

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии  
и неврологии имени В.М. Бехтерева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор

Иванов Михаил Владимирович

**Санкт-Петербург**

**2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>                                                                                                                                         | <b>4</b>  |
| <b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                                                        | <b>13</b> |
| 1.1. Терапевтическая резистентность: определение, виды, критерии<br>диагностики.....                                                                         | 15        |
| 1.2. Гипотезы формирования и потенциальные биологические<br>маркеры резистентной шизофрении .....                                                            | 17        |
| 1.3. Медикаментозные стратегии преодоления терапевтической<br>резистентности .....                                                                           | 24        |
| 1.4. ЭСТ – показания и противопоказания к применению.....                                                                                                    | 24        |
| 1.5. ЭСТ — стигматизация.....                                                                                                                                | 27        |
| 1.6. ЭСТ — безопасность, побочные эффекты.....                                                                                                               | 30        |
| 1.7. Механизмы действия и эффективность ЭСТ.....                                                                                                             | 35        |
| 1.8. Сочетанное применение ЭСТ и психофармакотерапии.....                                                                                                    | 37        |
| 1.8.1. ЭСТ и антипсихотики.....                                                                                                                              | 38        |
| 1.8.2. ЭСТ и антидепрессанты.....                                                                                                                            | 39        |
| 1.8.3. ЭСТ и антиконвульсанты/нормотимики.....                                                                                                               | 41        |
| 1.8.4. ЭСТ и бензодиазепины.....                                                                                                                             | 43        |
| <b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>                                                                                                        | <b>45</b> |
| 2.1 Характеристика клинических групп.....                                                                                                                    | 45        |
| 2.2. Характер терапии текущего обострения у пациентов, включенных<br>в исследование.....                                                                     | 53        |
| 2.3. Методы исследования.....                                                                                                                                | 57        |
| <b>ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ<br/>СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ЭСТ<br/>У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ .....</b> | <b>60</b> |
| 3.1. Динамика позитивной психопатологической симптоматики в процессе                                                                                         |           |

|                                                                                                                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| терапии.....                                                                                                                                                                   | 61         |
| 3.2. Динамика негативной симптоматики в процессе терапии .....                                                                                                                 | 67         |
| 3.3. Динамика общей психопатологической симптоматики в процессе<br>терапии .....                                                                                               | 73         |
| <b>ГЛАВА IV. ПРОФИЛЬ И ДИНАМИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ,<br/>ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ<br/>ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ЭСТ У ПАЦИЕНТОВ С<br/>РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ.....</b> | <b>82</b>  |
| 4.1. Психические побочные эффекты.....                                                                                                                                         | 82         |
| 4.2. Неврологические побочные эффекты.....                                                                                                                                     | 88         |
| 4.3. Вегетативные побочные эффекты.....                                                                                                                                        | 94         |
| 4.4. Автономные побочные эффекты.....                                                                                                                                          | 99         |
| <b>ГЛАВА V. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И<br/>БЕЗОПАСНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ<br/>ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ЭСТ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ<br/>ШИЗОФРЕНИЕЙ.....</b>    | <b>108</b> |
| 5.1. Динамика уровня нейротрофического фактора<br>головного мозга (BDNF) .....                                                                                                 | 108        |
| 5.2. Динамика уровня биологических маркеров специфического и общего воспа-<br>ления и повреждения ЦНС.....                                                                     | 111        |
| <b>ГЛАВА VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>                                                                                                                      | <b>117</b> |
| <b>ВЫВОДЫ .....</b>                                                                                                                                                            | <b>132</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>                                                                                                                                          | <b>134</b> |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>                                                                                                                                                  | <b>136</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                                                                                  | <b>137</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Несомненный прогресс, достигнутый в области лекарственной терапии психических расстройств при шизофрении, оставляет в числе недостаточно решенных проблем повышение эффективности и безопасности фармакологических воздействий (Козловский В. Л., Попов М.Ю., 2004; Данилов Д.С., 2008; Вербенко В.А., Аристов М.А., 2015; van Os J., Kapur S., 2009), подтверждением чего может служить 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 (АП) 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). Так, по данным ряда авторов, терапевтическая резистентность диагностируется примерно у 60% больных шизофренией (Данилов Д.С., Морозова В.Д., 2010; Kane J.M., 1996).

Сегодня, как и прежде, одним из основных и во многом единственным немедикаментозным методом преодоления терапевтической резистентности при шизофрении является электросудорожная терапия (ЭСТ) (Singh A., Kar S.K., 2017; Li H.T. et al., 2018; Sinclair D.J.M. et al., 2019).

Актуальной потребностью отечественного практического здравоохранения в области охраны психического здоровья является разработка Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению психических расстройств, основанных «на результатах клинических исследований и рекомендациях по применению отдельных методов терапевтического вмешательства, полученных на основе

методологии доказательной медицины». В связи с чем, авторы Федеральных клинических рекомендаций указывают на «те методы и препараты, которые имеют убедительные доказательства преимуществ в безопасности, эффективности перед другими, что улучшает соотношение «затраты-эффективность» лечебно-профилактических мероприятий» (Краснов В.Н. и др., 2007).

В проектах клинических рекомендаций Российского общества психиатров (2019) по диагностике и лечению шизофрении, в разделе лечения терапевтически резистентных форм, отмечено, что «в определенных случаях, при отсутствии эффекта терапии, могут быть использованы другие терапевтические альтернативы, такие как комбинированная терапия антипсихотиками с ЭСТ», подобная тактика описана в идентичных рекомендациях при лечении фебрильной кататонии – с целью купирования кататонической симптоматики, при неэффективности лекарственной терапии маниакальных и депрессивных состояний у пациентов с биполярными аффективными расстройствами, с целью преодоления резистентности при лечении депрессивного эпизода у больных с рекуррентным депрессивным расстройством.

Эмпирические данные свидетельствуют о том, что эффективность ЭСТ у пациентов, страдающих параноидной шизофренией, достигает 60-80% (Greenhalgh J. et al., 2005), а по данным Fink M., Taylor M.A. (2007), ремиссии удается достичь у 86% больных. Эффективность ЭСТ при депрессии еще выше: 80-90% случаев (Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., 2009). Только у 10% пациентов не возникает положительного ответа на ЭСТ (Dabrowski M., Parnowski M., 2012). Смертность при проведении ЭСТ составляет менее 0,001%: 1 случай на 73440 больных (Watts B.V. et al., 2011).

Высокая результативность метода при одновременно недостаточной осведомленности врачей-психиатров о механизмах его действия, характере, выраженности и частоте встречаемости побочных эффектов, делает ЭСТ наиболее обсуждаемой темой, вызывающей большое количество споров и неоднозначных мнений, которые, в свою очередь, формируют откровенно негативные, стигматизирующие установки, как в обществе в целом, так и в среде профессионалов, что в конечном

итоге приводит к необоснованному отказу от использования данной противорезистентной тактики (Голенков А.В. 2011, McFarquhar T.F., Thompson J., 2008; Griffiths C., O'Neill-Kerr A., 2019).

Кроме того, важной, но недостаточно изученной темой остается детализация спектра побочных эффектов, степени их выраженности и динамики при сочетанном применении ЭСТ и психофармакологических средств у пациентов с резистентной шизофренией.

Имеющиеся противоречия делают актуальным поиск потенциальных биологических маркеров терапевтического ответа при использовании ЭСТ, а также биомаркеров, которые позволили бы оценить и подтвердить безопасность данного метода терапии.

Одним из наиболее исследуемых и перспективных веществ способных выступать в роли биомаркера клинического ответа является мозговой нейротрофический фактор (BDNF), вероятно, принимающий участие в этиопатогенезе шизофрении и терапевтической резистентности, оказывающий влияние на нейротрофические и нейропластические процессы в ЦНС, нейротрансмиссию и регуляцию дофаминергических и серотонинергических нейронов (Favalli G. et al., 2012; Green M.J. et al., 2011; Peng S. et al., 2018).

Большая часть проанализированных научных работ рассматривает биологические «маркеры эффективности» проводимой ЭСТ обособленно от биомаркеров, способных выступать в качестве показателей её безопасности, кроме того, преимущество отдается пациентам, страдающим аффективными расстройствами с терапевтической резистентностью.

К биологическим маркерам «безопасности», способным продемонстрировать отсутствие повреждающего воздействия ЭСТ на головной мозг могут быть отнесены, как наиболее демонстративные и высокочувствительные, содержащиеся в тканях ЦНС — NSE и S100B (Carr M.E.Jr., Masullo L.N., 2009; Palmio J. et al., 2010; Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R., 2015), так и биомаркеры «общего воспаления» - IL-2 (интерлейкин-2) и КФК (креатинфосфокиназа) и ее более специфичные изоферменты КФК-MB/ КФК-BB (мышечная/мозговая и мозговая фракции) (Miller B.J.

etal., 2011; Annya M.S., Stephen M.L., 2013; Mrozek S. et al., 2014; Momtazmanesh S., Zare-Shabadi A., Rezaei N., 2019).

Актуальность настоящей диссертационной работы определяется необходимостью комплексного изучения клинических и биологических показателей, позволяющих объективизировать эффективность и безопасность ЭСТ при ее совместном применении с психофармакотерапией в качестве мер, направленных на преодоление терапевтической резистентности. Кроме того, результаты исследования могут быть полезны с целью дестигматизации ЭСТ, прежде всего в профессиональной среде, что позволит увеличить частоту использования метода и оптимизировать терапевтическую тактику противорезистентной терапии у пациентов с параноидной шизофренией.

### **Цель исследования**

Комплексная клинико-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-MB, 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**

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-MB, 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-MB, 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-MB, 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 и 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, способствует 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.

### **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 8 научных статей по теме диссертационного исследования: 2 – 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 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 литературы и приложения. Общий объем - 166 страниц, работа содержит 21 таблицу, 30 рисунков. Список литературы включает 262 источника, в том числе 24 отечественных и 238 иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость шизофренией составляет от 0,1 до 0,4 случаев на 1000 человек (Jablensky A. et al., 1992), достигая, по некоторым оценкам, показателя от 1 до 17 человек на 1000 населения (Warner R., De Girolamo G., 1995). Распространенность параноидной формы шизофрении, первой по частоте встречаемости среди других типов, составляет 40-60% (Комиссаров А.Г, 2006; Обухов С.Г., 2007; Bayley R. 1996). Частота рецидивов у больных, страдающих шизофренией, достаточно высока, отличается постоянством и составляет от 1 случая на 10000 человек (Häfner H., an der Heiden W., 1997) до 1% в популяции (Torrey E.F. et al., 2001). Шизофрения входит в десятку заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациента (Мосолов С. Н., 2002). Около 1,1% «лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности» («Disability-adjusted life year») и почти 3% расходов на здравоохранение среди всех заболеваний приходится именно на шизофрению (Altamura C. et al., 2014).

Вопросы эффективной терапии шизофрении остаются сегодня такими же актуальными, как и в период появления первых психотропных препаратов в середине XX века. Со времен внедрения хлорпромазина в терапевтическую практику в 1959 году, число лишь одних антипсихотических средств, использовавшихся за последние 60 лет, составило более 50 наименований.

Значительные успехи, достигнутые в области медикаментозной терапии шизофрении при внедрении первых антипсихотических средств, таких как хлорпромазин и галоперидол, и последующих, относящихся к антипсихотикам второго поколения, объяснялись, прежде всего, широким профилем рецепторной активности, что демонстрировало их высокую эффективность у пациентов, находящихся в остром психотическом состоянии. Согласно накопленному опыту, антипсихотики первого поколения особенно активны в отношении позитивной симптоматики

(бред, галлюцинации, расстройства поведения), но имеют недостаточный долгосрочный эффект, связанный с влиянием на негативную (расстройства эмоционально-волевой сферы, социальная дезадаптация) и когнитивную симптоматику (Nasrallah H.A., 2008; Caccia S. et al., 2013).

Характер воздействия антипсихотических средств, относящихся к группе типичных, традиционно связывают с более выраженными побочными эффектами, в особенности с экстрапирамидной симптоматикой (ЭПС), и последующими тяжелыми неврологическими нарушениями, такими как поздняя дискинезия, что связано с их широким спектром дофаминоблокирующей активности (Muench J., Hamera M., 2010; Agnoli L. et al., 2013). Считается, что именно выраженные побочные эффекты и недостаточная эффективность в отношении негативных симптомов шизофрении послужили основной причиной к переходу на антипсихотики второй генерации. По опубликованным данным, частота применения атипичных антипсихотиков неуклонно растет. Так, в Великобритании, за 10-летний период (с 1997 по 2008 годы) число назначенных антипсихотических средств второй генерации увеличилось с 16,6% до 51,2% среди всех используемых антипсихотических препаратов, в то время как применение традиционных антипсихотиков снизилось с 37,1% до 15,0% (Prah P. et al., 2012). В США три четверти выписываемых антипсихотических средств относятся к препаратам современной генерации (Wang C.C., Farley J.F., 2009). В большинстве работ описывается достаточно высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении как психопродуктивной, так и негативной симптоматики шизофрении, эффективность в отношении расстройств когнитивной сферы остается спорной (Jibson M.D., Tandon R., 2003; Luft B., Taylor D., 2006; Caccia S. et al., 2013). Более чем двадцатилетний опыт применения препаратов этой группы выявил множество проблем, касающихся их безопасности, и нередко ставящих под вопрос эффективность их применения. В большинстве литературных источников приводятся следующие наиболее тяжелые и часто диагностируемые побочные эффекты, характерные для антипсихотиков второй генерации: увеличение массы тела, сахарный диабет 2-го типа, гиперпролактин- и гиперлипидемия, пролонгация интервала QT, миокардиты, снижение либидо и эректильная дисфункция,

повышение внутриглазного давления, а также экстрапирамидные побочные эффекты, ранее приписываемые лишь традиционным антипсихотическим средствам. Исходя из анализа имеющихся на сегодняшний день литературных источников, по-прежнему невозможно выделить «универсальный» антипсихотический препарат, обладающий полным спектром рецепторной и антипсихотической активности, минимальным количеством побочных эффектов, обе группы лекарственных средств имеют свои преимущества и недостатки.

### **1.1. Терапевтическая резистентность: определение, виды, критерии диагностики**

Безопасность антипсихотических средств — не единственная проблема в терапии психических расстройств в целом и шизофрении в частности. Наиболее остро на сегодняшний день встают вопросы, связанные с терапевтической резистентностью, то есть недостаточной эффективностью психотропных лекарственных средств. Так, уже в 1966 году, через 10 лет после внедрения антипсихотиков в терапевтическую практику, доля пациентов, не реагирующих на проводимое лечение, достигала 60%. По современным оценкам, количество больных с терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ) колеблется от 30 до 60%, что является высоким показателем, определяющим тактику ведения пациента (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).

Первое определение понятия «терапевтическая резистентность» было введено Kane J. et al. в 1988 году, и включало 3 критерия:

1) Отсутствие «нормального» (внепсихотического) функционирования в течение 5-летнего периода.

2) Отсутствие положительного ответа, по крайней мере, на 2 антипсихотических препарата разных химических классов в течение хотя бы 4-6 недель терапии в дозе  $\geq 400$  мг в хлорпромазиновом эквиваленте, или 5 мг рисперидона в сутки.

3) Присутствие психопатологической симптоматики средней, или тяжелой степени тяжести, в особенности позитивных симптомов, таких как: концептуальная дезорганизация, подозрительность, бредовые, или галлюцинаторные расстройства.

В дальнейшем эти критерии многократно совершенствовались и усложнялись, к определению присоединялись данные рейтинговых шкал, вводились степени тяжести терапевтической резистентности от легкой (light resistance) до тяжелой (severe resistance) и полной резистентности (severe refractoriness) (Brenner H.D. et al., 1990; Molina J.D. et al., 2012). Кроме того, понятие «терапевтической резистентности» было дополнено комплексным анализом психопатологической симптоматики, когнитивных функций, экстрапирамидной симптоматики, социального функционирования, самостоятельности и работоспособности, зависимости от других, способности к восстановлению, качества жизни и, наконец, стоимости лечения. Все это выводило понятие «терапевтической резистентности» за рамки фармакологического аспекта и позволяло посмотреть на проблему в новом ключе (Meltzer H.Y., 1992; Molina J.D. et al., 2012). В связи с этим, наиболее современным и часто применяемым вследствие своей простоты и эффективности, является определение «терапевтической резистентности», данное американской психиатрической ассоциацией в 2004 году, согласно которому это состояние характеризуется следующими признаками: незначительное снижение тяжести продуктивных психопатологических расстройств или полное отсутствие положительной динамики в состоянии пациента после последовательного лечения двумя и более антипсихотическими препаратами в течение 6 и более недель в средне-терапевтических или максимально допустимых дозировках (American Psychiatric Association, 2004).

Помимо четких определений, касающихся собственно психофармакологической составляющей терапевтической резистентности, существует также классификация резистентности по типу/виду, необходимая для более полноценной диагно-



стики этого состояния и избегания последующих терапевтических ошибок. Согласно точке зрения С.Н. Мосолова (2002), терапевтическая резистентность имеет следующие виды:

1. Первичная резистентность (истинная) – связанная с неблагоприятным течением заболевания, а также с биологическими и генетическими факторами, обуславливающими низкую чувствительность к лекарственным средствам.

2. Вторичная резистентность – в основе которой лежит феномен адаптации к психофармакологическим средствам, зачастую при применении шаблонных схем терапии.

3. Псевдорезистентность – состояние, обусловленное неадекватностью терапии различного характера (неправильный выбор лекарственных средств (ЛС), недостаточная дозировка, длительность терапии), или другими факторами, например, соматического (заболевания, влияющие на поступление и распределение лекарственных средств) и фармакологического характера (взаимодействие ЛС, пути введения ЛС).

Отрицательная резистентность – невозможность приема ЛС в адекватных/терапевтических дозах в связи с развитием выраженных побочных эффектов, ведущих к отмене препарата. (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Мосолов С.Н. 2002; Быков Ю.В., 2009; Егоров А.Ю., Сафронов А.Г., Петрова Н.Н., 2013).

## **1.2. Гипотезы формирования и потенциальные биологические маркеры резистентной шизофрении**

Причины и механизмы развития терапевтической резистентности неотрывно связаны с известными на сегодняшний день гипотезами этиологии и патогенеза шизофренического процесса, в основе которых — взаимообуславливающие процессы, приводящие к нарушению синтеза и активности нейромедиаторных систем и нейродегенеративным изменениям.

Несмотря на значительный прогресс в области биологической психиатрии, этиопатогенез большинства психических заболеваний остается до конца неизвестным и находится на уровне гипотез. Это касается и шизофрении, при изучении этиопатогенеза которой было выдвинуто множество гипотез, связанных как с изменениями основных нейромедиаторных систем (дофаминовая гипотеза (Meltzer H.Y., 1980), глутаматная гипотеза (Nussenzveig I.Z. et al., 1991; Krystal J.H. et al., 1994; Tamminga C.A. et al., 1995), серотониновая гипотеза (Meltzer H.Y., 1995; Miyamoto S. et al., 2003), так и ассоциированных с нейрональными синапсами опосредованно.

За последние несколько десятилетий большинство исследований вышло за рамки изучения лишь основных нейромедиаторов и сосредоточилось на поиске новых решений. Были разработаны такие гипотезы шизофрении, как кинуреновая (Erhardt S., Schwieler L., Engberg G., 2003; Erhardt S. et al., 2007), оксидативного стресса (Emiliani F., Sedlak T.W., Sawa A., 2014), цитокиновая (Watanabe Y., Someya T., Nawa H., 2010; Howard J., 2013; Meyer U., 2013; Dimitrov D.H. et al., 2013) и ассоциированная с нейротрофинами (Thome J., Foley P., Riederer P., 1988; Durany N. et al., 2001; Buckley P.F. et al., 2007; Nieto R., Kukuljan M., Silva H., 2013).

Наряду со ставшими к настоящему времени уже традиционными гипотезами развития шизофрении, такими как дофаминовая, глутаматная, серотониновая, воспалительная и гипотеза окислительного стресса, в рамках биологической психиатрии все большее внимание уделяется «нейротрофической» гипотезе шизофрении. Согласно данной гипотезе, группа белков, объединенных под общим названием «нейротрофины», играет одну из ведущих ролей в структурной организации, росте, развитии, и нормальном функционировании ЦНС, а влияние различных экзогенных и эндогенных факторов ведет к разнообразным дисфункциям и недостатку синтеза нейротрофинов. Это, в свою очередь, приводит к нарушению баланса в дофаминергической, серотонинергической и холинергической системах, увеличивает чувствительность нейронов к разнообразным нейротоксическим и повреждающим воздействиям, и даже может привести к их гибели, что в конечном итоге является

причиной и механизмом развития психических расстройств, в том числе и параноидной шизофрении (Angelucci F., Brenè S., Mathé A.A., 2005).

Одним из наиболее исследуемых и демонстративных нейротрофинов является нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, что обусловлено способностью этого пептида преодолевать гематоэнцефалический барьер, следовательно, уровень этого белка в сыворотке крови практически не имеет отличий от такового в головном мозге (Akyol E.S. et al., 2015). BDNF участвует в поддержании нормального развития, роста и функционирования нейронов, обладает нейропротекторными свойствами (Chen A. et al., 2013). Существующие научные работы подтверждают задействованность этого пептида в нейродегенеративных процессах, связанных с развитием шизофрении (Ashe P.C., Berry M.D., Boulton A.A., 2001), и демонстрируют снижение его сывороточного уровня при шизофрении (Nieto R., Kukuljan M., Silva H., 2013), более того, пациенты с длительно текущими и тяжело поддающимися терапии формами шизофрении имеют еще более низкий уровень BDNF (Akyol E.S. et al., 2015). Данные, касающиеся влияния ЛС на уровень BDNF, довольно противоречивы и описывают как повышение, так и снижение уровня BDNF под влиянием антипсихотиков. Имеются данные, подтверждающие генетические связи между генами, кодирующими экспрессию BDNF, и шизофренией (Angelucci F., Brenè S., Mathé A.A., 2005). Также было обнаружено снижение уровня BDNF при первом эпизоде психических заболеваний (Buckley P.F. et al., 2007).

Интересно, что подобное стресс-индуцированное снижение BDNF может блокироваться антагонистами 5-HT-2a рецепторов, в качестве которых выступают многие антидепрессанты, атипичные антипсихотики и ЭСТ, их применение, в свою очередь, увеличивают экспрессию и синтез BDNF. По этой причине BDNF во многом является хорошим индикатором для оценки эффективности проведенной терапии психических заболеваний, в том числе и шизофрении.

Некоторые исследования указывали на повышение уровня этого пептида в результате терапии психического расстройства, однако, при оценке полученного результата стоит учитывать стадию заболевания, его длительность, форму и размер выборки. Рядом исследователей было обнаружено максимальное снижение уровня

BDNF в сыворотке крови у пациентов с более выраженной дефицитарной симптоматикой. В большинстве же работ сообщалось о снижении уровня BDNF при лекарственной терапии у пациентов, страдающих шизофренией, однако не было найдено дозозависимого эффекта (Nieto R., Kukuljan M., Silva H., 2013).

По данным некоторых авторов, BDNF усиливает выживаемость клеток ЦНС, что подтверждено на животных моделях (Angelucci F., Brenè S., Mathé A.A., 2005), в том числе и при применении экзогенного BDNF у животных с искусственно вызванным дефицитом пептида вследствие преждевременной смерти дофаминергических нейронов. Уровень BDNF в плазме крови у пациентов с параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью, снижен по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами без данного осложнения, что может отражать усиленные процессы повреждения и снижение активности роста нейронов (Bilgen A.E. et al. 2014; Yamamori H. et al., 2013).

В связи с многообразием потенциальных биологических механизмов, касающихся этиологии и патогенеза основного заболевания, не до конца изученными остаются и причины возникновения терапевтической резистентности. Общие положения, которые могут отражать причины и механизмы развития терапевтической резистентности, вне контекста конкретной теории развития шизофренического процесса, на сегодняшний день выглядят следующим образом: генетический дефект рецепторного аппарата, повреждение рецепторного аппарата, десенситизация определенных рецепторов и их групп, гиперсенситивность рецепторного аппарата, механизмы UP/DOWN регуляции рецепторного аппарата, снижение или увеличение количества соответствующего нейромедиатора или другого биологически активного вещества, нейродегенеративные изменения тканей ЦНС (Козловский В.Л., 2009; Lin A. et al., 1998; Demjaha A. et al., 2012; Marsman A. et al., 2013).

Наиболее широкий взгляд на проблему этиопатогенеза шизофрении и терапевтической резистентности представляют гипотезы, рассматривающие не только прямые или опосредованные механизмы дисфункции рецепторного аппарата и нейромедиаторных систем, но и принимающие указанные нарушения за следствие

разнообразных и многочисленных нейродегенеративных и дисфункциональных состояний, имеющих под собой определенный морфологический субстрат, или патологические реакции, ведущие к различным биохимическим нарушениям, способным быть ответственными как за развитие эндогенных психических расстройств в целом, так и за развитие резистентных состояний в частности (Рустанович А.В., Шамрей В.К., 2006). Одной из таких гипотез является цитокиновая гипотеза шизофрении, согласно которой группа гормоноподобных белков – цитокинов, выполняющих про- и противовоспалительные функции, могут выступать посредниками в передачи иммунных и воспалительных реакций в тканях ЦНС как в период онтогенеза, так и в последующем, что в свою очередь ведет к нарушениям фенотипического развития головного мозга и структурным нарушениям (Watanabe Y., Someya T., Nawa H., 2010; Howard J., 2013; Meyer U., 2013). Авторами указывается на наличие у пациентов, страдающих шизофренией, положительных корреляций между клинической картиной, данными рейтинговых шкал и уровнем таких цитокинов, как IL-1, IL-3, IL-6, IL-9, IL-10 и фактор некроза опухоли бета (Dimitrov D.H. et al., 2013).

