

На правах рукописи

ЗУБОВ

Дмитрий Сергеевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ
РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ: КОМПЛЕКСНАЯ
КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**

Специальность: 14.01.06 — психиатрия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Иванов Михаил Владимирович

Официальные оппоненты: Егоров Алексей Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения федерального государственного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук

Семке Аркадий Валентинович

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением эндогенных расстройств Научно-исследовательского института психического здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 24 декабря 2020 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.093.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3) и на сайте: <http://bekhterev.ru>

Автореферат разослан « » 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Шизофрения является социально дезадаптирующим и снижающим качество жизни заболеванием и входит в десятку тех психических расстройств, которые наиболее часто приводят к инвалидизации пациентов (Мосолов С. Н., 2002; Конева О.В., Семке А.В., 2007). Вопросы эффективной терапии шизофрении остаются сегодня такими же актуальными, как и в период появления первых психотропных препаратов в середине XX века, подтверждением чего служит значительное количество клинических исследований последних лет, центрированных на решении задач по преодолению терапевтической резистентности, возникающей при проведении психотропной терапии (Цукарзи Э.Э., 2002; Gillespie A.L. et al., 2017; Howes O.D. et al., 2017; Ortiz-Orendain J. et al., 2017; Remington G. et al., 2017; Potkin, S.G. et al., 2020).

Несмотря на появление новых антипсихотических препаратов и разработку различных методов терапии, количество психически больных, не реагирующих на медикаментозное лечение, остается постоянным (Мосолов С. Н., 2002; Kane, J., Honigfeld G., Singer J. et al., 1988; Conley R., Buchanan R.W., 1997). По современным оценкам, количество психически больных с терапевтически резистентными состояниями, в том числе и среди пациентов с параноидной шизофренией, колеблется от 30 до 60%, что определяет актуальную тактику ведения больных (Мосолов С. Н., 2002; Conley R., Buchanan R.W., 1997; Solanki R.K., Singh P., Munshi D., 2009; Zervas I.M., Theleritis C., Soldatos C.R., 2012; Miyamoto S., Jarskog L.F., Fleischhacker W.W., 2015). Антипсихотические средства обеих генераций обладают определенным профилем побочных эффектов, ограничивающих их использование. Для препаратов типичной группы наиболее характерны экстрапирамидные расстройства и последующие тяжелые неврологические нарушения, в частности, поздняя дискинезия (Muench J., Hamera M., 2010; Agnoli L. et al., 2013). Применение препаратов второй генерации сопровождается метаболическими нарушениями различной тяжести, при этом эффективность атипичных антипсихотиков не всегда достаточна (Jibson M.D., Tandon R., 2003; Luft B., Taylor D., 2006). Комбинация психофармакологических средств нередко приводит к развитию и потенцированию побочных эффектов, становясь социально-экономическим бременем как для пациента, так и для государства (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012; Ortiz-Orendain J. et al., 2017).

Одним из основных немедикаментозных методов преодоления терапевтической резистентности при шизофрении является электросудорожная терапия (Егоров А.Ю. и др., 2018; Singh A., Kar S.K., 2017; Li H.T. et al., 2018; Sinclair D.J.M. et al., 2019). Согласно эмпирическим данным, эффективность ЭСТ у пациентов, страдающих параноидной шизофренией, достигает 60-80% (Greenhalgh J. et al., 2005), при этом имеются сведения о достижении ремиссии у 86% больных после применения ЭСТ (Fink M., Taylor M.A., 2007).

При наличии большого количества исследований, недостаточно изученной темой остается детализация спектра побочных эффектов, степени их выраженности и динамики при сочетанном применении ЭСТ и психофармакологических средств у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией. В большинстве современных публикаций отмечается низкий риск развития побочных эффектов и хорошая переносимость ЭСТ (Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М. 2011; Andrade C., Arumugham S. S., Thirthalli J., 2016). Однако проведенные исследования касались, в основном, терапевтически резистентных состояний, диагностированных при аффективных расстройствах.

Имеющиеся данные об эффективности ЭСТ в отношении терапевтически резистентной шизофрении, а также отсутствие абсолютных противопоказаний к ее проведению, актуализируют вопросы поиска потенциальных маркеров эффективности и безопасности данного метода немедикаментозного вмешательства.

Маркером терапевтического ответа – «эффективности» может выступать нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), оказывающий влияние на нейротрофические и нейропластические процессы в ЦНС, нейротрансмиссию и регуляцию дофаминергических и серотонинергических систем (Green M.J. et al., 2011; Favalli G. et al., 2012; Peng S. et al., 2018). К биологическим маркерам «безопасности», способным продемонстрировать отсутствие повреждающего воздействия ЭСТ на головной мозг, могут быть отнесены NSE, S100B (Carr M.E. Jr., Masullo L.N., 2009; Palmio J. et al., 2010; Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R., 2015), а также биомаркеры «общего воспаления» - интерлейкин-2, креатинфосфокиназа и ее изоферменты: мышечная и мозговая фракции. (Miller B.J. et al., 2011; Annya M.S., Stephen M.L., 2013; Mrozek S. et al., 2014; Momtazmanesh S., Zare-Shabadi A., Rezaei N., 2019). Однако, большая часть проанализированных научных работ рассматривает биологические «маркеры эффективности» проводимой ЭСТ обособленно от биомаркеров, способных выступать в качестве показателей её безопасности.

Недостаточная осведомленность врачей-психиатров о механизмах действия, об эффективности и безопасности сочетанного применения электросудорожной и психофармакотерапии формируют в отношении ЭСТ стигматизирующие установки как в обществе в целом, так и в среде профессионалов, что приводит к необоснованному отказу от использования данного высокорезультативного метода и к ограничению объема противорезистентных подходов (Голенков А.В. 2011, McFarquhar T.F., Thompson J., 2008; Griffiths C., O'Neill-Kerr A., 2019).

Описанные методологические и практические ограничения терапии резистентной шизофрении обуславливают потребность в комплексной оценке эффективности и безопасности ЭСТ при ее сочетанном применении с психофармакотерапией с целью дестигматизации и более широкого использования данного метода в практическом здравоохранении.

Цель исследования: комплексная клиничко-биологическая оценка эффективности и безопасности сочетанного применения ЭСТ и психофармакотерапии у пациентов с резистентной шизофренией.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность сочетанного применения психофармакологической и электросудорожной терапии в сравнении с терапией только психотропными средствами у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией.

2. Изучить профиль, степень выраженности и динамику побочных эффектов у пациентов с резистентной шизофренией, получающих сочетанную психофармакологическую и электросудорожную терапию в сравнении с терапией только психотропными средствами.

3. Изучить динамику уровня мозгового нейротрофического фактора — BDNF, как потенциального биологического маркера терапевтического ответа, у пациентов с резистентной шизофренией, в зависимости от выбранной тактики противорезистентной терапии — комбинированная психофармакологическая и электросудорожная терапия и терапия исключительно психотропными средствами.

4. Изучить динамику уровня биологических маркеров общего и специфического воспаления и повреждения тканей ЦНС — IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE, S100B, при использовании сочетанной психофармакологической и электросудорожной терапии.

5. На основе анализа полученных данных дать комплексную клинико-биологическую оценку эффективности и безопасности применения электросудорожной терапии у больных с резистентной шизофренией, в зависимости от выбранной тактики противорезистентной терапии — комбинированная психофармакологическая и электросудорожная терапия и терапия психотропными средствами.

Научная новизна исследования определяется комплексным клинико-биологическим подходом, позволившим объективизировать эффективность и безопасность применения ЭСТ у больных с резистентной параноидной шизофренией на фоне актуальной психофармакотерапии. Показано, что присоединение ЭСТ к противорезистентной психофармакотерапии приводит к большей редукции психопатологической симптоматики при одновременном снижении выраженности побочных эффектов, возникших вследствие приема психотропных средств.

Исследование динамики уровня биомаркеров общего и специфического воспаления и повреждения тканей ЦНС (IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE, S100B) и биомаркера нормального функционирования и нейропротекции клеток ЦНС (BDNF) в процессе проведения электросудорожной терапии впервые позволило дать комплексную объективную оценку эффективности и безопасности данной процедуры. Было установлено, что ЭСТ не приводит к возникновению общих и специфических воспалительных реакций, не вызывает нейродеструкции, биомаркерами чего является увеличение сывороточной концентрации IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE и S100B, в то время как уровень BDNF, свидетельствующий о состоянии процессов нормального функционирования ЦНС и нейропротекции, в конце курса ЭСТ имел тенденцию к увеличению.

Теоретическая и практическая значимость исследования основывается на установленных доказательствах преимущества безопасности и эффективности сочетанного применения ЭСТ и психофармакотерапии перед методами психофармакотерапии при лечении пациентов с резистентной шизофренией.

Определение уровня биологических маркеров, ответственных за процессы нормального функционирования ЦНС и нейропротекции (BDNF), оценивающих характер общих и специфических воспалительных реакций и нейродеструкции (IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE и S100B), может быть рекомендовано к применению в качестве методов лабораторной диагностики, используемых в практическом здравоохранении, с целью мониторинга состояния ЦНС в процессе лечения пациентов с резистентной шизофренией ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией.

