

Шизофрения в позднем возрасте

Пашковский В.Э.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Проблема поздней шизофрении является одной из самых спорных в клинической психиатрии. Органические факторы, сопровождающие процесс старения, создают затруднения при диагностике. На основании консенсусного заявления международной группы экспертов в данной области в данном обзоре обсуждаются особенности шизофрении в старости с дебютом в молодом возрасте, поздней шизофрении (начало болезни после 40 лет) и очень позднего шизофренического психоза (начало после 60 лет). **Метод.** Автор провел изучение источников MEDLINE по проблеме поздней шизофрении. **Результаты.** В настоящем обзоре приведены данные о распространенности, нейроанатомии, патогенезе, клинической картине и лечении шизофрении в пожилом возрасте. **Заключение.** Шизофрения в позднем возрасте становится серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Особенно актуальными являются проблемы течения болезни, медицинской помощи, сопутствующей патологии и использования антипсихотических средств.

Ключевые слова: шизофрения, шизофрения с поздним началом, психотические расстройства, шизофренический психоз с очень поздним началом, психофармакология

Информация об авторе:

Пашковский В. Э. — <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>; e-mail: pashvladimir@yandex.ru

Как цитировать: Пашковский В.Э. Шизофрения в позднем возрасте. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2020;4:3-11. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-3-11>

Late schizophrenia

Pashkovskiy VE^{1,2}

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg University

Summary. Introduction. The problem of late schizophrenia is one of the most controversial in clinical psychiatry. The organic factors that accompany the aging process make diagnosis difficult. Based on the consensus statement from an international group of experts in the field, this review discusses the features of schizophrenia in old age with a debut at a young age, late-onset schizophrenia (illness onset after 40 years of age) and very-late-onset schizophrenia-like psychosis (onset after 60 years). **Method.** The author conducted a study of MEDLINE sources on late schizophrenia. **Results.** This review provides data on the prevalence, neuroanatomy, pathogenesis, clinical presentation and treatment of schizophrenia in the elderly. **Conclusion.** Late schizophrenia is becoming a serious public health problem worldwide. Particularly relevant are the problems of the course of the disease, medical care and comorbidity in older psychiatric patients (general and illness-related), and treatment concerns related to the use of antipsychotics.

Keywords: schizophrenia, late-onset schizophrenia, psychotic disorders, very late-onset schizophrenia-like psychosis, psychopharmacology.

Information about the authors:

Pashkovskiy V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>; e-mail: pashvladimir@yandex.ru

To cite this article: Pashkovskiy VE. Late schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2020;4:3-11. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-3-11>

Проблема поздней шизофрении является одной из самых спорных в клинической психиатрии. Является ли она поздним проявлением типичной шизофрении, но с отсроченным началом или проявлением «симптоматиче-

ской шизофрении», при которой некоторые органические изменения мозга, связанные со старением, вызывают шизофренические симптомы [36]? Поиски ответов на эти вопросы начались со времени публикации М. Bleuler [15] работы, в кото-

Автор, ответственный за переписку: Пашковский В.Э. — e-mail: pashvladimir@yandex.ru

Corresponding author: V.E. Pashkovskiy — e-mail: pashvladimir@yandex.ru

рой поздняя шизофрения характеризовалась двумя вариантами: с началом после 40 и после 60 лет. Вопросы взаимосвязи между старческим слабоумием и эндогенными психозами сразу вызвали разногласия. Предполагалось, что если симптомы выступают лишь в начале, а затем сменяются недифференцированной картиной органических изменений, то можно думать о чисто патопластическом процессе, если же на первый план выдвигается эндогенная симптоматика, приходится предполагать наличие эндогенных моментов, действие которых выходит за пределы чисто симптоматической окрашенности [9].

В англоязычной литературе вместо «поздней шизофрении», установленной М. Bleuler, использовался диагноз «парафрения» Е. Краепелина [40]. И, хотя Е. Краепелин никогда не считал парафрению заболеванием только пожилого возраста, оба термина: и поздняя шизофрения, и парафрения — отождествлялись. Вместе с тем, было крайне важно установить четкую границу между поздней шизофренией и другими бредовыми расстройствами в среднем и пожилом возрасте, потому что путаница в терминологии и понятиях является серьезным препятствием для целенаправленного оказания психиатрической помощи [57].

К сожалению, в последних международных классификациях болезней (МКБ) ничего не говорится о поздней шизофрении. Исключение составляет МКБ-9, в которой под рубрикой 297.29. поздняя старческая парафрения определялась как «психоз с галлюцинаторно-парафренической или с конфабуляторно-парафренической симптоматикой, не сопровождающийся органической деменцией» [7].

В 2000 г. международная конференция по поздней шизофрении пришла к заключению, что с точки зрения эпидемиологии, профиля симптомов и выявленных патофизиологических изменений, диагнозы «поздней шизофрении» (начало болезни после 40 лет) и «очень позднего шизофренического психоза» (начало после 60 лет) имеют доказательность и клиническую полезность. Понятие «шизофренического психоза с очень поздним началом», заменило «позднюю парафрению» и сгруппировало вместе шизофрению, бредовые расстройства и параноидный психоз с возрастом начала после 60 лет. Общее принятие этих категорий, по мнению ряда авторов, будет способствовать систематическому изучению таких пациентов [35]. В соответствии с международным консенсусом в данном обзоре приняты следующие обозначения: 1) шизофрения у пожилых людей, начавшаяся до 40 лет (Ш), 2) поздняя шизофрения с началом после 40 лет (ПШ), 3) очень поздний шизофренический психоз (ОПШП).