Эти данные, подтверждаемые на основе постмортальных исследований и животных моделей, указывают на скопление в наиболее подверженных нейродегенеративным изменениям участках белого вещества головного мозга про- и противовоспалительных цитокинов, управляющих развитием и гомеостазом иммунной системы, а также регулирующих рост и дифференциацию клеток и апоптоз, в частности такими как IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей альфа (Howard J., 2013). Отмечается, что высвобождение большого числа провоспалительных цитокинов ведет к повреждению дендритов, апоптозу нейронов и олигодендроцитов (Monji A., Kato T., Kanba S., 2009). Провоспалительные цитокины нарушают дифференциацию дофаминовых, серотониновых и глутаматных нейрональных синапсов, уменьшая их число в определенных областях головного мозга, что может являться причиной терапевтической резистентности (Howard J., 2013). У пациентов, страдающих терапевтически резистентной шизофренией, в плазме крови отмечается повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8), которые

определяются также при постмортальных исследованиях. Это может свидетельствовать о хроническом процессе воспаления, вызывающем повреждение мозгового вещества и рецепторного аппарата, ведущего к нейрохимическим изменениям и развитию терапевтической резистентности (Lin A. et al., 1998).

В пользу присутствия воспалительных реакций при шизофрении говорит и описываемое некоторыми авторами, повышение уровня С-реактивного белка, способного вызывать усиленный синтез и выход провоспалительного IL-6 (Smith S.E. et al., 2007), уровень которого имеет тенденцию к снижению после приема антипсихотических препаратов (Zhang X.Y. et al., 2010).

На текущий момент нет единого мнения относительно влияния антипсихотических средств на уровень интерлейкинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. Согласно литературным данным, периферический уровень таких цитокинов как IL-1, IL-6 и трансформирующий фактор роста бета был увеличен у пациентов с рецидивами шизофрении и первым психотическим эпизодом, и нормализовался в процессе проводимой антипсихотической терапии, в то время как уровни IL-12, интерферона гамма, фактора некроза опухолей альфа, и растворимого рецептора IL-2 были повышены как при остром психотическом состоянии, так и при последующей терапии антипсихотическими средствами (Miller B.J. et al., 2011). Другой метаанализ, проведенный по данным 23 исследований, демонстрирует, что терапия антипсихотиками повышает уровень IL-2 и уменьшает уровни IL-1 бета и интерферона гамма в плазме крови (Tourjman V. et al., 2013).

Имеющиеся теории формирования терапевтической резистентности расширились биохимическими исследованиями последних лет. Так, появление терапевтической резистентности у больных шизофренией связывается с повышенным содержанием дофамина в мезолимбическом пути головного мозга (Demjaha A. et al., 2012), снижением выработки и активности глутамата (Mouaffak F. et al., 2011; Hons J. et al., 2012), изменением трофики в тканях головного мозга из-за уменьшения нейротрофических факторов (Hons J. et al., 2012). Зарубежные авторы представили данные о вовлеченности в механизмы формирования терапевтической резистентности таких аминокислот как L-серин и D-серин (Mouaffak F. et al., 2011; Hons J. et

al., 2012). Некоторые исследования подтверждают факт изменения активности и повышения уровня содержания в головном мозге IL-2, IL-4, IL-8 и фактора некроза опухолей альфа при развитии терапевтической резистентности (Asevedo E. et al., 2013).

### **1.3. Медикаментозные стратегии преодоления терапевтической резистентности**

Наиболее используемым методом преодоления терапевтической резистентности у пациентов с шизофренией, в частности, с параноидной формой, является назначение клозапина в качестве монотерапии или применение антипсихотиков нескольких фармакологических групп в различной комбинации. Частота использования подобной тактики достигает 40% среди всех назначений атипичных антипсихотических средств, причем около 70% пациентов получают антипсихотические средства в сочетании с другими психотропными препаратами (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012; Englisch S., Zink M., 2012). Эффективность монотерапии клозапином, как и сочетанного применения антипсихотиков различных групп, остаются достаточно спорными. Так, при первом терапевтическом «подходе» доля пациентов, не реагирующих на данную терапию, составляет 40-70% (Mossaheb N., Kaufmann R.M., 2012). Стоит учитывать также и то, что сочетанное применение лекарственных средств нередко оказывается эффективным лишь на короткий период (Ortiz-Orendain J. et al., 2017).

Много вопросов вызывает безопасность полипрагмазии по сравнению с монотерапией антипсихотиками, в связи с тем, что одновременное назначение нескольких антипсихотических средств нередко приводит к развитию и потенцированию побочных эффектов, в особенности таких, как ЭПС и метаболические нарушения, при этом, полипрагмазия в 6,5 раз экономически более затратна (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012; Ortiz-Orendain J. et al., 2017).

Исходя из большинства изложенных концепций, терапевтическая резистентность (ТР) является сложной проблемой современной психиатрии, не теряющей, а лишь приобретающей новую актуальность в ходе развития науки о психическом здоровье. Несмотря на обширный арсенал психофармакологических средств и методик преодоления ТР, в частности, многочисленных стратегий аугментации – результаты фармакологического подхода часто остаются достаточно спорными и ведут к потенцированию побочных проявлений, а не означенному клиническому эффекту, в связи с чем авторами и сегодня описывается высокая эффективность и безопасность такого метода преодоления терапевтической резистентности как ЭСТ.

#### **1.4. ЭСТ – показания и противопоказания к применению**

История применения ЭСТ в медицине официально насчитывает уже более 70 лет, когда эта техника была впервые применена в 1938 году итальянским психиатром U. Cerletti у пациента с бредовым расстройством, продемонстрировавшим полную редукцию психотической симптоматики и отсутствие побочных эффектов после 11 сеансов ЭСТ (Шамрей В.К. и др., 2019; Prudic J., 2005). Помимо ЭСТ в психиатрии использовались и другие «шоковые» методы терапии, например, инсулинокоматозная терапия, маляриятерапия, однако лишь ЭСТ имела достаточную простоту техники применения в сочетании с высокой эффективностью и безопасностью, что в конечном итоге привело к сохранению именно этой методики.

Техника ЭСТ претерпевала определенные изменения в процессе развития медицины в целом и психиатрии, в частности. Основная часть травматизма и остро возникающих побочных эффектов ЭСТ относится к немодифицированному варианту процедур, проводимому без анестезиологического пособия и препаратов из группы миорелаксантов. На сегодняшний день ЭСТ в обязательном порядке проводится в присутствии врача-анестезиолога, осуществляющего контроль жизненных функций пациента с применением миорелаксантов и кратковременной общей анестезии (Быков Ю.В., 2013).



Применение ЭСТ одобрено Всемирной организацией здравоохранения и всеми крупнейшими мировыми психиатрическими ассоциациями, а также большей частью центров психического здоровья, входящих в них стран-членов: ЕС, США, Великобритания, Китай, Индия и др. Так, ЭСТ в качестве современного и актуального метода терапии рассматривают следующие психиатрические ассоциации и центры: Всемирная психиатрическая ассоциация (World Psychiatric Association, <http://www.wpanet.org>), Европейская психиатрическая ассоциация (European Psychiatric Association, <https://www.europsy.net>), Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association, <https://www.psychiatry.org>), Королевский колледж психиатров Великобритании (Royal College of Psychiatrists, <https://www.rcpsych.ac.uk>), Национальный институт совершенствования клинической практики Великобритании (National institute for health and care excellence, <https://www.nice.org.uk>), Национальный институт психического здоровья США (National Institute of Mental Health, <https://www.nimh.nih.gov>), Индийское общество психиатров (Indian Psychiatric Society, [www.indianpsychiatricsociety.org](http://www.indianpsychiatricsociety.org)) и др.

Многими влиятельными психиатрическими ассоциациями и центрами составлены методические рекомендации по применению ЭСТ в практике врача-психиатра: «The Practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A task force report of the American Psychiatric Association (2nd ed.)» (American Psychiatric Association, 2001); «Position Statement on the Use and Safety of Electroconvulsive Therapy» (World Psychiatric Association, 2003); «Guidance on the use of electroconvulsive therapy» (National institute for health and care excellence, 2003); «Electroconvulsive Therapy: ECT Minimum Standard of Practice in NSW» (New South Wales Ministry of Health, 2011); «The ECT Handbook» (Waite J, Easton A., 2013) и другие.

Современный спектр показаний для проведения ЭСТ представлен следующими расстройствами (Baghai T.C., Möller H-J., 2008):

Терапия первой линии:

- злокачественный нейролептический синдром;
- фебрильная кататония;

- тяжелые психотические депрессии и шизоаффективные психозы (отказ от приема пищи, высокий риск суицида, депрессивный ступор);
- шизофрения (выраженная психопродуктивная симптоматика, угрожающая жизни пациента или окружающих);
- непереносимость психотропных препаратов.

Терапия второй линии (терапевтически резистентные состояния при следующих заболеваниях):

- рекуррентное депрессивное расстройство и депрессивные эпизоды;
- шизофрения;
- шизоаффективные психозы;
- биполярное аффективное расстройство (в том числе мания);
- органическое аффективное расстройство, сопровождающееся депрессией или психотическими симптомами.

Терапия резерва (терапевтически резистентные состояния при следующих заболеваниях):

- обсессивно-компульсивное расстройство;
- поздняя дискинезия;
- синдром Жилиа де ля Туретта;
- эпилепсия;
- болезнь Паркинсона.

Абсолютные противопоказания для проведения процедуры ЭСТ отсутствуют (Нельсон А.И., 2005).

Единственным относительным противопоказанием для проведения ЭСТ является наличие большой нестабильной внутричерепной опухоли (или другого объемного процесса) с выраженным повышением внутричерепного давления и высоким риском вклинения ствола в большое затылочное отверстие.

При этом существует ряд факторов риска, когда необходимо соблюдать осторожность при проведении процедур ЭСТ: аневризма церебрального сосуда; острое нарушение мозгового кровообращения; субдуральное кровоизлияние; опухоли

мозга; черепно-мозговые травмы, в том числе состояния после нейрохирургических операций; тяжелая сердечно-сосудистая патология: ИБС, ГБ 2-3 ст., ревматическое поражение сердца, аневризмы сердца и аорты, пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, состояния после кардиохирургических операций; бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких, онкологические заболевания, глаукома и состояния после глазных операций, переломы длинных трубчатых костей, остеопороз (Нельсон А.И., 2005).

### **1.5. ЭСТ — стигматизация**

ЭСТ является одним из самых обсуждаемых, вызывающих наибольшее количество споров, неоднозначных мнений и откровенно негативных и стигматизирующих установок, методов терапии психических расстройств. Имеющееся на сегодняшний день, преимущественно, негативное отношение к ЭСТ распространено не только в обществе в целом, но и в профессиональной медицинской среде, несмотря на широкую возможность получения актуальной информации из достоверных литературных источников. Так, около 70% информации об ЭСТ студенты медицинских вузов Великобритании получают из СМИ и кинофильмов, и только 9% из научных статей и медицинской литературы (McFarquhar T.F., Thompson J., 2008). Причем, из 22 художественных фильмов 1948-2005г.г, демонстрировавших применение ЭСТ, только в 6 было показано ее положительное действие (McDonald A., Walter G., 2009). 30% студентов-медиков из США и Великобритании считают ЭСТ вариантом наказания и относятся к ее применению негативно, 40% - отмечают факт злоупотребления ЭСТ врачами-психиатрами (McFarquhar T.F., Thompson J., 2008). В США ЭСТ назначается врачами-психиатрами лишь 8% больных, нуждающихся в ее применении в соответствии с имеющимися показаниями, несмотря на высокую эффективность и безопасность данного метода (Payne N., Prudic J., 2009).

Исследования, касающиеся отношения к ЭСТ в России, демонстрируют схожую картину: так, каждый пятый врач в РФ считает ЭСТ болезненным и потенциально опасным методом терапии (Голенков А.В., 2011). Одним из стержневых факторов, оказывающих прямое влияние на распространение подобной точки зрения, является активная презентация в медиасфере ЭСТ как карательного психиатрического инструмента, а не актуального терапевтического метода.

Немаловажным аспектом подобного отношения к ЭСТ является влияние самого психиатрического сообщества и актуальное содержание методики ЭСТ во многих, применяющих ее, странах, а именно использование немодифицированного варианта процедуры. Большинство имеющихся современных рекомендаций, отмечающих высокую эффективность и безопасность ЭСТ, широкий круг показаний для ее проведения, делают акцент на необходимости использования «модифицированной» методики электросудорожной терапии. «Модифицированная» методика проведения ЭСТ является более современной и подразумевает проведение обученным медицинским персоналом при непосредственном участии врача-психиатра. При этом, воздействие на ЦНС электрическими импульсами проводится после применения квалифицированным врачом-анестезиологом анестезиологического пособия в виде миорелаксантов и средств для наркоза в специально оборудованном помещении. Согласно литературным данным, «немодифицированная» методика ЭСТ применяется во многих странах: в 90% стран Азии (в том числе в Японии и Китае), в Индии, России, Украине, Турции, Испании, Африке, Латинской Америке и многих других странах (Leiknes K.A., Schweder L.J., Nøie B., 2012).

Несмотря на определенные, в первую очередь, этические аспекты применения «немодифицированной» методики ЭСТ, не включающей использование премедикации и миорелаксантов в комплексе с препаратами для наркоза, позиция Всемирной психиатрической ассоциации на этот счет не носит категоричного характера. Так, в 2004 году ассоциация выпустила рекомендации для использования «немодифицированной» ЭСТ, учитывая ее активное применение во многих странах мира (Andrade C., 2010). Согласно данному документу, эффективность «немодифицированной» ЭСТ не уступает «модифицированному» варианту процедуры, однако

все же обладает большим риском развития осложнений в виде потенциальных повреждений опорно-двигательного аппарата в результате развернутого судорожно приступа, при этом отмечается, что «немодифицированная» ЭСТ не приводит к повреждению органов и тканей организма. Активное изучение «немодифицированной» методики применения ЭСТ проводят в Индии, учитывая обширное использование данной тактики, где около 52% пациентов получают лечение именно «немодифицированной» электросудорожной терапией, а из 66 госпиталей, оборудованных для проведения ЭСТ, миорелаксанты используют только в 44 (66,7%) (Andrade C. et al., 2012). Авторы крупного индийского обзора приводят следующие основания, согласно которым «немодифицированная» ЭСТ может быть допустима для применения в случае: 1) отсутствия анестезиологического пособия при ЭСТ по любой из множества причин; 2) срочной необходимости в применении ЭСТ; 3) невозможности введения средств для анестезии (например, из-за невозможности выполнения венепункции); 4) наличия противопоказаний к применению средств для наркоза и миорелаксантов. Во всех других случаях, использование «модифицированной» ЭСТ является предпочтительным.

По данным исследования, проводившегося в течение 3 лет в 141 лечебном учреждении 14 стран мира (Япония, Южная Корея, Китай, Таиланд, Филиппины, Индия, Пакистан, Иран, Турция и др.), среди 22 194 пациентов, получивших в общей сложности 129 906 сеансов «немодифицированной» ЭСТ, не было зафиксировано «эпидемии» ортопедической патологии. Это подтверждает минимальные риски поражения опорно-двигательного аппарата при проведении «немодифицированной» ЭСТ, а выявленные нарушения являются субклиническими и не такими распространенными, как предполагалось исторически (Andrade C., 2010; Chanpattana W. et al., 2010).

В ретроспективном исследовании, проведенном в Индии, оценивавшем эффективность и безопасность проведенной «немодифицированной» ЭСТ у 637 пациентов, было установлено, что только у 14 (2,2%) из них возникла необходимость прекращения процедур из-за развития выраженных осложнений (отчетливый спазм

скелетной мускулатуры с травматизацией, пролонгированные судорожные приступы, когнитивные нарушения, кардиореспираторные осложнения) (Anindya K.R., 2016). Осложнения минимальной степени выраженности, возникшие при проведении процедуры ЭСТ, которые, в то же время, не являлись основанием и причиной для отказа от ее проведения, распределились следующим образом: оглушение той или иной степени выраженности отмечалось у 36 пациентов (5,49%); когнитивные нарушения - у 20 пациентов (3,14%); различные расстройства со стороны скелетной мускулатуры имели место у 10 пациентов (1,57%); кардиореспираторные осложнения - у 4 (0,63%). 567 пациентов (89,01%) не обнаруживали каких-либо осложнений, а положительный клинический ответ в том или ином виде был выявлен у 95,14% больных (Anindya K.R., 2016).

Использование «немодифицированной» ЭСТ, в целом, является эффективным и достаточно безопасным методом терапии, который по-прежнему остается необходимым в случае невозможности или сложности реализации «модифицированной» процедуры. Однако в иных случаях предпочтение стоит отдавать более современной тактике проведения ЭСТ по причине ее полного соответствия всем актуальным стандартам оказания медицинской помощи и с целью предотвращения стигматизирующего влияния, имеющего под собой, в том числе и объективные причины.

## **1.6. ЭСТ — безопасность, побочные эффекты**

Эмпирические данные характеризуют ЭСТ как безопасный метод терапии психических расстройств. Т.С. Baghai, Н-Ж. Möller (2008) выявили, что при использовании ЭСТ не возникает структурных повреждений головного мозга, а сама процедура считается, по мнению авторов, одной из наиболее безопасных методик, проводимых под общей анестезией. По данным В.В. Watts et al., (2011) из-за отсутствия опасений 2/3 врачей согласились бы на проведение ЭСТ своему родственнику, страдающему тяжелой депрессией.

Большинство современных литературных источников отмечают низкий риск развития побочных эффектов и хорошую переносимость ЭСТ (Andrade C., Arumugham S. S., Thirthalli J., 2016). Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты являются кратковременными и, как правило, субъективно легко переносимыми пациентами. Спектр побочных эффектов, возникающих при проведении процедуры ЭСТ, представлен следующими симптомами: головная боль (от 26% до 85% от общего числа побочных эффектов), головокружение, тошнота/рвота, кратковременное оглушение (до 10-30 минут), миалгии, пролонгированный судорожный приступ (1%-2% от общего числа побочных эффектов), мнестические расстройства (около 0,5% от общего числа побочных эффектов, в основном, кратковременная ретроградная амнезия, купирующаяся в течение 2 недель) (Moksnes K.M., Ilner S.O., 2010; Semkovska M., McLoughlin D.M., 2010; Andrade C., Arumugham S. S., Thirthalli J., 2016). Другими авторами также подчеркивается кратковременный и транзиторный характер когнитивно-мнестическим расстройств, подвергающихся редукции в течение одной недели после заключительной процедуры (Smith G.E. et al., 2010).

В последние годы, в связи с ростом аффективных расстройств, трудно поддающихся медикаментозной терапии, интерес к ЭСТ вновь возрос, что увеличило и количество исследований, направленных на изучение безопасности этого метода. Главным образом, для объективизации безопасности применения ЭСТ, исследуются разнообразные показатели крови, способные отражать процессы повреждения головного мозга и тканей ЦНС. Такие работы берут начало еще в 1970-х годах, очевидно, что на сегодняшний день спектр исследуемых показателей значительно расширился. Большинство работ, как отмечено выше, сосредоточено на аффективных расстройствах, в то же время присутствуют и работы, посвященные изучению безопасности использования электросудорожной терапии при шизофрении. Доказательством безопасности ЭСТ является изменение уровня биологических маркеров, возникающее при повреждении ткани головного мозга. В качестве маркеров повреждения и воспаления головного мозга, активно изучаются следующие:

1) Креатинфосфокиназа (КФК) и ее изоферменты: мышечный (КФК-ММ), мозговой (КФК-ВВ), мышечно-мозговой (КФК-МВ) – ферменты, содержащиеся в клетках скелетной мускулатуры, миокарде, легких, щитовидной железе и головном мозге. Повышение уровня этого вещества в крови возникает при повреждениях различного генеза соответствующих органов и тканей. (Hergenroeder G.W. et al., 2008). Клинически целесообразным может оказаться лабораторная диагностика креатинфосфокиназы, представленной тремя изоферментами: КФК-ММ, КФК-ВВ и мы КФК-МВ (Hollander S et al., 2016). Повышение в крови уровня креатинфосфокиназы и ее фракций обнаруживается при некоторых цереброваскулярных заболеваниях и судорожных синдромах (McLeish M.J., Kenyon G.L., 2005). В исследованиях М.Е. Carr Jr., L.N.Masullo (2009) было установлено, КФК-ВВ проявляет свою наибольшую активность в первые 24 часа после любого типа повреждающего воздействия на головной мозг.

Исследования данного фермента непосредственно после проведения процедуры ЭСТ, выявили изменение уровня общей КФК выше референсных значений с преобладающим незначительным подъемом уровня КФК-ММ на фоне развития судорожного приступа и высвобождения фермента из скелетной мускулатуры, при этом увеличения уровня КФК-ВВ/КФК-МВ не отмечалось (Giltay et al. 2008).

2) Нейронспецифическая энолаза (NSE) – фермент, содержащийся в нейронах ЦНС, являющийся клеточно-специфический изоферментом гликолитического фермента энолазы. NSE является высокоспецифичным маркером нейронов и периферических нейроэндокринных клеток (Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R., 2015). Повышение уровня данного показателя в периферической крови или спинномозговой жидкости отмечается при различных видах нейродеструкции, вызванных острым нарушением мозгового кровообращения с последующим формированием очагов некроза, пролиферации злокачественных опухолевых клеток, тяжелых нейроинфламационных процессах, по типу менингоэнцефелита, или при травматических воздействиях на нейрональную ткань (Guzel A. et al., 2008; Song T.J. et al., 2012; Mrozek S. et. al., 2014; Isgrò M.A., Bottoni P., 2015). Концентрация NSE напрямую



коррелирует со степенью повреждения нейрональных клеток при описанных процессах и позволяет количественно измерить ее выраженность (Isgrò M.A., Bottoni P., 2015).

Изменение содержания NSE при психических заболеваниях и шизофрении в частности остается предметом обсуждений. Несмотря на наличие гипотез, рассматривающих нейродегенеративные изменения как одни из потенциально возможных этиопатогенетических факторов, в исследовании, проведенном на 74 пациентах (50 пациентов с шизофренией и 24 здоровых добровольца) не было выявлено каких-либо изменений в концентрации NSE в ликворе (Egan M.F. et al., 1992). В другой работе 2006 года (Li S. et al., 2006), исследовавшей 33 пациента с первым эпизодом шизофрении и 6 здоровых добровольцев, были выявлены достоверные различия в концентрации NSE в спинномозговой жидкости: у пациентов с шизофренией уровень NSE был выше.

Влияние ЭСТ на периферический уровень NSE остается изучаемой темой, но по данным имеющихся литературных работ ЭСТ не вызывает увеличения концентрации данного фермента (Grefe J. et al., 1996; Palmio J. et al., 2010).

3) S100B – специфичный белок астроцитарной глиии, уровень которого в крови имеет тенденцию к значительному увеличению при различных видах нейродегенерации и нейродеструкции (Van Eldik L.J., Wainwright M.S., 2003; Donato R. et al., 2009; Sorci G. et al., 2010; Di Battista A.P. et al., 2015).

Как указывает в своих исследованиях M. Rothermundt et al. (2004), протеин белка S100B является высокочувствительным показателем повреждения головного мозга вне зависимости от его генеза. Содержащийся в наномолярных количествах S100B действует как нейротрофин, защищающий нейрональные клетки от нейротоксических стимулов, тогда как в микромолярных дозах он обладает нейротоксическим эффектом и вызывает гибель нейронов, через воздействие на рецепторы конечных продуктов гликилирования белков (RAGE) (Businaro R. et al., 2006; Donato R. et al., 2009; Sorci G. et al., 2010).

