая траектория приводила к формированию тимопатической ремиссии. Длительность подобной разновидности постпсихотической реинтеграции составляла $6,9 \pm 0,8$ мес.

Патохарактерологическая траектория (39,28%, 22 больных) определялась формированием нажитых расстройств личности. В процессе стабилизации и реинтеграции психических функций обнаруживались черты, ранее не свойственные больным, либо заострение уже имевшихся черт до уровня утрированных, гротескных. У 14,29% (8 больных) отмечался сдвиг личностной структуры в рамках психэстетической пропорции, не нарушавший структуру личности, в сторону нарастания черт стенического полюса, с формированием эмоциональной холодности, рационализма, ригидности, эксплозивности, невозможности поиска компромиссов (динамика по типу нарастающей шизоидизации). У 10,71% больных (6 наблюдений) на этом этапе на первый план вышли утрированная брутальность, склонность к примитивному манипулятивному поведению, регрессивная синтонность, сочетавшиеся с утратой чувства привязанности, аффективной уплощенностью (псевдогистрионная личностная динамика). 8,93% больных данной группы (5 наблюдений) при этом также приобретали черты чудоковатости, сопровождавшиеся аутистической активностью, эксцентричностью (развитие по типу «фершробен»). У 5,36% пациентов (3 наблюдения) на данном этапе обнаружилось формирование несвойственных им ранее робости, мнительности, тревожности, невозможности самостоятельно сделать выбор, стремление к максимально обстоятельному анализу даже самой незначительной проблемы (развитие по типу псевдопсихастении). Изменения, отмеченные при реинтеграции личности в рамках патохарактерологической траектории, носили необратимый характер, и приводили к психопатоподобной ремиссии. Длительность данного этапа составила $9,4 \pm 1,2$ мес.

Деструктивная траектория (26,79%, 15 больных) определялась либо резидуальными продуктивными расстройствами, либо отчётливой дефицитарной симптоматикой и была представлена тремя вариантами: с преобладанием резидуальной психотической, неврозоподобной или дефицитарной симптоматики. Вариант с преобладанием резидуальной психотической симптоматики (12,50%, 7 больных), обуславливался преобладанием субпсихотических явлений, входивших в структуру приступа. Несмотря на наличие формальной критики, пациенты оставались напряжены, подозрительны. На первый план, помимо субпсихотической симптоматики, выходили снижение психоэмоциональной устойчивости, повышенная утомляемость, заострение личностных черт. Длительность данного варианта составляла $7 \pm 2,4$ месяцев. Вариант с преобладанием дефицитарной симптоматики (8,94%, 5 больных) определялся выраженными

когнитивными и эмоционально-волевыми расстройствами. На первый план выходили нарушение подвижности психических процессов, снижение интеллектуальной работоспособности, трудности сосредоточения и усвоения информации. Актуализировались инфантильные черты с зависимостью от родных при формировании к ним «рационального», «потребительского» отношения. Деятельность больных сводилась к монотонной активности, удовлетворению примитивных потребностей. Данный вариант приводил к картине ремиссий с преобладанием дефицитарной симптоматики, определявшихся сочетанием стойких эмоционально-волевых и когнитивных нарушений, не конгруэнтных аффективному состоянию больных. Длительность данного этапа составляла $11 \pm 4,7$ месяцев. Вариант с преобладанием неврозоподобной симптоматики (5,36% - 3 больных) (5,36%, 3 больных) обуславливался формированием у больных различного рода идеаторных и двигательных навязчивостей, изолированных фобий. Обсессии носили преимущественно абстрактный характер, отличались стойкостью к проводимой терапии и нелепостью своего содержания. Нарастала интенсивность навязчивых мыслей по типу «моральной ипохондрии», сочетавшихся с дереализацией и деперсонализацией на фоне уплощенного аффекта. Стоит отметить высокий уровень дезадаптации данных больных вследствие выраженной аутизации и нарушений мышления, препятствующих ресоциализации. Реинтеграция личности в рамках данной траектории приводила к неврозоподобной ремиссии. Длительность данного этапа составляла $14 \pm 2,7$ месяца.

