



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.16.3.011>



Объедков В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Очень тяжелый исход шизофрении: обзор литературы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 17.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: obyedkovvg@gmail.com

### Резюме

В статье рассматривается подгруппа пациентов с шизофренией, характеризующаяся крайне неблагоприятным исходом (Very Poor Outcome, VPO). Эта категория включает лиц с выраженными и устойчивыми психотическими симптомами, тяжелыми когнитивными дефицитами, социальной дезадаптацией и крайне низкой вероятностью функционального восстановления. Несмотря на традиционное представление о VPO как о крайнем проявлении общего континуума шизофренических расстройств, накопленные данные указывают на возможность выделения этой группы как фенотипически и, вероятно, обособленной биологически. В статье обобщаются текущие критерии отнесения к VPO, включая клинические, нейропсихологические и функциональные показатели, а также приводятся данные о нейровизуализационных, электрофизиологических и генетических маркерах. Подчеркивается внутренняя гетерогенность VPO. В статье проводится сравнение VPO с другими вариантами шизофрении: ремиттирующим, терапевтически резистентным и когнитивно сохранным. Автор поднимает вопрос о необходимости пересмотра диагностических и прогностических подходов в рамках перечисленных особенностей пациентов с шизофренией с тяжелым исходом. Приводятся аргументы о практической целесообразности выделения VPO как отдельной категории для целей ранней диагностики, стратификации риска и разработки специальных терапевтических стратегий. Также обсуждаются перспективы для будущих исследований случаев шизофрении с тяжелым исходом, включая стандартизацию критериев.

**Ключевые слова:** шизофрения, крайне неблагоприятный исход, когнитивный дефицит, функциональный прогноз, нейровизуализация, биомаркеры, генетика, терапевтическая резистентность, стратификация риска, персонализированная психиатрия, VPO

Obyedkov V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Very Poor Outcome in Schizophrenia: A Literature Review

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 17.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: obyedkovvg@gmail.com

---

### Abstract

This article focuses on a subgroup of patients with schizophrenia characterized by a very poor outcome (VPO). This group includes individuals with severe and persistent psychotic symptoms, pronounced cognitive deficits, marked social dysfunction, and an extremely low likelihood of functional recovery. While VPO has traditionally been viewed as representing the extreme end of the schizophrenia spectrum, accumulating evidence suggests it may constitute a phenotypically – and potentially biologically – distinct subgroup. The article reviews current criteria for identifying VPO, encompassing clinical, neuropsychological, and functional indicators, and presents findings from neuroimaging, electrophysiological, and genetic studies. The internal heterogeneity of VPO is emphasized. Comparisons are made between VPO and other schizophrenia subtypes, including remitting, treatment-resistant, and cognitively preserved forms. The author argues for revisiting diagnostic and prognostic frameworks in light of the specific characteristics of poor-outcome schizophrenia. Practical arguments are made in favor of recognizing VPO as a separate category for early diagnosis, risk stratification, and the development of targeted therapeutic strategies. Prospects for future research are discussed, including the standardization of diagnostic criteria.

**Keywords:** schizophrenia, very poor outcome, cognitive impairment, functional prognosis, neuroimaging, biomarkers, genetics, treatment resistance, risk stratification, personalized psychiatry, VPO

---

Изучение исходов при шизофрении имеет фундаментальное значение для понимания природы заболевания, разработки эффективных вмешательств и выстраивания персонализированных вариантов терапии. Несмотря на относительную стабильность диагностических критериев шизофрении, течение заболевания демонстрирует значительную межиндивидуальную вариабельность: от полного восстановления до выраженного функционального дефицита и хронической инвалидизации. Идентификация факторов, определяющих тот или иной исход, является ключом к более точной стратификации пациентов, раннему прогнозированию и целенаправленному лечению [1, 2].