Некоторыми авторами белок S100B рассматривается как один из потенциальных биомаркеров аффективных расстройств в связи с его влиянием на патологические реакции в глиальной ткани, возможно являющиеся одним из механизмов развития данных заболеваний (Manji H.K. et al., 2000; Rajkowska G., 2000; Pittenger C, Duman R.S., 2007; Schroeter M.L. et al., 2010). Другие авторы описывают схожие патологические механизмы, в основе которых лежат воспалительные реакции, происходящие в глиальной ткани под влиянием белка S100B, как один из факторов, и возможно, важных механизмов развития в том числе и шизофренического процесса (O'Connell K., Thakore J., Dev K.K., 2013; Hong W. et al., 2016). В метаанализе, проведенном в 2014 году, состоявшем из 20 исследований и включавшем 994 больных шизофренией и 785 здоровых добровольцев, представлены различия уровня белка S100B в сыворотке крови между двумя обследованными группами, причем у пациентов с шизофренией концентрация S100B в периферической крови была, в среднем, на 76% выше, чем у группы сравнения, что может свидетельствовать о воспалительных и нейродегенеративных процессах в ЦНС при данном заболевании. При этом, авторами подчеркивается отсутствие какой-либо взаимосвязи между уровнем S100B, длительностью и тяжестью заболевания, а также с этнической принадлежностью обследованных (Aleskovska K. et al., 2014). В другом метаанализе 2016 года, рассматривавшем 19 оригинальных работ, включавших 766 пациентов, страдающих шизофренией и 607 здоровых добровольцев, были выявлены значимые корреляции между сывороточным уровнем белка S100B, а также зависимость его значений от длительности заболевания и тяжести клинической картины (Schümberg K. et al., 2016). Кроме того, имеются данные о значимой позитивной корреляции сывороточного уровня S100B и негативной симптоматики у больных шизофренией (Wu Y.F., Sytwu H.K., Lung F.W., 2018). В работах, исследовавших уровень S100B и когнитивные функции пациентов, после курса сеансов ЭСТ не было выявлено повышения его сывороточного уровня, что может свидетельствовать о безопасности ЭСТ, учитывая высокую чувствительность данного биомаркера (Kranaster et al., 2014).

4) Интерлейкин-2 (IL-2) – пептид, относящийся к семейству провоспалительных цитокинов. Проведенные иностранными авторами исследования выявили, что сывороточный уровень данного показателя выше у пациентов с ТРШ, чем у здоровых лиц, и пациентов, страдающих шизофренией без проявлений терапевтической резистентности, что может говорить о реакции иммунного ответа или хроническом воспалении в определенных областях головного мозга (Tan Y. et al., 2015). Также имеются данные о нарушении дифференциации D2-рецепторного аппарата при повышении уровня провоспалительных цитокинов. Применение ЭСТ, по данным авторов, приводит к снижению уровня IL-2 (Miller B.J. et al., 2011; Annya M.S., Stephen M.L., 2013).

### **1.7. Механизмы действия и эффективность ЭСТ**

Авторы, изучавшие влияние электросудорожной терапии на динамику психопатологических состояний, подчеркивают ее высокую эффективность. Так, при лечении депрессивных состояний различной этиологии, эффективность данного метода достигает 80-90% (Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., 2009).

При лечении шизофрении ЭСТ, в первую очередь, зарекомендовала себя как метод терапии резистентных состояний, а также терапии кататонических и кататоноподобных расстройств, в этих случаях, по данным M.Dabrowski, M.Parnowski (2012), положительный ответ отсутствовал только у 10% пациентов. Эффективность ЭСТ при лечении параноидной шизофрении составляет около 60% (Нельсон А. И., 2005; Greenhalgh J. et al., 2005).

Механизмы лечебного воздействия ЭСТ активно изучаются исследователями всего мира. От момента начала применения ЭСТ было выдвинуто около 100 теорий, касающихся механизмов действия этого метода терапии.

Классическая нейрофизиологическая гипотеза механизмов действия ЭСТ рассматривает стимуляцию нейронов электрическим импульсом, изменение их

внутренней электрической среды и ионного состава, и, как следствие, развитие генерализованного судорожного приступа, вызывающего стимуляцию коры, подкорки, таламуса, базальных ганглиев и лимбической системы, с чем и связывается терапевтический эффект метода (Enev M. et al, 2007; Deng Z.D., Lisanby S.H., Peterchev A.V., 2013; Swartz C.M., 2014).

Выделяются теории, изучающие влияние ЭСТ на нейроэндокринные функции, связывающие его эффект с последующими гуморальными изменениями на фоне высвобождения кортизола, адренокортикотропного гормона, и пролактина (Нельсон А.И., 2005; Haskett R.F., 2014). Кроме того, в результате воздействия ЭСТ происходит модуляция нейротрансмиссии норадреналина, серотонина, снижение их метаболизма в префронтальных и теменных отделах, а также повышается уровень BDNF (Tyler W.J., Pozzo-Miller L.D., 2001; Polyakova M. et al., 2015; Sorri A. et al., 2018). Усиление синтеза и высвобождения данного вещества приводит к активации нейропротекторных процессов в ЦНС (Lima Giacobbo B. et al., 2019; van Zutphen E.M. et al., 2019).

ЭСТ может оказывать прямое влияние на дофаминергическую, серотонинергическую, глутаматергическую и норадренергические системы, связывая, или блокируя соответствующие рецепторы, или стимулируя-подавляя выработку тех или иных нейромедиаторов (Nikisch G., Mathé A.A., 2008; Saijo T. et al., 2010; Goto S. et al., 2012; Cumper S.K. et al., 2014; Njau S. et al., 2017).

Полноценный курс процедур ЭСТ приводит к усилению активности иммунной системы и обладает противовоспалительным эффектом, активизируя противовоспалительные (например, фактор некроза опухолей альфа) и подавляя провоспалительные цитокины (IL-2, IL-6 и др.), что может обуславливать краткосрочный и долгосрочный терапевтические эффекты (Bufalino C. et al., 2013; Guloksuz S. et al., 2014; Freire T.F.V., Rocha N.S.D., Fleck M.P.A., 2017).

Современные методы нейровизуализации, такие как МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ, демонстрируют выраженное усиление церебрального кровотока, метаболизма глюкозы и потребления кислорода в некоторых корковых и подкорковых областях го-

ловного мозга после курса процедур ЭСТ, что может свидетельствовать об улучшении регионарного мозгового кровотока, локальных нейротрофических и нейропластических процессов, нарушения которых связываются с психическими расстройствами (Andrade C., Bolwig T.G., 2014; Suwa T. et al., 2012; van Eijndhoven P. et al., 2016).

Терапевтический эффект ЭСТ также может быть связан с усилением проницаемости гематоэнцефалического барьера на фоне кратковременной артериальной гипертензии, индуцированной судорожным приступом, в связи с чем, некоторые биологически активные вещества, в частности BDNF, могут легче проникать в ткани головного мозга (Andrade C., Bolwig T.G., 2014)

Нейромедиаторное и нейрогуморальное действие ЭСТ и антипсихотиков во многом является сходным, но за счет различий воздействия в определенных зонах мозга, ЭСТ способна минимизировать ряд нежелательных явлений, связанных с приемом нейролептиков (паркинсонизм, депрессия, когнитивные нарушения) (Ross E.L., Zivin K., Maxiner D.F., 2018; Kellner C.H., Obbels J., Sienaert P., 2020).

### **1.8. Сочетанное применение ЭСТ и психофармакотерапии**

Применение электросудорожной терапии у пациентов со сформированной психофармакотерапией, по мнению большинства авторов, требует коррекции дозировок, а иногда и отмены некоторых фармакологических групп психотропных лекарственных средств.

### 1.8.1. ЭСТ и антипсихотики

В большинстве работ приводятся данные о большей эффективности сочетанной терапии ЭСТ+ПФТ над терапией исключительно психотропными лекарственными средствами, относимыми как к антипсихотикам (Braga R.J., Petrides G., 2005; Painuly N., Chakrabarti S., 2006), так и к антидепрессантам (Song G.M. et al., 2015).

Традиционно, более эффективным и безопасным считается совместное использование ЭСТ и атипичных антипсихотиков (Nothdurfter C., Eser D., Schule C., 2006; Peck T., Wong A., Norman E., 2010). Среди препаратов данной группы наибольший эффект отмечается при совместном назначении клозапина и ЭСТ, в этом случае положительный ответ определяется у 37,5-100% пациентов (Grover S. et al., 2015), в то время, как число больных, не реагирующих на монотерапию клозапином, даже в высоких дозировках, оценивается в 40-70%, что составляет примерно 2/3 всех пациентов, получающих данный препарат (Mossaheb N., Kaufmann R.M., 2012).

Перед проведением курса ЭСТ доза клозапина, согласно данным G. Gazdag et al. (2004), должна быть уменьшена, так как препарат обладает способностью снижать порог судорожной активности, в особенности при использовании высоких дозировок (более 600 мг/сут), схожий эффект наблюдается также у оланзапина. Обратный эффект отмечается при использовании кветиапина, обладающего определенным противосудорожным действием. Среди нежелательных реакций, возникающих на фоне использования ЭСТ в сочетании с клозапином, наиболее часто развивается артериальная гипертензия (Grover S. et al., 2017).

Авторами описывается хорошая эффективность и переносимость сочетанного применения ЭСТ и арипипразола в среднетерапевтических дозах, причем влияние препарата на судорожную активность незначительно (Lopez-Garcia P., Chiclana C., Gonzalez R., 2009). Кроме того, комбинированное применение ЭСТ и аугментации клозапином в сочетании с арипипразолом достаточно безопасно и может приводить к редукции как позитивной, так и негативной психопатологической

симптоматики, а также улучшать когнитивное функционирование пациентов (Rayikanti R. et al., 2017).

Согласно данным литературы, использование ЭСТ и рисперидона считается эффективным и безопасным, и способно более выраженно улучшать когнитивное функционирование пациентов, чем монотерапия данным препаратом (Yang Y. et al., 2016). Также безопасно использование ЭСТ в сочетании с ziprasидоном в среднетерапевтических дозах (Masdrakis V.G. et al., 2010).

Использование типичных антипсихотиков (в особенности хлорпромазина) в сочетании с ЭСТ возможно, но способно снижать порог судорожной активности и приводить к пролонгации судорожного приступа (Nothdurfter C., Eser D., Schule C., 2006). Авторы обращают внимание на антихолинергические и антиадренергические эффекты типичных антипсихотических средств и рекомендуют с осторожностью использовать их с препаратами для общей анестезии (Nothdurfter C., Eser D., Schule C., 2006; Peck T., Wong A., Norman E., 2010).

Согласно рекомендациям Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association, 2001), после окончания курса процедур ЭСТ использование актуального антипсихотического препарата или их комбинации должно быть продолжено.

### **1.8.2. ЭСТ и антидепрессанты**

Комбинированное использование ЭСТ и антидепрессантов является безопасным и эффективным (Ward H.B. et al., 2018). Авторами отмечается, достоверно более высокая эффективность комбинированного применения ЭСТ и антидепрессантов по сравнению с монотерапией данными психофармакологическими средствами (UK ECT Review Group, 2003; Song G.M. et al., 2015).

Несмотря на высокую эффективность и безопасность сочетанного применения ЭСТ и антидепрессантов, необходимо иметь в виду некоторые особенности использования подобной комбинации. Согласно данным литературы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) иногда могут снижать порог судорожной активности, но практически не оказывают влияния на длительность судорожного приступа (Naguib M., Koorn R., 2002; Peck T., Wong A., Norman E., 2010). Учитывая значительное влияние ЭСТ на серотонинергическую систему, которое считают одним из потенциальных механизмов действия этого метода терапии, авторы обращают внимание на побочные эффекты, развивающиеся при одновременном применении ЭСТ и СИОЗС, в особенности флуоксетина и пароксетина с целью предупреждения развития серотонинового синдрома (Klysner R., Bendtsen B.B., Hansen M. S., 2014). Использование высоких дозировок венлафаксина должно сопровождаться оценкой функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациента, так как в сочетании с пропофолом повышается риск развития асистолии (Peck T., Wong A., Norman E., 2010; Naguib M., Koorn R., 2002).

Использование трициклических антидепрессантов (ТЦА), часто применяемых при тяжелых депрессивных состояниях, вместе с ЭСТ, также признается эффективным и безопасным. Множеством автором описывается хорошая переносимость ТЦА при комбинированном использовании с ЭСТ, а также способность снижать выраженность некоторых побочных эффектов, не оказывая выраженного влияния на длительность судорожного приступа (Dursun S.M. et al., 2001; Naguib M., Koorn R., 2002; Fink M., Taylor M.A., 2007; Peck T., Wong A., Norman E., 2010; Zolezzi M., 2016). При этом авторами отмечается, что препараты данной группы могут снижать порог судорожной активности, вызывать гипертензивные реакции и потенцировать кардиологические побочные эффекты средств для наркоза, что делает целесообразным снижение их дозировок на период проведения курса процедур ЭСТ, но исключает их резкую отмену во избежание развития холинергического синдрома (Naguib M., Koorn R., 2002; Fink M., Taylor M.A., 2007; Peck T., Wong A., Norman E., 2010; Zolezzi M., 2016).



Использование ЭСТ в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) возможно при их эффективности в индивидуальном случае, но сопровождается всеми ограничениями, характерными для применения препаратов этой фармакологической группы (Dolenc T.J., Hahl S.S., Barnes R.D., 2004). Рекомендовано избегать назначения ЛС, обладающих выраженной симпатомиметической активностью в связи с повышенным риском развития гипертонических кризов, в том числе авторы отмечают недопустимость использования кетамина в качестве препарата для наркоза (Naguib M., Koorn R., 2002; Peck T., Wong A., Norman E., 2010).

Применение антидепрессантов, также как и антипсихотиков, рекомендуется продолжить сразу после окончания курса процедур ЭСТ (American Psychiatry Association, 2001). При этом стоит учитывать, что прежняя фармакологическая терапия после курса процедур ЭСТ может потребовать коррекции (Мазо Г.Э., Горбачев С.Е., Петрова Н.Н., 2008). Авторы обращают особое внимание на важность сохранения у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством адекватной поддерживающей терапии антидепрессантами на протяжении как минимум 6 месяцев после завершения ЭСТ, когда риск развития рецидива является самым высоким и может достигать 40% при сохранении поддерживающей терапии и 80% - без таковой (Jelovac A., Kolshus E., McLoughlin D.M., 2013).

G. M. Song et al. (2015) отмечают, что применение антидепрессантов в малых или стандартных курсовых дозах, при наличии клинических показаний, способно минимизировать риск возникновения когнитивных побочных эффектов от ЭСТ.

### **1.8.3. ЭСТ и антиконвульсанты/нормотимики**

Согласно работе M. Zolezzi (2016), не рекомендуется сочетанное использование ЭСТ и антиконвульсантов, так как препараты данной группы обладают противосудорожной (противосудорожной) активностью и значительно увеличивают порог судорожной готовности, что может негативно сказываться на эффекте ЭСТ,

однако, данная тактика может применяться в исключительных случаях при наличии индивидуальных показаний.

Известно, что применение карбамазепина в сочетании с ЭСТ может приводить к необходимости использования более высоких параметров электрического воздействия, сокращению длительности судорожного приступа, а также к необходимости назначения более высоких дозировок миорелаксантов (в особенности, при длительном приеме препарата) (Naguib M., Koorn R., 2002; Sienaert P., Peuskens J., 2007). Имеются данные о возможности развития умеренной постиктальной спутанности на фоне комбинированного использования ЭСТ и карбамазепина, в связи с чем рекомендована постепенная отмена препарата перед проведением курса процедур ЭСТ или снижение его дозировок (Sienaert P., Peuskens J., 2007).

Вальпроаты в сочетании с ЭСТ, как и карбамазепин, повышают порог судорожной активности, снижают выраженность судорожного приступа вплоть до затруднений в его диагностировании (Sienaert P., Peuskens J., 2007). На фоне применения вальпроатов общеанестетическое действие может наступать на более низких дозировках пропофола, чем без их использования. Авторами рекомендуется планомерная отмена препарата или существенное снижение его дозировки (Naguib M., Koorn R., 2002).

Согласно работе P. Sienaert et al. (2011), наиболее безопасным антиконвульсантом с нормотимической активностью является ламотриджин. При применении ЭСТ у пациентов, получающих терапию ламотриджином, отмечается потенциальная возможность задержки возникновения судорожного приступа и повышения порога судорожной активности, однако на практике влияние на судорожную активность ламотриджина минимально. Использование ламотриджина допускается при наличии показаний для его применения, достоверного улучшения клинического состояния пациента, и отсутствии влияния препарата на характер судорожного приступа при проведении ЭСТ.

Данные литературы о безопасности комбинированного применения лития карбоната и ЭСТ противоречивы. Согласно одним источникам, ЭСТ может усили-

вать токсический эффект лития, вероятно из-за улучшения проницаемости гематоэнцефалического барьера, в связи с чем его использование может приводить к увеличению длительности судорожного приступа, постиктальному оглушению, потенциальному развитию делирия, пролонгации эффектов миорелаксантов (Dolenc T.J., Rasmussen K.G., 2005; Sartorius A. et al., 2006). Однако, согласно данным проспективного сравнительного исследования J. Thirthalli, T. Harish, B.N. Gangadhar (2011), было отмечено, что прием лития в сочетании с ЭСТ, в целом, безопасен, не влияет на частоту судорожных припадков и время апноэ, но может снижать ЧСС и АД. У пациентов, получавших литий, среднее время восстановления после ЭСТ напрямую коррелировало с уровнем лития в сыворотке крови (Thirthalli J., Harish T., Gangadhar B.N., 2011). Комбинированное использование ЭСТ и лития карбоната в сочетании с антипсихотиками, например, оланзапином, может быть даже более эффективным при влиянии на позитивную и негативную симптоматику, чем использование ЭСТ в сочетании с клозапином (Rayikanti R. et al., 2017). Таким образом, в случае использования лития карбоната, необходим лабораторный лекарственный мониторинг, обеспечивающий сохранение концентрации препарата в пределах минимальной терапевтической дозы.

#### **1.8.4. ЭСТ и бензодиазепины**

Одновременное применение ЭСТ и бензодиазепинов, по мнению большинства литературных источников, не может быть рекомендовано к использованию. Препараты увеличивают порог судорожной активности, снижают продолжительность судорожного приступа и, в целом, эффективность ЭСТ, их назначение может потребовать более высоких доз электрического воздействия, а также коррекции дозировки средств для общей анестезии (Naguib M., Koorn R., 2002; Peck T., Wong A., Norman E., 2010; Zolezzi M., 2016). При использовании бензодиазепинов в сочетании с ЭСТ возможно усиление седативных и когнитивных побочных эффектов

(Zolezzi M., 2016). Перед проведением процедур ЭСТ рекомендована полная отмена ЛС, относящихся к бензодиазепинам.

Авторами отмечается необходимость ограничивать назначение ЛС, не рекомендованных при проведении процедур ЭСТ, без острой необходимости, а также проводить постоянную клиническую оценку психического и соматического состояния пациента, осуществлять мониторинг потенциальных и актуальных побочных эффектов (Naguib M., Koorn R., 2002).

Несмотря на достаточное количество работ по безопасности применения ЭСТ, вопросы потенцирования и нивелирования побочных эффектов при сочетанном применении ЭСТ и психотропных препаратов, а также вопросы их совместного применения остаются недостаточно изученными. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ЭСТ и психотропных лекарственных средств в большинстве работ основывается лишь на данных клинического наблюдения и психометрических шкал, не принимая во внимание изменение нейрогуморальных биологических маркеров.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинических групп

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, расположенного в г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д.3, с 2013 по 2020 г.г.

Дизайн, структура и характер проведения настоящего исследования были согласованы в локальном этическом комитете федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все обследованные пациенты были проинформированы о характере, целях и задачах проводимого исследования, после чего дали информированное добровольное согласие на свое в нем участие.

**Критериями включения** пациентов в исследование являлись:

- возраст 18-60 лет;
- уровень образования – не менее 9 классов общеобразовательной школы;
- диагноз: «параноидная шизофрения» в соответствии с критериями F20.0 по МКБ 10;
- наличие терапевтической резистентности к психотропным лекарственным средствам;
- согласие на участие в исследовании и проведение электросудорожной терапии.

**Критериями исключения** служили:

- возраст до 18 лет и старше 60 лет;

- отказ пациента от участия в исследовании и проведении курса сеансов ЭСТ;
- пароксизмальная активность, выявленная при помощи ЭЭГ;
- наличие хронических соматических заболеваний в стадии обострения;
- наличие органического заболевания головного мозга.

В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на две сопоставимые по демографическим показателям группы:

**Основную группу (ЭСТ+ПФТ)** составили пациенты, получавшие сочетанную электросудорожную терапию (ЭСТ) и психофармакологическую терапию (ПФТ) – 66 человек;

**Группа сравнения (ПФТ)** была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными лекарственными средствами – 32 человека.

Для выявления терапевтической резистентности у всех пациентов, включенных в исследование, были использованы общепринятые и наиболее часто применяемые в мировой клинической практике критерии, предложенные Американской Психиатрической Ассоциацией в 2004 году (American Psychiatric Association, 2004): 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.

Источником информации для сбора и обработки материала исследования являлись:

1. Интервьюирование, клиническая и клинико-шкальная оценка состояния пациентов (психического и соматического состояния).
2. Медицинская документация в виде историй болезни стационарного больного, первичных и комиссионных осмотров, медицинских сведений из амбулаторных карт и архивных историй болезни.
3. Лабораторные исследования биологических образцов.

На основании указанных данных была составлена карта обследования пациента, включавшая 38 социально-демографических, клинических и клинико-биологических показателей.

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту представлено в таблице 1. В обеих группах преобладали мужчины в возрасте 18-40 лет.

Таблица 1. Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по полу и возрасту на этапе включения в исследование (в абс. и %).

| Показатель | ЭФТ+ПФТ<br>(n=66) |      | ПФТ<br>(n=32) |      |
|------------|-------------------|------|---------------|------|
|            | абс.              | %    | абс.          | %    |
| Пол        |                   |      |               |      |
| Женщины    | 26                | 39,4 | 8             | 25,0 |
| Мужчины    | 40                | 60,6 | 24            | 75,0 |
| Итого      | 66                | 100  | 32            | 100  |
| Возраст    |                   |      |               |      |
| 18-30 лет  | 39                | 59,1 | 17            | 53,1 |
| 31-40 лет  | 21                | 31,8 | 10            | 31,3 |
| 41-50 лет  | 1                 | 1,5  | 6             | 6,3  |
| 50-60 лет  | 5                 | 7,6  | 3             | 9,4  |
| Итого      | 66                | 100  | 32            | 100  |

Тринадцать пациентов группы ЭСТ+ПФТ (19,7%) и двенадцать -группы ПФТ (37,5%) являлись инвалидами по психическому заболеванию: первую группу инвалидности имели 4 (6,1%) и 1(3,1%), вторую – 9 (13,6%) и 11 (34,4%) пациентов соответственно. Большая часть пациентов не имела группы инвалидности — 53 пациента (80,3%) основной и 20 (62,5%) - группы сравнения, однако, трудовой деятельностью на момент обследования занимались только 10 (15,1%) пациентов основной и 2 (6,3%) – группы сравнения; 3 (4,5%) пациента основной и 2 (6,3%) - группы сравнения работали по специальности, 48 (72,7%) пациентов основной и 26 (81,3%) – группы сравнения трудовой занятости не имели. Продолжали обучение 8 (12,1%) пациентов основной и 4 (12,5%) – группы сравнения.

У трети пациентов основной группы и группы сравнения возраст манифестации шизофренического процесса приходился на период от 18 до 23 лет – 33,3% и

38,6%, соответственно. У 33,8% пациентов основной и 28,1% группы сравнения психическое заболевание манифестировало до 18 лет (средний возраст составил 17,4 года). В остальные возрастные периоды шизофрения манифестировала у 31,9% пациентов основной и 33,3% группы сравнения (Рисунок 1).

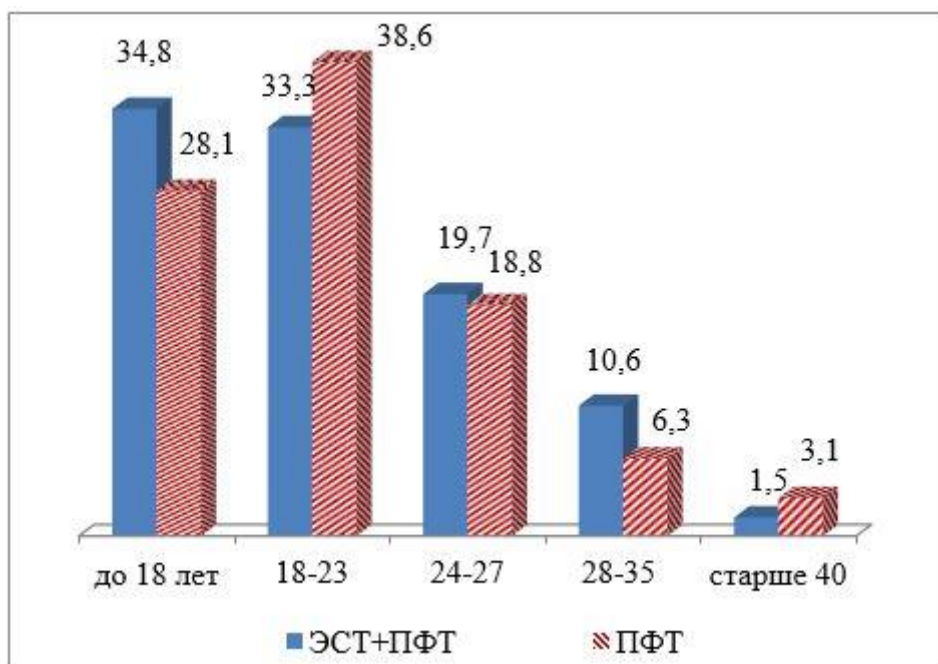


Рисунок 1. Распределение пациентов исследованных групп по возрасту манифестации психического заболевания (в %).