Значительное влияние на становление ремиссии оказывали особенности, привносимые в картину болезни возрастным фактором. Юноши были склонны с большей критичностью относиться к эмоционально-волевым и когнитивно-мнестическим нарушениям, чем к проявлениям продуктивных психотических расстройств. Черты инфантилизма, подростковой протестности, сочетающейся с зависимостью от общественного мнения, определяли высокую подверженность процессам стигматизации, высокую частоту возникновения антивитаальных размышлений и суицидальных мыслей. Больные значительно переоценивали свои личностные ресурсы, стремились как можно раньше прервать приём психофармакотерапии – 48,60% больных (27 наблюдений) хотя бы раз самостоятельно прекращали приём медикаментов. 28,57% из них (16 наблюдений) вскоре были вынуждены вернуться к фармацевтической поддержке; у 19,64% больных (11 наблюдений) из группы прекративших приём лекарственной терапии и согласившихся продолжать лечебную работу в формате психотерапевтических сессий была отмечена стойкая ремиссия.

Для оценки исходов психотических состояний на момент формирования ремиссии с точки зрения выраженности психопатологических расстройств был использован разработанный в отделе юношеской психиатрии [Каледа

В.Г., 2010] интегративный подход, основанный на использовании шкалы PSP. В связи с ограниченностью выборки, больные, набравшие 51-100 баллов по шкале PSP (благоприятный и относительный исходы), относились к группе благоприятных исходов; больные, набравшие 1-50 баллов (относительно неблагоприятный и неблагоприятный исходы) – к группе исходов неблагоприятных. Согласно данному методу оценки, в течение 1,5-3 лет после возникновения манифестного психотического состояния 62,50% больных (35 наблюдений) смогли в той или иной мере вернуться к прежнему образу жизни. У 37,50% больных (21 наблюдение) был отмечен неблагоприятный исход: данные больные были вынуждены избегать высоких психоэмоциональных нагрузок, заниматься деятельностью, не требующей высокой концентрации внимания, у 5,36% больных (3 наблюдения) по заключению МСЭ была выявлена стойкая утрата трудоспособности. В 62,50% наблюдений сформировались ремиссии, соответствующие международным критериям [Andreasen N. et al., 200] ($p < 0,05$).

Нейропсихологическое обследование высших психических функций у изученных больных¹ позволило говорить о наличии двух типов нейропсихологических симптомокомплексов: неспецифических и специфических. Неспецифические симптомокомплексы включали нарушения произвольной регуляции деятельности, а также переработки слухоречевой информации, пространственного анализа и синтеза с разной степенью выраженности. Подобные нарушения встречались у всех больных и могли быть связаны с уровнем дезадаптации пациента, либо со степенью выраженности у него дефицитарных проявлений вследствие эндогенного процесса. Специфические симптомокомплексы были представлены несколькими типами: симптомокомплекс нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности, ассоциированный с дисфункциональным состоянием префронтальных отделов левого полушария, которому соответствовал вариант деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием резидуальной психотической симптоматики; симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов, ассоциированный с дисфункциональным состоянием правого полушария и характерный для тимопатической траектории и варианта деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием неврозоподобной симптоматики; сочетание неспецифического симптомокомплекса с нарушением регуляции образного мышления, ассоциированного с совместной дисфункцией правого полушария и лобных, височных, подкорковых отделов левого полушария, характерный для патохарактерологического вектора постпсихотической личностной

¹ Выполнено совместно с совместно с с.н.с отдела юношеской психиатрии И.В. Плужниковым, руководитель отдела – д.м.н. В.Г.Каледа

реинтеграции; симптомокомплекс выраженных неспецифических аномалий, ассоциированный с дисфункциональным состоянием лобных, височных, подкорковых отделов левого полушария, характерный для варианта деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности с преобладанием дефицитарной симптоматики.

В процессе проведенного исследования с использованием технологии «Нейротест» (Клюшник Т.П., 2012) была проведена оценка динамики следующих нейроиммунологических показателей: лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), аутоантител к белку S100-B и основному белку миелина (ОБМ)². Выявленные особенности спектра иммунных маркеров отражают различные закономерности постприступного развития ремиссии. Динамика уровня активации иммунной системы в ходе становления ремиссии сопряжена с вероятностью благоприятного/неблагоприятного клинического исхода. В результате проведенного анализа выделено два варианта динамики иммунных показателей (рисунок 2).