Особый интерес представляет подгруппа пациентов с крайне неблагоприятным течением заболевания, или very poor outcome (VPO). Эта группа характеризуется устойчивыми психотическими симптомами, тяжелым когнитивным дефицитом,

выраженным нарушением социальной адаптации и снижением качества жизни. Традиционно такие пациенты воспринимаются как часть общей популяции больных шизофренией с неблагоприятным прогнозом, однако всё больше данных свидетельствует о том, что они могут представлять собой отдельную фенотипически и, возможно, биологически специфичную субгруппу [3, 4].

В частности, Keefe R.S.E. и соавт. в серии исследований показали, что когнитивный дефицит при шизофрении, остающийся стабильным с момента первого психотического эпизода, тесно связан с функциональными исходами и может служить более точным предиктором, чем выраженность позитивной симптоматики. Низкий когнитивный уровень и его устойчивость во времени характерны именно для пациентов с крайне неблагоприятным течением заболевания [5, 6].

Понимание механизмов, лежащих в основе крайне неблагоприятных исходов, имеет практическую значимость: для раннего выявления лиц, находящихся в группе высокого риска развития VPO; для выбора стратегий интенсивного вмешательства; для более точного моделирования заболевания в нейробиологических и генетических исследованиях, где гетерогенность может значительно снижать статистическую мощность [7]. Кроме того, систематическое исследование исходов позволяет критически переосмыслить текущие классификационные подходы, основанные преимущественно на клинических синдромах, и приблизиться к более патогенетически обоснованной типологии расстройств, охватывающей весь спектр течения шизофрении [8, 9].

Несмотря на растущий интерес к изучению крайне неблагоприятных исходов при шизофрении, в литературе отсутствует единый, валидированный набор критериев для определения подгруппы VPO. В различных исследованиях применяются как формальные, так и условные параметры, отражающие хроническое течение заболевания, терапевтическую резистентность, выраженные когнитивные и функциональные нарушения.

Наиболее распространенные подходы к выделению VPO опираются на совокупность следующих компонентов:

1. Стойкие позитивные и/или негативные симптомы, сохраняющиеся на протяжении всего периода болезни, несмотря на адекватную фармакотерапию [10, 11].
2. Выраженное снижение когнитивного функционирования, особенно в сферах внимания, рабочей памяти, исполнительных функций и скорости обработки информации [12, 13].
3. Хроническая социальная и трудовая дезадаптация – включая длительную безработицу, социальную изоляцию, зависимость от внешней поддержки и неспособность к самостоятельному проживанию [14].
4. Множественные и/или длительные госпитализации, а также высокий уровень обращения за неотложной психиатрической помощью [15].
5. Отсутствие устойчивой ремиссии в течение 5 лет и более после манифестации заболевания [16].

Таким образом, несмотря на отсутствие единых диагностических рамок, формирующийся консенсус указывает на то, что пациенты с VPO – это лица с выраженной, устойчивой психопатологией, когнитивной недостаточностью и тяжелой социальной дезадаптацией, с крайне низкой вероятностью функционального восстановления при существующих терапевтических подходах. Для определения включения

в категорию VPO в некоторых исследованиях применялись количественные пороговые значения психометрических шкал, например, показатели по шкале PANSS, GAF или специфические когнитивные батареи (например, MATRICS). Однако отсутствие стандартизации подходов ограничивает сопоставимость результатов между различными когортами. Кроме того, психометрические критерии часто подбираются ретроспективно, что снижает их прогностическую ценность. Поэтому для операционализации VPO предприняты попытки включения биомаркеров – таких как нейровизуализационные показатели, генетические полиморфизмы и нейропсихологические профили. Это направление пока остается недостаточно разработанным, однако представляет значительный потенциал для уточнения фенотипических границ этой подгруппы [17].

Изучение нейробиологических характеристик пациентов с крайне неблагоприятным течением шизофрении (VPO) имеет ключевое значение для понимания патогенеза устойчивой психопатологии и разработки персонализированных подходов к лечению. В последние годы в научной литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что пациенты с VPO демонстрируют ряд отличительных биологических признаков, которые отличают их от других групп с более благоприятным течением заболевания. Обратимся к некоторым из них.