Большая часть пациентов характеризовалась непрерывным течением заболевания, "непрерывный тип течения" был выявлен у 68,2% пациентов основной и 53,1% - группы сравнения. Представленность других типов течения шизофрении составляла 31,8% - для пациентов основной и 46,9% - для пациентов группы сравнения. Вторым, наиболее часто диагностируемым типом течения заболевания, являлся «эпизодический с нарастающим дефектом», доля которого доходила до 19,7% от общей выборки в основной и 12,5% - в группе сравнения. Эпизодический тип течения заболевания «со стабильным дефектом» был выявлен у 4,5% пациентов основной группы и у 18,8% пациентов группы сравнения (Рисунок 2 и 3).



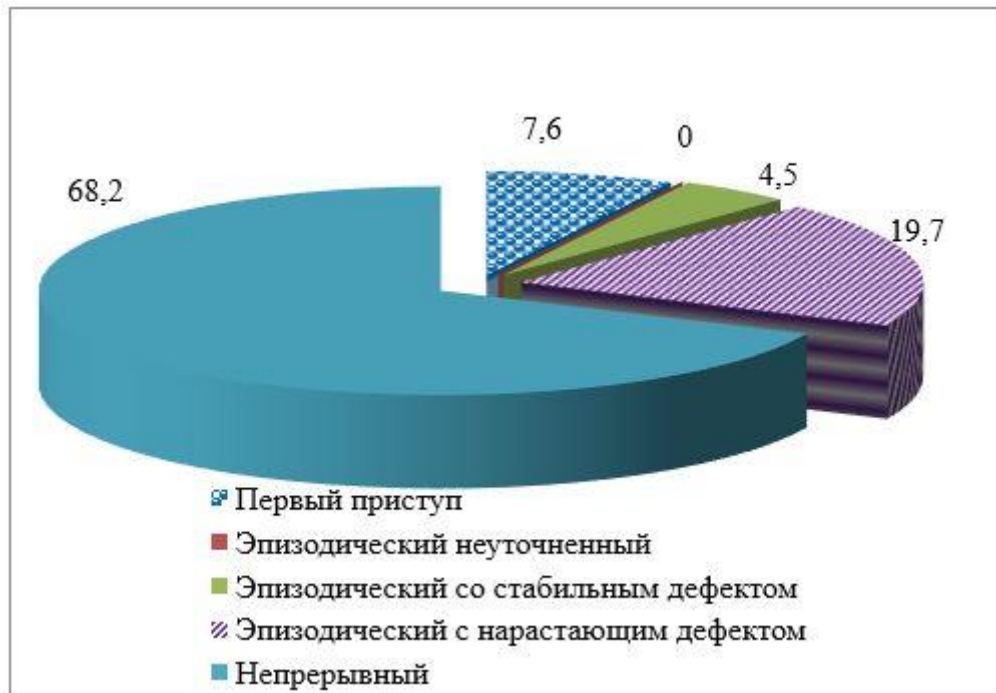


Рисунок 2. Тип течения параноидной шизофрении у пациентов основной группы (в процентах).

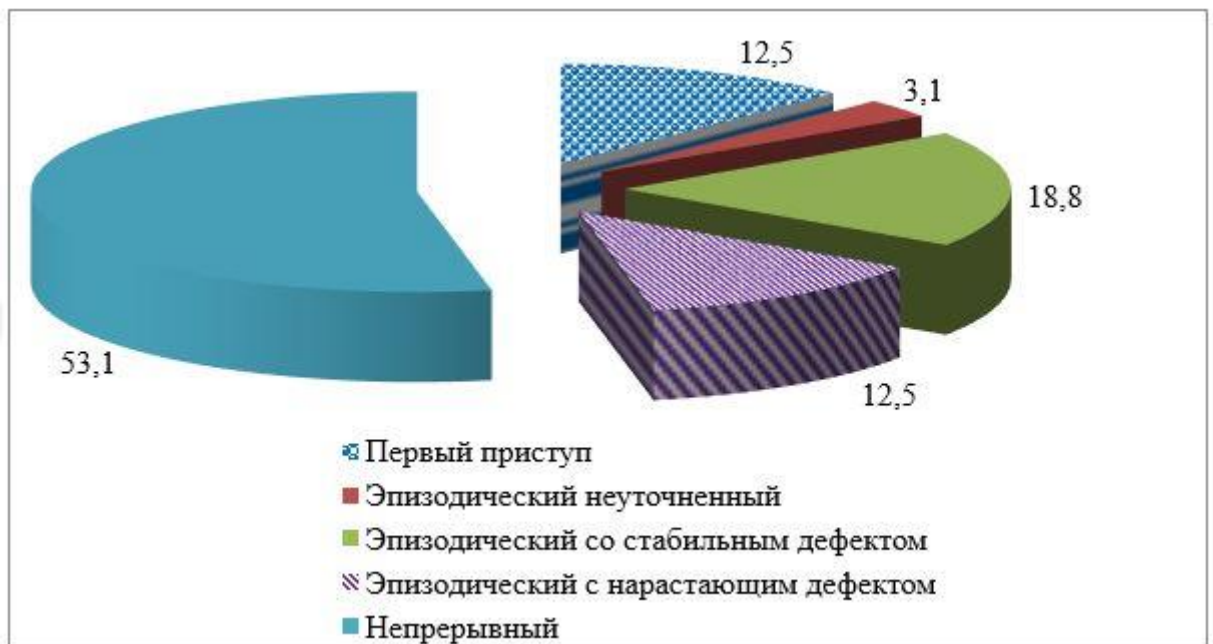


Рисунок 3. Тип течения параноидной шизофрении у пациентов группы сравнения (в процентах).

Длительность заболевания у большей части пациентов обеих групп составляла от «1-5» и от «6-10» лет. В среднем, около 10% пациентов обеих групп имели

длительность заболевания 11-15 лет. Пациенты, страдающие шизофренией менее 1 года, или переносящие первый приступ заболевания также составляли порядка 10% от общей выборки. Около 1/5 пациентов обеих групп характеризовались длительностью течения заболевания более 15 лет. (Таблица 2).

Таблица 2. Длительность заболевания у пациентов исследованных групп (в абс. и %).

| Показатель     | ЭСТ+ПФТ<br>(n=66) |      | ПФТ<br>(n=32) |      |
|----------------|-------------------|------|---------------|------|
|                | абс.              | %    | абс.          | %    |
| Первый приступ | 3                 | 4,5  | 2             | 6,3  |
| Менее 1 года   | 3                 | 4,5  | 1             | 3,1  |
| 1-5 лет        | 20                | 30,3 | 8             | 25   |
| 6-10 лет       | 18                | 27,3 | 9             | 28,1 |
| 11-15 лет      | 8                 | 12,1 | 3             | 9,4  |
| Более 15 лет   | 14                | 21,2 | 9             | 28,1 |
| Итого          | 66                | 100  | 32            | 100  |

Большая часть обследованных пациентов при ухудшении психического состояния лечилась в условиях психиатрического стационара (ПБ), частота госпитализаций представлена в таблице 3. Около половины пациентов обеих групп имели от 1-5 госпитализаций в анамнезе и около 1/3 пациентов от 6-10, доля пациентов, находившихся на лечении в ПБ более 10 раз, не превышала 6,1% для основной и 9,4% для группы сравнения. Доля пациентов, не имевших опыта госпитализации в ПБ, составляла 4,5% для пациентов основной группы и 6,3% для пациентов группы сравнения.

Таблица 3. Частота госпитализаций в психиатрический стационар пациентов исследованных групп (в абс. и %).

| Показатель         | ЭСТ+ПФТ<br>(n=66) |      | ПФТ<br>(n=32) |      |
|--------------------|-------------------|------|---------------|------|
|                    | абс.              | %    | абс.          | %    |
| Первый приступ     | 3                 | 4,5  | 2             | 6,3  |
| 1-5 госпитализаций | 39                | 59,1 | 17            | 53,1 |

|                                                                                     |    |      |    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----|------|
| 6-10 госпитализаций                                                                 | 18 | 27,3 | 10 | 31,2 |
| Более 10 госпитализаций                                                             | 4  | 6,1  | 3  | 9,4  |
| Наблюдение в ПНД, дневном стационаре, или в частном порядке без госпитализаций в ПБ | 2  | 3    | 0  | 0    |
| Итого                                                                               | 66 | 100  | 32 | 100  |

У 45 (68,2%) пациентов основной и 17 пациентов (53,1%) группы сравнения отмечалось непрерывное течение шизофренического процесса; у 10 (15,2%) пациентов основной и 8 пациентов (25%) группы сравнения внестационарные медикаментозные ремиссии составляли 1-3 месяца; у каждого десятого больного основной группы (7 человек – 10,6%) длительность ремиссии достигала 6 месяцев, в группе сравнения таких пациентов было 3 (9,4%); ремиссия более года имела место у 1 (1,5%) больного основной и 2 (6,3%) - группы сравнения.

3 (4,5%) пациента основной группы и 2 (6,3%) пациента группы сравнения на момент включения в исследование переносили первый психотический приступ, в связи с чем ранее не имели опыта приема психофармакологических средств с терапевтической целью.

Только у 4 (6,1%) пациентов основной группы в анамнезе не отмечалось резистентности к проводимой психотропной терапии при лечении обострений в предшествующие госпитализации. У 46 (69,7%) пациентов основной группы, согласно данным анамнеза, в предшествующие обострения уже присутствовали признаки лекарственной резистентности к терапии антипсихотическими средствами первой и второй генерации в сочетании с клозапином, антидепрессантами или антиконвульсантами. В группе сравнения таких пациентов было 22, что составило 68,8% (Таблица 4).

Таблица 4. Характер резистентных состояний при предшествующих обострениях у пациентов исследованных групп (в абс. и %).

| Показатель                                                                                           | ЭСТ+ПФТ<br>(n=66) |      | ПФТ<br>(n=66) |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|---------------|------|
|                                                                                                      | абс.              | %    | абс.          | %    |
| Первый приступ                                                                                       | 3                 | 4,5  | 2             | 6,3  |
| Резистентность к АП 1 генерации                                                                      | 1                 | 1,5  | 1             | 3,1  |
| Резистентность к АП 2 генерации                                                                      | 2                 | 3,0  | 0             | 0    |
| Резистентность к сочетанной терапии АП обеих генераций                                               | 7                 | 10,6 | 2             | 6,3  |
| Резистентность к сочетанной терапии АП 1 генерации + клозапин                                        | 3                 | 4,5  | 1             | 3,1  |
| Резистентность к сочетанной терапии АП 2 генерации + клозапин                                        | 0                 | 0    | 0             | 0    |
| Резистентность к сочетанной терапии АП обеих генераций + клозапин                                    | 12                | 18,2 | 3             | 9,4  |
| Резистентность к сочетанной терапии АП 1 генерации + антидепрессант\антиконвульсант                  | 0                 | 0    | 1             | 3,1  |
| Резистентность к сочетанной терапии АП 2 генерации + антидепрессант\антиконвульсант                  | 0                 | 0    | 2             | 6,3  |
| Резистентность к сочетанной терапии АП обеих генераций + антидепрессант\антиконвульсант              | 18                | 27,3 | 10            | 31,2 |
| Резистентность к сочетанной терапии АП обеих генераций (+клозапин) + антидепрессант \антиконвульсант | 16                | 24,2 | 9             | 28,1 |
| Резистентность отсутствует                                                                           | 4                 | 6,1  | 0             | 0    |
| Неизвестно                                                                                           | 0                 | 0    | 1             | 3,1  |
| Итого                                                                                                | 66                | 100  | 32            | 100  |

С целью преодоления терапевтической резистентности, согласно данным анамнеза и медицинской документации, у пациентов применялся ряд противорезистентных мероприятий, представленных в таблице 5. Большинство пациентов обеих групп имели богатый опыт приема психотропных препаратов в разнообразных комбинациях, таких как сочетанное применение двух и более антипсихотических средств, в том числе и клозапина, а также стратегий аугментации в сочетании с психотропными средствами других групп (антиконвульсантами и антидепрессантами).

Таблица 5. Характер проводимой противорезистентной терапии при предшествующих обострениях у пациентов исследованных групп (в абс. и %).

| Показатель                                                                                | ЭСТ+ПФТ<br>(n=66) |      | ПФТ<br>(n=32) |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|---------------|------|
|                                                                                           | абс.              | %    | абс.          | %    |
| Первый приступ                                                                            | 3                 | 4,5  | 2             | 6,3  |
| Сочетанное применение 2х и более АП различных генераций                                   | 11                | 16,7 | 5             | 15,6 |
| Сочетанное применение 2х и более АП различных генераций+клозапин                          | 16                | 24,2 | 4             | 12,5 |
| Аугментация антиконвульсантами + АП различных генераций                                   | 1                 | 1,5  | 3             | 9,4  |
| Аугментация антиконвульсантами и/или антидепрессантами + АП различных генераций           | 13                | 19,7 | 6             | 18,8 |
| Аугментация антиконвульсантами и/или антидепрессантами + АП различных генераций+ клозапин | 13                | 19,7 | 8             | 25   |
| ЭСТ                                                                                       | 5                 | 7,6  | 5             | 15,6 |
| Неизвестно                                                                                | 3                 | 4,5  | 0             | 0    |
| Итого                                                                                     | 66                | 100  | 32            | 100  |

## 2.2. Характер терапии текущего обострения у пациентов, включенных в исследование

Все пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, получали средне- и максимально- допустимые терапевтические дозы лекарственных средств в соответствии с современными мировыми стандартами оказания психиатрической помощи, а также в соответствии с последней редакцией инструкции к актуальному психотропному препарату.

Характер проводимой психотропной терапии при текущем обострении на этапе включения в исследование (до начала применения процедур ЭСТ у пациентов основной группы) представлен в таблице 6. Так, 56% пациентов основной группы

и 46,9% пациентов группы сравнения получали сочетание антипсихотических препаратов обеих генераций совместно с антиконвульсантами, и/или антидепрессантами, что может свидетельствовать о полноценных попытках преодоления терапевтической резистентности по современным стандартам, в то время как доля терапии только антипсихотическими средствами с целью преодоления терапевтической резистентности составляла в сумме около 7,5% для пациентов основной группы и не применялась у пациентов группы сравнения.

Таблица 6. Характер проводимой противорезистентной терапии у пациентов исследованных групп (в абс. и %).

| Показатель                                                                                           | ЭСТ+ПФТ<br>(n=66) |      | ПФТ<br>(n=32) |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|---------------|------|
|                                                                                                      | абс.              | %    | абс.          | %    |
| Сочетанная терапия антипсихотиками обеих генераций                                                   | 12                | 18,1 | 2             | 6,3  |
| Сочетанная терапия антипсихотиком 1й генерации и клозапином                                          | 7                 | 10,6 | 3             | 9,4  |
| Сочетанная терапия антипсихотиком 2й генерации и клозапином                                          | 1                 | 1,5  | 0             | 0    |
| Сочетанная терапия антипсихотиками обеих генераций и клозапином                                      | 3                 | 4,5  | 1             | 3,1  |
| Сочетанная терапия антипсихотиками 1й генерации и антиконвульсантами\антидепрессантами               | 5                 | 7,6  | 4             | 12,4 |
| Сочетанная терапия антипсихотиками 2й генерации и антиконвульсантами\антидепрессантами               | 1                 | 1,5  | 7             | 21,9 |
| Сочетанная терапия антипсихотиками обеих генераций и антиконвульсантами\антидепрессантами            | 14                | 21,2 | 4             | 12,5 |
| Сочетанная терапия антипсихотиками обеих генераций и антиконвульсантами\антидепрессантами + клозапин | 23                | 34,8 | 11            | 34,4 |
| Итого                                                                                                | 66                | 100  | 32            | 100  |

Половина больных из обеих исследованных групп: 34 (51,4%) пациента группы ЭФТ+ПФТ и 15 (46,9%) пациентов группы ПФТ получала клозапин в сочетании с другими психотропными препаратами (таблица 6). Отсутствие эффекта от проводимой психотропной терапии у пациентов основной группы явилось основанием для назначения ЭСТ при наличии информированного согласия от пациента и отсутствия противопоказаний для ее проведения.

ЭСТ назначали решением клинико-экспертной комиссии. Процедуру проводили с согласия пациента, по современной модифицированной методике, в присутствии врача-реаниматолога, в процедурном кабинете, оборудованном средствами для оказания реанимационных мероприятий, где больной оставался под наблюдением последнего до стабилизации общего состояния.

Премедикация состояла из внутривенной капельной инфузии раствора натрия хлорида (0,9% — 400,0) и внутривенного введения раствора атропина сульфата (0,1% — 0,5). Анестезиологическое пособие проводилось с учетом индивидуальных конституциональных особенностей пациента, а также анамнестических сведений и клинических данных, и рассчитывалось врачом-анестезиологом индивидуально. Для достижения кратковременного общего наркоза использовался раствор пропофола (1% — 1,0) в дозах 150 - 200 мг внутривенно струйно на фоне миорелаксации раствором суksamетония йодида (дитилин, 2% — 1,0) в дозе 160-190 мг.

Для проведения процедуры ЭСТ использовался аппарат «ЭСТЕР». Параметры электрической стимуляции 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, заданные производителем, чего было достаточно для развития судорожного приступа. Характер и выраженность судорожного приступа оценивались путем клинического наблюдения. Состоявшимся считался припадок, моторные проявления которого длились не менее 30 секунд.

Количество процедур ЭСТ у пациентов основной группы составило 7-11 – 63,6 % пациентов (42 чел.), 3-6 процедур – 21,2 % пациентов (14 чел.) более 12 процедур получили 15,2% пациентов (10 чел.), рисунок 4.

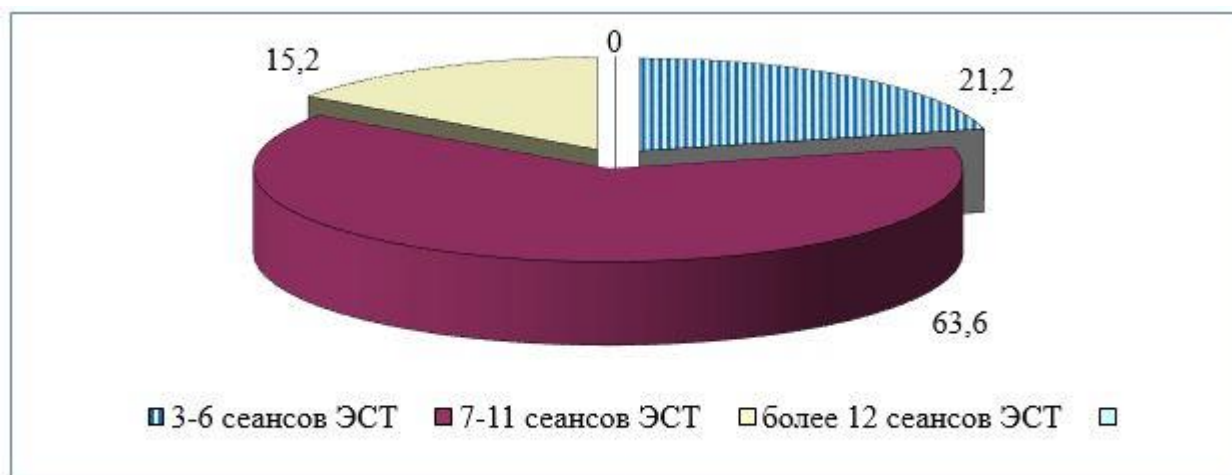


Рисунок 4. Число проведенных сеансов ЭСТ у пациентов основной группы (в %).

Из группы типичных антипсихотических средств, больным, включенным в исследование, наиболее часто назначался галоперидол (средние суточные дозы  $29,5 \pm 13,38$  мг/сут) и зуклопентиксол ( $47,22 \pm 41,62$  мг/сут).

Такие препараты как трифтазин, аминазин, тизерцин применялись редко, и в процессе проведения процедур ЭСТ отменялись.

На фоне курса ЭСТ дозировки указанных средств снижались до  $24,71 \pm 9,75$  мг/сут для галоперидола,  $38,5 \pm 16,54$  мг/сут для клопиксола.

Из препаратов атипичного ряда наиболее часто применялись: оланзапин ( $22,50 \pm 6,38$  мг/сут), кветиапин ( $500 \pm 216$  мг/сут), арипипразол ( $27,4 \pm 4,87$  мг/сут), палиперидон ( $9,71 \pm 1,99$  мг/сут), дозировки данных препаратов также снижались в процессе проведения ЭСТ, однако менее выражено, в связи с меньшим влиянием на порог судорожной активности.

Клозапин применялся в дозировке  $212,92 \pm 192,43$  мг/сут, при проведении ЭСТ его дозировка снижалась до  $160,34 \pm 154,79$  мг/сут из-за возможной потенциальной пролонгации судорожного приступа.



Из препаратов других фармакологических групп у исследуемых пациентов наиболее часто применялись эсциталопрам ( $23,33 \pm 5,77$  мг/сут), амитриптилин ( $70,45 \pm 21,12$  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.

### 2.3. 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 балльной 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 балльного показателя. Оценка психического состояния пациентов обеих исследованных групп проводилась дважды: на этапе включения пациентов в исследование и через 4 недели терапии.

В различных исследованиях пороговое значение редукции симптоматики, принимаемое за критерий терапевтического ответа, варьирует, составляя, в среднем, от 20% до 50% (Emsley R.A. et al., 2002; Gabriel D. et al., 2017; Goldman R., 2017; Bighelli I. et al., 2018; Chen Y.L. et al., 2018). По данным S. Leucht et al. (2005), значение суммарного бала по PANSS от 19 до 28% соответствует «минимальному улучшению» по шкале общего клинического впечатления (CGI), более 40% - «значительному улучшению». 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.

Для объективизации эффективности и безопасности проводимой терапии использовался лабораторный метод диагностики, позволивший исследовать следующие биологические маркеры:

- BDNF;
- IL-2;
- КФК и КФК-MB;
- NSE;
- S100B;

Такие биомаркеры, как КФК и КФК-MB, NSE, S100B, в соответствии с задачами исследования, определялись только у 32 пациентов основной группы (ЭСТ+ПФТ); BDNF и IL-2 у 98 пациентов обеих групп наблюдения.

Взятие биологических образцов (венозная кровь), проводилось двукратно путем венепункции по стандартной методике: на этапе включения в исследование, и на этапе окончания процедур ЭСТ (через 4 недели) у больных основной группы наблюдения 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  $-80^{\circ}\text{C}$  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 2010» фирмы «Roche» (Швейцария). Определение биологических показателей проводилось на базе лаборатории ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (BDNF, IL-2), а также ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта (NSE, S100b, КФК и КФК-MB).

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  $\chi^2$  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 достоверных значимых результатов, которые легли в основу выводов и научно-практических рекомендаций.

### **ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ЭСТ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

Пациенты обеих групп при включении в исследование находились в остром психотическом состоянии. В клинической картине превалировали симптомы «продуктивного» ряда: расстройства мышления и восприятия, представленные бредовыми идеями, преимущественно персекуторной структуры, псевдогаллюцинациями различного характера, явлениями психического автоматизма, а также структурными расстройствами мышления в виде нарушений ассоциативного ряда, паралогичности, амбивалентности, непоследовательности разной степени выраженности. Аффективная симптоматика была менее выражена и, в большей степени, была представлена нарушениями депрессивного спектра. Для объективизации и стандартизации клинического метода диагностики состояние всех пациентов было оценено при помощи шкалы PANSS, позволившей оценить общее состояние пациентов, включенных в исследование, выделить отдельные психопатологические симптомы и их группы - позитивную (П), негативную (Н) и общую психопатологическую симптоматику (О).

Общий балл по шкале PANSS подтвердил данные клинической оценки и был представлен следующими значениями:  $116,06 \pm 18,76$  баллов для пациентов основной группы (ЭСТ+ПФТ) и  $113,28 \pm 14,18$  баллов для пациентов группы сравнения (ПФТ), что соответствовало острому психотическому состоянию. Различия между группами на начальном этапе исследования не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

### **3.1. Динамика позитивной психопатологической симптоматики в процессе терапии**

Позитивная психопатологическая симптоматика (П) в обеих группах на этапе включения в исследование была сопоставима и соответствовала  $26,26 \pm 5,94$  баллам по шкале PANSS для пациентов группы ЭСТ+ПФТ и  $25,94 \pm 4,67$  баллам для пациентов группы ПФТ.

Как показано в таблице 7, на начальном этапе наибольшую выраженность у пациентов в обеих группах имел параметр «бред» (П1), значение которого составило  $5,48 \pm 1,09$  баллов для основной и  $5,28 \pm 1,08$  баллов для группы сравнения ( $p > 0,05$ ). В структуре бредовых переживаний доминировали персекуторные бредовые идеи, при этом параметр «подозрительность и преследование» (П6) был более выражен в основной группе и составлял  $4,52 \pm 1,27$  баллов, в группе сравнения этот показатель был равен  $3,88 \pm 1,54$  баллам ( $p > 0,05$ ). Бредовые идеи величия (П5) в обеих группах были выражены незначительно, не достигали клинически значимого уровня и составляли  $2,23 \pm 1,58$  и  $2,63 \pm 1,64$  балла для основной и группы сравнения соответственно ( $p > 0,05$ ).

Показатель «галлюцинаторная загруженность» (П3) был сопоставим в обеих группах исследования и имел следующие значения:  $4,83 \pm 1,64$  балла для группы ЭСТ+ПФТ и  $4,63 \pm 1,70$  балла для группы пациентов, получавших ПФТ ( $p > 0,05$ ).