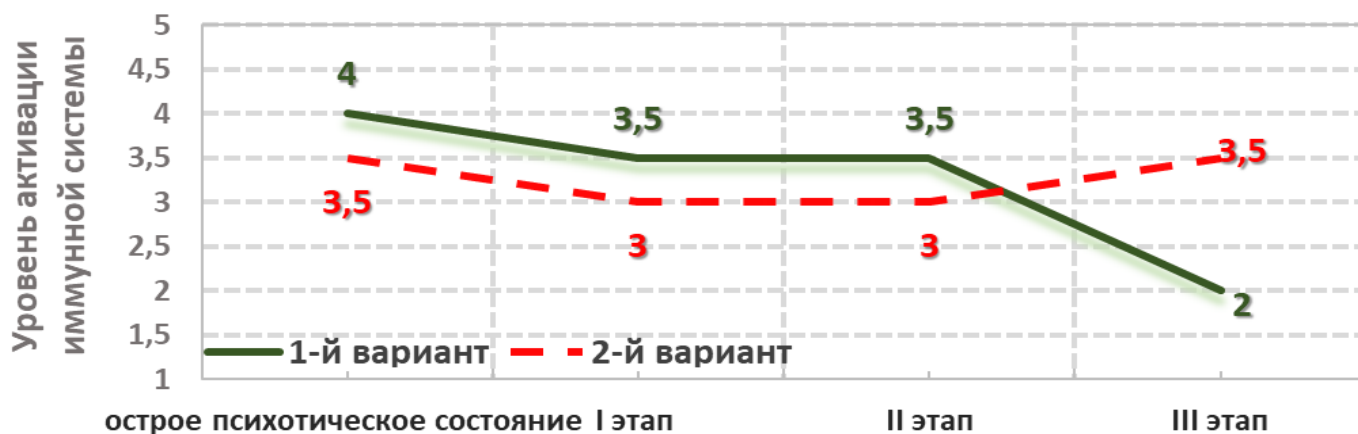


Рисунок 2. – Варианты динамики нейроиммунологических показателей на протяжении становления ремиссии. 1 вариант – с положительной динамикой, 2 вариант – с отрицательной динамикой ($p < 0,05$)

Первый вариант, с положительной динамикой, преимущественно отмечался при постпсихотических депрессиях с позитивной аффективностью и при тимопатической траектории реинтеграции психических функций, он характеризовался активацией иммунной системы на начальном этапе становления ремиссии и относительной нормализацией показателей к этапу реинтеграции психических функций. Напротив, второй вариант, с отрицательной динамикой, отличался стойкой активацией иммунной системы на всех изученных этапах становления ремиссии и преимущественно встречался при постпсихотических депрессиях с негативной аффективностью и в рамках деструктивной траектории реинтеграции постпсихотической личности. Полученные результаты и выявленные закономерности позволяют рассматривать состояние иммунной

² Выполнено совместно с в.н.с. лаборатории нейроиммунологии к.б.н. С.А. Зозулей, руководитель лаборатории – д.б.н., проф. Т.П. Клюшник

системы в качестве интегрального показателя для мониторинга, прогноза, а также оптимизации терапевтических мероприятий на всех этапах становления ремиссии после перенесенного манифестного психотического приступа.

Выявлены нейрофизиологические особенности, характерные для первого психотического эпизода и последующего становления ремиссии. По данным ЭЭГ-исследования³, изменения в динамике и корреляции с клиническими данными были обнаружены преимущественно для дельта-ритма. Изменения когерентности регистрировались, в первую очередь, во время начального обследования. При этом, на протяжении становления ремиссии данные аномалии постепенно редуцировались, и практически не регистрировались при повторном обследовании через $1,2 \pm 0,3$ года.