Пациенты с VPO характеризуются более выраженным снижением объема серого вещества, особенно в префронтальной коре, височных долях, гиппокампе и передней поясной извилине [18, 19]. Также выявлено обширное снижение толщины коры и увеличение желудочков, особенно при длительном течении заболевания [20]. Функциональная МРТ демонстрирует снижение активации фронтопариетальных сетей, связанных с рабочей памятью и исполнительными функциями, а также нарушение связности в режиме default mode network, что может быть связано с когнитивной ригидностью и дефицитом саморефлексии [21]. Пациенты с VPO чаще демонстрируют маркеры раннего нейроонтогенетического дефицита: сниженный объем мозга уже в подростковом возрасте, задержку моторного и речевого развития, а также мелкие нейروفизические аномалии [22]. Эти признаки усиливают аргументы в пользу нейроонтогенетической модели VPO как особого фенотипа, связанного с глубинными нарушениями развития мозга.

Исследования вызванных потенциалов (P300, mismatch negativity) показывают более выраженные нарушения у пациентов с крайне неблагоприятным исходом, что может указывать на нарушение ранней сенсорной фильтрации и ухудшение процессов автоматического внимания [23]. Это коррелирует с низкой когнитивной пластичностью и плохим функциональным прогнозом, то есть основными отличительными признаками тяжелого исхода.

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и глимальной активации был выявлен у данной подгруппы пациентов, и что примечательно, в ранние периоды заболевания [24]. Эти данные поддерживают гипотезу о роли иммунных механизмов в формировании устойчивых нарушений нейрональной пластичности, что предопределяет особо тяжелый вариант болезни. Так называемые полигенные рискованные профили (polygenic risk scores) у таких пациентов имеют тенденцию к большей выраженности [25]. Отдельные данные указывают на ассоциации тяжести исхода шизофрении с вариантами в генах, участвующих в синаптической функции (например, GRIN2A, CACNA1C), а также в регуляции иммунного ответа (например,

в области главного комплекса гистосовместимости) [26]. У пациентов с крайне неблагоприятным течением шизофрении, по данным крупных когортных исследований, PRS (Polygenic Risk Score), генетические аномалии достигают более высоких значений, чем в целом в популяции страдающих шизофренией [27]. Это отражает более тяжелую наследственную нагрузку и может быть использовано как предиктор прогноза еще до манифестации болезни. Следует иметь в виду, что Polygenic Risk Score (PRS) – это численный показатель, который отражает суммарное влияние большого числа генетических вариантов (обычно SNP – однонуклеотидных полиморфизмов), ассоциированных с заболеванием, и рассчитывается на основе геномных данных человека, где каждый вариант «взвешивается» по степени его связи с риском заболевания (по данным GWAS – genome-wide association studies). Установлено, что при VPO имеет место накопление редких структурных вариаций числа копий (CNV) и точковых мутаций. Повышенная частота редких разрушительных CNV (например, в локусах 1q21.1, 15q13.3, 22q11.2) была продемонстрирована именно у пациентов с тяжелым когнитивным дефицитом и низким функциональным уровнем, характерным для VPO [28, 29]. Эти перестройки ассоциированы с нарушением синаптогенеза, нейромиграции и пластичности.

Эпигенетические исследования показывают, что у пациентов с VPO наблюдаются более грубые, чем в целом для популяции, отклонения в регуляции генов, вовлеченных в иммунную модуляцию, нейрогенез и развитие префронтальной коры [30]. Также имеются данные о нарушении экспрессии мРНК в дорсолатеральной префронтальной коре, что может объяснять стойкие когнитивные и аффективные дефициты [31].

Пациенты с VPO чаще происходят из семей с обремененным психиатрическим анамнезом, особенно по шизофрении и биполярному расстройству, а также демонстрируют более ранний возраст дебюта, что может свидетельствовать о высокой генетической пенетрантности [32].

Таким образом, накапливающиеся молекулярные данные позволяют предположить, что в будущем будет возможна ранняя стратификация пациентов с высоким риском VPO по генетическим биомаркерам. Это создает перспективы для разработки индивидуализированных стратегий вмешательства до формирования стойкого дефицитарного состояния [33].