«Нарушения мышления» (П2) в соответствии со шкалой PANSS также имели сопоставимые показатели, равные  $4,36 \pm 0,99$  для основной и  $4,41 \pm 0,84$  баллам для группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Параметр «Возбуждение» (П4) составил  $3,03 \pm 1,41$  и  $3,25 \pm 1,32$  балла для соответствующих групп ( $p > 0,05$ ).

Все исследуемые пациенты не обнаруживали выраженных поведенческих расстройств и тяжелой экспансивной симптоматики, у исследуемых пациентов обеих групп не отмечалось враждебности к другим пациентам и медицинскому персоналу, что подтверждалось низкими значениями показателя «Враждебность» (П7) по шкале PANSS –  $1,80 \pm 1,11$  и  $1,88 \pm 0,91$  баллов ( $p > 0,05$ ).

Таблица 7. Характеристика выраженности продуктивной симптоматики у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (в баллах по шкале PANSS).

| Показатель по шкале PANSS               | ЭСТ+ПФТ    | ПФТ        | p      |
|-----------------------------------------|------------|------------|--------|
| Бред (П1)                               | 5,48±1,09  | 5,28±1,08  | p>0,05 |
| Нарушения мышления (П2)                 | 4,36±0,99  | 4,41±0,84  | p>0,05 |
| Галлюцинации (П3)                       | 4,83±1,64  | 4,63±1,70  | p>0,05 |
| Возбуждение (П4)                        | 3,03±1,41  | 3,25±1,32  | p>0,05 |
| Идеи величия (П5)                       | 2,23±1,58  | 2,63±1,64  | p>0,05 |
| Подозрительность/<br>преследование (П6) | 4,52±1,27  | 3,88±1,54  | p>0,05 |
| Враждебность (П7)                       | 1,80±1,11  | 1,88±0,91  | p>0,05 |
| Общий балл                              | 26,26±5,94 | 25,94±4,70 | p>0,05 |

Такие клинические проявления как бред, галлюцинации, подозрительность имели несколько большую величину показателя в баллах по шкале PANSS у пациентов основной группы, в то время как нарушения мышления, возбуждение и враждебность – у пациентов группы сравнения, но выявленные различия были недостоверными,  $p>0,05$ .

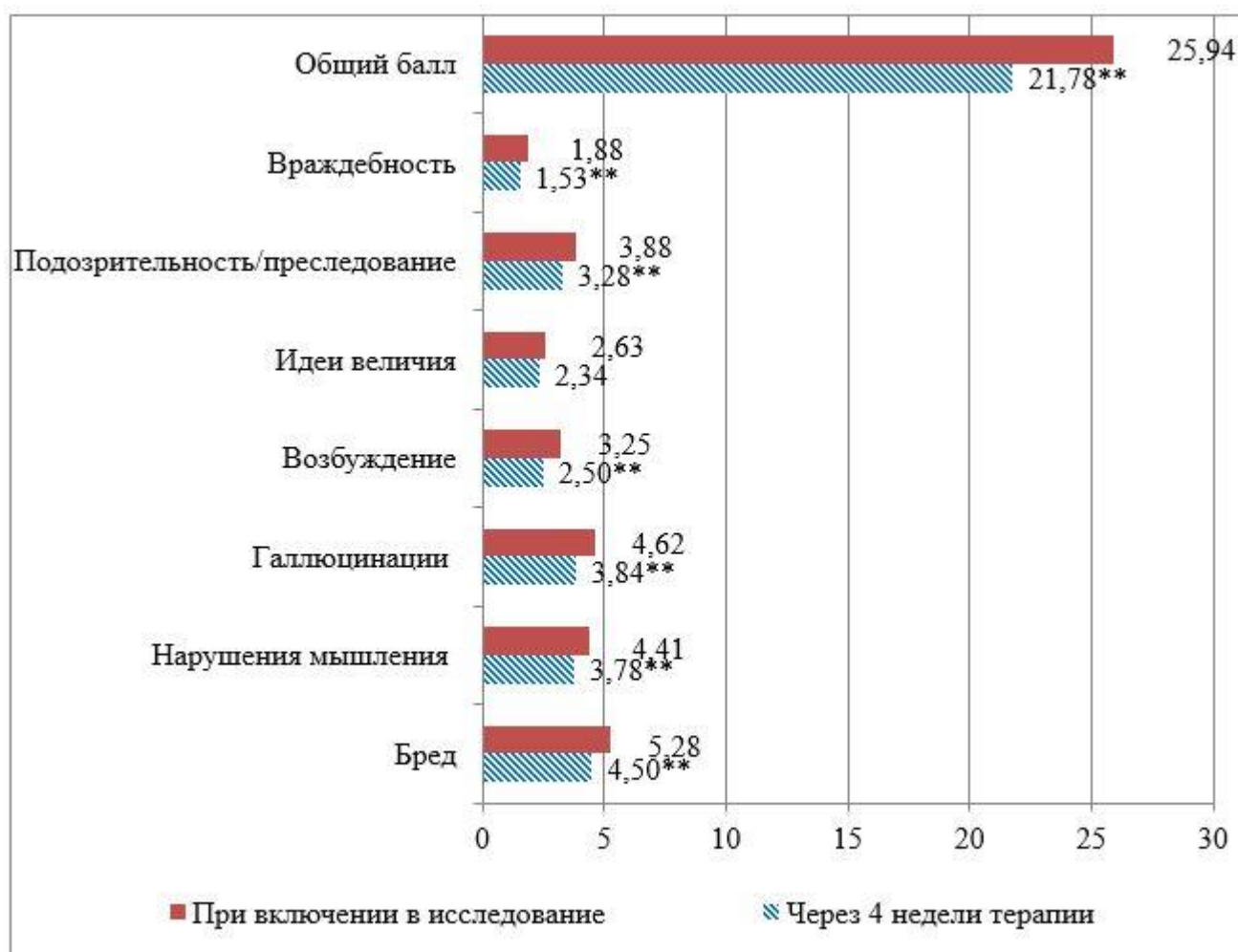
В результате проведенной ЭСТ (Рисунок 5) на фоне продолжающейся психофармакотерапии, у пациентов основной группы наблюдения (ЭСТ+ПФТ) отмечалось достоверное снижение ( $p\leq 0,001$ ) всех параметров, относящихся к позитивной симптоматике по шкале PANSS: почти в 2 раза снизился балльный рейтинг таких параметров как «возбуждение» - с  $3,03\pm 1,41$  до  $1,50\pm 0,85$  (на 50,1%), «подозрительность/преследование» - с  $4,52\pm 1,27$  до  $2,36\pm 1,20$  (на 47,7%); «галлюцинации» - с  $4,83\pm 1,64$  баллов до  $2,56\pm 1,30$  (на 47,0%), «бред» - с  $5,48\pm 1,09$  баллов до  $3,03\pm 1,35$  (на 44,7%), на 39,4% уменьшились значения показателей «враждебность» (с  $1,80\pm 1,11$  до  $1,09\pm 0,29$  баллов), на 32,6% - «нарушения мышления» (с  $4,36\pm 0,99$  до  $2,94\pm 0,84$  баллов), на 32,7% - «идеи величия» (с  $2,23\pm 1,58$  до  $1,5\pm 0,90$  баллов). Общий балл выраженности позитивной симптоматики по шкале PANSS у пациентов основной группы снизился с  $26,26\pm 5,94$  до  $14,98\pm 6,72$  баллов – на 43% ( $p\leq 0,001$ ).



\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 5. Динамика позитивной симптоматики у пациентов основной группы в процессе терапии (в баллах по шкале PANSS).

Использование только психофармакотерапии (Рисунок 6) для купирования обострений у пациентов с резистентной шизофренией также достоверно снизило ( $p \leq 0,001$ ) значения практически всех показателей позитивной симптоматики по шкале PANSS (в порядке убывания): на 23,1% «возбуждение» (с  $3,25 \pm 1,32$  до  $2,50 \pm 1,14$  баллов), на 18,6% (с  $1,88 \pm 0,91$  до  $1,53 \pm 0,76$  балла) - «враждебность», на 17,1% (с  $4,63 \pm 1,70$  до  $3,84 \pm 1,53$  баллов) - «галлюцинации», на 15,5% (с  $3,88 \pm 1,54$  до  $3,28 \pm 1,33$  балла) - «подозрительность/преследование», на 14,8% - «бред» (с  $5,28 \pm 1,08$  до  $4,50 \pm 1,19$ ), на 14,3% (с  $4,41 \pm 0,84$  до  $3,78 \pm 0,75$  балла) - «нарушения мышления». Редукция параметра «идеи величия» составила 11,0% (с  $2,63 \pm 1,64$  до  $2,34 \pm 1,29$  баллов), но не была статистически достоверной ( $p > 0,05$ ). Общий балл позитивной симптоматики у пациентов группы сравнения достоверно снизился с  $25,94 \pm 4,70$  до  $21,78 \pm 7,98$  балла - на 16,0% ( $p \leq 0,001$ ).



\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 6. Динамика позитивной симптоматики у пациентов группы сравнения в процессе терапии (в баллах по шкале PANSS).

Через 4 недели лечения (Таблица 8) показатель параметра «бред» (П1) в группе пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ, был ниже соответствующего показателя у пациентов, получавших ПФТ, составляя  $3,03 \pm 1,35$  балла против  $4,50 \pm 1,19$  ( $p \leq 0,001$ ).

Параметр «идеи величия» (П5) у пациентов исследованных групп составил  $1,50 \pm 0,90$  и  $2,34 \pm 1,29$  баллов соответственно ( $p \leq 0,001$ ).

У пациентов основной группы наблюдения «нарушения мышления» (П2) имели меньшую степень выраженности, чем у пациентов группы сравнения, соответствуя  $2,94 \pm 0,84$  и  $3,78 \pm 0,75$  баллам ( $p \leq 0,001$ ).



Разница по показателю параметра «загруженность галлюцинаторными переживаниями» (П3) между пациентами основной группы и группы сравнения составила  $2,56 \pm 1,30$  и  $3,84 \pm 1,53$  баллов соответственно ( $p \leq 0,001$ ).

Параметр «подозрительность и преследование» (П6) у пациентов основной группы был равен  $2,36 \pm 1,20$ , что меньше, чем у пациентов группы сравнения -  $3,28 \pm 1,33$  балла ( $p \leq 0,001$ ).

«Психомоторное возбуждение» (П4) и «враждебность» (П7) у пациентов обеих групп через 4 недели лечения практически не отмечались, их выраженность составляла  $1,50 \pm 0,85$  и  $2,5 \pm 1,14$  баллов (П4) ( $p \leq 0,001$ ) и  $1,09 \pm 0,29$  и  $1,53 \pm 0,76$  баллов (П7) ( $p \leq 0,001$ ) для пациентов основной группы и группы сравнения соответственно.

Таблица 8. Характеристика выраженности позитивной симптоматики у пациентов основной группы и группы сравнения через 4 недели терапии (в баллах по шкале PANSS).

| Показатель по шкале PANSS           | ЭСТ+ПФТ          | ПФТ              | p              |
|-------------------------------------|------------------|------------------|----------------|
| Бред (П1)                           | $3,03 \pm 1,35$  | $4,50 \pm 1,19$  | $p \leq 0,001$ |
| Нарушения мышления (П2)             | $2,94 \pm 0,84$  | $3,78 \pm 0,75$  | $p \leq 0,001$ |
| Галлюцинации (П3)                   | $2,56 \pm 1,30$  | $3,84 \pm 1,53$  | $p \leq 0,001$ |
| Возбуждение (П4)                    | $1,50 \pm 0,85$  | $2,50 \pm 1,14$  | $p \leq 0,001$ |
| Идеи величия (П5)                   | $1,50 \pm 0,90$  | $2,34 \pm 1,29$  | $p \leq 0,001$ |
| Подозрительность/преследование (П6) | $2,36 \pm 1,20$  | $3,28 \pm 1,33$  | $p \leq 0,001$ |
| Враждебность (П7)                   | $1,09 \pm 0,29$  | $1,53 \pm 0,76$  | $p \leq 0,001$ |
| Общий балл                          | $14,98 \pm 6,72$ | $21,78 \pm 7,98$ | $p \leq 0,001$ |

Общий балл по шкале «позитивная симптоматика» был менее выражен у пациентов группы ЭСТ+ПФТ и составлял при заключительном осмотре  $14,98 \pm 6,72$  баллов, в то время как в группе сравнения этот показатель был в 1,5 раза выше и равнялся  $21,78 \pm 7,98$  баллам ( $p \leq 0,001$ ).

Как отражено на рисунке 7, при практически равной интенсивности активной психопродуктивной симптоматики у пациентов исследованных групп при включении в исследование, присоединение ЭСТ позволило на фоне сниженной лекарственной нагрузки добиться большего клинического эффекта по всему профилю

позитивных симптомов: степень выраженности редукции патологических симптомов у пациентов основной группы в 3 раза превышала таковую у пациентов группы сравнения по параметрам «бред» (П1), «идеи величия» (П5), «подозрительность/преследование» (П6), «галлюцинации» (П3); в 2 раза - «нарушения мышления» (П2), «возбуждение» (П4), «враждебность» (П7).

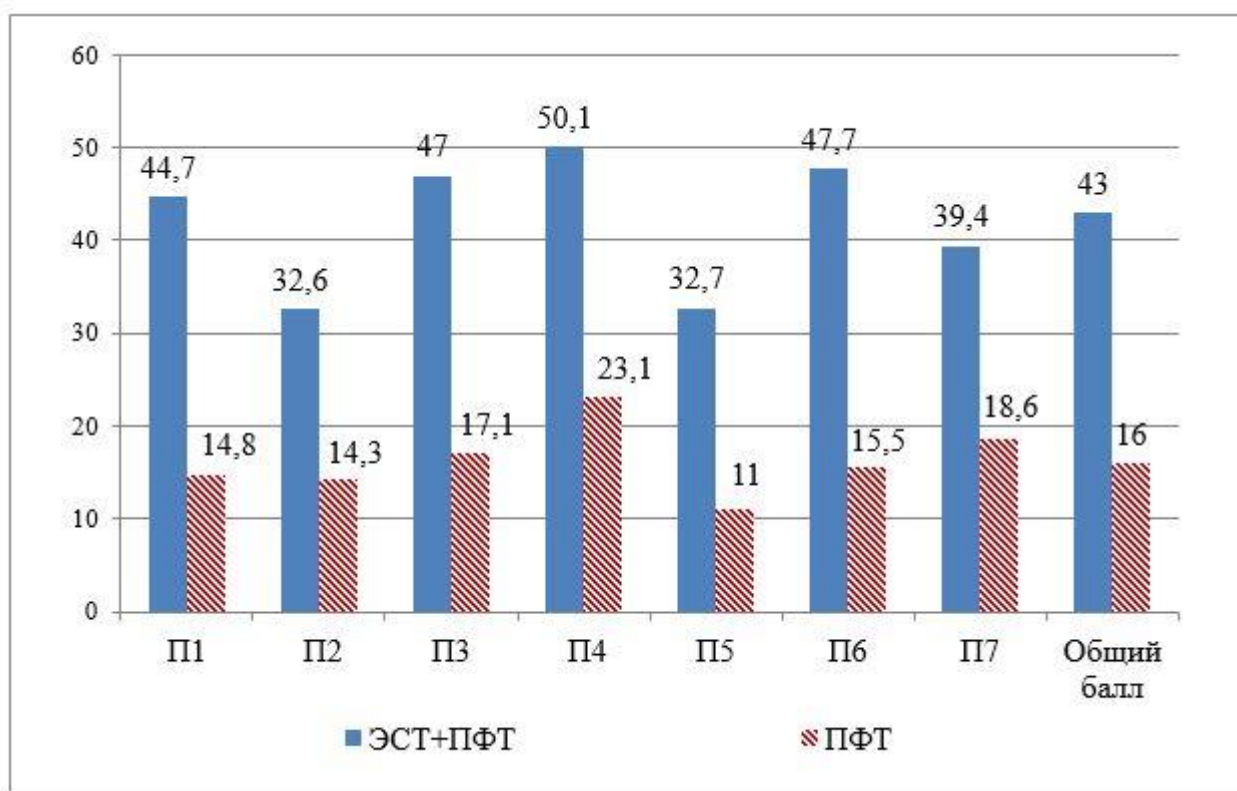


Рисунок 7. Сравнительная характеристика редукции позитивной психопатологической симптоматики у пациентов исследованных групп (в %).

Проведенная терапия продемонстрировала большую редукцию позитивной психопатологической симптоматики у пациентов основной группы. На завершающем этапе исследования проявления бредовой симптоматики и расстройств восприятия находились на резидуальном уровне или отсутствовали. У большей части пациентов основной группы данная симптоматика перестала оказывать значимое влияние на их поведение и социальное функционирование ввиду ее незначительной выраженности. Пациенты группы сравнения характеризовались большей остаточной выраженностью описанных расстройств.

За период наблюдения у пациентов основной группы (ЭСТ + ПФТ) была достигнута выраженная положительная динамика, превышавшая таковую, согласно данным шкалы PANSS, в группе сравнения (ПФТ). Через 4 недели терапии между группами были выявлены статистически значимые различия ( $p \leq 0,001$ ) по всем параметрам, относимым к позитивной симптоматике по шкале PANSS.

### 3.2. Динамика негативной симптоматики в процессе терапии

У пациентов основной группы и группы сравнения диагностировалась различной степени выраженности психопатологическая симптоматика, относящаяся к негативному регистру. Для пациентов обеих групп были характерны такие симптомы, как эмоциональная нивелированность, социальная отгороженность, формальный контакт, замкнутость и аутизация.

В соответствии с анализом данных, полученных при помощи шкалы PANSS (Таблица 9), выраженность негативной симптоматики у пациентов обеих групп при включении в исследование соответствовала  $30,88 \pm 6,27$  баллам для пациентов основной группы и  $28,94 \pm 5,65$  баллам для больных группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

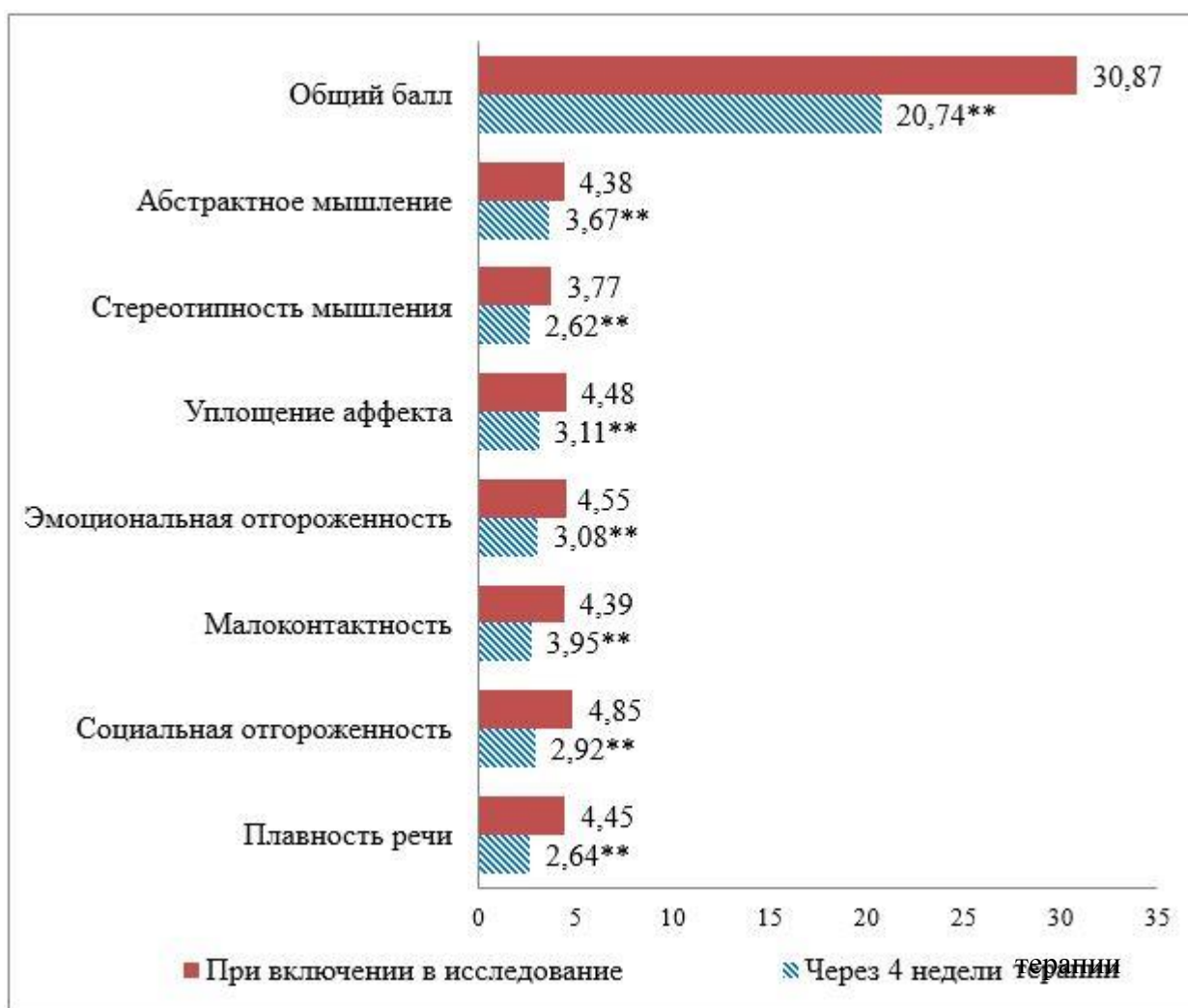
Выраженность негативной симптоматики, согласно шкале PANSS, у пациентов основной группы при включении в исследование была несколько выше, чем у пациентов группы сравнения: так, показатель параметра «уплощение аффекта» (Н1) составил  $4,48 \pm 1,03$  и  $4,16 \pm 0,85$  баллов соответственно; «малоконтактность» (Н3) -  $4,39 \pm 1,11$  и  $3,97 \pm 0,99$  баллов; «абстрактное мышление» (Н5) -  $4,38 \pm 1,17$  и  $4,22 \pm 1,04$ ; «плавность речи» (Н6) -  $4,45 \pm 1,07$  и  $4,19 \pm 1,09$ ; «эмоциональная отгороженность» (Н2) -  $4,55 \pm 1,10$  и  $4,13 \pm 0,83$ ; «социальная отгороженность» (Н4) -  $4,85 \pm 1,11$  и  $4,41 \pm 1,24$  баллов, но данные различия были недостоверны ( $p > 0,05$ ). Балльная оценка показателя - «стереотипность мышления» (Н7) была несколько выше в группе сравнения —  $3,88 \pm 0,75$  баллов, чем в основной группе -  $3,77 \pm 1,11$  баллов, однако выявленные различия также были недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Таблица 9. Характеристика выраженности негативной симптоматики у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (в баллах по шкале PANSS).

| Показатель по шкале PANSS         | ЭСТ+ПФТ    | ПФТ        | p      |
|-----------------------------------|------------|------------|--------|
| Уплотнение аффекта (H1)           | 4,48±1,03  | 4,16±0,85  | p>0,05 |
| Эмоциональная отгороженность (H2) | 4,55±1,10  | 4,13±0,83  | p>0,05 |
| Малоконтактность (H3)             | 4,39±1,11  | 3,95±0,99  | p>0,05 |
| Социальная отгороженность (H4)    | 4,85±1,11  | 4,41±1,24  | p>0,05 |
| Абстрактное мышление (H5)         | 4,38±1,17  | 4,22±1,04  | p>0,05 |
| Плавность речи (H6)               | 4,45±1,07  | 4,19±1,09  | p>0,05 |
| Стереотипность мышления (H7)      | 3,77±1,11  | 3,88±0,75  | p>0,05 |
| Общий балл                        | 30,88±6,27 | 28,94±5,65 | p>0,05 |

В ходе лечения у пациентов, получавших сочетанную терапию психотропными средствами и ЭСТ, отмечалась значительная редукция негативных расстройств практически по всем признакам.

Редукция негативной симптоматики в группе ЭСТ+ПФТ в порядке убывания значения показателя составила: по параметру «плавность речи» 40,7% (с 4,45±1,07 баллов при включении в исследование до 2,64±1,10 баллов через 4 недели терапии); «социальная отгороженность» - 39,8% (с 4,85±1,11 до 2,92±1,15 баллов); «эмоциональная отгороженность» - 32,3% (4,55±1,10 и 3,08±0,87 баллов); «уплотнение аффекта» - 30,6% (4,48±1,03 и 3,11±0,70 баллов); «стереотипность мышления» - 30,50% (3,77±1,11 и 2,62±1,05 баллов); «абстрактное мышление» - 16,2% (с 4,38±1,17 до 3,67±1,09 баллов); «малоконтактность» - 10% (4,39±1,11 и 3,95±0,99 баллов); общий балл негативной симптоматики снизился на 32,8% - с 30,88±6,27 баллов при включении в исследование до 20,74±5,91 через 4 недели терапии. Различия по каждому параметру негативной симптоматики, а также общему баллу при включении в исследование и через 4 недели терапии в основной группе были статистически значимы ( $p \leq 0,001$ ), рисунок 8.