При МРТ-обследовании⁴ было выявлено снижение толщины серого вещества коры у пациентов с психотическими расстройствами. При этом, в настоящем исследовании у больных отмечена редукция серого вещества именно в префронтальных и височных областях. Большая часть изменений толщины серого вещества была выявлена в префронтальных областях, играющих ключевую роль в обеспечении высших психических функций и вовлеченных в патогенез расстройств шизофренического спектра. Многочисленные морфометрические МР-исследования указывают на снижение толщины коры или объема серого вещества в префронтальных областях и у здоровых родственников больных шизофренией, а также у испытуемых с высоким клиническим риском развития психоза [Sakurai T. et al., 2015]. В процессе становления ремиссии было обнаружено статистически значимое лонгитюдное увеличение толщины серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре, что предварительно можно рассматривать как маркер улучшения состояния и качества лечения. Была обнаружена значимая положительная корреляция между темпом снижения объема левой скорлупы, обладающей высокой концентрацией дофаминэргических нейронов, и темпом снижения показателя PANSSTOT в группе пациентов, прошедших повторное обследование. Таким образом, обнаруженная корреляция позволяет предварительно рассматривать динамическое снижение объемов скорлупы как биологический маркер снижения выраженности психотической симптоматики, ассоциированной с аномалиями дофаминэргической системы. Тем не менее, данный вывод должен быть подтвержден в дальнейших исследованиях на больших выборках больных.

³ Выполнено совместно с руководителем лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа д.б.н. И.С. Лебедовой.

⁴ Выполнено совместно с м.н.с. лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа А.С. Томышевым, руководителем лаборатории д.б.н. И.С. Лебедовой.

Одной из основных проблем, связанных с лечением первого психотического эпизода в юношеском возрасте, является проблема приверженности больных приёму лекарственной терапии и поиск минимально эффективных дозировок лекарств. Настоящее исследование⁵ показало как невысокий уровень комплаентности на высоте психотического состояния, так и дальнейшее снижение приверженности: если на I этапе становления ремиссии группа больных с низкой концентрацией активных метаболитов лекарственных средств, определяемых методом терапевтического лекарственного мониторинга, составила 14,29% выборки, то ко II этапу данная группа увеличилась до 23,21%; на III этапе недостаточная концентрация антипсихотиков выявлена у 44,64% больных.

В результате проведенного исследования установлено, что формирование ремиссии после психотических приступов аффективно-бредовой структуры протекает преимущественно по тимопатической и патохарактерологической траекториям реинтеграции постпсихотической личности и приводит к соответствующим им тимопатическим и психопатоподобным ремиссиям. Галлюцинаторно-бредовые приступы в большинстве случаев разрешаются в рамках патохарактерологической траектории и деструктивной траектории с сохранением резидуальной психотической симптоматики с формированием соответствующих им типов ремиссий. При кататоно-бредовых приступах преобладает патохарактерологическая траектория реинтеграции, вероятность разрешения данных приступов в рамках других траекторий является примерно равнозначной. Наибольшая вероятность благоприятного исхода манифестного психотического состояния была отмечена при аффективно-бредовой структуре приступа, наихудшие исходы были отмечены при кататоно-бредовых приступах ($p < 0,05$).

Вне зависимости от структуры психотического приступа, процесс становления ремиссии имел длительное течение и занимал $2,2 \pm 0,9$ года. Средняя редукция баллов PANSS составила $28,42 \pm 13,25$ к концу II этапа, $54,88 \pm 6,17$ баллов на всём протяжении становления ремиссии. Выявлено отчётливое преобладание неблагоприятных исходов при длительности нелеченого психоза более 30 дней ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе настоящего исследования был выявлен ряд клинко-психопатологических особенностей становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте первого психотического приступа, установлены характерные для становления первой ремиссии клинко-патогенетические закономерности, выявлены критерии прогноза дальнейшего течения заболевания, обоснована необходимость комплексного терапевтического подхода.