Доказанная эффективность применения ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией без потенцирования побочных эффектов будет способствовать оптимизации терапевтической тактики у пациентов с резистентной шизофренией. Анализ представленных в работе данных позволяет дать одновременную оценку не только клиническим показателям эффективности и безопасности проводимой психофармакологической и электросудорожной терапии, направленных на преодоление терапевтической резистентности, но и объективизировать эти параметры путем лабораторной оценки соответствующих биологических маркеров, впервые изученных в приведенном объеме.

Детализированная оценка спектра и динамики побочных эффектов, возникающих в зависимости от актуальной противорезистентной терапевтической тактики, способствуют более безопасному подходу к терапии пациентов с резистентной шизофренией.

Полученные в работе данные, учитывая объективный комплексный клинико-биологический подход, способствуют дестигматизации ЭСТ в профессиональной медицинской среде и в общественной сфере.

Методология исследования. В исследовании использованы клинико-анамнестический, клинико-катамнестический метод, метод клинико-шкальной оценки (с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и UKU (Side Effects Rating Scale), метод лабораторный диагностики, математико-статистический метод. При математико-статистическом анализе данных достоверными считались результаты с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Присоединение ЭСТ к терапии психофармакологическими средствами с целью преодоления терапевтической резистентности у пациентов с резистентной шизофренией вызывает более выраженную редукцию психопатологической симптоматики.
2. Проведение ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией у пациентов с резистентной шизофренией позволяет минимизировать и снизить степень выраженности большинства побочных эффектов, возникающих в связи с приемом психотропных лекарственных средств.
3. Сочетанное применение ЭСТ и психофармакотерапии приводит к увеличению сывороточной концентрации BDNF, что может являться предиктором терапевтического ответа.
4. ЭСТ, применяемая в сочетании с психофармакотерапией, не вызывает активации общих и специфических воспалительных процессов, и повреждения тканей ЦНС, что подтверждается отсутствием увеличения сывороточной концентрации таких биологических маркеров, как IL-2, КФК, КФК-MB, NSE и S100B.
5. Проведенное комплексное клинико-биологическое исследование дает основание утверждать, что электросудорожная терапия является методом выбора для терапии резистентной шизофрении при недостаточной эффективности стратегий аугментации.

Степень достоверности и апробация диссертации. Достоверность клинической части исследования обосновывается выбором оптимальных критериев включения пациентов в исследование, использованием стандартизированных рейтинговых шкал, позволяющих минимизировать методологические неточности, а также объемом анализируемого материала. Достоверность лабораторной части настоящей работы основана на достаточном объеме биологического материала, исследованном на оборудовании, которое соответствует международным стандартам и имеет необходимую сертификацию на территории Российской Федерации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 научных статей: 2 из которых – в зарубежных англоязычных журналах, индексируемых в международной базе данных SCOPUS; 1 публикация - в журнале, индексируемом в международной базе данных SCOPUS и РИНЦ; 5 – в журналах, входящих в перечень ВАК, индексируемых в РИНЦ. Общее количество публикаций в отечественной и в зарубежной специальной литературе по теме исследования – 22. По теме научной работы были подготовлены 2 главы в двух коллективных монографиях, глава в сборнике методических рекомендаций. На основании материалов исследования был подготовлен образовательный модуль для ординаторов и врачей, который используется в учебном процессе образовательного отделения ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования 11 раз были опубликованы в сборниках тезисов, 12 раз представлялись в виде устных докладов и постерных сессий на профильных конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием. Публикации и доклады, основанные на материалах диссертационной работы, пять раз становились призёрами всероссийских конкурсов научных работ молодых ученых РОП (г. Суздаль - 2017г., 2019г., г. Кострома – 2014г., 2016г., 2018г.).

Вклад автора в проведенное исследование. Материалы, использованные в диссертационной работе, получены в результате исследований, проведенных лично диссертантом. Автором был самостоятельно разработан дизайн исследования: определены цели и задачи, объем и методы исследования, проведен анализ актуальной научной литературы по изучаемой проблеме. Автор лично обследовал каждого пациента, участвовавшего в исследовании, проанализировал и отобрал в соответствии с поставленными целями и задачами данные первичной медицинской документации, осуществлял взятие биологического материала для лабораторных исследований. Лично автором проводилась систематизация результатов проведенного исследования для их дальнейшей статистической обработки, интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций. Доля личного участия диссертанта составляет: более 90% в получении и накоплении научной информации, до 80% - в математико-статистической обработке данных, более 90% в обобщении, анализе, интерпретации и внедрении результатов.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Общий объем - 166 страниц, работа содержит 21 таблицу, 30 рисунков. Список литературы включает 262 источника, в том числе 24 отечественных и 238 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования. Набор клинического материала осуществлялся в отделении биологической терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 18–60 лет; диагноз «параноидная шизофрения» в соответствии с критериями F20.0 по МКБ 10; наличие терапевтической резистентности к психотропным лекарственным методам лечения. Критериями исключения служили: возраст до 18 и старше 60 лет; отказ пациента от участия в исследовании и проведении курса сеансов ЭСТ; пароксизмальная активность, выявленная при помощи ЭЭГ; наличие тяжелой острой и хронической, в стадии обострения, соматической патологии.

Основанием для диагностики терапевтической резистентности являлось полное отсутствие редукции или незначительная редукция продуктивной психопатологической симптоматики после последовательных курсов терапии двумя и более антипсихотиками в течение 6 и более недель с их применением в средне- или максимально допустимых терапевтических дозах (American Psychiatric Association, 2004).

В соответствии с задачами исследования все пациенты (98 человек: 64 мужчины и 34 женщины) были разделены на сопоставимые по демографическим показателям группы. Основную группу составили больные, получавшие сочетанную электросудорожную и психофармакологическую терапию (ЭСТ + ПФТ), — 66 человек; контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами (ПФТ), — 32 человека. Средний возраст пациентов составлял $33,2 \pm 8,7$ года, средняя длительность заболевания — $6,6 \pm 5,1$ года.

В процессе терапии в обеих группах наблюдения наиболее часто применялись следующие антипсихотические препараты: типичного ряда — галоперидол ($29,5 \pm 13,38$ мг/сут) и

зуклопентиксол ($47,22 \pm 41,62$ мг/сут); из препаратов атипичного ряда у больных исследованных групп — оланзапин ($22,50 \pm 6,38$ мг/сут), кветиапин (500 ± 216 мг/сут), арипипразол ($27,4 \pm 4,87$ мг/сут), палиперидон ($9,71 \pm 1,99$ мг/сут), клозапин ($212,92 \pm 192,43$ мг/сут). У пациентов основной группы наблюдения лекарственная нагрузка на фоне проведения процедур ЭСТ, согласно современным рекомендациям, снижалась. Из препаратов других фармакологических групп у исследуемых пациентов наиболее часто применялись — эсциталопрам ($23,33 \pm 5,77$ мг/сут), amitриптилин ($70,45 \pm 21,12$ мг/сут) и венлафаксин ($192,86 \pm 82,23$ мг/сут).

Препараты, относимые к ряду нормотимиков (карбамазепин, вальпроевая кислота и ламотриджин), а также препараты бензодиазепинового ряда были отменены на время проведения процедур ЭСТ, за исключением единичных случаев сохранения приема лития карбоната в минимальных терапевтических дозах

ЭСТ назначали решением клинико-экспертной комиссии. Процедуру проводили с согласия пациента по современной модифицированной методике в присутствии врача-реаниматолога с предшествующей премедикацией в процедурном кабинете, оборудованном средствами для оказания реанимационной помощи. Для достижения кратковременного общего наркоза использовался раствор пропофола (1% — 1,0) в дозах 150 - 200 мг внутривенно струйно на фоне миорелаксации раствором суксаметония йодида (дитилин, 2% — 1,0) в дозе 160 - 190 мг. Пациент оставался под наблюдением врача-реаниматолога до стабилизации общего состояния. При процедуре ЭСТ использовался аппарат «ЭСТЕР». Параметры стимуляции в каждом конкретном случае подбирались индивидуально. Частота следования импульсов устанавливалась в пределах 27 - 77 Гц; длительность импульсов 1 - 1,5 мс при амплитуде 550-850 мА, непрерывном режиме модуляции. При подборе «дозы тока» использовался принцип независимой настройки каждого параметра стимуляции, однако, у большинства пациентов использовались референсные значения. Состоявшимся считался припадок, моторные проявления которого длились не менее 30 секунд.

Общее количество процедур ЭСТ у пациентов основной группы составляли 3–6 процедур у 21,2 %, 7–11 у 63,6 % больных, 12 и более процедур получили 15,2 % пациентов.