Несмотря на кажущуюся однородность по клиническому результату, группа пациентов с VPO является внутренне гетерогенной как по преморбидным особенностям, так и по патогенетическим механизмам, клинической картине и динамике расстройства. Выделение подтипов в пределах VPO может способствовать более точной стратификации и персонализированному подходу к лечению. Итак, внутри тяжелых исходов шизофрении можно выделить следующие группы:

1. Пациенты с ранним началом (early-onset schizophrenia). Ранний возраст манифестации (до 18 лет), особенно при дебюте в детстве, ассоциирован с более тяжелым когнитивным дефицитом, нарушениями нейроразвития, сниженной реакцией на терапию и неблагоприятным функциональным исходом [34, 35]. Такие пациенты часто демонстрируют выраженные нарушения нейропсихологического профиля, слабую образовательную и социальную адаптацию еще до манифестации заболевания.

2. Пациенты с выраженным негативным синдромом. У ряда пациентов с VPO доминирует стойкий первичный негативный синдром (аволия, алогия, аффективное уплощение), устойчивый к антипсихотической терапии. Эти формы часто рассматриваются как шизофрения с дефицитарными чертами (deficit schizophrenia), обладающая особыми клинико-нейробиологическими характеристиками [36, 37].
3. Подтипы с выраженным нейровоспалением. Некоторые пациенты с VPO демонстрируют выраженное и глобальное снижение когнитивных функций, сопоставимое по тяжести с деменцией, даже при относительной редукции продуктивной симптоматики. Эти формы, утверждают авторы приводимого по ссылке исследования, связаны с нейровоспалением [38].
4. Пациенты с соматической коморбидностью. Наблюдается подгруппа пациентов с высоким уровнем соматических и аутоиммунных расстройств (например, метаболический синдром, СКВ, тиреоидит), повышенной системной воспалительной активностью и сопутствующей резистентностью к лечению [39]. Такая коморбидность может быть как следствием, так и компонентом патогенеза VPO.
5. Социально маргинализированные пациенты. Пациенты, находящиеся в условиях хронической социальной изоляции, бездомности, отсутствия поддержки и доступа к медицинской помощи, могут демонстрировать клиническую картину VPO вне выраженного биологического отягощения. Эти случаи иллюстрируют вклад экзогенных факторов в формирование крайне неблагоприятного исхода [40].

Конечно, профили таких пациентов могут пересекаться, однако очевидно, что VPO не является монотипной формой шизофрении. Однако с другой стороны, сравнение этой подгруппы с другими фенотипами расстройства – в частности, с ремиттирующим течением (remitting course), терапевтически резистентной шизофренией (treatment-resistant schizophrenia, TRS) и когнитивно сохранными подтипами – позволяет выделить специфические характеристики VPO. Проведем краткое сравнение.

**VPO vs пациенты с шизофренией с ремиттирующим течением.** Пациенты с ремиттирующим течением характеризуются эпизодическим характером психоза, более сохранной социальной адаптацией, меньшим выражением негативной симптоматики и лучшим ответом на терапию [41]. В отличие от них, пациенты с VPO демонстрируют устойчивое нарушение функционирования с раннего этапа болезни и чаще не достигают значимого восстановления даже при комплексной терапии [42]. Нейровизуализационные исследования показывают меньшую степень прогрессирующей атрофии у ремиттирующих пациентов по сравнению с VPO [43].

**VPO vs терапевтически резистентная шизофрения (TRS).** Хотя TRS, как и VPO, связана с плохим ответом на антипсихотики, эти состояния не полностью совпадают. TRS преимущественно определяется по отсутствию ответа на  $\geq 2$  антипсихотика в адекватных дозах [44], тогда как VPO включает более широкий клинический контекст – устойчивый функциональный дефицит, тяжелые когнитивные и аффективные нарушения. Термин VPO (very poor outcome) не используется напрямую и не противопоставляется фармакорезистентности в явном виде. Приводимая по ссылке статья подчеркивает важный нюанс:

- есть пациенты с лекарственной резистентностью, у которых сохраняются выраженные психотические симптомы, несмотря на терапию;
- есть пациенты, у которых симптомы купируются, но сохраняются тяжелые негативные и когнитивные нарушения.