⁵ Выполнено совместно с н.с. лаборатории фармакокинетики Н.В. Баймеевой, руководитель лаборатории – д.м.н. И.И. Мирошниченко.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования становление ремиссии после перенесенного первого психотического приступа в юношеском возрасте, основанные на изучении репрезентативной группы больных, позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Становление ремиссии после перенесенного первого психотического приступа в юношеском возрасте имеет затяжное течение, характеризуется полиморфизмом и фрагментарностью психопатологических расстройств, представленных широким спектром резидуальной продуктивной симптоматики в сочетании с первичными и вторичными негативными, а также выраженными когнитивными и соматовегетативными расстройствами, с высокой представленностью депрессивного аффекта, с антивитальными размышлениями, суицидальными и несуйцидальными аутоагрессивными поступками, частым формированием избегающего поведения и реакций отказа.

2. Период становления ремиссии после первого приступа в своей динамике проходит через три этапа, характеризующихся различной выраженностью и представленностью психопатологической симптоматики: этап редукции и модификации психотических расстройств (I этап), этап стабилизации психических функций (II этап), этап реинтеграции психических функций (III этап).

2.1. I этап определялся угасанием приступообразующих психотических феноменов, уменьшением и последующей утратой чувства их актуальности и эмоциональной значимости; формированием рационального отношения к болезни, началом формирования критики.

2.2. II этап характеризовался деструкцией приступообразующих феноменов и доминированием аффективных расстройств депрессивного полюса: с преобладанием позитивной или негативной аффективности.

2.2.1. У пациентов с преобладанием позитивной аффективности (58,93% больных) на первый план выступало стойкое снижение настроения с чувством тоски, безысходности, утратой прежней продуктивности, неспособностью испытывать яркие эмоции; отмечались антивитальные размышления с появлением суицидальных мыслей, деперсонализационно-дереализационной симптоматики с ощущением отгороженности от окружающего мира, нереальностью происходящего.

2.2.2. У пациентов с преобладанием негативной аффективности (41,07% больных) отмечался широкий спектр расстройств, распространявшихся от астено-дисфорических до апатических состояний. Преобладали явления психоэмоциональной хрупкости, быстрой истощаемости с явлениями «моральной ипохондрии», ангедонии. Тимический компонент проявлялся стойкой дистимией с идеомоторной заторможенностью. В поведении больных преобладали реакции отказа, раздражительная слабость.

2.3. III этап определялся формированием сочетания негативных расстройств с сохранившимися личностными ресурсами, определяющего постприступный уровень социальной и трудовой реадaptации больного. На данном этапе было выделено 3 траектории реинтеграции психических функций: тимопатическая (33,93% больных), патохарактерологическая (39,28% больных), деструктивная (26,79% больных).

2.3.1. Тимопатическая траектория характеризовалась как формированием аффективной лабильности с частыми аутохтонными колебаниями настроения, так и устойчивой дистимией с элементами ангедонии и формированием пессимистического взгляда на жизнь; патохарактерологическая траектория определялась формированием нажитых расстройств личности, при этом обнаруживались черты, ранее не свойственные больным, либо заострение до уровня утрированных уже имевшихся черт; деструктивная траектория определялась либо стойкими резидуальными продуктивными расстройствами, либо выраженной дефицитарной симптоматикой.

3. В большинстве случаев (62,50%) этап реинтеграции психических функций завершался формированием ремиссий высокого качества, соответствующих международным критериям ремиссии ($p < 0,05$). У 37,50% больных сохранились резидуальные продуктивные расстройства (12,50% больных) или негативная симптоматика, отражавшаяся в волевой недостаточности, когнитивных расстройствах и психопатоподобных изменениях личности (25,00% больных).

3.1. При становлении ремиссии после психотических приступов аффективно-бредовой структуры формировались преимущественно тимопатическая и патохарактерологическая траектории реинтеграции постпсихотической личности, а также соответствующие им тимопатическая и психопатоподобная ремиссии. Галлюцинаторно-бредовые приступы в большинстве случаев разрешались в рамках патохарактерологической и деструктивной траектории с формированием соответствующих им типов ремиссий. При кататоно-бредовых приступах преобладала патохарактерологическая траектории реинтеграции постпсихотической личности, вероятность формирования иных траекторий реинтеграции является равнозначной ($p < 0,05$).

3.2. Наилучшие исходы были отмечены в рамках тимопатической траектории реинтеграции постпсихотической личности, наихудшие – в рамках деструктивной траектории ($p < 0,05$).