Распространенность. В связи с размытостью и отсутствием четких критериев ПШ и ОПШП в последних международных классификациях, полные данные об их prevalентности отсутствуют. В старых обзорах, опубликованных между 1931 и 1977 гг. показатели варьировались от 0 до 1,05%. В конце 80 гг. прошлого столетия удельный вес больных, у которых шизофренический процесс начался

после 40 лет, оценивался в 23,5% [33]. Согласно голландскому исследованию, 1-летняя распространенность лиц, у которых болезнь началась после 40 лет, составила 0,14%, а распространенность больных с ОПШП — 0,05% [46]. В Шотландии были идентифицированы все пациенты в возрасте 65 лет и старше. При этом 1-летняя распространенность Ш и связанных с ней расстройств составила 4,44 на 1000 населения [45]. Как показали М. Yasuda и S. Kato [72], случаи проявления ПШ после 40 лет составляли 12% от общей численности госпитального контингента. Количество женщин составило 20,4%, что значительно превышало количество мужчин (4,3%). В психиатрическом отделении случаи заболевания после 40 лет составили 10,8% от общей численности больных. Женщин было 16,3%, мужчин всего 2,0%. По данным исследований J. Stafford [60, 61], заболеваемость Ш после 65 лет составляет 7,5 на 100 000 человеко-лет.

По данным отечественных исследований, начало заболевания после 40 лет не является редкостью. Оно отмечено в 18,9% случаев. «Сверхпозднее» начало заболевания (после 60 лет) отмечалось гораздо реже — всего в 1,6% случаев [8].

Нейроанатомия ПШ. Если начавшийся в позднем возрасте шизофренический процесс имеет свои отличительные черты, то может ли быть найден подтверждающий их органический субстрат [42]?

Количественные исследования нейровизуализации показали, что у больных как с Ш, так и с ПШ, по сравнению с контролем, уменьшен размер передней верхней височной извилины [13]. В другом исследовании у пациентов с ПШ выявлены значительно большие размеры желудочков, чем у здоровых, и значительно большие объемы таламуса, чем у пациентов с Ш [23].

При использовании диффузно-тензорной визуализации для оценки сниженной фракционной анизотропии в качестве меры функции белого вещества у пациентов с ПШ исследователи увидели нарушения целостности белого вещества в левой теменной доле и правом заднем отделе поясной коры [18]. Одной из находок является обнаружение значительной разницы в перфузии мозга между Ш и ПШ [70].

Анализ данных магнитно-резонансной томографии выявил статистически значимые различия между группами с ОПШП (средний возраст 66,63 года) и с Ш (параноидной шизофренией у пожилых людей с ранним началом процесса, средний возраст 63,89 года. Гиперинтенсивность белого вещества обнаруживалась почти в три раза чаще в группе ОПШП чем в группе с Ш: 69,2% против 22,9% соответственно. Увеличение желудочков и кортикальная атрофия были более частыми в группе с Ш, в диапазоне от умеренных до тяжелых аномалий: 28,6% для желудочкового расширения и 22,9% для кортикальной атрофии; Умеренные или тяжелые нарушения отсутствовали у всех пациентов группы ОПШП [64].

Анатомопатологические результаты показывают, что ПШ не является следствием болезни Аль-

цгеймера, но может быть связана с ограниченной лимбической тауопатией [41].

Патогенез ПШ. По данным генетики, психопатологическая отягощенность обнаруживается у 10–15% пациентов с ПШ или с ОПШП [38]. Показано, что делеционный аллель CCR5 32 bp является фактором восприимчивости к ПШ. Заслуживает внимание то, что аллель делеции 32-bp CCR5 может действовать как модификатор, задерживая начало шизофрении, не влияя на восприимчивость к заболеванию [56]. В то же время генетическая изменчивость рецептора DRD2 является хорошим индикатором риска шизофрении и может также использоваться в качестве предиктора возраста начала заболевания [69].

В последние годы обсуждается роль воспаления в патогенезе ПШ. Новые данные указывают на то, что шизофрения связана с активацией периферической и центральной воспалительных реакций. На такие воспалительные процессы, по-видимому, влияет ряд генетических факторов, обуславливая предрасположенность к шизофреническому процессу [47]. Признаки периферических воспалительных реакций при шизофрении подтверждаются повышением уровня сыворотки / плазмы или продуцированием *in vitro* специфических провоспалительных факторов, включая простагландин, С-реактивный белок и многочисленные провоспалительные цитокины [25, 28].

Как известно, старение сопровождается хроническим слабым воспалительным процессом, отчетливо проявляющимся в 2-4-кратном увеличении сывороточных уровней медиаторов воспаления. Утверждается, что этому состоянию способствует целый ряд факторов, однако наиболее важную роль, по-видимому, играет хронический антигенный стресс, который воздействует на иммунную систему в течение всей жизни с постепенной активацией макрофагов и родственных клеток [68]. Определенную роль играет повышение исходного уровня С-реактивного белка в плазме, что связано с повышенным риском развития шизофрении с поздним и очень поздним началом [71].