\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 8. Динамика негативной симптоматики у пациентов основной группы в процессе терапии (в баллах по шкале PANSS).

У пациентов, получавших исключительно психофармакотерапию, отмечалась не только меньшая выраженность негативных расстройств в начальной точке исследования, но и их меньшая редукция в процессе терапии. Показатели параметров негативных симптомов, согласно балльной оценке шкалы PANSS, снизились в порядке убывания: «социальная отгороженность» на 15,7% (с  $4,41 \pm 1,24$  баллов при включении в исследование и до  $3,72 \pm 1,17$  баллов через 4 недели терапии,  $p \leq 0,001$ ); «эмоциональная отгороженность» - на 12,1% (с  $4,13 \pm 0,83$  до  $3,63 \pm 0,83$  баллов,  $p \leq 0,001$ ); «плавность речи» - на 10,5% (с  $4,19 \pm 1,09$  до  $3,75 \pm 0,98$  баллов,  $p \leq 0,001$ ); «стереотипность мышления» - на 9,0% (с  $3,88 \pm 0,75$  до  $3,53 \pm 0,72$  баллов,  $p \leq 0,05$ );

«малоконтактность» - на 7,8% (с  $3,97 \pm 0,99$  до  $3,66 \pm 0,97$  баллов,  $p \leq 0,001$ ); «уплощение аффекта» - на 6,7% (с  $4,16 \pm 0,85$  до  $3,88 \pm 0,75$  баллов,  $p \leq 0,05$ ), «абстрактное мышление» на 5,2% (с  $4,22 \pm 1,04$  до  $4,00 \pm 0,95$  баллов,  $p \leq 0,001$ ); общий балл негативной симптоматики по шкале PANSS снизился с  $28,94 \pm 5,65$  до  $26,17 \pm 5,66$  баллов, т.е. на 9,6%, что значительно меньше, чем у пациентов основной группы ( $p \leq 0,001$ ), рисунок 9.



\* -  $p \leq 0,05$

\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 9. Динамика негативной симптоматики у пациентов группы сравнения в процессе терапии (в баллах по шкале PANSS).

Разница между группами через 4 недели терапии отражала достоверно меньшую выраженность (за исключением параметра «абстрактное мышление») нега-

тивных симптомов у пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ. Значения соответствующих параметров, расположенные в порядке убывания разницы в показателях, следующие: «плавность речи» (Н6) - редукция данного симптома была выше у больных, получавших сочетанную терапию ЭСТ +ПФТ, чем у пациентов, получавших исключительно ПФТ ( $2,64 \pm 1,10$  баллов и  $3,75 \pm 0,72$  баллов соответственно,  $p \leq 0,001$ ); «малоконтактность» (Н3) ( $2,70 \pm 0,99$  и  $3,66 \pm 0,97$  баллов,  $p \leq 0,001$ ); «стереотипность мышления» ( $2,62 \pm 1,05$  и  $3,53 \pm 0,72$  баллов  $p \leq 0,001$ ); «социальная отгороженность» (Н4) ( $2,92 \pm 1,15$  и  $3,72 \pm 1,17$  баллов,  $p \leq 0,001$ ); «уплощение аффекта» (Н1) ( $3,11 \pm 0,70$  и  $3,88 \pm 0,75$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «эмоциональная отгороженность» (Н2) ( $3,08 \pm 0,87$  и  $3,63 \pm 0,83$  баллов,  $p \leq 0,05$ ); «абстрактное мышление» ( $3,67 \pm 1,09$  и  $4,00 \pm 0,95$  балла,  $p > 0,05$ ) (Таблица 10).

При более выраженной негативной симптоматике в начальной точке исследования, у пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ по сравнению с пациентами, получавшими только ПФТ ( $30,88 \pm 6,27$  и  $28,94 \pm 5,65$  соответственно), эффективность проведенной терапии была на 20,8% выше: общий балл по шкале «негативная симптоматика» (Н) при заключительном интервьюировании пациентов составил  $20,74 \pm 5,91$  и  $26,17 \pm 5,66$  соответственно,  $p \leq 0,001$ . Разница в динамике данного показателя через 4 недели лечения у пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ, соответствовала 10,14 баллам, в то время как у пациентов, получавших лечение ПФТ, она была в 3,6 раза меньше - 2,79 балла.

Таблица 10. Характеристика выраженности негативной симптоматики у пациентов основной группы и группы сравнения через 4 недели терапии (в баллах по шкале PANSS).

| Показатель по шкале PANSS         | ЭСТ+ПФТ          | ПФТ              | p              |
|-----------------------------------|------------------|------------------|----------------|
| Уплощение аффекта (Н1)            | $3,11 \pm 0,70$  | $3,88 \pm 0,75$  | $p \leq 0,001$ |
| Эмоциональная отгороженность (Н2) | $3,08 \pm 0,87$  | $3,63 \pm 0,83$  | $p \leq 0,05$  |
| Малоконтактность (Н3)             | $2,70 \pm 0,99$  | $3,66 \pm 0,97$  | $p \leq 0,001$ |
| Социальная отгороженность (Н4)    | $2,92 \pm 1,15$  | $3,72 \pm 1,17$  | $p \leq 0,001$ |
| Абстрактное мышление (Н5)         | $3,67 \pm 1,09$  | $4,00 \pm 0,95$  | $p > 0,05$     |
| Плавность речи (Н6)               | $2,64 \pm 1,10$  | $3,75 \pm 0,98$  | $p \leq 0,001$ |
| Стереотипность мышления (Н7)      | $2,62 \pm 1,05$  | $3,53 \pm 0,72$  | $p \leq 0,001$ |
| Общий балл                        | $20,74 \pm 5,91$ | $26,17 \pm 5,66$ | $p \leq 0,001$ |

У пациентов группы сравнения отмечалась менее выраженная редукция негативной симптоматики по всем показателям шкалы PANSS (Рисунок 10).

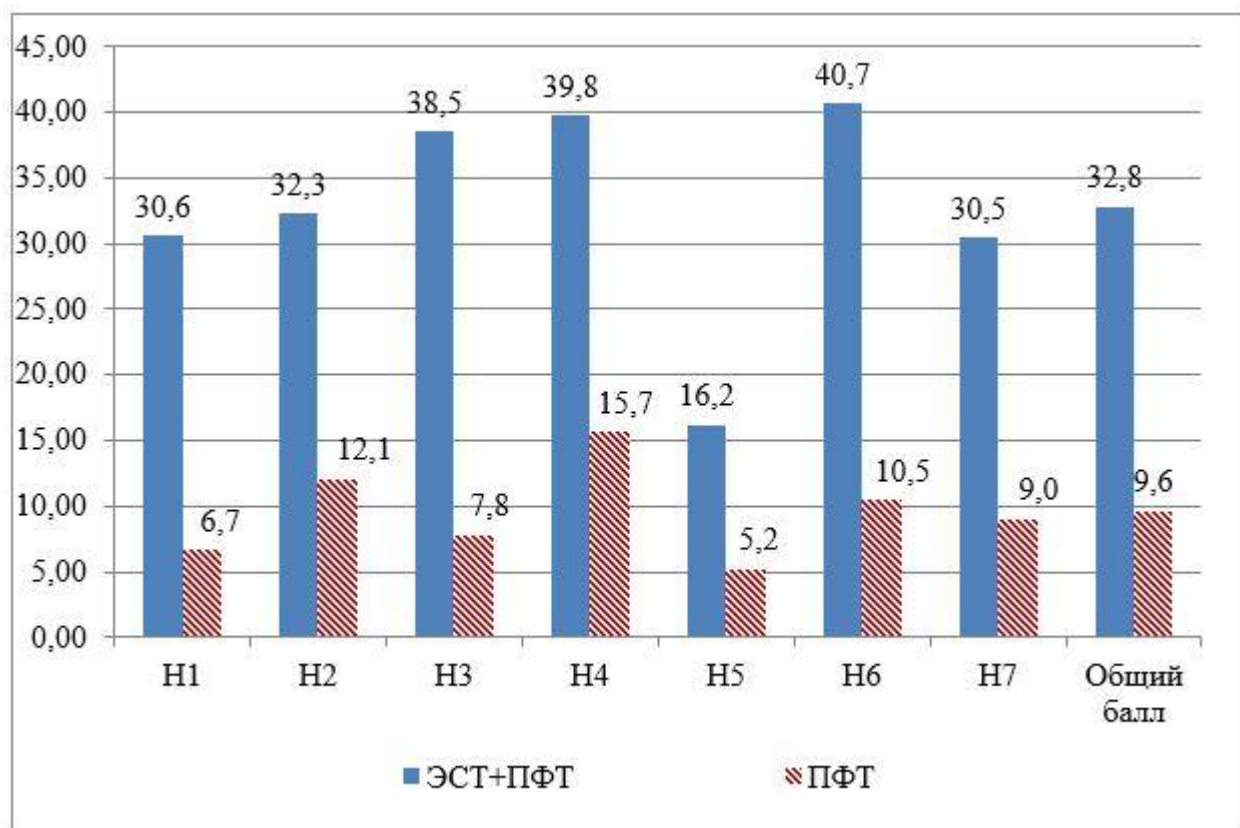


Рисунок 10. Сравнительная характеристика редукции негативной психопатологической симптоматики у пациентов исследованных групп (в %).

В целом, у пациентов основной группы наблюдения в результате проведенного лечения отмечалось более выраженное восстановление социальных функций, они проявляли большую контактность и эмоциональный ответ, что можно связать с улучшением общего психического состояния и некоторым стимулирующим действием ЭСТ. Повышение социальной активности и коммуникативности способствовало формированию комплаентности в процессе дальнейшей терапии.



### 3.3. Динамика общей психопатологической симптоматики в процессе терапии

Показатели общей психопатологической симптоматики, согласно бальной оценке по шкале PANSS, у больных двух представленных групп в начальной точке исследования были сопоставимы. Общий балл по данному параметру составлял  $58,92 \pm 10,46$  и  $58,41 \pm 7,42$  баллов для пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ и ПФТ, соответственно ( $p > 0,05$ ).

У большинства пациентов, принимавших участие в исследовании, отмечалась умеренно выраженная депрессивная симптоматика в виде гипотимии, ангедонии и снижения общей побудительной активности. Выраженность таких неспецифических проявлений как тревога, напряжение, гипотимия, идеомоторная заторможенность, в исследованных группах на начальных этапах была практически одинаковой (Таблица 11). Все пациенты, включенные в исследование, имели формальную критику или были некритичны к своему состоянию.

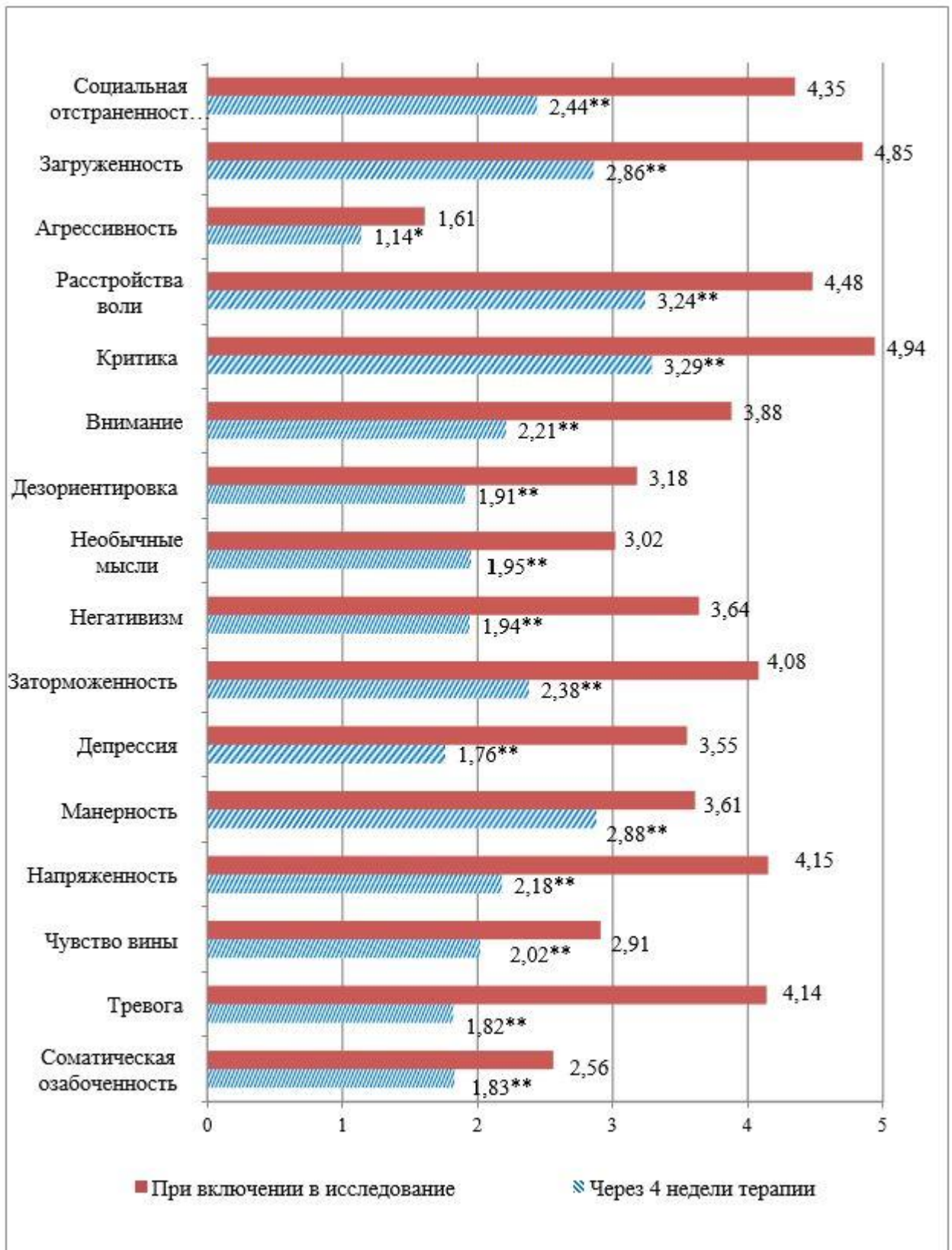
Таблица 11. Характеристика выраженности общей психопатологической симптоматики у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (в баллах по шкале PANSS).

| Показатель по шкале PANSS       | ЭСТ+ПФТ         | ПФТ             | p          |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|------------|
| Соматическая озабоченность (O1) | $2,56 \pm 1,67$ | $2,31 \pm 1,33$ | $p > 0,05$ |
| Тревога (O2)                    | $4,14 \pm 1,34$ | $4,28 \pm 1,17$ | $p > 0,05$ |
| Чувство вины (O3)               | $2,91 \pm 1,75$ | $2,78 \pm 1,62$ | $p > 0,05$ |
| Напряженность (O4)              | $4,15 \pm 1,09$ | $4,16 \pm 0,81$ | $p > 0,05$ |
| Манерность (O5)                 | $3,61 \pm 1,18$ | $3,56 \pm 0,95$ | $p > 0,05$ |
| Депрессия (O6)                  | $3,55 \pm 1,69$ | $3,56 \pm 1,66$ | $p > 0,05$ |
| Заторможенность (O7)            | $4,08 \pm 1,62$ | $3,78 \pm 1,39$ | $p > 0,05$ |
| Негативизм (O8)                 | $3,64 \pm 1,75$ | $3,31 \pm 1,20$ | $p > 0,05$ |
| Необычные мысли (O9)            | $3,02 \pm 1,75$ | $2,88 \pm 1,52$ | $p > 0,05$ |
| Дезориентировка (O10)           | $3,18 \pm 1,30$ | $3,38 \pm 0,91$ | $p > 0,05$ |
| Внимание (O11)                  | $3,88 \pm 1,18$ | $4,03 \pm 0,78$ | $p > 0,05$ |
| Критика (O12)                   | $4,94 \pm 1,04$ | $5,09 \pm 0,73$ | $p > 0,05$ |

|                                 |             |            |        |
|---------------------------------|-------------|------------|--------|
| Расстройства воли (O13)         | 4,48±1,00   | 4,44±0,76  | p>0,05 |
| Агрессивность (O14)             | 1,61±0,94   | 1,97±1,18  | p>0,05 |
| Загруженность (O15)             | 4,85±0,90   | 4,66±0,75  | p>0,05 |
| Социальная отстраненность (O16) | 4,35±1,32   | 4,22±0,91  | p>0,05 |
| Общий балл                      | 58,92±10,46 | 58,41±7,42 | p>0,05 |

Наибольшее клиническое значение, определяющее способность пациентов к удовлетворительному социальному функционированию, приобретают такие клинические симптомы, выделенные в отдельные показатели шкалы PANSS, как «тревога» (O2), «напряженность» (O4), «депрессия» (O6), «агрессивность» (O14), «заторможенность» (O7), «негативизм» (O8), «внимание» (O11), «критика» (O12), «расстройства воли» (O13), на динамике которых мы остановимся подробнее.

У пациентов основной группы наблюдения по сравнению с группой сравнения на этапе включения их в исследование, были более выражены такие симптомы как заторможенность, малоактивность, расстройства воли и агрессивность, в то время, как в группе сравнения – тревога, напряженность, депрессия и связанные с ними показатели нарушения внимания и критики, но выявленные между группами различия не были статистически достоверны (p>0,05).



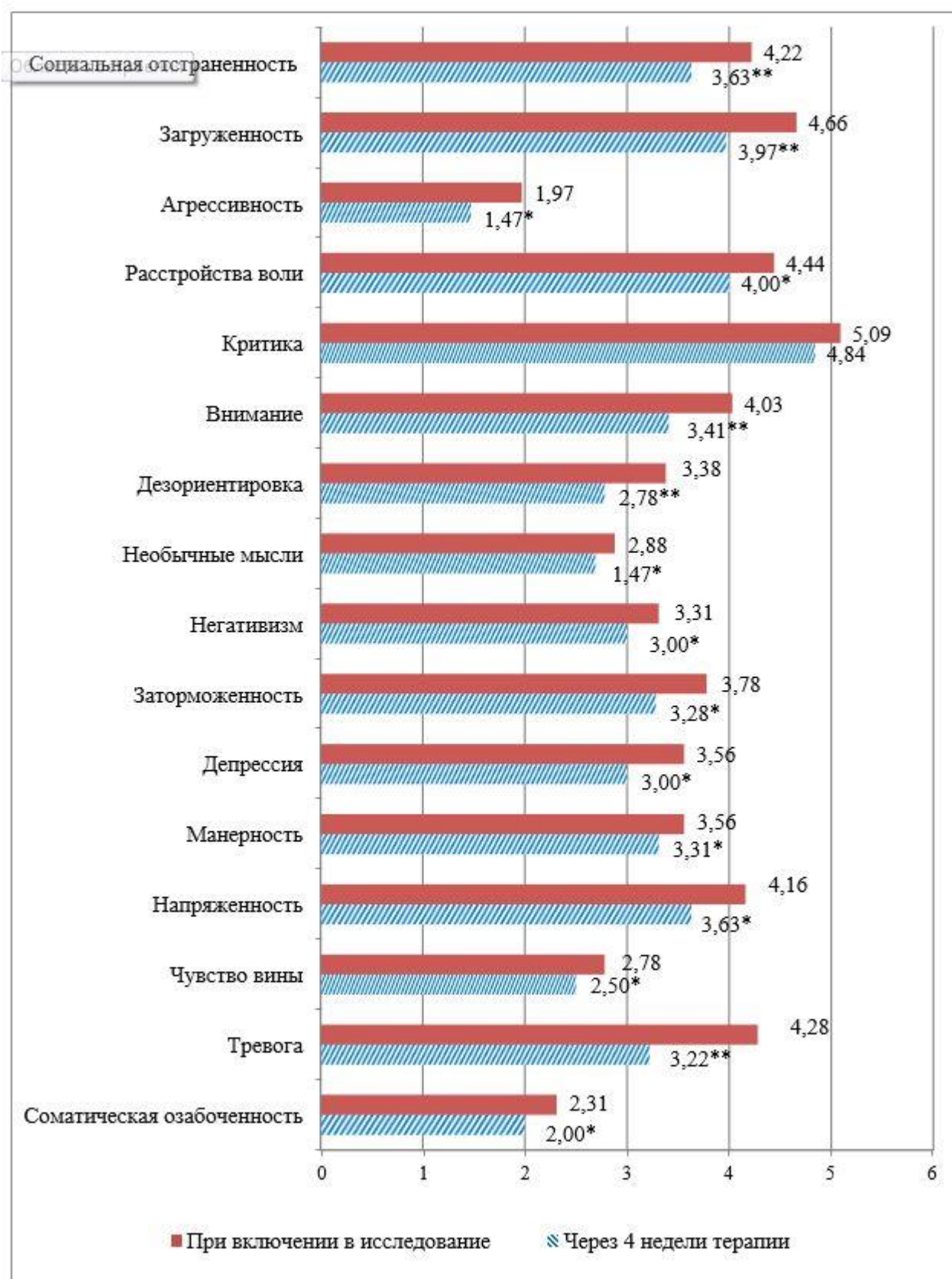
\* -  $p \leq 0,05$

\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 11. Динамика общей психопатологической симптоматики у пациентов основной группы в процессе терапии (в баллах по шкале PANSS).

В результате сочетанной терапии (ЭСТ и ПФТ) значительно снизились практически все параметры общей психопатологической симптоматики по шкале PANSS: практически в 2 раза — «тревога» (с  $4,14 \pm 1,34$  до  $1,82 \pm 1,11$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «депрессия» (с  $3,55 \pm 1,69$  до  $1,76 \pm 1,02$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «напряженность» (с  $4,15 \pm 1,09$  до  $2,18 \pm 1,07$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «внимание» (с  $3,88 \pm 1,18$  до  $2,21 \pm 0,97$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «негативизм» (с  $3,64 \pm 1,75$  до  $1,94 \pm 0,99$  баллов,  $p \leq 0,001$ ) (Рисунок 11). Параметр «критика» снизился с  $4,94 \pm 1,04$  до  $3,29 \pm 0,96$  баллов,  $p \leq 0,001$ ). Снижение данных показателей свидетельствует о дезактуализации психотического состояния у пациентов основной группы наблюдения. Общий балл у пациентов основной группы в процессе терапии снизился с  $58,92 \pm 10,46$  до  $35,85 \pm 9,06$  баллов по шкале PANSS (на 39,2%),  $p \leq 0,001$ .

У пациентов группы сравнения снижение балльных значений по всем показателям общей психопатологической симптоматики шкалы PANSS отмечалось в не столь выраженном объеме, в наибольшей степени уменьшилась такая симптоматика как «тревога» (с  $4,28 \pm 1,17$  до  $3,22 \pm 1,07$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «загруженность» (с  $4,66 \pm 0,75$  до  $3,97 \pm 0,86$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), внимание (с  $4,03 \pm 0,78$  до  $3,41 \pm 0,84$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «социальная отстраненность» (с  $4,22 \pm 0,91$  до  $3,63 \pm 0,94$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «дезориентировка» (с  $3,38 \pm 0,91$  до  $2,78 \pm 1,07$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «депрессия» (с  $3,56 \pm 1,66$  до  $3,00 \pm 1,44$  баллов,  $p \leq 0,05$ ) и заторможенность (с  $3,78 \pm 1,39$  до  $3,28 \pm 1,17$  баллов  $p \leq 0,05$ ), показатель «критика» достоверно не снизился (редукция с  $5,09 \pm 0,73$  до  $4,84 \pm 0,85$  баллов,  $p > 0,05$ ), рисунок 12. Общий балл у пациентов группы сравнения в процессе терапии редуцировался значительно менее выражено (на 13,2%) — с  $58,41 \pm 7,42$  до  $50,72 \pm 8,05$  баллов по шкале PANSS,  $p \leq 0,001$ .



\* -  $p \leq 0,05$

\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 12. Динамика общей психопатологической симптоматики у пациентов группы сравнения в процессе терапии (в баллах по шкале PANSS).

Через 4 недели терапии при обследовании пациентов было выявлено существенное, статистически значимое различие между группами ( $p \leq 0,05$ ), практически по всем параметрам, относимым к общей психопатологической симптоматике, исключение составили «соматическая озабоченность» (О) и «чувство вины» (О3), при которых выявленные между группами различия были недостоверны (Таблица 12).