Методы исследования. Для оценки актуального психического состояния пациентов применялся катamnестический метод, клинический метод и метод клинико-шкальной оценки с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987). Использование шкалы PANSS позволило выделить и стандартизировать путем бальной оценки характерные патопсихологические паттерны и группы, в частности, выраженность позитивной симптоматики (П), негативной симптоматики (Н) и общей психопатологической симптоматики (О), а также тяжесть состояния в целом, путем определения суммарного бального показателя. Оценка психического состояния пациентов обеих исследованных групп проводилась дважды: на этапе включения пациентов в исследование и через 4 недели терапии. В данном исследовании пациенты, у которых редукция симптоматики по шкале PANSS составляла более 20% через 4 недели терапии, считались респондерами, менее, 20% - нон-респондерами.

Спектр актуальных побочных эффектов на фоне проводимой терапии, а также их выраженность оценивались при помощи стандартизированной шкалы UKU (Side Effects Rating Scale) (Lingjærde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. 1987). В соответствии со шкалой UKU все побочные явления рассматривались отдельно, как обособленные симптомы (по степени их выраженности в баллах от 0 до 3), которые в дальнейшем объединялись в четыре клинические группы: психические, неврологические, вегетативные и автономные побочные эффекты. Оценка спектра выраженности побочных эффектов для пациентов обеих исследованных групп

также проводилась двукратно: на этапе включения пациентов в исследование и через 4 недели терапии. Выраженность побочных эффектов оценивалась следующим образом: 0 - побочные эффекты отсутствуют, 1 - легкая степень выраженности, 2 - умеренная степень выраженности, 3 - значительная степень выраженности.

Взятие биологических образцов (венозная кровь) проводилось по стандартной методике, двукратно: на этапе включения в исследование, через 4 недели терапии и в идентичные временные промежутки для пациентов группы сравнения.

Полученные биологические образцы подвергались центрифугированию в течение 15 минут при 3000 оборотах в минуту с целью выделения сыворотки крови, выделенная сыворотка подвергалась немедленной заморозке и хранилась при температуре -80°C не более 6 месяцев. Для определения концентрации биологических маркеров в сыворотке крови использовался метод иммуноферментного анализа с применением ИФА-наборов (ELISA-kit) фирмы «R&D Systems» (производство США), а также метод электрохемилюминисценции с использованием реагентов, содержащих моноклональные антитела против определяемых в сыворотке белков (NSE и S100B) при помощи автоматического иммунохимического анализатора «Elecsys 2100» фирмы «Roche» (Швейцария).

Были исследованы следующие биологические маркеры: BDNF, IL-2, КФК и КФК-МВ, NSE, S100B. Такие биомаркеры, как КФК и КФК-МВ, NSE, S100B, в соответствии с задачами исследования, а также в силу возможности определения клинической нормы, исследовались только у 32 пациентов основной группы (ЭСТ+ПФТ); BDNF и IL-2 у 98 пациентов обеих исследованных групп.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета Microsoft Excel 2013 и пакета статистических программ SPSS Statistics.

В соответствии с возникавшими в исследовании задачами использовались: двухвыборочный критерий Стьюдента, (признаки шкалы отношений и интервальной, нормально распределённые), парный критерий Стьюдента (зависимые выборки), критерий Манна-Уитни (признаки шкалы отношений и интервальной, не имеющие нормального распределения, и ранговые), критерий Уилкоксона (зависимые выборки), z-критерий (сравнение выборочных долей), критерий χ^2 и точный критерий Фишера (таблицы 2x2), критерий Шапиро-Уилка (проверка нормальности распределений). Различия оценивались как значимые при $p \leq 0,05$. В описательной статистике в форме $M \pm SD$ в качестве показателя разброса использовалось среднеквадратическое отклонение.

Объем проведенных исследований и использовавшиеся методы статистической обработки изученных данных позволили получить достаточное количество достоверно значимых результатов, которые легли в основу выводов и научно-практических рекомендаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели клинической эффективности. На этапе включения в исследование пациенты обеих групп находились в остром психотическом состоянии, при этом значение общего балла по шкале PANSS у пациентов основной группы наблюдения было несколько выше и составило $116,06 \pm 18,76$ баллов для группы ЭСТ + ПФТ и $113,28 \pm 14,18$ баллов для группы больных, получавших только ПФТ, таблица 1. Выраженность позитивной (П), негативной (Н) и общей психопатологической (О) симптоматики у больных основной группы на этапе включения также была выше: позитивная симптоматика по шкале PANSS имела значения

26,26±5,94 и 25,94±4,67 баллов, негативная — 30,88±6,27 и 28,94±5,65 баллов, а общая психопатологическая — 58,92±10,46 и 58,41±7,42 баллов для группы ЭСТ + ПФТ и ПФТ соответственно, различия между группами статистически недостоверны ($p>0,05$), таблица 1.

Через 4 недели терапии у больных обеих групп отмечалась статистически достоверная ($p\leq 0,001$) положительная динамика психического состояния по основным психопатологическим паттернам шкалы PANSS, однако более выраженная редукция позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики выявлялась у пациентов основной группы наблюдения. Различия между группами были статистически достоверны ($p\leq 0,001$) и имели следующие значения: 14,98±6,72 и 21,78±7,98 баллов (П), 20,74±5,91 и 26,17±5,66 баллов (Н), 35,85±9,06 и 50,72±8,05 баллов (О) соответственно, таблица 1. В целом, в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (ЭСТ + ПФТ), определялся более выраженный положительный ответ на проводимое лечение: общий балл по шкале PANSS на заключительном этапе исследования составил 71,57±16,71, в отличие от больных группы сравнения, где эти значения оставались довольно высокими — 98,71±18,73 баллов ($p\leq 0,001$), таблица 1.

Таблица 1. Характеристика психического состояния пациентов исследованных групп по шкале PANSS (в баллах).

Признак по шкале PANSS	При включении в исследование		Через 4 недели терапии	
	ЭСТ+ПФТ	ПФТ	ЭСТ+ПФТ	ПФТ
Позитивная симптоматика (П)	26,26±5,94	25,94±4,67	14,98±6,72**	21,78±7,98**
Негативная симптоматика (Н)	30,88±6,27	28,94±5,65	20,74±5,91**	26,17±5,66**
Общая психопатологическая симптоматика (О)	58,92±10,46	58,41±7,42	35,85±9,06**	50,72±8,05**
Общий балл	116,06±18,76	113,29±14,18	71,57±16,71**	98,71±18,73**

** — $p\leq 0,001$

У пациентов, получавших ЭСТ + ПФТ, редукция позитивной симптоматики по шкале PANSS составила 43%, негативной — 32,8 %, общей психопатологической — 39,2 %, общего балла — 38,3 %, в то время как аналогичные показатели для группы больных, получавших ПФТ, составляли 16% , 9,6% , 13,2% и 12,9 % соответственно, рисунок 1.

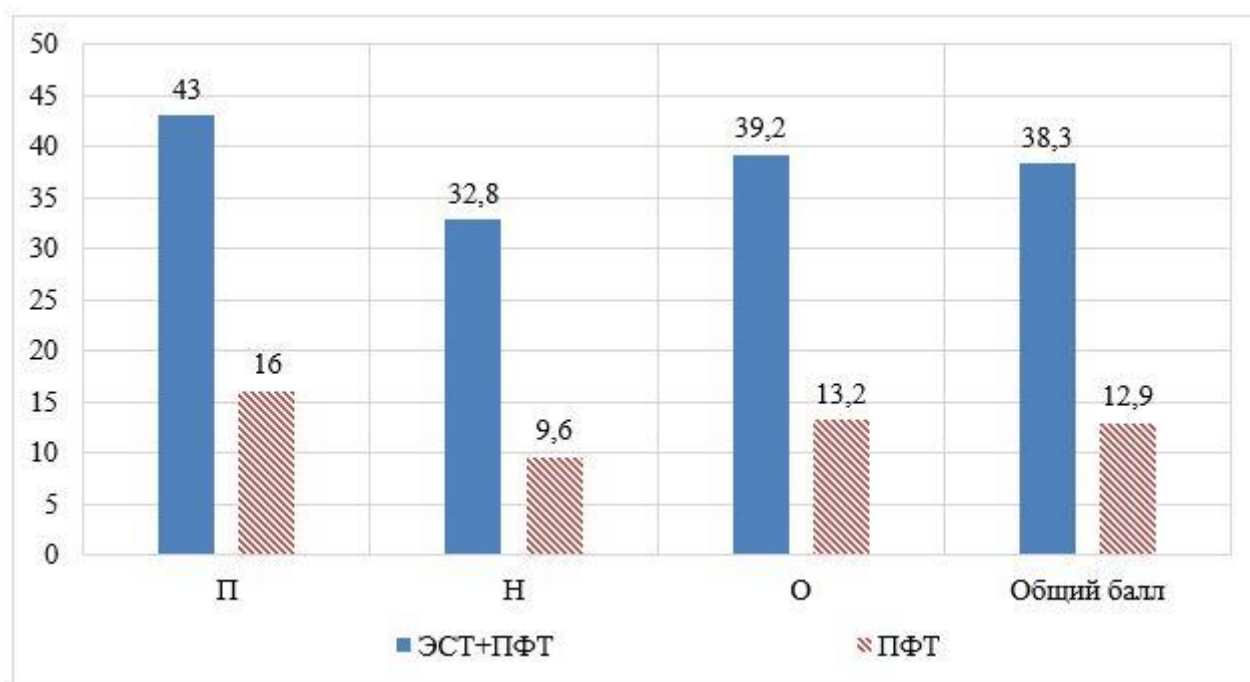


Рисунок 1. Динамика клинического состояния пациентов основной группы и группы сравнения по шкале PANSS (в %) в процессе терапии: П – позитивные симптомы; Н – негативные симптомы; О – общие психопатологические симптомы; ОБ – общий балл.