Наконец, факт преобладания женщин, впервые заболевших шизофренией в позднем возрасте, привел к возникновению гипотезы о взаимосвязи эстрадиола с вовлеченными в шизофрению нейротрансмиттерными системами дофамина, серотонина и глутамата [26,30].

Клиническая картина. Шизофрения у пожилых людей, начавшаяся до 40 лет (Ш). Само старение и старость, а также присоединяющаяся у людей в старости церебральная патология сказываются как на трансформации основной шизофренической симптоматики, так и на заболевании в целом. В одних случаях это влияние расценивается как положительное, ведущее к повышению социальной адаптации, в других — как ухудшающее клинические проявления основного заболевания, к которым еще присоединяются симптомы органической деградации личности больных, которые полностью их инвалидизируют [1]. Е.К. Молчанова [5] обследовала 190 пациентов стар-

ше 60 лет, страдающих от медленно прогрессирующей шизофрении и наблюдаемых в диспансерах в течение длительного времени. Была выявлена тенденция к регрессу наиболее продуктивных симптомов, определенному оживлению эмоционально-волевой сферы и преувеличению признаков деформации структуры личности. Указаны два типа негативных расстройств: один с преобладанием интеллектуально-волевых нарушений (прогностически менее благоприятный), а другой с преобладанием аффективных изменений (прогностически более благоприятный). По результатам 37-летнего катамнестического исследования 289 пациентов, проведенного L.Ciompri и С. Müller [20], у 27% больных состояние несколько улучшилось, у 27% ухудшилось, у остальных осталось без изменений. У 55% больных социальное приспособление улучшилось, у 14% ухудшилось. Исход зависел от преморбидных личностных факторов и влияния пожилого возраста. Исследования Э.Я. Штернберга [10] и В.А.Концевого [4], проведенные в рамках концепции психиатрии течения, показали, что у больных с дебютом злокачественной шизофрении в молодости в старости наблюдается синдром апатического слабоумия с мнестическими нарушениями и отдельными признаками старческого маразма. При параноидном дебюте обнаруживается тенденция к редуцированию продуктивных расстройств, а у больных с диагнозом приступообразной шизофрении, установленного до 40 лет, в старости наблюдаются повторяющиеся однотипные приступы по типу «клише» или регрессионное течение.

Поздняя шизофрения с началом после 40 лет (ПШ). В наиболее обобщенном виде возрастные особенности поздних шизофренических психозов определены Э.Я. Штернбергом [12]. Они заключаются в нарастающем с возрастом ограничении объема возникающих расстройств психической деятельности. С сохранностью синдрома кинеза сочетается незавершенность развития болезненного процесса, который не достигает глубоких уровней поражения. Почти не бывает, в частности, развития симптомов вторичной кататонии, очень редко возникают те или другие конечные состояния. С увеличением возраста, в котором происходит манифестация шизофрении, заметно суживается круг ее проявлений, уменьшается и качественно меняется полиморфизм шизофренических психозов, изменяются соотношения между основными формами течения и нередко стираются типичные для молодого и среднего возраста различия между ними.

Согласно результатам исследований, проведенных рядом авторов, шизофрения с поздним началом составляет около 10% от общего числа случаев заболевания, а количество женщин значительно превышает количество мужчин. Больные с ПШ характеризовались параноидной и депрессивной симптоматикой, меньшим количеством лиц с интровертным преморбидом и лучшей адаптацией в преморбиде. У пациентов с ПШ социальное функ-

ционирование лучше, по сравнению с пациентами с Ш, поскольку у них, по-видимому, отсутствовала шизофреническая симптоматика в более молодом возрасте. Тип шизофрении с поздним началом имеет тенденцию демонстрировать лучшие показатели успешного восстановления. Однако довольно редко, но выявляются случаи с симптоматикой простой или «дезорганизованной» шизофрении. Нередко ПШ сопутствуют повышенная распространенность случаев потери слуха и глазная патология. Дефектные состояния при ПШ представлены апатоабулическим, псевдоорганическим, психопатоподобным, астеническим дефектом [2,33. 50, 72, 73].

Когнитивное функционирование при ПШ имеет свои особенности. Существующая литература предполагает, что природа и ход познания при ПШ неоднородны. Перекрестные исследования больных ПШ старше 45 лет при сопоставлении со здоровым контролем показали, что пациенты с ПШ наиболее постоянно страдают нарушениями исполнительной функции, зрительно-пространственной способности и беглости речи. Нарушения менее последовательно наблюдаются во внимании и рабочей памяти. Продольные исследования показывают, что у пациентов с ПШ когнитивное снижение начинается примерно в возрасте 65 лет, и что это снижение может сначала повлиять на зрительно-пространственные способности. Тем не менее, большинство из этих исследований были проведены на стационарных пациентах, а не на типичной амбулаторной популяции [55]. Траектории когнитивного функционирования предполагают продольную неоднородность. Данные поперечного сечения показывают, что для людей, которые не находятся в учреждениях, наблюдается типичное возрастное снижение познавательной способности после начального ухудшения во время начала заболевания. Для людей, находящихся в учреждениях (15% пожилых людей с шизофренией), после 65 лет наблюдается значительное когнитивное ухудшение. Внутригрупповые продольные данные о людях среднего и пожилого возраста с шизофренией в сообществе показали значительную гетерогенность: большинство пациентов, казалось, были когнитивно стабильными; однако около 1/5 показали более быстрое снижение, а другая 1/5 показала улучшение [48].