Кроме того, у TRS в ряде случаев наблюдаются относительно сохраненные когнитивные функции и эпизодическое течение [45], что не встречается при VPO.

**VPO vs неглубокие когнитивные расстройства.** Наблюдается подтип пациентов с шизофренией, имеющих практически нормальный когнитивный профиль и социальное функционирование, несмотря на наличие психотических эпизодов. Эти пациенты составляют менее 10% популяции и демонстрируют структуру мозга и уровень PRS, близкий к контрольной группе [46]. Напротив, пациенты с VPO демонстрируют тяжелое и глобальное когнитивное снижение и часто не восстанавливаются до уровня до болезни [47].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VPO может рассматриваться как биологически и клинически отличимая субгруппа, не сводимая ни к терапевтической резистентности, ни к хроническому течению как таковому. Это подтверждают данные о специфических паттернах нейровизуализации, эпигенетических профилях и преморбидной уязвимости.

Представленные данные позволяют рассматривать крайне неблагоприятный исход (Very Poor Outcome, VPO) при шизофрении не просто как следствие терапевтической неудачи или социальной дезадаптации, но как потенциально самостоятельную биоклиническую подгруппу. Пациенты с VPO демонстрируют характерные нейрокогнитивные, нейровизуализационные, генетические и эпигенетические особенности, которые отличают их от других фенотипов заболевания, включая терапевтически резистентную или ремиттирующую шизофрению.

Несмотря на методологические ограничения существующих исследований: отсутствие единых критериев VPO, ретроспективный характер анализа, влияние факторов среды, – обоснование этой подгруппы открывает перспективы для дальнейших исследований. Более точное раннее выявление лиц из группы риска по VPO может способствовать индивидуализированной стратегии вмешательства и разработке методов лечения, включая иммуномодуляцию, нейропротекцию и когнитивную реабилитацию.

Таким образом, концептуализация VPO как выделенного подтипа шизофрении является важным направлением как фундаментальных, так и прикладных исследований, способным значительно повлиять на диагностику, прогнозирование и терапию заболевания.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lambert M., Naber D. Current issues in schizophrenia: overview of recent developments and future perspective. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(4):395–403. doi: 10.31887/DCNS.2004.6.4/mlambert
2. Menezes N.M., Arenovich T., Zipursky R.B. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2006;36(10):1349–1362. doi: 10.1017/S0033291706008379
3. Jager M., Bottlender R., Laux G., Möller H.-J. Predictors and trajectories of very poor outcome in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2004;254(4):209–218. doi: 10.1007/s00406-004-0504-1
4. Mitelman S.A. Very poor outcome schizophrenia: Clinical and neuroimaging aspects. *International Review of Psychiatry.* 2007;19(6):611–620.
5. Keefe R.S.E., Eesley C.E., Poe M.P. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005;57(6):688–691. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.019
6. Keefe R.S.E., Bilder R.M., Davis S.M., et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(6):633–647. doi: 10.1001/archpsyc.64.6.633
7. Fusar-Poli P., McGorry P.D., Kane J.M. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry.* 2017;16(3):251–265. doi: 10.1002/wps.20436
8. Insel T.R. Rethinking schizophrenia. *Nature.* 2010;468(7321):187–193. doi: 10.1038/nature09552
9. Arango C., Diaz-Caneja C.M., McGorry P.D., et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(7):591–604. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30057-9

10. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209–1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688
11. Kane J.M., Correll C.U. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):345–357. doi: 10.131887/DCNS.2010.12.3/jkane
12. Keefe R.S.E., Harvey P.D. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;213:11–37. doi: 10.1007/978-3-642-25758-2\_2
13. Nuechterlein K.H., Green M.F., Kern R.S., et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophr Res.* 2008;90(1–3):293–303. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.025
14. Harvey P.D., Bellack A.S. Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;108(1–3):249–254. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.023
15. Harrison G., Hopper K., Craig T., et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2001;178:506–517. doi: 10.1192/bjp.178.6.506
16. Robinson D.G., Woerner M.G., McMeniman M., et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):473–479. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.473
17. Antonucci L.A., Kahn R.S., Mohnke S., et al. Towards biomarkers for outcome in schizophrenia: the role of neuroimaging and cognition. *World Psychiatry.* 2022;21(1):61–73. doi: 10.1002/wps.20813
18. Van Erp T.G.M., Hibar D.P., Rasmussen J.M., et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry.* 2016;21(4):547–553. doi: 10.1038/mp.2015.63
19. Andreasen N.C., Liu D., Ziebell S., et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):609–615. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12050674
20. Vita A., De Peri L., Deste G., et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e190. doi: 10.1038/tp.2012.124
21. Sheffield J.M., Barch D.M. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;61:108–120. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.007
22. Cannon T.D., Chung Y., He G., et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry.* 2015;77(2):147–157. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.023
23. Umbricht D., Krjjes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2005;76(1):1–23. doi: 10.1016/j.schres.2004.11.003
24. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663–671. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.012
25. Rees E., Owen M.J. Translating insights from neuropsychiatric genetics and genomics for precision psychiatry. *Genome Med.* 2020;12, Article 43. doi: 10.1186/s13073-020-00738-9
26. Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature.* 2014;506(7487):185–190. doi: 10.1038/nature12975
27. Frank J., Giegling I., Brzóska B., et al. Association of a polygenic schizophrenia score with cognitive performance in patients with schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Res.* 2015;169(1–3):132–138. doi: 10.1016/j.schres.2015.09.004
28. Marshall C.R., Howrigan D.P., Merico D., et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet.* 2017;49(1):27–35. doi: 10.1038/ng.3725
29. Rees E., Walters J.T.R., Georgieva L., et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry.* 2014;204(2):108–114. doi: 10.1192/bjp.bp.113.131052
30. Aberg K.A., Chan R.F., Xie L.Y., et al. Methyloyme-wide association study of schizophrenia: identifying blood biomarker signatures of environmental insults. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(3):317–325. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4323
31. Gandal M.J., Haney J.R., Parikshak N.N., et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science.* 2018;359(6376):693–697. doi: 10.1126/science.aad6469
32. Smoller J.W., Andreassen O.A., Edenberg H.J., et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry.* 2019;24(3):409–420. doi: 10.1038/s41380-018-0265-0
33. Lencz T., Malhotra A.K. Targeting the schizophrenia genome: a fast track strategy from GWAS to clinic. *Mol Psychiatry.* 2015;20(7):820–826. doi: 10.1038/mp.2015.35
34. Clemmensen L., Vernal D.L., Steinhausen H.C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012;12, Article 150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
35. Rapoport J.L., Gogtay N. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(3):251–258. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2011.02.009
36. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Ross D.E., Carpenter W.T. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(2):165–171. doi: 10.1001/archpsyc.58.2.165
37. Strauss G.P., Harrow M., Grossman L.S., Rosen C. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophr Bull.* 2010;36(4):788–799. doi: 10.1093/schbul/sbp003
38. Goldsmith D.R., Rapoport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
39. Folsom D.P., Hawthorne W., Lindamer L., et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):370–376. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.370
40. Robinson D., Woerner M.G., McMeniman M., et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):473–479. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.473
41. Koutsouleris N., Meisenzahl E.M., Davatzikos C., et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(7):700–712. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.66
42. Van Haren N.E.M., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness. *Biol Psychiatry.* 2008;63(1):106–113. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.023
43. Kane J.M., Agid O., Baldwin M.L., et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(2):18com12123. doi: 10.4088/JCP.18com12123
44. Demjaha A., Lappin J.M., Stahl D., et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med.* 2017;47(11):1981–1989. doi: 10.1017/S0033291717000160
45. Sheffield J.M., Karcher N.R., Barch D.M. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(4):509–533. doi: 10.1007/s11065-018-9388-2
46. Barch D.M., Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(1):27–34. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.015
47. Millan M.J., Fone K., Steckler T., Horan W.P. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(5):645–692. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.008