Профиль и динамика побочных эффектов. Пациенты, включенные в исследование, имели различные по структуре и степени выраженности побочные эффекты, зависящие от фармакологической группы препаратов, их дозировок, конституциональных особенностей больного и активности его метаболизма. Общий профиль и выраженность побочных эффектов оценивался при помощи шкалы UKU.

Пациенты обеих групп имели сравнимую выраженность по основной части побочных эффектов по шкале UKU на момент включения в исследование ($p > 0,05$). Средний балл по шкале UKU был практически идентичен у пациентов обеих групп ($1,26 \pm 0,45$ баллов – ЭСТ+ПФТ, $1,15 \pm 0,48$ баллов – ПФТ, $p > 0,05$) характеризую общую степень выраженности психических побочных эффектов как «легкую», таблица 2. Статистически значимые различия между группами при включении в исследование были обнаружены только по параметру «сонливость»: у пациентов группы ЭСТ+ПФТ отмечались более высокие значения данного показателя, чем у пациентов, получавших только ПФТ ($1,26 \pm 0,98$ и $0,72 \pm 0,68$ баллов соответственно, $p \leq 0,05$).

Сочетанная терапия привела к выраженному и статистически значимому снижению практически всех показателей профиля психических побочных эффектов у пациентов группы ЭСТ+ПФТ: в 4 раза снизилась выраженность таких показателей как «сонливость» ($1,26 \pm 0,98$ до $0,3 \pm 0,55$ баллов, $p \leq 0,001$), «напряжение» (с $2,0 \pm 0,93$ до $0,5 \pm 0,71$ баллов, $p \leq 0,001$); в 3 раза – «нарушение внимания» (с $1,56 \pm 0,96$ до $0,47 \pm 0,61$ баллов, $p \leq 0,001$), «астения» (с $1,76 \pm 0,90$ до $0,61 \pm 0,76$ баллов, $p \leq 0,001$), «депрессия» (с $1,26 \pm 0,97$ до $0,39 \pm 0,60$ баллов, $p \leq 0,001$); изменение сна, как в сторону увеличения, так и уменьшения (с $0,94 \pm 1,11$ и $0,62 \pm 0,96$ баллов до $0,29 \pm 0,55$ и $0,2 \pm 0,50$ соответственно, $p \leq 0,001$); «эмоциональная индифферентность» снизилась на 36,9% (с $1,98 \pm 0,67$ до $1,25 \pm 0,54$ баллов, $p \leq 0,001$). Исключение составил показатель «нарушение памяти», который достоверно увеличился в процессе терапии с $0,46 \pm 0,66$ до $0,62 \pm 0,67$ баллов ($p \leq 0,05$), однако его значение не превышало такового у пациентов группы ПФТ ($0,78 \pm 0,83$ баллов) и не достигало даже легкой степени выраженности.

Пациенты, получавшие исключительно психофармакологические средства, обнаруживали статистически значимую редукцию только по двум показателям, относимым к психическим побочным эффектам: «напряжение» - на 26,2% (с $1,91 \pm 1,09$ до $1,41 \pm 1,01$ баллов, $p \leq 0,05$), «нарушения внимания» - на 25,1%, (с $1,75 \pm 0,95$ до $1,31 \pm 0,86$, $p \leq 0,05$). Другие психические побочные явления не подверглись значительной редукции и не обнаруживали статистически значимых изменений ($p > 0,05$).

Через 4 недели терапии значение среднего балла по психическим побочным эффектам в основной группе достоверно снизилось на 58,7% (с $1,26 \pm 0,45$ до $0,52 \pm 0,33$ баллов, $p \leq 0,001$), в то время как в группе сравнения редукция составила лишь 8,7% (с $1,15 \pm 0,48$ по $1,05 \pm 0,44$ баллов, $p > 0,05$).

В процессе проведенной сочетанной с ЭСТ психофармакотерапии отмечалось значительное уменьшение выраженности психических побочных эффектов по сравнению с пациентами, получавшими терапию только психофармакологическими средствами. Так, средний балл по психическим побочным эффектам по шкале UKU через 4 недели терапии был достоверно (в 2 раза) ниже у пациентов группы ЭСТ+ПФТ в сравнении с пациентами, получавшими только ПФТ ($0,52 \pm 0,33$ баллов – ЭСТ+ПФТ и $1,05 \pm 0,44$ баллов – ПФТ, $p \leq 0,001$), у которых побочные эффекты имели «легкую» степень выраженности (Таблица 2).

Побочные проявления, относимые к группе неврологических, у пациентов основной и контрольной групп при включении в исследование имели выраженность, приближающуюся к легкой степени тяжести (не более 1 балла по шкале UKU). Средний балл по шкале UKU у пациентов исследованных групп был сравним и составлял: $0,65 \pm 0,38$ баллов для группы ЭСТ+ПФТ и $0,62 \pm 0,36$ баллов для группы ПФТ, $p > 0,05$ (Таблица 2).

Неврологические побочные эффекты характеризовались такими параметрами, как «дистония», «ригидность», «акатизия», «гипокинезия/акинезия», «тремор», показатели всех параметров в баллах по шкале UKU на момент включения в исследование были сопоставимы ($p > 0,05$).

Через 4 недели терапии вышеуказанные побочные явления, как и средний балл, в основной группе достоверно редуцировались: в 5 раз - «гипокинезия/акинезия» (с $1,39 \pm 0,91$ до $0,27 \pm 0,45$ баллов, $p \leq 0,001$); в 2 раза - «дистония» (с $0,8 \pm 0,81$ до $0,38 \pm 0,60$ баллов, $p \leq 0,001$), «ригидность» (с $0,66 \pm 0,78$ до $0,32 \pm 0,50$ баллов, $p \leq 0,001$), «акатизия» (с $0,59 \pm 0,88$ до $0,27 \pm 0,45$ баллов, $p \leq 0,05$); показатель «тремор» снизился на 43,6% (с $0,94 \pm 0,84$ до $0,53 \pm 0,56$ баллов, $p \leq 0,001$), средний балл - более, чем в 2 раза (с $0,65 \pm 0,38$ до $0,31 \pm 0,22$ баллов, $p \leq 0,001$).

В свою очередь, у пациентов группы сравнения через 4 недели терапии редукция по данным показателям составила: 16,5% для параметра «акатизия» (с $0,97 \pm 0,97$ до $0,81 \pm 0,82$ баллов) и 13,4% для параметра «гипокинезия/акинезия» (с $1,19 \pm 0,78$ до $1,03 \pm 0,59$ баллов), но данные изменения не достигали уровня достоверно значимых ($p > 0,05$). Кроме того, незначительно возросли значения таких параметров, как «ригидность» (с $0,53 \pm 0,67$ до $0,56 \pm 0,56$ баллов, $p > 0,05$) и «тремор» (с $0,78 \pm 0,83$ до $0,94 \pm 0,76$ баллов, $p > 0,05$), также было выявлено некоторое усиление выраженности таких неврологических побочных эффектов, как «дистония» (с $0,59 \pm 0,71$ по $0,63 \pm 0,61$ баллов, $p > 0,05$) и «парестезии» (с $0,31 \pm 0,78$ по $0,34 \pm 0,79$ баллов, $p > 0,05$). Редукция среднего балла составила 3,2% ($0,62 \pm 0,36$ и $0,60 \pm 0,33$, $p > 0,05$).

К моменту окончания исследования средний балл неврологических побочных эффектов у пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ, по сравнению с группой, получавшей только ПФТ был достоверно ниже ($0,31 \pm 0,22$ баллов в группе ЭСТ+ПФТ и $0,60 \pm 0,33$ баллов в группе ПФТ, $p \leq 0,001$), таблица 2.

Вегетативные побочные эффекты по шкале UKU на этапе включения в исследование не достигали легкой степени выраженности у пациентов обеих групп, и были сопоставимы ($p > 0,05$), таблица 2.