При проведении сравнительных исследований между Ш и ПШ необходимо помнить, что широкий спектр общих заболеваний у пожилых пациентов может сопровождаться психотическими симптомами. Прежде чем диагностировать шизофрению у пожилых пациентов, необходимо исключить делирий, деменцию, расстройства, связанные с психоактивными веществами, бредовое расстройство и диссоциативное расстройство. В отличие от Ш, в клинической картине ПШ отчетливо прослеживается преобладание параноидной бредовой симптоматики. Галлюцинации при ПШ встречались значительно реже и носили более элементарный характер. Так, у 1/2 больных вер-

бальные обманы слуха представляли собой шепот, а не отчетливо слышимые звуки. Существенных различий в частоте тревоги, депрессии и дистресса между группами пациентов с Ш и с ПШ не выявлялось. У пациентов с ПШ отмечалась меньшая выраженность позитивных симптомов, лучшая скорость обработки информации, большая сохранность способности к абстрагированию и лучшая словесная память [37,43, 44, 59, 65].

Во французской нозологии шизофрения исключается, когда неаффективный, неорганический психоз начинается после 40 лет. Он попадает в специфическую французскую категорию «хронический галлюцинаторный психоз» [22, 26].

В социально-демографическом аспекте для ПШ характерно преобладание женщин и сопутствующие проблемы физического здоровья. ПШ также показала относительно большую связь с психосоциальными факторами, близкими к началу психоза, такими как безработица [19].

Очень поздний шизофренический психоз (ОПШП). Неорганические, неаффективные психозы, впервые появляющиеся в позднем возрасте, были предметом диагностического спора в течение многих лет. Являются ли они поздним проявлением более типичной шизофрении, но с отсроченным началом или случаями «симптоматической шизофрении», при которой некоторые органические изменения мозга, связанные со старением, вызывают шизофренические симптомы? Ответы на эти вопросы осложняются нехваткой эмпирических исследований в текущей литературе и отсутствием единообразия в определениях ПШ и ОПШП. Все же большинство авторов настаивает на том, что данные о нейробиологии шизофрении и возрастных изменениях, происходящих в мозге пожилых людей, ставят под сомнение обоснованность концепции ОПШП как органического заболевания головного мозга [24,36,58,62]. В то же время, очень медленное ухудшение когнитивных функций при ОПШП некоторые авторы объясняют наличием нейрофибриллярных клубков, прежде всего в энторинальной коре [17].

В структуре ОПШП значительное место занимает галлюцинаторно-параноидный синдром с непрерывным течением [5]. Психопатологический профиль ОПШП был сопоставлен с психотическими изменениями при деменции с тельцами Леви. Оказалось, что бредовые симптомы и слуховые галлюцинации были характерны для ОПШП, тогда как для деменции с тельцами Леви — визуальные галлюцинации с образами животных [67]. Сравнение ОПШП с галлюцинаторно-бредовым психозом французских авторов показало, что в первом случае клиническая картина очень позднего начала сравнительно проста и ограничена: основными симптомами ОПШП являются галлюцинации или бред, а во втором — часто возникает синдром психического автоматизма [32]. Наконец, сравнение групп больных с ПШ и ОПШП не выявило существенных различий, за исключением пониженной психомоторной активности при ПШ. В обеих группах были часты бредовые идеи пресле-

дования, слуховые галлюцинации, ненадлежащее социальное поведение, формальные расстройства мышления и ангедония [33]. В литературе нет единого мнения относительно когнитивного снижения при ОПШП. Одни авторы считают, что у пациентов с ОПШП стабильное когнитивное и повседневное функционирование по сравнению с пациентами пожилого возраста с шизофренией [44]. Другие указывают на когнитивное ухудшение рабочей памяти, языка, психомоторной скорости и исполнительного функционирования. Однако, эти изменения могут отражать ускоренное старение мозга, связанное со стрессом, а не нейродегенеративную патологию [66].

Лечение шизофрении в пожилом возрасте. У пациентов пожилого возраста вследствие соматической отягощенности при приеме антипсихотиков существует высокий риск лекарственных осложнений. К сожалению, антипсихотические препараты, представленные на сегодняшний день на фармацевтическом рынке, обладают прямой антагонистической активностью, являясь блокаторами постсинаптических рецепторов, что не позволяет рассматривать их действие в качестве естественного и физиологического [3]. Принято считать, что пожилым больным с хронической шизофренией требуются более низкие дозы антипсихотиков, чем больным молодого возраста. Это не доказано, однако, получены данные о том, что у пожилых концентрация антипсихотика в крови в 1,5-2 раза выше, чем у молодых при одинаковых дозах. Антипсихотики второго поколения значительно лучше переносятся пожилыми больными, однако, и при использовании атипичных антипсихотиков есть свои проблемы. Орто-статическая гипотензия, которая может возникать на фоне этих препаратов, иногда приводит к падениям с тяжелыми последствиями. Кроме того, антихолинергические свойства клозапина часто плохо переносятся пожилыми людьми. Оланзапин также обладает некоторыми антихолинергическими свойствами [11].

Работ по лечению поздней шизофрении, соответствующих требованиям доказательной медицины, мало. Большинство этих работ не было включено в кохрейновский обзор из-за плохого дизайна [27]. Исключение составляет сравнительное исследование ремексиприда и тиоридазина, показавшее значительное улучшение у пациентов, принимавших ремексиприд [53].