3.3. Выявлено отчётливое преобладание неблагоприятных исходов при длительности нелеченого психоза более 30 дней ($p < 0,05$).

4. В процессе исследования выделены нейропсихологические, нейроиммунологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные

характеристики становления ремиссии, имеющие отчётливую прогностическую значимость.

4.1. Структура нейропсихологической синдромологии нарушений высших психических функций была представлена двумя типами симптомокомплексов: неспецифическими и специфическими. Неспецифические симптомокомплексы, состоящие из нарушений произвольной регуляции деятельности, переработки слухоречевой информации, пространственного анализа и синтеза с разной степенью выраженности встречались у всех больных. Специфические симптомокомплексы были неоднородны и различались в зависимости от траектории реинтеграции постпсихотической личности. Для патохарактерологической траектории было характерно сочетание неспецифического симптомокомплекса с нарушением регуляции образного мышления, для тимопатической траектории - симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов, для деструктивной траектории – сочетание симптомокомплекса нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности с симптомокомплексом выраженных неспецифических аномалий ($p < 0,05$).

4.2. Были выявлены особенности динамики спектра иммунных показателей (ЛЭ, а1-ПИ, АТ к НА S100-B и ОБМ) у изученных больных. В большинстве случаев (64%) уменьшение выраженности иммунных показателей ассоциировалось с постпсихотическими депрессиями с позитивной аффективностью, тимопатической траекторией реинтеграции психических функций и благоприятным клиническим исходом. Отсутствие значимых иммунологических изменений в большей части случаев (71%) ассоциировалось с постпсихотическими депрессиями с негативной аффективностью, деструктивной траекторией реинтеграции психических функций и неблагоприятным клиническим исходом ($p < 0,05$). Выявленные закономерности позволяют рассматривать состояние иммунной системы в качестве интегрального показателя для мониторинга и прогноза клинического состояния на всех этапах становления ремиссии после перенесенного первого психотического приступа.

4.3. Выявлены характерные нейрофизиологические особенности: по данным ЭЭГ-обследования, в динамике преимущественно для дельты-ритма, изменения когерентности регистрировались в первую очередь во время начального обследования, при этом, на протяжении становления ремиссии данные аномалии постепенно редуцировались, и практически не регистрировались при повторном обследовании (через $1,2 \pm 0,3$ года) ($p < 0,05$).

4.4. При МРТ-обследовании в динамике была отмечена редукция серого вещества в префронтальных и височных областях. Выявлено статистически значимое лонгитюдное увеличение толщины серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре в группе пациентов, прошедших

повторное обследование (через $1,2 \pm 0,3$ года), что предварительно можно рассматривать как маркер улучшения состояния. Была обнаружена значимая положительная корреляция между темпом снижения объема левой скорлупы дорсального стриатума и темпом снижения показателя PANSSTOT ($p < 0,05$).

5. Терапия больных на всех этапах становления ремиссии требует комплексного, персонифицированного подхода с учетом психобиологических особенностей возрастного фактора. При этом приверженность приёму терапии отчётливо снижается по мере становления ремиссии и улучшения психического состояния: так, если на I этапе становления ремиссии группа больных с низкой концентрацией активных метаболитов лекарственных средств, выявленных с использованием терапевтического лекарственного мониторинга составила 14,29% выборки, то ко II этапу данная группа увеличилась до 23,21%; на III этапе недостаточная концентрация антипсихотиков выявлена у 44,64% больных ($p < 0,05$). Подобные данные свидетельствуют о необходимости длительного контроля состояния больных с формированием терапевтического альянса между врачом-психиатром, пациентом и его родственниками.