Через 4 недели терапии пациенты, получавшие сочетанную ЭСТ и ПФТ, обнаруживали большую, статистически значимую редукцию данной группы побочных эффектов, в особенности таких показателей как: «диарея» - на 87% (с $0,2 \pm 0,47$ до $0,03 \pm 0,17$ баллов, $p \leq 0,05$); «тошнота/рвота» - на 70% (с $0,3 \pm 0,66$ до $0,09 \pm 0,29$ баллов, $p \leq 0,05$); «сухость во рту» - в на 50% (с $0,42 \pm 0,80$ до $0,21 \pm 0,48$ баллов, $p \leq 0,05$); «ортостатизм» - на 41,4% (с $0,7 \pm 0,84$ до $0,41 \pm 0,61$ баллов, $p \leq 0,05$); «тахикардия» - на 37,9% (с $0,58 \pm 0,70$ до $0,36 \pm 0,54$ баллов, $p \leq 0,05$); «нарушения аккомодации» - на 31,6% (с $0,38 \pm 0,67$ до $0,26 \pm 0,56$, $p \leq 0,05$); «задержка мочеиспускания» - на 35,3% (с $0,17 \pm 0,48$ до $0,11 \pm 0,43$, $p \leq 0,05$).

Средний балл вегетативных побочных эффектов в основной группе достоверно снизился на 42,9% (с $0,35 \pm 0,28$ до $0,20 \pm 0,23$ баллов, $p \leq 0,001$).

У пациентов, получавших только психофармакотерапию, в процессе лечения, напротив, вегетативные побочные эффекты имели тенденцию ($p > 0,05$) к нарастанию, однако они по-прежнему не выходили за пределы легкой степени выраженности (менее 1 балла). Усиление выраженности отмечалось по таким параметрам как: «тошнота/рвота» - на 93,8% (с $0,16 \pm 0,37$ до $0,31 \pm 0,54$ баллов, $p > 0,05$), «гиперсаливация» - на 61,3% (с $0,31 \pm 0,69$ до $0,5 \pm 0,92$ баллов, $p > 0,05$), «запоры» - на 53,2% (с $0,47 \pm 0,80$ до $0,72 \pm 0,89$ баллов, $p > 0,05$), «усиление мочеиспускания» - на 44,4% (с $0,09 \pm 0,30$ до $0,13 \pm 0,34$ баллов, $p > 0,05$), «нарушения аккомодации» - на 40,1% (с $0,22 \pm 0,49$ до $0,31 \pm 0,59$ баллов, $p > 0,05$), «сухость во рту» - на 20,6% (с $0,34 \pm 0,75$ до $0,41 \pm 0,76$ баллов, $p > 0,05$), «задержка мочеиспускания» - на 18,8% (с $0,16 \pm 0,37$ до $0,19 \pm 0,47$ баллов, $p > 0,05$), «ортостатизм» - на 13,6% (с $0,66 \pm 0,70$ до $0,75 \pm 0,76$ баллов, $p > 0,05$).

Отсутствие нарастания степени выраженности отмечалось по таким показателям, как: «тахикардия» ($0,53 \pm 0,67$ баллов — на этапе включения в исследование и $0,5 \pm 0,57$ баллов на заключительном этапе исследования, $p > 0,05$), «диарея» ($0,16 \pm 0,45$ баллов — при включении в исследование, через 4 недели терапии пациенты не обнаруживали проявлений диареи) и «гипергидроз» (выраженность снизилась с $0,13 \pm 0,34$ до $0,06 \pm 0,25$ баллов, $p > 0,05$). Средний балл вегетативных побочных эффектов в группе сравнения увеличился на 20,7% (с $0,29 \pm 0,21$ до $0,35 \pm 0,24$ баллов, $p > 0,05$).

Значение среднего балла по шкале вегетативных побочных эффектов через 4 недели терапии в большей степени снизилось в группе ЭСТ+ПФТ по сравнению с группой ПФТ, составив $0,20 \pm 0,23$ и $0,35 \pm 0,24$ баллов соответственно, $p \leq 0,001$ (таблица 2).

При включении в исследование у большинства пациентов обеих групп клинические проявления автономных побочных эффектов не достигали даже легкой степени выраженности, и были сопоставимы: $0,27 \pm 0,17$ баллов для группы ЭСТ+ПФТ и $0,31 \pm 0,18$ баллов для группы ПФТ, $p > 0,05$ (Таблица 2).

У пациентов основной группы редукция автономных побочных эффектов наблюдалась по 8 параметрам из 17. Значимо снизились показатели «ослабление сексуального влечения» (на 31,9%, с $1,44 \pm 1,28$ баллов при включении в исследование до $0,98 \pm 1,14$ - через 4 недели терапии, $p \leq 0,001$) и «эректильная дисфункция» (на 17,3%, с $0,52 \pm 0,96$ до $0,43 \pm 0,85$ баллов, $p \leq 0,05$). При этом значимо увеличился, но не достигал даже «легкой» степени выраженности показатель «прибавка в весе» (с $0,14 \pm 0,43$ до $0,42 \pm 0,66$ баллов, $p \leq 0,001$). Изменения остальных параметров было статистически недостоверными ($p > 0,05$). Средний балл по автономным побочным эффектам шкалы UKU в результате проведения ЭСТ в комплексе с ПФТ снизился на 18,5% - с $0,27 \pm 0,17$ баллов до $0,22 \pm 0,16$ баллов, $p \leq 0,001$.

У пациентов группы сравнения в результате проведенной ПФТ отмечалось усиление клинических проявлений автономных побочных эффектов согласно балльной оценке показателей по шкале UKU. Значимым оказался показатель «прибавка в весе», увеличившись более чем в 2,5 раза, находясь на уровне «легкой» степени выраженности через 4 недели терапии (с $0,47 \pm 0,72$ до $1,22 \pm 0,79$ баллов, $p \leq 0,001$). Лишь по 3 показателям («гипоменорея» - на 42,1%, с $0,38 \pm 0,83$ до $0,22 \pm 0,71$ баллов, $p > 0,05$; «усиление сексуального влечения» - на 26,5%, с $0,34 \pm 0,75$ до $0,25 \pm 0,67$ баллов, $p > 0,05$; «ослабление сексуального влечения», приближавшегося к «умеренной» выраженности – на 3,4%, с $1,78 \pm 1,13$ до $1,72 \pm 1,14$ баллов, $p > 0,05$) было выявлено незначительное снижение ($p > 0,05$). В результате ПФТ средний балл по шкале UKU увеличился на 16,1%, (с $0,31 \pm 0,18$ баллов до $0,36 \pm 0,16$), $p \leq 0,05$.

Разница между группами, через 4 недели терапии была статистически значима, средний балл у пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ, составлял $0,22 \pm 0,16$ баллов, у пациентов получавших ПФТ- $0,36 \pm 0,16$ баллов, $p \leq 0,001$ (Таблица 2).

Таблица 2. Средний балл по шкале UKU у пациентов исследованных групп

Побочные эффекты	При включении в исследование		Через 4 недели терапии	
	ЭСТ+ПФТ	ПФТ	ЭСТ+ПФТ	ПФТ
Психические	$1,26 \pm 0,45$	$1,15 \pm 0,48$	$0,52 \pm 0,33^{**}$	$1,05 \pm 0,44^{**}$
Неврологические	$0,65 \pm 0,38$	$0,62 \pm 0,36$	$0,31 \pm 0,22^{**}$	$0,60 \pm 0,33^{**}$
Вегетативные	$0,35 \pm 0,28$	$0,29 \pm 0,21$	$0,20 \pm 0,23^{**}$	$0,35 \pm 0,24^{**}$
Автономные	$0,27 \pm 0,17$	$0,31 \pm 0,18$	$0,22 \pm 0,16^{**}$	$0,36 \pm 0,16^{**}$

** — $p \leq 0,001$

У пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ побочные эффекты по шкале UKU редуцировались следующим образом: «психические» - на 58,7%, «неврологические» – на 52,3%, вегетативные – на 42,9%, «автономные» – на 18,5%. Пациенты группы ПФТ демонстрировали следующие изменения: «психические» – редукция на 8,7%, неврологические – редукция на 3,2%, вегетативные - увеличились на 20,7%, «автономные» – увеличились на 16,1%, рисунок 2.