В последние годы внимание исследователей привлечено к амисульприду как к средству для лечения ПШ и ОПШП. Фармакологический профиль амисульприда, характеризуется преимущественной блокадой эффектов с участием пресинаптических механизмов и лимбических структур, влияя как на дофаминергическую гиперактивность в лобной коре, так и на гипоактивность в лимбической области [52]. Эти свойства препарата особенно востребованы при недостаточности терапевтического ответа на другие виды антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией из-за недостаточной эффективности, побоч-

ных действий препаратов и низкой приверженности к лечению больных. Исследование ATLAS показало, что однократная суточная доза амисульприда в 100 мг является эффективным средством для лечения симптомов шизофренического психоза с очень поздним началом [34].

Арипипразол, оланзапин, рисперидон и кветиапин составляют удачную альтернативу типичным антипсихотикам, поскольку часто лучше переносятся пациентами пожилого возраста и оказывают терапевтический эффект при более низких дозах. В пожилом возрасте арипипразол может быть эффективным и в целом хорошо переносимым. Важные возрастные факторы, а также фармакокинетика арипипразола (например, более длительный период полувыведения) диктуют необходимость консервативного дозирования; следует по возможности избегать полипрагмазии; проводить тщательный мониторинг развития побочных явлений и более осторожные стратегии титрования и снижения дозировки [54]. При исследовании метаболических проявлений оланзапина и рисперидона установлено, что среднее увеличение индекса массы тела было выше в группе оланзапина по сравнению с рисперидоном, среднее значение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов наблюдалось в группе оланзапина, тогда как существенные изменения общего холестерина и триглицеридов были отмечены в группе рисперидона. У мужчин при приеме оланзапина было больше, чем ожидалось, увеличение содержания липидов. Исходные значения и предшествующая терапия не способствовали значительным различиям, однако увеличение индекса массы тела было связано с прекращением приема обоих препаратов [39].

Из-за своей пониженной склонности вызывать экстрапирамидные симптомы перспективным для лечения пожилых людей с шизофренией является кветиапин, который особенно полезен в этом отношении из-за отсутствия антихолинергической активности и относительно слабого связывания с дофаминовыми рецепторами [63].

Все больше данных свидетельствуют о том, что антипсихотические препараты могут также вызывать снижение когнитивных функций у некоторых пожилых пациентов. Доклинические и растущие клинические данные указывают на то, что ингибирующее воздействие на дофаминергическую, холинергическую и гистаминергическую нейрорхимические системы может объяснить связанные с антипсихотиками когнитивные нарушения у пожилых людей. Препараты со слабым антихолинергическим эффектом (высокоэффективные традиционные препараты — рисперидон, кветиапин и zipразидон) теоретически будут менее вероятно вызывать когнитивные нарушения, чем препараты с высокой степенью блокирующих влияние холинергических рецепторов [16].

В последние годы было разработано несколько гибридных когнитивно-терапевтических программ, специально созданных для людей среднего и старшего возраста с шизофренией (средний

возраст в исследованиях 51–60 лет). Они включали вмешательства по обучению навыкам функциональной адаптации [51] и оказания психосоциальной и профилактической медицинской помощи [14,31]. Трехлетнее наблюдение показало, что по сравнению с обычной группой лечения, в группе, получавшей психосоциальное вмешательство, наблюдалось улучшение жизненных навыков и функционирования в сообществе, большая самоэффективность, послабление общих психопатологических и негативных симптомов.

Заключение. Во всем мире за последние несколько десятилетий демография пожилых людей (то есть людей в возрасте 55 лет и старше) с шизофренией полностью изменилась как в абсолютных числах, так и по относительной частоте.

Старение лиц с диагнозом «шизофрения» создает огромные потребности в медицинской помощи, а сопутствующая соматическая патология