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

1. При терапии манифестных психотических приступов юношеского возраста необходимо учитывать этапность процесса становления ремиссии и тщательно оценивать не только особенности психотического состояния, но и картину постприступных расстройств.
2. При индивидуальном прогнозе исхода манифестного психотического состояния следует оценивать как непосредственно клиническую картину, так и динамику патогенетических (нейроиммунологических, нейропсихологических, нейрофизиологических, нейровизуализационных) характеристик. Полученные в настоящем исследовании патогенетические закономерности в последующем могут быть исследованы на когорте больных зрелого возраста.
3. Алгоритмы персонифицированной психофармакотерапии, психотерапии и социореабилитационной помощи, разработанные в данном исследовании для изученных больных, оптимизируют оказываемую им специализированную медицинскую помощь.
4. Результаты проведенного исследования могут использоваться при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, медицинских психологов.
5. Методологические принципы, на базе которых построено исследование, могут применяться для дальнейших научно-практических исследований в данной области.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, рецензируемых ВАК:

1. Тихонов Д.В. Психопатологические особенности становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте /Тихонов Д.В. //Психиатрия. – 2019. – Т.84 - №4. – С.57-64.
2. Тихонов Д.В. Нейроанатомические особенности головного мозга при юношеской приступообразной шизофрении: морфометрия серого вещества префронтальной коры и подкорковых структур /Каледа В.Г., Божко О.В., Ахадов Т.А., Томышев А.С., Тихонов Д.В., Лебедева И.С., Савватеева Н.Ю. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. – №8. – С.7-11.
3. Тихонов Д.В. Фармакогенетические предикторы фармакокинетических параметров при терапии оланзапином /Баймеева Н.В., Иванова С.А., Пожидаев И.В., Тихонов Д.В., Каледа В.Г., Мирошниченко И.И. //Психическое здоровье. – 2018. – Т.142. - № 3. - С. 13-14.
4. Тихонов Д.В. Клинико-психопатологические аспекты особенностей терапевтического действия агомелатина (вальдоксана) и его место в усовершенствовании методов терапии постшизофренических депрессий /Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Новоженева Т.Е., Субботская Н.В., Тихонов Д.В., Юматова П.Е., Никифорова И.Ю. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118. -№3. – С.59-69.
5. Тихонов Д.В. Терапевтический лекарственный мониторинг кветиапина при терапии шизофрении /Баймеева Н.В., Тихонов Д.В., Мирошниченко И.И. //Психиатрия. – 2017. – Т.74. - №2. – С.5-9.
6. Тихонов Д.В. Психопатологические особенности становления ремиссии после манифестного приступа в юношеском возрасте /Тихонов Д.В. //Психиатрия. - 2016. – Т.71. - №3. – С.81-82.
7. Тихонов Д.В. Опыт проведения рутинной процедуры терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотических препаратов у пациентов стационара с различными формами шизофрении и заболеваниями аффективного спектра /Баймеева Н.В., Тихонов Д.В. //Психиатрия. - 2016. – Т.71 - №3. – С. 40-41.

**Статьи в других периодических изданиях,
тезисы, представленные на конференциях,
методические рекомендации:**

1. Tikhonov D.V. Neuroanatomical Features of the Brain in Juvenile Shiftlike Schizophrenia: Morphometry of the Gray Matter of the Prefrontal Cortex and Subcortical Structures /Kaleda V.G., Bozjko O.V., Akhadov T.A., Tomyshev A.S., Tikhonov D.V., Lebedeva I.S., Savvateeva N.Yu. //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2020. - №50. – V.541–545.
2. Тихонов Д.В. Нейроиммунологические аспекты постпсихотических расстройств депрессивного спектра в структуре становления ремиссии после манифестного психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте /Тихонов Д.В., Зозуля С.А., Каледа В.Г., Ключник Т.П. //В сборнике: Эндогенные психические расстройства. Материалы Всероссийской конференции молодых ученых посвященной памяти академика АМН СССР А. В. Снежневского. – 2020. – С. 44-47
3. Тихонов Д.В. Оценка эффективности терапии постпсихотических депрессий юношеского возраста с использованием нейроиммунологических маркеров /Тихонов Д.В., Каледа В.Г., Зозуля С.А., Плужников И.В., Ключник Т.П. //Методические рекомендации. - М.- ФГБНУ НЦПЗ – 2019. – 24с.
4. Тихонов Д.В. Профиль когнитивных нарушений и нейроанатомические характеристики головного мозга при шизофрении /Клочкова И.В., Тихонов Д.В., Томышев А.С., Божко О.В., Каледа В.Г. //В сборнике: Психиатрическая наука в истории и перспективе. Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья. - 2019. - С.197-200.