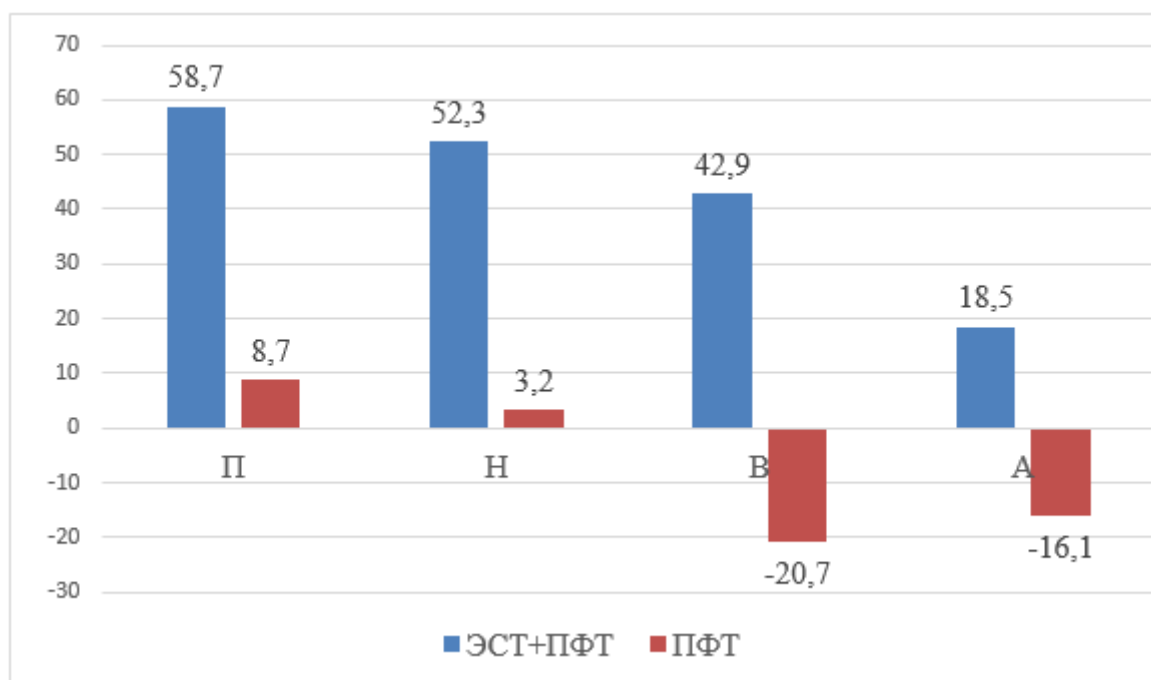


Рисунок 2. Динамика побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения по шкале UKU (в %) в процессе терапии: П – психические побочные эффекты; Н – неврологические побочные эффекты; В – вегетативные побочные эффекты; А – автономные побочные эффекты. Знак «-» обозначает нарастание симптоматики.

Биологические маркеры

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF). Средний уровень BDNF на начальном этапе исследования у больных основной группы наблюдения (ЭСТ+ПФТ, n=66) был несколько выше, чем у пациентов группы сравнения (ПФТ, n=32) и составлял $10,71 \pm 5,79$ и $9,9 \pm 3,1$ нг/мл, соответственно. Выявленные на начальном этапе различия между группами не имели статистической значимости ($p > 0,05$), таблица 3.

Таблица 3. Средний уровень BDNF у пациентов исследованных групп

Средний уровень BDNF (нг/мл)			
При включении в исследование		Через 4 недели терапии	
ЭСТ+ПФТ	ПФТ	ЭСТ+ПФТ	ПФТ
$10,71 \pm 5,79$	$9,90 \pm 3,10$	$12,30 \pm 7,66$	$9,53 \pm 4,82$

Пациенты основной группы, получавшие сочетанную электросудорожную и медикаментозную терапию, на уровне тенденции ($p > 0,05$) обнаруживали увеличение концентрации BDNF, сывороточный уровень которого составил $12,30 \pm 7,66$ нг/мл по сравнению с $10,71 \pm 5,79$ нг/мл при включении в исследование, рисунок 3.

Концентрация BDNF в сыворотке крови у пациентов группы сравнения, получавших только психофармакотерапию в ходе наблюдения, напротив, имела тенденцию к снижению и составляла в начале исследования $9,90 \pm 3,10$ нг/мл и $9,53 \pm 4,82$ нг/мл - через 4 недели терапии ($p > 0,05$), рисунок 3.

Анализ полученных результатов между группами пациентов на заключительном этапе исследования не выявил статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

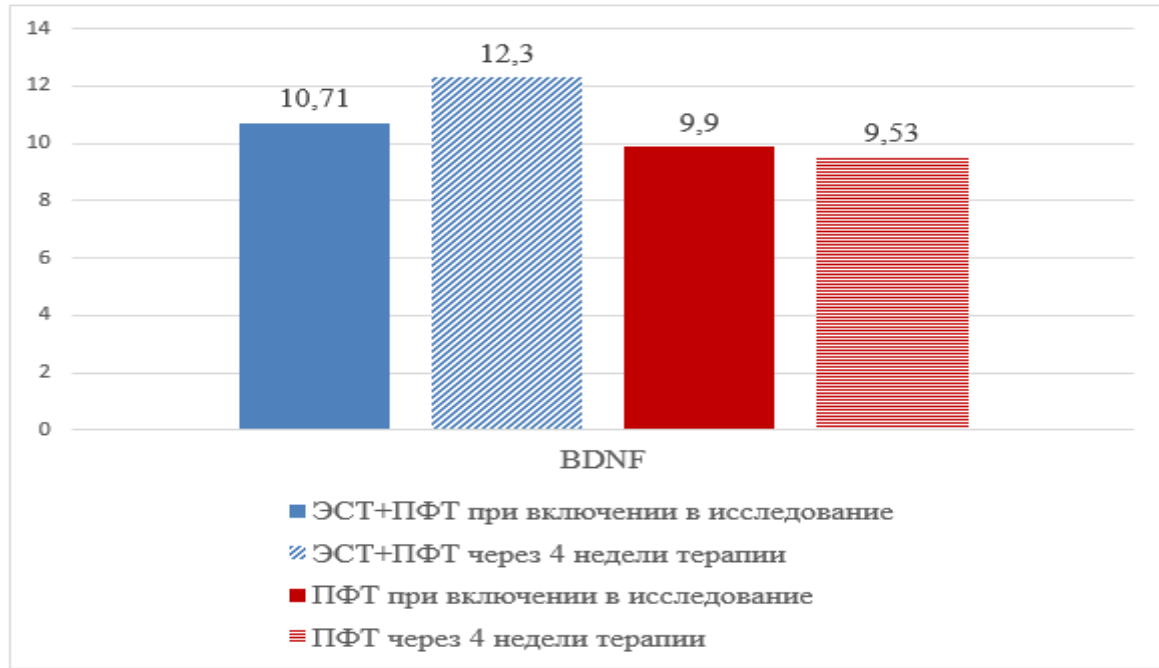


Рисунок 3. Динамика уровня BDNF у пациентов основной группы и группы сравнения в процессе терапии (нг/мл).

Интерлейкин 2 (IL-2). В проведенном у пациентов обеих групп (ЭСТ+ПФТ, ПФТ; n=98) анализе содержания IL-2 наличие данного биологического маркера воспаления в сыворотке крови было отмечено лишь у шестерых больных (n=6) из общей выборки. Обнаруженные изменения отмечались в разных временных точках и носили бессистемный характер, в связи с чем для достоверной интерпретации необходимы дополнительные исследования.

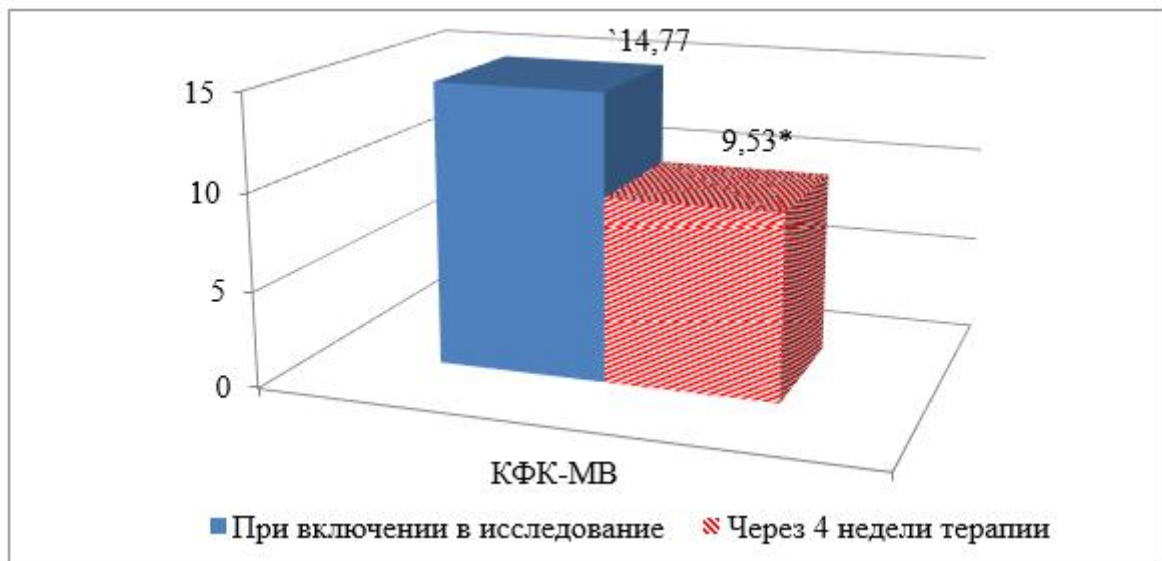
Общая креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-мышечная и мозговая фракция (КФК-МВ). Средний показатель уровня активности общей креатинфосфокиназы (КФК) у больных основной группы наблюдения перед проведением электросудорожной терапии составлял $65,62 \pm 44,77$ Ед/л, не выходя за пределы нормальных значений (29-200 Ед/л), рисунок 4.