способствует более высокой смертности, чем среди населения в целом. Предложения по классификации шизофрении на подтипы с ранним, поздним и очень поздним началом в настоящее время должны быть оправданы тем, что сопутствующие соматические и неврологические расстройства могут способствовать возникновению психотических симптомов в более позднем возрасте [21]. Изучение клинической динамики показывает, что шизофрения в более позднем возрасте — это не стабильное конечное состояние, а флюктуация симптомов и уровней функционирования, что внушает некоторый оптимизм относительно прогноза и эффективности лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Авербух Е.С. Расстройства психической деятельности в позднем возрасте. М.: Медицина ЛО, 1969.
Averbukh E.S. Rasstroistva psikhicheskoi deyatelnosti v pozdnem vozraste. M.: Meditsina LO, 1969. (in Russ.).
2. Бомов П.О., Будза В.Г., Данилова С.В. Психопатоподобный дефект личности у больных шизофренией с дебютом в позднем возрасте. Рос. психиатр. ж. 2011; 6:55-60.
Bomov PO, Budza VG, Danilova SV Psychopathic personality defect in patients with late-onset schizophrenia. Ros.pskhiatr. zh. 2011; 6:55-60 (in Russ.).
3. Козловский В.Л., Костерин Д.Н., Попов М.Ю. О роли агонистического/антагонистического действия в развитии психотропных эффектов антипсихотиков. Обзор. психиатр. и мед. психол. 2019; 1:3-7
[https://DOI : 10.31363/2313-7053-2019-1-3-7](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-1-3-7).
Kozlovskiy VL, Kosterin DN, Popov MYu. The role of agonistic/antagonistic activity in the development of psychotropic effects of antipsychotics. Obzr. psikhiatr. i med. psikhhol. 2019; 1:3-7
[https://DOI : 10.31363/2313-7053-2019-1-3-7](https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-1-3-7)
4. Концевой В.А. Шизофрения в позднем возрасте. Руководство по психиатрии в 2-х т. Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина. 1999; 1: 488-495.
Kontsevoi V.A. Shizofreniya v pozdnem vozraste. Rukovodstvo po psikhiatrii v 2-kh t. Pod red. A.S. Tiganova. M.: Meditsina, 1999; 1:488-495 (in Russ.).
5. Молчанова Е.К. О возможности манифестации шизофрении в старческом возрасте. Вестн. Акад. Мед. Наук СССР. 1966; 21(3):89-95.
Molchanova EK On the possibility of schizophrenic manifestation in senility. Vestn Akad Med Nauk SSSR. 1966; 21(3):89-95 (in Russ.).
6. Молчанова Е.К. Клиника отдаленных этапов вялотекущей шизофрении в позднем возрасте. Ж. Невропатол. Психиатр. им. С.С. Корсакова. 1981; 81(5):715-720.
Molchanova EK. Clinical picture of the late stages of sluggishly-progressing schizophrenia in advanced age. Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im S.S. Korsakova. 1981; 81(5):715-720.
7. Психические расстройства (раздел V Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра, адаптированный для использования в СССР). М.: МЗ СССР, 1983.
Psikhicheskie rasstroistva (razdel V Mezhdunarodnoi statisticheskoi klassifikatsii boleznei, travm i prichin smerti 9-go peresmotra, adaptirovanniy dlya ispol'zovaniya v SSSR). M.: MZ SSSR, 1983. (in Russ.).
8. Ротштейн В.Г. Поздняя шизофрения (клинико-эпидемиологическое исследование). Ж. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова. 2015; 11(2):34-42 doi: 10.17116/jnevro201511511234-42.
Rotshtein VG. Late-onset schizophrenia (clinical and epidemiological study) Zh. Nevropatol. Psikhiatr. im S.S. Korsakova. 2015; 11(2):34-42. doi: 10.17116/jnevro201511511234-42 (in Russ.).
9. Ruffin H. Психиатрия сениума. Патогенетические факторы. Клиническая психиатрия. Под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. Пер. с нем. М.: Медицина. 1967;794-802.
Ruffin H. Psikhiatriya seniuma. Patogeneticheskie faktory. Klinicheskaya psikhiatriya. Pod red. G.Grule, R.Yunga, V.Maier-Grossa, M. Myullera. Per. s nem. M.: Meditsina. 1967;794-802. (in Russ.).
10. Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте. Под. ред. Штернберга Э.Я. М.: Медицина, 1981.

- Techenie i iskhody shizofrenii v pozdnem vozraste. Pod.red. Shternberga Eh.Ya. M.: Meditsina, 1981 (in Russ.).*
11. Шацберг А.Ф., Коул Д.О., Де Баттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Пер. с англ.; под общ. ред. А.Б. Смулевича, С.В. Иванова. М.: МЕДпресс-информ. 2013. Shatsberg A.F., Koul D.O., De Battista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii. Per. s angl.; pod obshch.red. A.B.Smulevicha, S.V.Ivanova. M.: MEDpress-inform. 2013 (in Russ.).*
 12. Штернберг Э.Я. Поздняя шизофрения. Руководство по психиатрии в 2-х т. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина. 1983; 1:380-390. Shternberg Eh.Ya. *Pozdnyaya shizofreniya. Rukovodstvo po psikiatrii v 2-kh t. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Meditsina. 1983; 1:380-390 (in Russ.).*
 13. Barta PE, Powers RE, Aylward EH, et al. Quantitative MRI volume changes in late onset schizophrenia and Alzheimer's disease compared to normal controls. *Psychiatry Res.* 1997; 68(2-3):65-75. [https://doi:10.1016/s0925-4927\(96\)02751-5](https://doi:10.1016/s0925-4927(96)02751-5)
 14. Bartels SJ, Pratt SI, Mueser KT, et al. Long-term outcomes of a randomized trial of integrated skills training and preventive healthcare for older adults with serious mental illness. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014; 22(11):1251-1261. <https://doi:10.1016/j.jagp.2013.04.013>
 15. Bleuler M: Die spatschizophrenen Krankheitsbilder. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 1943; 15:259-290.
 16. Byerly MJ, Weber MT, Brooks DL, Snow LR, Worley MA, Lescoufflair E. Antipsychotic medications and the elderly: effects on cognition and implications for use. *Drugs Aging.* 2001; 18(1):45-61. <https://doi:10.2165/00002512-200118010-00004>
 17. Casanova MF. The pathology of paraphrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2010; 12(3):196-201. <https://doi:10.1007/s11920-010-0108-8>
 18. Chen L, Chen X, Liu W, et al. White matter microstructural abnormalities in patients with late-onset schizophrenia identified by a voxel-based diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res.* 2013; 212(3):201-207. <https://doi:10.1016/j.jpsychres.2012.05.009>
 19. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2018; 80:155-162. <https://doi:10.1016/j.comppsy.2017.09.009>
 20. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull.* 1980; 6(4):606-618. <https://doi:10.1093/schbul/6.4.606>
 21. Cohen CI, Meesters PD, Zhao J. New perspectives on schizophrenia in later life: implications for treatment, policy, and research. *Lancet Psychiatry.* 2015; 2(4):340-350. [https://doi:10.1016/S2215-0366\(15\)00003-6](https://doi:10.1016/S2215-0366(15)00003-6)
 22. Convert H, Védie C, Paulin P. Schizophrénie tardive ou délires chroniques. *Encephale.* 2006; 32(6 Pt 1):957-961. [https://doi:10.1016/s0013-7006\(06\)76273-x](https://doi:10.1016/s0013-7006(06)76273-x)
 23. Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Harris MJ, Jeste DV. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in late-life schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1995; 152(3):447-449. <https://doi:10.1176/ajp.152.3.447>
 24. Cort E, Meehan J, Reeves S, Howard R. Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: A Clinical Update. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2018; 56(1):37-47. <https://doi:10.3928/02793695-20170929-02>
 25. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, et al. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(6):746-755. <https://doi:10.1017/S1461145710001653>
 26. Dubertret C, Gorwood P, Adès J. Psychose hallucinatoire chronique et schizophrénie d'apparition tardive: une même entité? *Encephale.* 1997; 23(3):157-167.
 27. Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012(2):CD004162. Published 2012 Feb 15. <https://doi:10.1002/14651858.CD004162.pub2>
 28. Fan X, Goff DC, Henderson DC. Inflammation and schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7(7):789-796. <https://doi:10.1586/14737175.7.7.789>
 29. Girard C, Simard M. Clinical characterization of late- and very late-onset first psychotic episode in psychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008; 16(6):478-487. <https://doi:10.1097/JGP.0b013e31816c7b3c>
 30. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:615356. <https://doi:10.1155/2015/615356>
 31. Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, et al. A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(3):520-529. <https://doi:10.1176/appi.ajp.162.3.520>
 32. Hamada H. La psychose hallucino-déirante d'apparition tardive. L'influence du sexe et de l'âge sur ses symptômes et son évolution [Late-onset hallucino-delusional psychosis. Effect of sex and age on its symptoms and course]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1983; 141(1):25-39.
 33. Harris MJ, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull.* 1988; 14(1):39-55. <https://doi:10.1093/schbul/14.1.39>
 34. Howard R, Cort E, Bradley R, et al. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psy-

- chosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial [published correction appears in *Lancet Psychiatry*. 2018 Jun 12;]. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(7):553-563.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30141-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30141-X)
35. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(2):172-178.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.172>
 36. Howard R, Reeves S. Psychosis and schizophrenia-like disorders in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2003; 7(6):410-1.
 37. Jeste DV, Harris MJ, Krull A, Kuck J, McAdams LA, Heaton R. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(5):722-730.
<https://doi.org/10.1176/ajp.152.5.722>
 38. Jeste DV, Symonds LL, Harris MJ, Paulsen JS, Palmer BW, Heaton RK. Nondementia nonpraecox dementia praecox? Late-onset schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997;5(4):302-317.
<https://doi.org/10.1097/00019442-199700540-00005>
 39. Kelly DL, Conley RR, Love RC, Morrison JA, McMahon RP. Metabolic risk with second-generation antipsychotic treatment: a double-blind randomized 8-week trial of risperidone and olanzapine. *Ann Clin Psychiatry*. 2008; 20(2):71-78.
<https://doi.org/10.1080/10401230802017050>
 40. Kraepelin E: *Dementia Praecox and Paraphrenia* (1919). Translated by Barclay RM; edited by Robertson GM. New York, Robert E Krieger, 1971.
 41. Lagodka A, Robert P. La schizophrénie tardive est-elle secondaire à des processus neurodégénératifs? Une revue de la littérature. *Encephale*. 2009; 35(4):386-393.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.06.008>
 42. Maglione JE, Thomas SE, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: do recent studies support categorizing LOS as a subtype of schizophrenia?. *Curr Opin Psychiatry*. 2014; 27(3):173-178.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000049>
 43. Mason O, Stott J, Sweeting R. Dimensions of positive symptoms in late versus early onset psychosis. *Int Psychogeriatr*. 2013; 25(2):320-327.
<https://doi.org/10.1017/S1041610212001731>
 44. Mazeh D, Zemishlani C, Aizenberg D, Barak Y. Patients with very-late-onset schizophrenia-like psychosis: a follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13(5):417-419.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.5.417>
 45. McNulty SV, Duncan L, Semple M, Jackson GA, Pelosi AJ. Care needs of elderly people with schizophrenia. Assessment of an epidemiologically defined cohort in Scotland. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:241-247.
<https://doi.org/10.1192/bjp.182.3.241>
 46. Meesters PD, Stek ML. Ouderen met schizofrenie: prevalentie en verdeling naar ontstaansleeftijd in een psychiatrisch verzorgingsgebied in Amsterdam. *Tijdschr Psychiatr*. 2011; 53(9):669-675.
 47. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther*. 2011; 132(1):96-110.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.06.003>
 48. Murante T, Cohen CI. Cognitive Functioning in Older Adults With Schizophrenia. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2017; 15(1):26-34.
<https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160032>
 49. Nilsson FM, Sørensen TN, Enggard H. Diagnostik og behandling af paranoide tilstande og skizofrenispektrumlidelser hos ældre. *Ugeskr Laeger*. 2018; 180(39):V03180179.
 50. O'Brien D, Macklin J. Late onset simple schizophrenia. *Scott Med J*. 2014; 59(1):e1-e3.
<https://doi.org/10.1177/0036933013519025>
 51. Patterson TL, Mausbach BT, McKibbin C, Goldman S, Bucardo J, Jeste DV. Functional adaptation skills training (FAST): a randomized trial of a psychosocial intervention for middle-aged and older patients with chronic psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006; 86(1-3):291-299.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.017>
 52. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280(1):73-82.
 53. Phanjoo AL, Link C. Remoxipride versus thioridazine in elderly psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1990; 358:181-185.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb05314.x>
 54. Rado J, Janicak PG. Aripiprazole for late-life schizophrenia. *Clin Interv Aging*. 2010; 5:253-258. Published 2010 Sep 7. <https://doi.org/10.2147/cia.s9398>
 55. Rajji TK, Mulsant BH. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res*. 2008; 102(1-3):122-140.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.015>
 56. Rasmussen HB, Timm S, Wang AG, et al. Association between the CCR5 32-bp deletion allele and late onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(3):507-511.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.507>
 57. Riecher-Rössler A, Rössler W, Förstl H, Meise U. Late-onset schizophrenia and late paraphrenia. *Schizophr Bull*. 1995; 21(3):345-54; discussion 355-6.
<https://doi.org/10.1093/schbul/21.3.345>
 58. Roth M, Kay DW. Late paraphrenia: a variant of schizophrenia manifest in late life or an organic clinical syndrome? A review of recent evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(11):775-784.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199811\)13:11<775::aid-gps868>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199811)13:11<775::aid-gps868>3.0.co;2-e)