Таблица 12. Характеристика выраженности общей психопатологической симптоматики у пациентов основной и группы сравнения через 4 недели терапии (в баллах по шкале PANSS)

| Показатель по шкале PANSS       | ЭСТ+ПФТ    | ПФТ        | p              |
|---------------------------------|------------|------------|----------------|
| Соматическая озабоченность (О1) | 1,83±1,40  | 2,00±1,22  | $p > 0,05$     |
| Тревога (О2)                    | 1,82±1,11  | 3,22±1,07  | $p \leq 0,001$ |
| Чувство вины (О3)               | 2,02±1,16  | 2,50±1,52  | $p > 0,05$     |
| Напряженность (О4)              | 2,18±1,07  | 3,63±0,91  | $p \leq 0,001$ |
| Манерность (О5)                 | 2,88±0,83  | 3,31±0,78  | $p \leq 0,05$  |
| Депрессия (О6)                  | 1,76±1,02  | 3,00±1,44  | $p \leq 0,001$ |
| Заторможенность (О7)            | 2,38±1,05  | 3,28±1,17  | $p \leq 0,001$ |
| Негативизм (О8)                 | 1,94±0,99  | 3,00±1,05  | $p \leq 0,001$ |
| Необычные мысли (О9)            | 1,95±1,07  | 2,69±1,40  | $p \leq 0,05$  |
| Дезориентировка (О10)           | 1,91±1,06  | 2,78±1,07  | $p \leq 0,001$ |
| Внимание (О11)                  | 2,21±0,97  | 3,41±0,84  | $p \leq 0,001$ |
| Критика (О12)                   | 3,29±0,96  | 4,84±0,85  | $p \leq 0,001$ |
| Расстройства воли (О13)         | 3,24±0,75  | 4,00±0,72  | $p \leq 0,001$ |
| Агрессивность (О14)             | 1,14±0,52  | 1,47±0,83  | $p \leq 0,05$  |
| Загруженность (О15)             | 2,86±0,89  | 3,97±0,86  | $p \leq 0,001$ |
| Социальная отстраненность (О16) | 2,44±1,02  | 3,63±0,94  | $p \leq 0,001$ |
| Общий балл                      | 35,85±9,06 | 50,72±8,05 | $p \leq 0,001$ |

Через 4 недели лечения наибольшие различия в редукции общей психопатологической симптоматики отмечались по таким клинически значимым показателям, как «тревога» (О2) – выраженность данного показателя была значительно ниже у больных, получавших ЭСТ+ПФТ (1,82±1,11 балла), чем у пациентов, лечение которых ограничивалось только ПФТ (3,22±1,07 балла), «депрессия» (О6)

(1,76±1,02 и 3,00±1,44 баллов соответственно), «заторможенность» (О7) (2,38±1,05 и 3,28±1,17 баллов,) и «напряженность» (О4) (2,18±1,07 и 3,63±0,91 балла),  $p \leq 0,001$ .

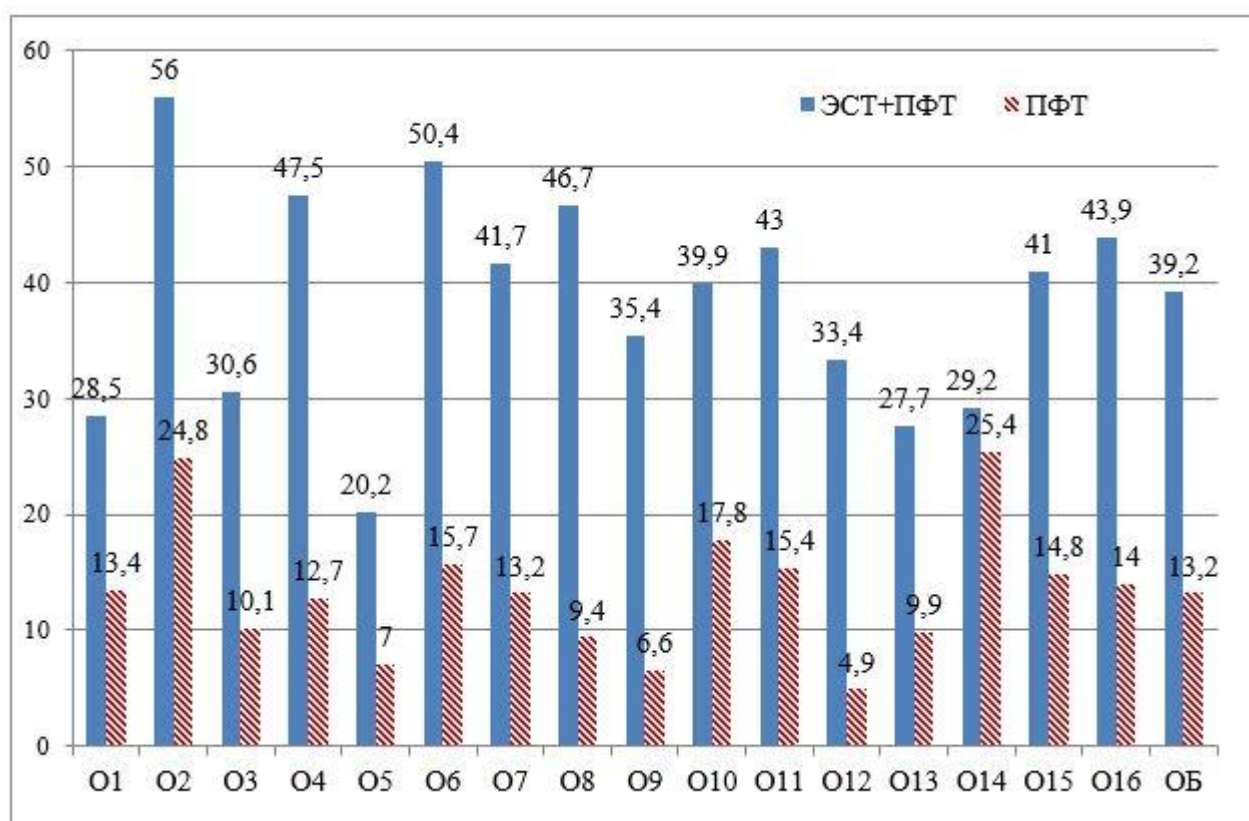
Выраженные различия ( $p \leq 0,001$ ) по параметру «депрессия» (О6): 1,76±1,02 баллов для группы пациентов, получавшей ЭСТ+ПФТ, и 3,00±1,44 балла для группы пациентов, получавших только ПФТ, коррелируют с данными литературы, согласно которым, ЭСТ обладает мощным антидепрессивным эффектом. У пациентов группы сравнения, несмотря на получаемую антидепрессивную терапию, параметр «депрессия» оставался на уровне, соответствующем субъективному ощущению грусти и подавленного настроения.

Значимые различия ( $p \leq 0,001$ ) также обнаруживались по параметрам: «негативизм» (О8) - 1,94±0,99 баллов в группе пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ, и 3,00±1,05 балла у больных, получавших ПФТ; «внимание» (О11) - 2,21±0,97 и 3,41±0,84 балла и «социальная отстраненность» (О16) – 2,44±1,02 и 3,63±0,94 балла, соответственно. Кроме того, в обеих группах наблюдения снизился балл по параметру «критика» (О12) - 3,29±0,96 балла (основная группа) и 4,84±0,85 балла (группа сравнения). Однако, редукция данного показателя у пациентов основной группы составила 33,4%, в то время, как у больных группы сравнения он был в 6,8 раз ниже – 4,9%, рисунок 13. Несколько меньшие различия ( $p \leq 0,05$ ) между группами выявлялись по параметрам «манерность» (О5), «необычные мысли» (О9), агрессивность (О14). Достоверная разница ( $p \leq 0,001$ ) в значениях общего балла по шкале общей психопатологической симптоматики - 35,85±9,06 у больных, получавших ЭСТ+ПФТ, и 50,72±8,05 баллов у пациентов, получавших ПФТ, может свидетельствовать об улучшении общего состояния пациентов, более выраженного в основной группе наблюдения.

При значительной редукции депрессивной симптоматики и сопутствующих нарушений, таких как тревога, напряжение, идеомоторная заторможенность, восстановления критики, как осмысленного восприятия болезни, удалось добиться не у всех включенных в обследование пациентов. У большей части больных, после завершения курса лечения, критическое отношение к своей болезни оценивалось



как недостаточное, что в большей степени коррелировало с длительностью и характером течения шизофренического процесса, чем с особенностями проводимой терапии, но это утверждение требует отдельного исследования. При этом критическое отношение к заболеванию у пациентов группы сравнения было выражено меньше.



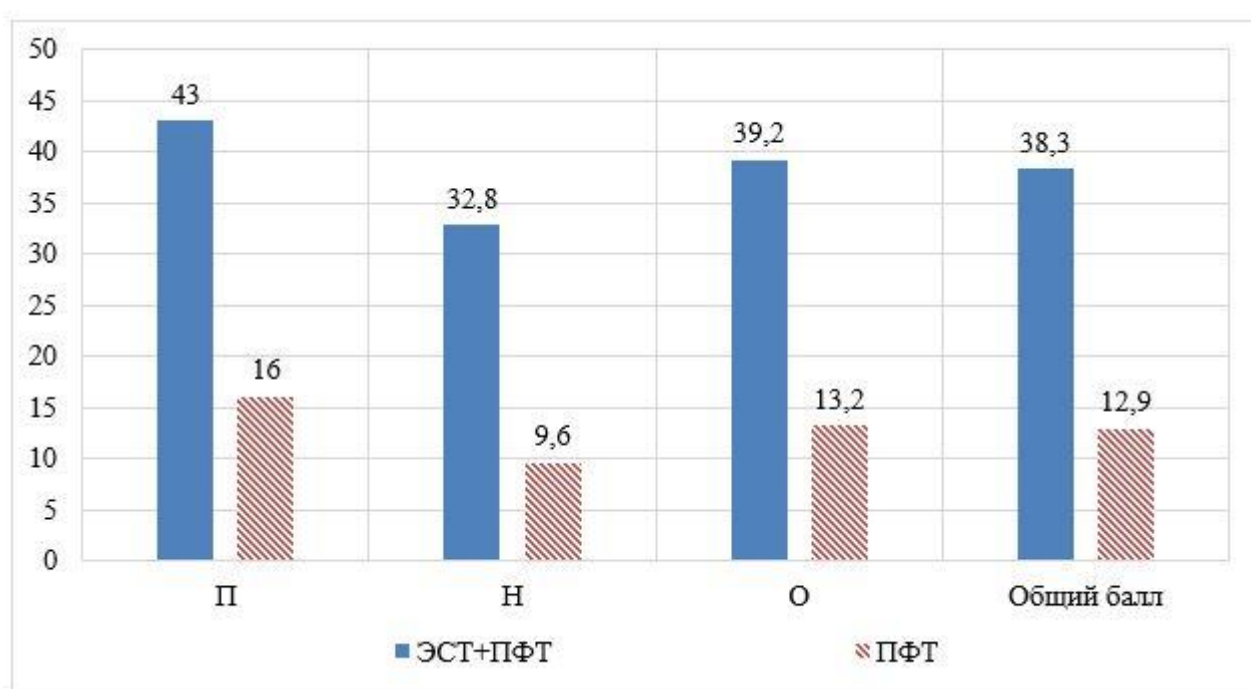
ОБ – общий балл

Рисунок 13. Сравнительная характеристика редукции общих психопатологических симптомов у пациентов исследованных групп (в %).

После проведения курса ЭСТ у больных уменьшилось чувство тревоги, беспокойство, выровнялся фон настроения, движения стали более пластичными, мимика – выразительней, пациенты с большим желанием шли на контакт с медицинским персоналом, улучшение общего состояния способствовало повышению комплаенса, готовности выполнять рекомендации врача, уменьшению негативизма и упрямства, осознанности в восприятии лечения.



В целом, у больных, получавших ЭСТ+ПФТ, после проведенной терапии диагностировалась более выраженная положительная динамика, проявлявшаяся не только в купировании острых психопродуктивных и аффективных, но и негативных симптомов, в отличие от пациентов, получавших только психофармакотерапию. Таким образом, в основной группе редукция позитивной симптоматики по шкале PANSS составила 43%, негативной – 32,8%, общей психопатологической – 39,2%, в то время как аналогичные показатели для группы сравнения, были в 3 раза ниже и равнялись 16,0%, 9,6%, 13,2% соответственно (Рисунок 14).



П – позитивные симптомы

Н – негативные симптомы

О – общие психопатологические симптомы

Рисунок 14. Редукция позитивной, негативной, общей психопатологической симптоматики у больных основной группы и группы сравнения (в %).

Общий балл по шкале PANSS у пациентов группы ЭСТ+ПФТ достоверно снизился с  $116,06 \pm 18,76$  до  $71,57 \pm 16,71$  балла ( $p \leq 0,001$ ) – редукция 38,3%, в то время как у группы ПФТ с  $113,29 \pm 14,18$  до  $98,71 \pm 18,73$  баллов – редукция 12,9%, что свидетельствовало о значительно более выраженном терапевтическом ответе у пациентов основной группы (Рисунок 14).

## **ГЛАВА IV. ПРОФИЛЬ И ДИНАМИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ЭСТ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

В данной главе представлен анализ профиля безопасности проводимой терапии на основе данных шкалы оценки побочных эффектов (UKU).

### **4.1. Психические побочные эффекты**

Пациенты, включенные в исследование, как правило, имели довольно богатый опыт приема психотропных лекарственных средств, которые вызывали различные по структуре и степени выраженности побочные эффекты, зависящие от фармакологической группы препаратов, их дозировок, конституциональных особенностей больного и активности его метаболизма, чем и могли быть обусловлены выявляемые побочные эффекты, представленные в двух группах наблюдения от легкой до умеренной степени выраженности уже при первом осмотре.

Общий профиль психических побочных эффектов на этапе включения пациентов в исследование представлен в таблице 13.

При первичном осмотре у пациентов основной группы и группы сравнения профиль психических побочных эффектов имел наибольшую степень выраженности по таким параметрам, как «напряжение» ( $2,0 \pm 0,93$  - ЭСТ+ПФТ,  $1,91 \pm 1,09$  - ПФТ), «эмоциональная индифферентность» ( $1,98 \pm 0,67$  - ЭСТ+ПФТ,  $1,71 \pm 0,73$  - ПФТ), «астения» ( $1,76 \pm 0,90$  - ЭСТ+ПФТ,  $1,5 \pm 1,05$  - ПФТ), «нарушение внимания» ( $1,56 \pm 0,96$  и  $1,75 \pm 0,95$  соответственно), отличия между группами по указанным показателям были незначительными и статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ), таблица

13. Большие значения данных параметров для группы, получавших ЭСТ+ПФТ, связаны с более тяжелым психическим состоянием пациентов основной группы на момент включения в исследование.

Статистически значимые различия между группами на первом этапе исследования были обнаружены по параметру «сонливость». На момент включения в исследование 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,  $p \leq 0,05$ ), что может быть связано с более активной фармакологической нагрузкой на пациентов данной группы, в том числе препаратами типичного ряда.

Обращает на себя внимание имеющаяся тенденция к несколько более выраженным нарушениям когнитивной сферы у пациентов, получавших только психофармакологические средства: памяти ( $0,46 \pm 0,66$  баллов – основная группа,  $0,75 \pm 0,84$  – группа сравнения,  $p > 0,05$ ) и внимания ( $1,56 \pm 0,96$  и  $1,75 \pm 0,95$  соответственно,  $p > 0,05$ ), но данные различия не являются статистически значимыми.

Параметр «депрессия» при включении в исследование не выявлял достоверной разницы у исследуемых пациентов ( $p > 0,05$ ) и составлял  $1,26 \pm 0,97$  баллов для основной и  $1,06 \pm 0,98$  баллов для группы сравнения.

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,  $p > 0,05$ , таблица 13) характеризуя общую степень выраженности психических побочных эффектов как «легкую».

Таблица 13. Характеристика выраженности психических побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (в баллах по шкале UKU).

| Побочные эффекты по шкале UKU | ЭСТ+ПФТ         | ПФТ             | p             |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Нарушение внимания            | $1,56 \pm 0,96$ | $1,75 \pm 0,95$ | $p > 0,05$    |
| Астения                       | $1,76 \pm 0,90$ | $1,5 \pm 1,05$  | $p > 0,05$    |
| Сонливость                    | $1,26 \pm 0,98$ | $0,72 \pm 0,68$ | $p \leq 0,05$ |
| Нарушения памяти              | $0,46 \pm 0,66$ | $0,75 \pm 0,84$ | $p > 0,05$    |

|                                |           |           |        |
|--------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Депрессия                      | 1,26±0,97 | 1,06±0,98 | p>0,05 |
| Напряжение                     | 2,0±0,93  | 1,91±1,09 | p>0,05 |
| Увеличение сна                 | 0,94±1,11 | 0,63±0,94 | p>0,05 |
| Уменьшение сна                 | 0,62±0,96 | 0,56±0,84 | p>0,05 |
| Сновидения                     | 0,76±0,99 | 0,94±1,05 | p>0,05 |
| Эмоциональная индифферентность | 1,98±0,67 | 1,71±0,73 | p>0,05 |
| Средний балл                   | 1,26±0,45 | 1,15±0,48 | p>0,05 |

Терапия ЭСТ в сочетании с ЭСТ привела к выраженному и статистически значимому ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,05$  - по показателю «сновидения») снижению практически всех показателей профиля психических побочных эффектов у пациентов основной группы, рисунок 15. Исключение составил показатель «нарушение памяти», который достоверно увеличился в процессе терапии с  $0,46 \pm 0,66$  баллов до  $0,62 \pm 0,67$  ( $p \leq 0,05$ ). Несмотря на выявленную динамику, повышение уровня показателя не достигало даже легкой степени выраженности и результатов аналогичного критерия у пациентов, получавших лечение только ПФТ, определяемого при включении в исследование ( $0,75 \pm 0,84$  баллов). Присоединение ЭСТ к ПФТ, сопровождавшееся одновременно уменьшением лекарственной нагрузки, в 4 раза снизило 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  $0,2 \pm 0,50$  баллов соответственно,  $p \leq 0,001$ ), а сновидения стали носить менее яркий характер ( $p \leq 0,05$ ); «эмоциональная индифферентность» снизилась на 36,9% (с  $1,98 \pm 0,67$  до  $1,25 \pm 0,54$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), рисунок 15. Средний балл по шкале UKU у пациентов основной группы в процессе терапии снизился на 58,7% (с  $1,26 \pm 0,45$  до  $0,52 \pm 0,33$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), рисунок 15.



\* -  $p \leq 0,05$

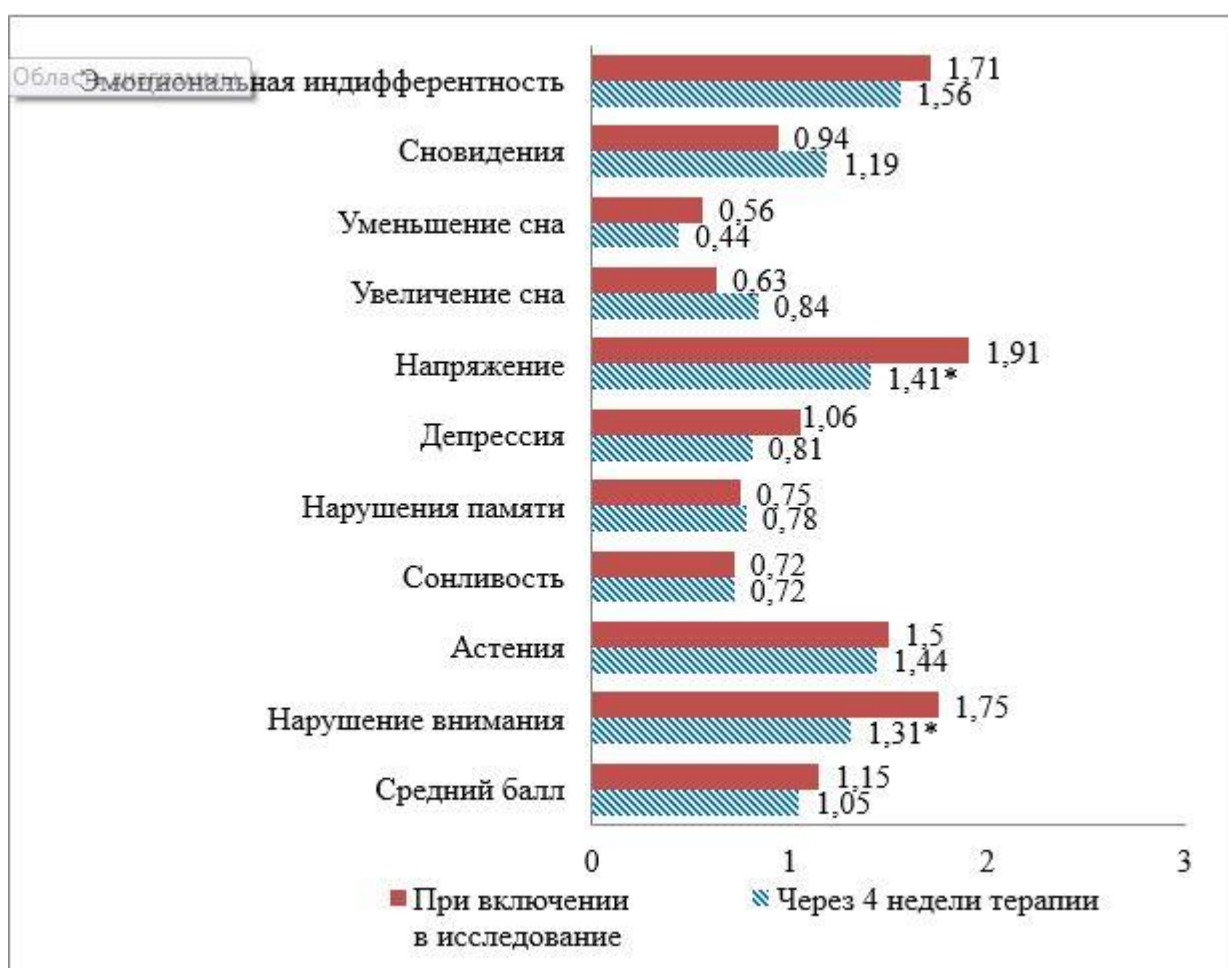
\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 15. Динамика выраженности психических побочных эффектов у пациентов основной группы в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).

Пациенты, получавшие в качестве противорезистентной терапии исключительно психофармакологические средства, обнаруживали статистически значимую редукцию только по трём показателям, относимым к психическим побочным эффектам: «напряжение» - на 26,2% (с  $1,91 \pm 1,09$  до  $1,41 \pm 1,01$  балла,  $p \leq 0,05$ ), «нарушения внимания» - на 25,1%, (с  $1,75 \pm 0,95$  до  $1,31 \pm 0,86$  балла,  $p \leq 0,05$ ), рисунок 16.

Другие психические побочные явления не подверглись значительной редукции и не обнаруживали статистически значимых изменений ( $p > 0,05$ ). Так, значение

показателя «астения» - снизилось лишь на 4%, «эмоциональная индифферентность» - на 8,8%, что существенно ниже, чем редукция, определяемая у пациентов, получавших ПФТ в сочетании с ЭСТ. Исключение в редукции (23,5%) составил параметр «депрессия», но она не имел статистической достоверности ( $p>0,05$ ). Кроме того, по таким показателям как «сонливость», «нарушения памяти», «увеличение сна» и «сновидения» балльная оценка по шкале UKU увеличилась или не изменилась. Средний балл по шкале UKU у пациентов группы сравнения в процессе терапии снизился менее выражено, на 8,7% (с  $1,15\pm0,48$  до  $1,05\pm0,44$  баллов,  $p>0,05$ ), рисунок 16.



\* -  $p<0,05$

Рисунок 16. Динамика выраженности психических побочных эффектов у пациентов группы сравнения в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).

В процессе проведенной сочетанной с ЭСТ психофармакотерапии отмечалось значительное уменьшение выраженности психических побочных эффектов по сравнению с больными, получавшими лечение только психофармакологическими средствами (Таблица 14).

Достоверные различия между пациентами обеих групп через 4 недели терапии определялись практически по всем параметрам психических побочных эффектов, верифицированным при помощи шкалы UKU. Выраженность диагностированных побочных явлений была представлена следующим образом: «нарушение внимания» ( $0,47 \pm 0,61$  в группе ЭСТ + ПФТ и  $1,31 \pm 0,86$  баллов в группе ПФТ,  $p \leq 0,001$ ), «астения» ( $0,61 \pm 0,76$  и  $1,44 \pm 0,88$  баллов соответственно,  $p \leq 0,001$ ), «депрессивная симптоматика» ( $0,39 \pm 0,60$  и  $0,81 \pm 0,78$  баллов,  $p \leq 0,05$ ), «напряжение» ( $0,5 \pm 0,71$  и  $1,41 \pm 1,01$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), расстройства сна в виде гиперсомнии ( $0,29 \pm 0,55$  и  $0,84 \pm 0,88$  баллов,  $p \leq 0,001$ ) и усиления «яркости» сновидений ( $0,61 \pm 0,82$  и  $1,19 \pm 1,03$  баллов,  $p \leq 0,05$ ), а также «эмоциональная индифферентность» ( $1,25 \pm 0,54$  и  $1,56 \pm 0,67$ ,  $p \leq 0,05$ ), таблица 14. Статистически значимых различий между группами не обнаруживали лишь показатели «уменьшение продолжительности сна» ( $0,2 \pm 0,50$  и  $0,44 \pm 0,7$  баллов соответственно,  $p > 0,05$ ) и «нарушения памяти» ( $0,62 \pm 0,67$  и  $0,78 \pm 0,83$ ,  $p > 0,05$ ), таблица 14. Расстройства памяти, являющиеся одним из самых стигматизированных и широко обсуждаемых побочных явлений у пациентов, принявших участие в исследовании, были практически идентичны, не зависели от выбранного метода терапии (ЭСТ+ПФТ, или ПФТ) и не достигали даже легкой степени выраженности. Большая выраженность психических побочных эффектов у пациентов группы сравнения, вероятно, была связана с большей психофармакологической нагрузкой, направленной на стабилизацию состояния пациентов.