В процессе проведения ЭСТ отмечалась тенденция к снижению среднего уровня КФК в исследуемой группе: на заключительном этапе терапии уровень КФК уменьшился на 16,5%, (до $54,77 \pm 54,30$ Ед/л), $p > 0,05$ (Рисунок 4).



Рисунок 4. Динамика среднего уровня КФК у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ (Ед/л).

Более специфичный индикатор повреждения тканей головного мозга КФК-МВ на этапе включения в исследование находился в пределах клинической нормы (0-24 Ед/л), составляя $14,77 \pm 10,27$ Ед/л. Через 4 недели терапии определялась достоверная отрицательная динамика (редукция на 35,5%) данного показателя до $9,53 \pm 2,90$ Ед/л ($p \leq 0,05$), рисунок 5.



* - $p \leq 0,05$

Рисунок 5. Динамика среднего уровня КФК-МВ у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ (Ед/л).

Нейронспецифическая энтолаза (NSE). Средний уровень NSE перед началом курса ЭСТ у больных основной группы был равен $9,63 \pm 4,40$ нг/мл и не выходил за пределы нормы (0-20 нг/мл). После проведения курса ЭСТ отмечалась тенденция к снижению среднего уровня NSE до $9,04 \pm 4,36$ нг/мл (6,5%) через 4 недели терапии ($p > 0,05$), рисунок 6.

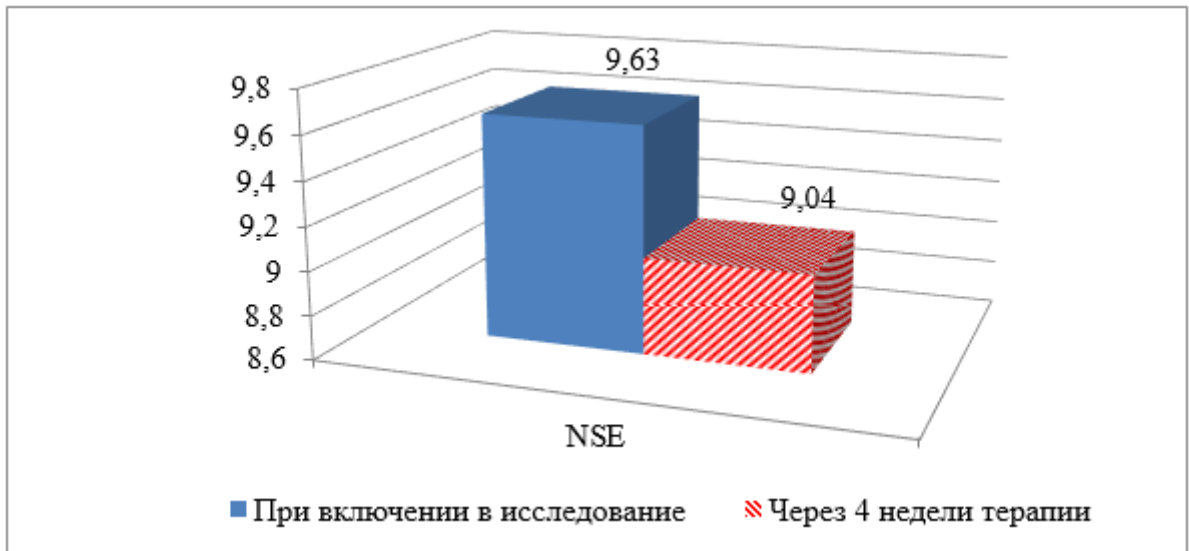


Рисунок 6. Динамика среднего уровня NSE у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ (нг/мл).

Белок S100B. Показатель среднего уровня белка S100B до начала курса ЭСТ не выходил за рамки нормальных значений (0-200 нг/л) и составлял $49,64 \pm 22,45$ нг/л. По окончании курса процедур ЭСТ отмечалась тенденция к его снижению (на 11,3%) — до $44,02 \pm 21,08$ нг/л ($p > 0,05$), рисунок 7.

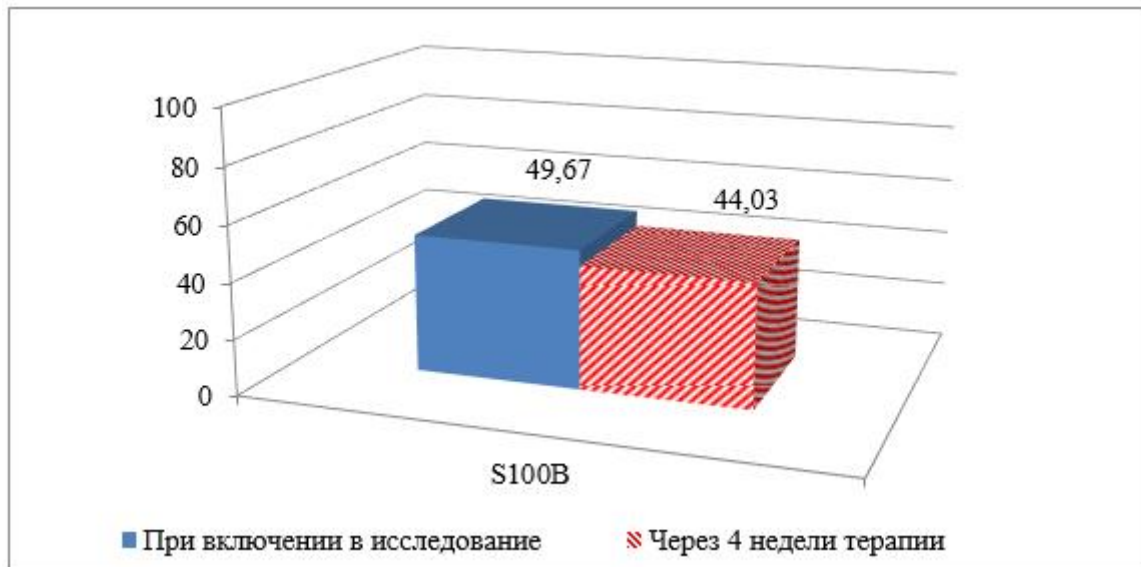


Рис. 7. Динамика среднего уровня белка S100B у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ (в нг/л).

ВЫВОДЫ

1. Применение психофармакологических средств в сочетании с ЭСТ, приводит к достоверной ($p \leq 0,001$) и более выраженной редукции психопатологической симптоматики (продуктивной, негативной, общей психопатологической), по сравнению с результатами, полученными при использовании только психофармакологических средств: редукция общего балла по шкале PANSS через 4 недели терапии у пациентов группы ЭСТ+ПФТ составляла более чем 20% (38,3%), что позволило оценивать пациентов данной группы как респондеров, в то же время у пациентов группы ПФТ этот показатель не достигал 20% (12,9%), что расценивалось как недостаточный ответ на проводимую терапию, а пациентов как нон-респондеров.

2. Использование электросудорожной терапии в сочетании с психотропными лекарственными средствами у пациентов с резистентной параноидной шизофренией приводит к достоверному ($p \leq 0,001$) уменьшению степени выраженности всех групп побочных эффектов («психических», «неврологических», «автономных», «вегетативных»), в отличие от терапии только психофармакологическими средствами.

3. Уровень мозгового нейротрофического фактора – BDNF, отражающего процессы нормального функционирования и нейропротекции клеток ЦНС, в ходе проведения процедур ЭСТ имеет тенденцию к увеличению, чего не наблюдается при применении исключительно психофармакотерапии, что позволяет рассматривать BDNF в качестве потенциального биомаркера, свидетельствующего об эффективности противорезистентной терапии и проводимых процедур ЭСТ.

4. Средний уровень биомаркеров общего и специфического воспаления и нейродеструкции: IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE и S100B в процессе проведения ЭСТ не выходит за пределы референсных значений, что свидетельствует об отсутствии активации системных воспалительных реакций и повреждающего воздействия процедур ЭСТ на ткани ЦНС.

5. Комплексная оценка результатов противорезистентной терапии, основанная на использовании клинических данных, стандартизированных специализированными рейтинговыми шкалами (PANSS, UKU Side Effects Rating Scale), и динамике биологических показателей (IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE и S100B, BDNF) позволяет рекомендовать ЭСТ в качестве эффективного и безопасного метода терапии резистентной шизофрении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение сочетанной электросудорожной и психофармакологической терапии у пациентов с резистентной шизофренией имеет преимущества над терапией исключительно психотропными лекарственными средствами различных фармакологических групп (стратегии аугментации) ввиду более высокой эффективности, в связи с чем может быть рекомендована в качестве стратегии выбора при неэффективности последних.

2. Использование сочетанной электросудорожной и психофармакологической терапии у пациентов с резистентной шизофренией имеет преимущества в безопасности над использованием исключительно психофармакологических средств и может быть рекомендовано как в случаях плохой переносимости лекарственных препаратов, или их комбинаций в средних- и максимальных терапевтических дозировках, так и в случае необходимости редукции уже имеющихся нежелательных реакций, возникших вследствие фармакотерапии.