59. Son JH, Kee BS. A Case of Very-late-onset Schizophrenia-like Psychosis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2011; 9(2):91-93. <https://doi:10.9758/cpn.2011.9.2.91>
60. Stafford J, Howard R, Dalman C, Kirkbride JB. The Incidence of Nonaffective, Nonorganic Psychotic Disorders in Older People: A Population-based Cohort Study of 3 Million People in Sweden. *Schizophr Bull*. 2019; 45(5):1152-1160. <https://doi:10.1093/schbul/sby147>
61. Stafford J, Howard R, Kirkbride JB. The incidence of very late-onset psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis, 1960-2016. *PsycholMed*. 2018; 48(11):1775-1786. <https://doi:10.1017/S0033291717003452>
62. Suen YN, Wong SMY, Hui CLM, et al. Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like-psychosis: an updated systematic review. *Int Rev Psychiatry*. 2019; 31(5-6):523-542. <https://doi:10.1080/09540261.2019.1670624>
63. Tariot PN, Ismail MS. Use of quetiapine in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 Suppl 13:21-26.
64. Tonkonogy JM, Geller JL. Late-onset paranoid psychosis as a distinct clinicopathologic entity: magnetic resonance imaging data in elderly patients with paranoid psychosis of late onset and schizophrenia of early onset. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999; 12(4):230-235.
65. Vahia IV, Palmer BW, Depp C, et al. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia?. *Acta Psychiatr Scand*. 2010; 122(5):414-426. <https://doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01552.x>
66. Van Assche L, Morrens M, Luyten P, Van de Ven L, Vandenbulcke M. The neuropsychology and neurobiology of late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 83:604-621. <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2017.08.024>
67. Van Assche L, Van Aubel E, Van de Ven L, Bouckaert F, Luyten P, Vandenbulcke M. The Neuropsychological Profile and Phenomenology of Late Onset Psychosis: A Cross-sectional Study on the Differential Diagnosis of Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis, Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Type Dementia with Psychosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2019; 34(2):183-199. <https://doi:10.1093/arclin/acy034>
68. Vasto S, Candore G, Balistreri CR, et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Dev*. 2007; 128(1):83-91. <https://doi:10.1016/j.mad.2006.11.015>
69. Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RM, Morris CP. A novel DRD2 single-nucleotide polymorphism associated with schizophrenia predicts age of onset: HapMap tag-single-nucleotide polymorphism analysis. *GenetTestMolBiomarkers*. 2012; 16(2):77-81. <https://doi:10.1089/gtmb.2011.0085>
70. Wake R, Miyaoka T, Araki T, et al. Regional cerebral blood flow in late-onset schizophrenia: a SPECT study using 99mTc-ECD [published correction appears in *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Feb;266(1):13]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 266(1):3-12. <https://doi:10.1007/s00406-015-0607-z>
71. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein associated with late- and very-late-onset schizophrenia in the general population: a prospective study. *Schizophr Bull*. 2014; 40(5):1117-1127. <https://doi:10.1093/schbul/sbt120>
72. Yasuda M, Kato S Clinical Psychopathological Research on Late-Onset Schizophrenia-Mainly Patients With Schizophrenia From a Hospital Psychiatric Ward. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2009; 111(3):250-71.
73. Yasuda M, Kobayashi T, Kato S, Kishi K. Clinical features of late-onset schizophrenia in Japan: comparison with early-onset cases. *Psychogeriatrics*. 2013; 13(4):244-249. <https://doi:10.1111/psyg.12032>

Поступила 06.10.2020

Received 06.10.2020

Принята в печать 07.12.2020

Accepted 07.12.2020