3. Определение уровня биологических маркеров общего и специфического воспаления и повреждения тканей ЦНС (IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE, S100B) может быть рекомендовано к

использованию с целью объективизации безопасности и оценки рисков электросудорожной терапии в процессе ее проведения у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией.

4. Мониторинг уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в процессе проведения электросудорожной терапии может быть рекомендован с целью диагностики терапевтического ответа и эффективности проводимой терапии.

5. Результаты диссертационного исследования, подтверждающие безопасность и эффективность электросудорожной терапии, могут быть использованы в образовательных программах для врачей-психиатров с целью уменьшения стигматизирующих данную процедуру установок, что будет способствовать ее более широкому использованию в практике.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

1. Расширение пула биологических маркеров общего воспаления, нейродеструкции и нейропротекции, в том числе комплексная биологическая и генетическая оценка профиля пациентов с терапевтически резистентными психическими расстройствами, получающих ЭСТ совместно с ПФТ

2. Катамнестическая оценка психического и соматического состояния пациентов, в том числе биологический мониторинг последующих курсов противорезистентной терапии.

3. Оценка стигматизирующих установок в отношении ЭСТ у медицинских работников в процессе проведения образовательных программ, составленных на основе полученных в результате настоящего исследования и имеющихся на сегодняшний день актуальных данных о ее эффективности и безопасности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные публикации в журналах, входящих в международную базу Scopus

1. Zubov, D. Electroconvulsive Therapy Combined with Pharmacotherapy: Effectiveness and Safety in Treatment-resistant schizophrenia / N. Petrova, M. Dorofeykova, V. Dorofeykov, M. Ivanov, D. Zubov // *European Psychiatry*. - 2015. - Vol. 30. - Suppl. 1. – P. 260.

2. Zubov, D. Changes in symptom severity and biochemical markers of brain injury in patients with treatment-resistant schizophrenia / N. Petrova, M. Dorofeykova, V. Dorofeykov, M. Ivanov, D. Zubov // *European Psychiatry*. - 2016. - Vol.33. – P. 274

Научные публикации в журналах, входящих в международную базу SCOPUS и перечень ВАК

3. Zubov, D. C. Применение электросудорожной терапии при резистентной шизофрении: биологические показатели эффективности и безопасности / М. В. Иванов, Д. С. Zubov // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – № 119(3). – С. 92-9

Научные публикации в журналах, входящих в перечень ВАК

4. Zubov, D. C. Показатели переносимости и безопасности сочетанного применения электросудорожной терапии и антипсихотиков (второй генерации) при стационарном лечении обострений шизофрении / Н. Н. Петрова, М. В. Иванов, Д. С. Zubov, М. А. Калева, В. М. Чомская // *Вестник СПбГУ. Медицина*. – 2014. – Сер. 11. – Вып. 2. – С. 44-53

5. Zubov, D. C. Патогенетические аспекты электросудорожной терапии: гипотезы и доказательств / М.В. Иванов, Д.С. Zubov // *Российский психиатрический журнал*. – 2014. – № 1. – С. 57-61.

6. Zubov, D. C. Динамика нейромаркеров и когнитивные функции у больных терапевтически резистентной шизофренией / Д. С. Zubov, М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова, В. В.

Дорофейков, М. В. Иванов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 3. – С. 51-56.

7. Зубов, Д. С. Полипрагмазия или ЭСТ? Сравнительная характеристика побочных эффектов у больных с резистентной шизофренией / Д. С. Зубов // Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ. – 2017. – №21 . – том №2. – С. - 52-57.

8. Зубов, Д. С. Взаимосвязь полиморфизма гена rs6265 и сывороточного уровня BDNF у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией в динамике лечебного процесса / М.В. Иванов, Д.С. Зубов, С.Е. Хальчицкий, М. В. Согоян, Л. В. Щедрина Л.В. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020 . – № 2 (107) . – С. 23– 30.

Другие научные публикации

9. Зубов, Д. С. Показатели безопасности сочетанного применения ЭСТ и антипсихотиков двух генераций при лечении больных шизофренией М.В. Иванов, Н.Н. Петрова, Д. С. Зубов, Н. М. Чомская // «Материалы I Международного форума «Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины» / под ред. И.А.Максимцева, В.И. Ларионовой. – 2013. – С. 76-77.

10. Зубов, Д. С. Анализ спектра побочных эффектов, возникающих при комплексном применении электросудорожной терапии и антипсихотиков второй генерации у пациентов, страдающих параноидной формой шизофрении с признаками / М.В. Иванов, Д.С. Зубов // Материалы XVII всемирного конгресса всемирной ассоциации динамической психиатрии «Междисциплинарный подход к пониманию и лечению психических расстройств: миф или реальность?» / под ред. Н. Г. Незнанова. – 2014. – С. 778-779.

11. Зубов, Д. С. Оценка показателей безопасности электросудорожной терапии (ЭСТ) с использованием биомаркеров у больных параноидной шизофренией / М.В. Иванов, Д.С. Зубов, Н.Н. Петрова, М. В. Дорофейкова, В. В. Дорофейков // XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» / под ред. Н. Г. Незнанова. – 2015. – С. 452.

12. Зубов, Д. С. Особенности когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова, Д. С. Зубов, М. В. Иванов // XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» / под ред. Н. Г. Незнанова. – 2015. – С. 450-451.

13. Зубов, Д. С. Оценка безопасности электросудорожной терапии у больных параноидной шизофренией на основе биологических маркеров повреждения головного мозга / Д. С. Зубов, М. В. Дорофейкова //XII Всероссийская Школа молодых психиатров «Суздаль-2015» . – 2015. – С. 177-180.

14. Зубов, Д. С. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) как биомаркер эффективности и безопасности электросудорожной терапии у больных параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью / Д.С. Зубов // Материалы 3-ей Всероссийской Костромской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья. Школа молодых ученых «Шизофрения: настоящее, взгляд в будущее» . – 2016. – С. 135-138.

15. Зубов, Д. С. Объективизация эффективности и безопасности электросудорожной терапии на основе оценки уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у больных параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью / Д.С. Зубов // XIII Всероссийская Школа молодых психиатров «Суздаль-2017» . – 2017. – С. 151-154.

16. Зубов, Д. С. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) как биомаркер эффективности и безопасности электросудорожной терапии / Д.С. Зубов, М. В. Иванов // Материалы всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Школа В.М. Бехтерева. От истоков до современности». – 2017. – С.117-119.
17. Зубов, Д. С. Профиль побочных эффектов у больных с резистентной шизофренией, получающих электросудорожную терапию / Д.С. Зубов // Материалы 4-й Костромской Всероссийской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья с международным участием «Депрессия - вызов XXI века» . – 2018. – С. 257-263.
18. Зубов, Д. С. Комплексная клинико-биологическая оценка эффективности и безопасности электросудорожной терапии у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией / Д. С. Зубов, М. В. Иванов, Л. В. Щедрина, В. В. Дорофейков, М. В. Дорофейкова // Инновационные подходы к диагностике и лечению психических расстройств: коллективная монография / под ред. М.В. Иванова, Н.Г. Незнанова, В.А. Михайлова, Е.М. Крупицкого. – СПб. : ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» МЗ РФ, «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2018. – С. 76-90.
19. Зубов, Д. С. Психотические расстройства шизофренического спектра / И. О. Аксенова, Н. И. Ананьева, Ю. А. Бельцева, А. В. Васильева, А. В. Второв, А. Я. Вукс, И. В. Галанин, В. В. Дорофейков, М. В. Дорофейкова, Н. М. Залуцкая, Д. В. Захаров, Д. В. Захарченко, Д. С. Зубов, М. В. Иванов [и др.] // «Инновационные подходы к диагностике и лечению психических расстройств» : коллективная монография / под ред. М.В. Иванова, [и др.] . – СПб. : ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» МЗ РФ, «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2018. – 216 с.
20. Zubov, D. S. Electroconvulsive therapy and psychopharmacotherapy in patients with treatment-resistant schizophrenia: efficacy and side effects profile / D.S. Zubov // 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference "Stress and Behavior". – 2018. –P. 13.
21. Зубов, Д. С. Биологические маркеры эффективности и безопасности электросудорожной терапии у пациентов с резистентной шизофренией / Д. С. Зубов // XIV Всероссийская Школа молодых психиатров «Суздаль-2019» . – 2019. – С. 132-137.
22. Зубов, Д. С. Безопасность применения электросудорожной терапии в клинической практике / М. В. Иванов, Д. С. Зубов // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н. В. Семёнова, под ред. Н. Г. Незнанова. – Вып. 2. — СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2019. – С. 137-153.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- КФК - общая креатинфосфокиназа
 КФК-МВ – креатинфосфокиназа-мышечная и мозговая фракция
 ПФТ - психофармакотерапия
 ЦНС – центральная нервная система
 ЭСТ – электросудорожная терапия
 BDNF - нейротрофический фактор головного мозга
 IL-2 - интерлейкин 2
 NSE - нейронспецифическая энолаза