Средний балл по шкале UKU, характеризующий общую выраженность психических побочных эффектов, через 4 недели терапии был достоверно (на 50,5%) ниже у пациентов, получавших комбинированную терапию ЭСТ+ПФТ в сравнении с пациентами, получавшими только психофармакотерапию ( $0,52 \pm 0,33$  баллов -

ЭСТ+ПФТ,  $1,05 \pm 0,44$  баллов - ПФТ,  $p \leq 0,001$ , таблица 14), достигая «легкой» степени выраженности у последних. Это может свидетельствовать о хорошей переносимости ЭСТ и отсутствии потенцирования обширного спектра побочных эффектов в процессе комбинированной терапии.

Таблица 14. Сравнительная характеристика выраженности психических побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения через 4 недели терапии (в баллах по шкале UKU).

| <b>Побочные эффекты по шкале UKU</b> | <b>ЭСТ+ПФТ</b>  | <b>ПФТ</b>      | <b>p</b>       |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Нарушение внимания                   | $0,47 \pm 0,61$ | $1,31 \pm 0,86$ | $p \leq 0,001$ |
| Астения                              | $0,61 \pm 0,76$ | $1,44 \pm 0,88$ | $p \leq 0,001$ |
| Сонливость                           | $0,3 \pm 0,55$  | $0,72 \pm 0,58$ | $p \leq 0,001$ |
| Нарушения памяти                     | $0,62 \pm 0,67$ | $0,78 \pm 0,83$ | $p > 0,05$     |
| Депрессия                            | $0,39 \pm 0,60$ | $0,81 \pm 0,78$ | $p \leq 0,05$  |
| Напряжение                           | $0,5 \pm 0,71$  | $1,41 \pm 1,01$ | $p \leq 0,001$ |
| Увеличение сна                       | $0,29 \pm 0,55$ | $0,84 \pm 0,88$ | $p \leq 0,001$ |
| Уменьшение сна                       | $0,2 \pm 0,50$  | $0,44 \pm 0,76$ | $p > 0,05$     |
| Сновидения                           | $0,61 \pm 0,82$ | $1,19 \pm 1,03$ | $p \leq 0,05$  |
| Эмоциональная индифферентность       | $1,25 \pm 0,54$ | $1,56 \pm 0,67$ | $p \leq 0,05$  |
| Средний балл                         | $0,52 \pm 0,33$ | $1,05 \pm 0,44$ | $p \leq 0,001$ |

Присоединение ЭСТ к психофармакотерапии способствовало снятию у пациентов чрезмерного эмоционального напряжения, выравниванию аффективного фона, нормализовало сон и когнитивные функции (внимание), а также оказывало стимулирующее действие, уменьшая выраженность астении и эмоциональной индифферентности психических побочных эффектов в целом.

## 4.2. Неврологические побочные эффекты

Побочные проявления, относимые к группе неврологических, у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование имели выраженность, приближающуюся к легкой степени тяжести (не более 1 балла по шкале UKU).

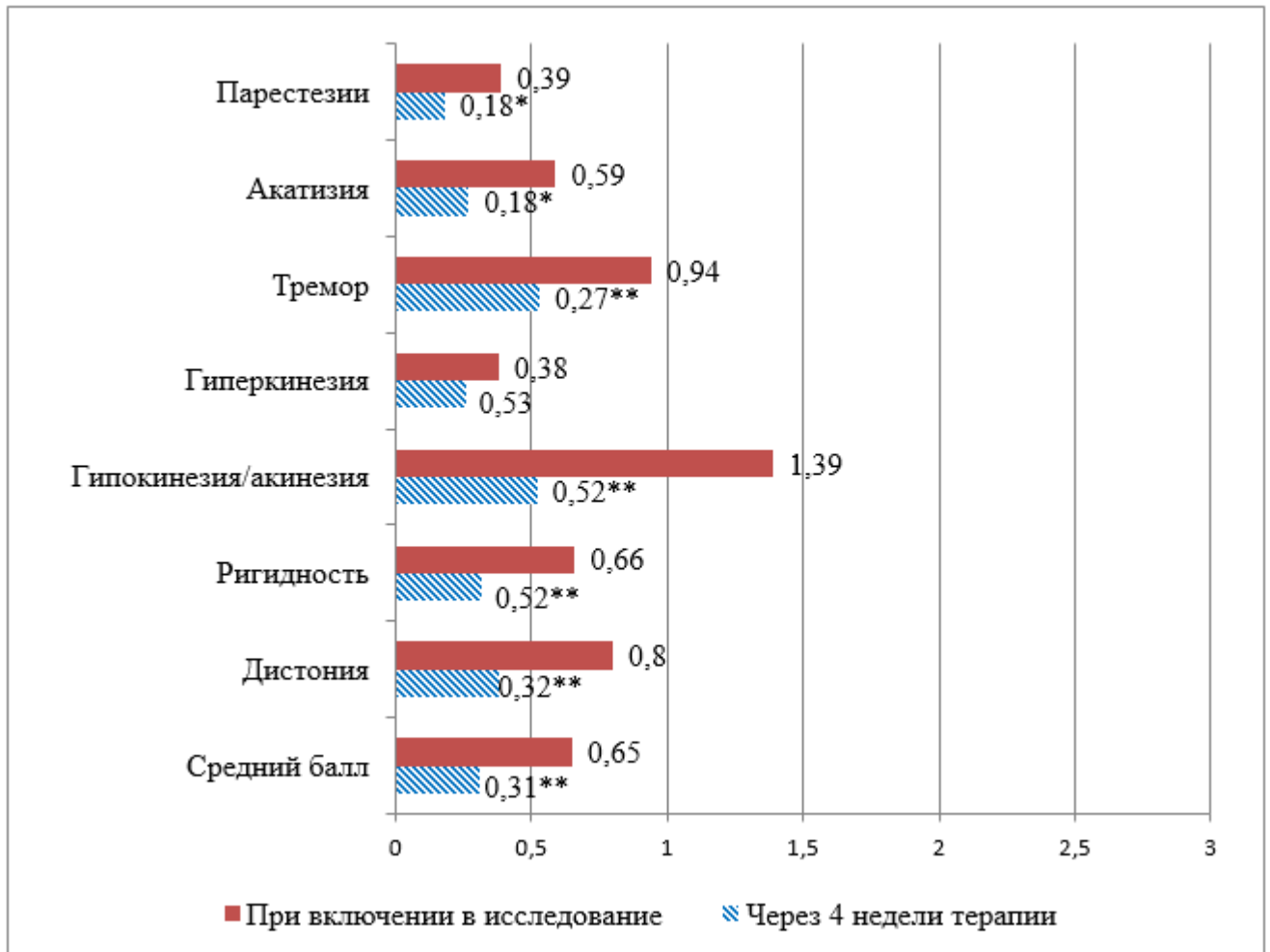


Как показано в таблице 15, наиболее высокие показатели по шкале UKU у пациентов, получавших ЭСТ и ПФТ, имели (в порядке уменьшения балльного рейтинга критерия) «гипокинезия/акинезия» ( $1,39 \pm 0,91$  баллов), «тремор» ( $0,94 \pm 0,84$  баллов), «дистония» ( $0,8 \pm 0,81$  баллов), «ригидность» ( $0,66 \pm 0,78$  баллов). Профиль лидирующих неврологических побочных эффектов у пациентов, получавших только ПФТ, был несколько иным: наибольшую выраженность так же, как и у пациентов основной группы, имела «гипокинезия/акинезия» ( $1,19 \pm 0,78$  баллов), затем - «акатизия» ( $0,97 \pm 0,97$  баллов,  $p > 0,05$ ), «тремор» ( $0,78 \pm 0,83$  баллов) и «гиперкинезия» ( $0,63 \pm 0,79$  баллов). Причем, гиперкинезия у пациентов основной группы ( $0,38 \pm 0,72$ ) диагностировалась реже, чем у пациентов группы сравнения ( $0,63 \pm 0,79$ ), в то время как дистония и ригидность – чаще, но выявленные различия были недостоверны ( $0,8 \pm 0,81$ ,  $0,66 \pm 0,78$  и  $0,59 \pm 0,71$ ,  $0,53 \pm 0,67$  баллов соответственно,  $p > 0,05$ ), за исключением параметра «акатизия». Выраженность парестезий у пациентов обеих групп была практически одинаковой и не достигала даже легкой степени выраженности у большинства обследованных. Средний балл у пациентов обеих исследованных групп на этапе включения в исследование был сравним (ЭСТ+ПФТ -  $0,65 \pm 0,38$  баллов, ПФТ -  $0,62 \pm 0,36$  баллов,  $p > 0,05$ ) не достигая легкой степени выраженности, таблица 15.

Таблица 15. Характеристика выраженности неврологических побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (в баллах по шкале UKU).

| Побочные эффекты по шкале UKU | ЭСТ+ПФТ         | ПФТ             | p             |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Дистония                      | $0,8 \pm 0,81$  | $0,59 \pm 0,71$ | $p > 0,05$    |
| Ригидность                    | $0,66 \pm 0,78$ | $0,53 \pm 0,67$ | $p > 0,05$    |
| Гипокинезия/акинезия          | $1,39 \pm 0,91$ | $1,19 \pm 0,78$ | $p > 0,05$    |
| Гиперкинезия                  | $0,38 \pm 0,72$ | $0,63 \pm 0,79$ | $p > 0,05$    |
| Тремор                        | $0,94 \pm 0,84$ | $0,78 \pm 0,83$ | $p > 0,05$    |
| Акатизия                      | $0,59 \pm 0,88$ | $0,97 \pm 0,97$ | $p \leq 0,05$ |
| Парестезии                    | $0,39 \pm 0,72$ | $0,31 \pm 0,78$ | $p > 0,05$    |
| Эпилептические припадки       | $0 \pm 0,0$     | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$    |
| Средний балл                  | $0,65 \pm 0,38$ | $0,62 \pm 0,36$ | $p > 0,05$    |

У пациентов основной группы наблюдения в результате проведенного лечения и присоединения к психотропной терапии ЭСТ отмечалось статистически достоверное уменьшение степени выраженности всех неврологических побочных эффектов, за исключением показателя «гиперкинезия» (Рисунок 17). В 2 раза, согласно шкале UKU, уменьшилась балльная оценка таких побочных эффектов как «дистония» ( $0,8 \pm 0,81$  баллов при включении в исследование и  $0,38 \pm 0,60$  - через 4 недели лечения,  $p \leq 0,001$ ), «мышечная ригидность» (с  $0,66 \pm 0,78$  до  $0,32 \pm 0,50$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «гипокинезия/акинезия» (с  $1,39 \pm 0,91$  до  $0,52 \pm 0,56$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), «акатизия» (ЭСТ+ПФТ –  $0,59 \pm 0,88$  и  $0,27 \pm 0,45$  баллов,  $p \leq 0,05$ ), и «парестезии» (с  $0,39 \pm 0,72$  до  $0,18 \pm 0,39$  баллов,  $p \leq 0,05$ ); на 43,6% снизился показатель «тремор» (с  $0,94 \pm 0,84$  до  $0,53 \pm 0,56$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), не достигавший на заключительном этапе легкой степени выраженности. Единственным показателем, не имевшим статистически значимой редукции, являлся показатель «гиперкинезия», выраженность которого в процессе терапии уменьшилась на 31,6% (с  $0,38 \pm 0,72$  до  $0,26 \pm 0,54$  баллов,  $p > 0,05$ ), рисунок 17. Средний балл по шкале UKU у пациентов группы ЭСТ+ПФТ в процессе терапии снизился на 52,3% (с  $0,65 \pm 0,38$  до  $0,31 \pm 0,22$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), рисунок 17.



\* -  $p \leq 0,05$

\*\* -  $p < 0,001$

Рисунок 17. Динамика выраженности неврологических побочных эффектов у пациентов основной группы в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).

У пациентов группы сравнения, получавших терапию только психотропными средствами, в процессе лечения отмечалось некоторое усиление выраженности таких неврологических побочных эффектов, как «дистония» (с  $0,59 \pm 0,71$  до  $0,63 \pm 0,61$  баллов,  $p > 0,05$ ), «ригидность» (с  $0,53 \pm 0,67$  до  $0,56 \pm 0,56$  баллов,  $p > 0,05$ ), «тремор» (с  $0,78 \pm 0,83$  до  $0,94 \pm 0,76$  баллов,  $p > 0,05$ ) и «парестезии» (с  $0,31 \pm 0,78$  до  $0,34 \pm 0,79$  баллов,  $p > 0,05$ ), рисунок 18.

Редукция нежелательных явлений у пациентов группы сравнения была диагностирована по следующим показателям: «гипокинезия/акинезия» снизилась на 13,4% (с  $1,19 \pm 0,78$  до  $1,03 \pm 0,59$  баллов,  $p > 0,05$ ), «гиперкинезия» на 25,4% (с

0,63±0,79 до 0,47±0,62 баллов,  $p>0,05$ ), «акатизия» на 16,5% (с 0,97±0,97 до 0,81±0,82 баллов,  $p>0,05$ ), но данные изменения не достигали уровня достоверно значимых, рисунок 18. Средний балл в процессе терапии снизился незначительно, на 3,2% (с 0,62±0,36 до 0,60±0,33 баллов,  $p>0,05$ ), рисунок 18.



Рисунок 18. Динамика выраженности неврологических побочных эффектов у пациентов группы сравнения в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).

На заключительном этапе исследования (через 4 недели терапии) сравнительный анализ результатов терапевтических тактик, направленных на преодоление терапевтической резистентности у обследованных пациентов обеих групп, выявил между ними следующие различия: присоединение ЭСТ к психофармакотерапии приводило к достоверно значимой редукции таких неврологических побочных эффектов, как «дистония» ( $0,38\pm0,60$  – ЭСТ+ПФТ,  $0,63\pm0,61$  – ПФТ,  $p\leq0,05$ ), «ригид-

ность» ( $0,32 \pm 0,50$  – ЭСТ+ПФТ и  $0,56 \pm 0,56$  – ПФТ,  $p \leq 0,05$ ), «гипокинезии/акинезии» ( $0,52 \pm 0,56$  – ЭСТ+ПФТ и  $1,03 \pm 0,59$  – ПФТ,  $p \leq 0,001$ ), «тремор» ( $0,53 \pm 0,56$  – ЭСТ+ПФТ и  $0,94 \pm 0,76$  – ПФТ,  $p \leq 0,05$ ), «акатизия» ( $0,27 \pm 0,45$  – ЭСТ+ПФТ,  $0,81 \pm 0,82$  – ПФТ,  $p \leq 0,001$ ). Степень выраженности гиперкинезии ( $0,26 \pm 0,54$  – ЭСТ+ПФТ,  $0,47 \pm 0,62$  – ПФТ) и парестезий ( $0,18 \pm 0,39$  и  $0,34 \pm 0,79$ , соответственно) в результате проведенной терапии у пациентов основной группы была почти в 2 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения, но выявленные различия были недостоверны ( $p > 0,05$ ), таблица 16. Отсроченных судорожных припадков у пациентов диагностировано не было. В результате проведения курса ЭСТ у пациентов основной группы наблюдения, в отличие от пациентов группы сравнения, получавших только психофармакотерапию, отмечалась редукция всех неврологических побочных эффектов. Средний балл по показателям неврологических побочных эффектов через 4 недели терапии у пациентов основной группы был на 41,7% меньше, чем у больных группы сравнения ( $0,31 \pm 0,22$  баллов - ЭСТ+ПФТ,  $0,60 \pm 0,33$  баллов - ПФТ,  $p \leq 0,001$ , таблица 16).

Таблица 16. Характеристика выраженности неврологических побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения через 4 недели терапии (в баллах по шкале UKU).

| Побочные эффекты по шкале UKU | ЭСТ+ПФТ         | ПФТ             | p              |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Дистония                      | $0,38 \pm 0,60$ | $0,63 \pm 0,61$ | $p \leq 0,05$  |
| Ригидность                    | $0,32 \pm 0,50$ | $0,56 \pm 0,56$ | $p \leq 0,05$  |
| Гипокинезия/акинезия          | $0,52 \pm 0,56$ | $1,03 \pm 0,59$ | $p \leq 0,001$ |
| Гиперкинезия                  | $0,26 \pm 0,54$ | $0,47 \pm 0,62$ | $p > 0,05$     |
| Тремор                        | $0,53 \pm 0,56$ | $0,94 \pm 0,76$ | $p \leq 0,05$  |
| Акатизия                      | $0,27 \pm 0,45$ | $0,81 \pm 0,82$ | $p \leq 0,001$ |
| Парестезии                    | $0,18 \pm 0,39$ | $0,34 \pm 0,79$ | $p > 0,05$     |
| Эпилептические припадки       | $0 \pm 0,0$     | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$     |
| Средний балл                  | $0,31 \pm 0,22$ | $0,60 \pm 0,33$ | $p \leq 0,001$ |

В целом, у пациентов, получавших ЭСТ совместно с психофармакотерапией, отмечалась более выраженная и статистически значимая редукция побочных эффектов, относимых к неврологическим, чем у пациентов группы сравнения.

### 4.3 Вегетативные побочные эффекты

На этапе включения в исследование выраженность вегетативных побочных явлений у большей части исследованных пациентов не выходила за пределы легкой степени тяжести.

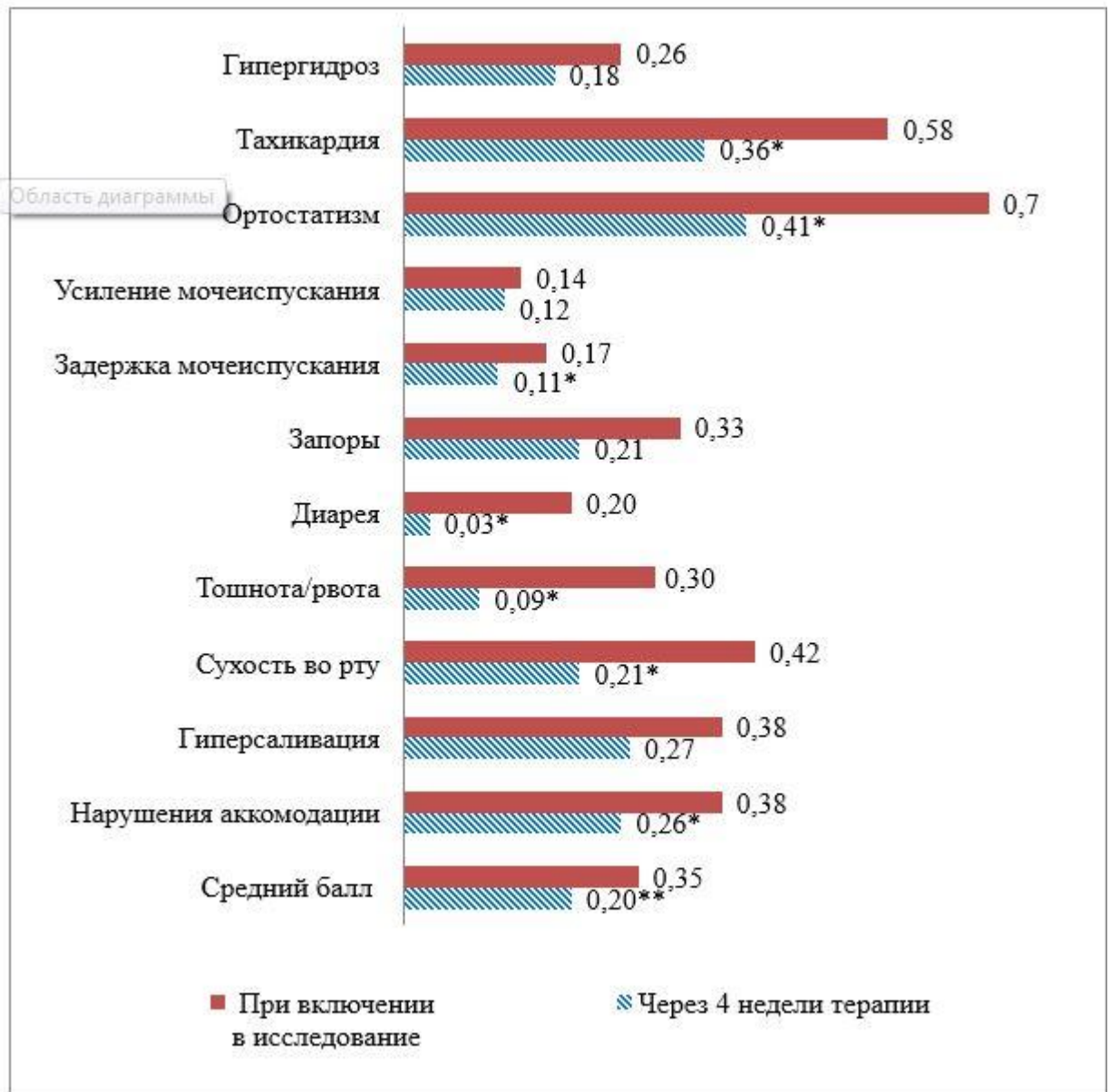
У пациентов основной группы наиболее высокими являлись следующие показатели по шкале UKU: «ортостатизм» ( $0,7 \pm 0,84$  баллов), «тахикардия» ( $0,58 \pm 0,70$  баллов), «сухость во рту» ( $0,42 \pm 0,80$ ), «нарушения аккомодации» и «гиперсаливация» (по  $0,38$  баллов). У пациентов группы сравнения наибольшую выраженность имели: «ортостатизм» ( $0,66 \pm 0,70$  баллов), «тахикардия» ( $0,58 \pm 0,67$  баллов), «запоры» ( $0,47 \pm 0,80$  баллов) и «сухость во рту» ( $0,34 \pm 0,75$  баллов), при этом выявленные различия между группами по отдельным показателям были незначительны и не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ), таблица 17.

Общая выраженность вегетативных побочных эффектов по шкале UKU на начальном этапе наблюдения также не имела достоверно значимых различий, хотя у пациентов основной группы балльная оценка была несколько выше —  $0,35 \pm 0,28$  баллов, при  $0,29 \pm 0,21$  баллах у пациентов группы сравнения ( $p > 0,05$ ), таблица 17.

Таблица 17. Характеристика выраженности вегетативных побочных эффектов, у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (в баллах по шкале UKU).

| Побочные эффекты по шкале UKU | ЭСТ+ПФТ         | ПФТ             | p          |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|------------|
| Нарушения аккомодации         | $0,38 \pm 0,67$ | $0,22 \pm 0,49$ | $p > 0,05$ |
| Гиперсаливация                | $0,38 \pm 0,72$ | $0,31 \pm 0,69$ | $p > 0,05$ |
| Сухость во рту                | $0,42 \pm 0,80$ | $0,34 \pm 0,75$ | $p > 0,05$ |
| Тошнота/рвота                 | $0,3 \pm 0,66$  | $0,16 \pm 0,37$ | $p > 0,05$ |
| Диарея                        | $0,2 \pm 0,47$  | $0,16 \pm 0,45$ | $p > 0,05$ |
| Запоры                        | $0,33 \pm 0,71$ | $0,47 \pm 0,80$ | $p > 0,05$ |
| Задержка мочеиспускания       | $0,17 \pm 0,48$ | $0,16 \pm 0,37$ | $p > 0,05$ |
| Усиление мочеиспускания       | $0,14 \pm 0,43$ | $0,09 \pm 0,30$ | $p > 0,05$ |
| Ортостатизм                   | $0,7 \pm 0,84$  | $0,66 \pm 0,70$ | $p > 0,05$ |
| Тахикардия                    | $0,58 \pm 0,70$ | $0,53 \pm 0,67$ | $p > 0,05$ |
| Гипергидроз                   | $0,26 \pm 0,47$ | $0,13 \pm 0,34$ | $p > 0,05$ |
| Средний балл                  | $0,35 \pm 0,28$ | $0,29 \pm 0,21$ | $p > 0,05$ |

Несмотря на низкую степень выраженности вегетативных побочных эффектов в обеих группах наблюдения, в ходе проведенного лечения у пациентов, получавших комбинацию ЭСТ и психофармакотерапии, отмечалось существенное снижение большинства побочных проявлений. Значительная редукция выраженности побочных эффектов в основной группе, согласно балльной оценке по шкале UKU, была отмечена по таким вегетативным реакциям, 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  $0,11 \pm 0,43$ ,  $p \leq 0,05$ ), рисунок 19. Средний балл в процессе терапии у пациентов, получавших ЭСТ+ПФТ снизился на 42,9% (с  $0,35 \pm 0,28$  до  $0,20 \pm 0,23$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), рисунок 19.



\* -  $p \leq 0,05$

\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 19. Динамика выраженности вегетативных побочных эффектов у пациентов основной группы в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).

В то же время, у пациентов, получавших только психофармакотерапию, в процессе лечения, напротив, вегетативные побочные эффекты имели тенденцию к нарастанию, однако их значения по шкале UKU по-прежнему не выходили за пределы легкой степени выраженности (менее 1 балла) и не выявляли статистически значимой динамики ( $p > 0,05$ ). Более выраженными клинически стали запоры (показатель увеличился с  $0,47 \pm 0,80$  баллов при включении в исследование до  $0,72 \pm 0,89$



– через 4 недели лечения,  $p>0,05$ ), «тошнота/рвота» ( $0,16\pm0,37$  и  $0,31\pm0,54$  баллов соответственно,  $p>0,05$ ) и «гиперсаливация» ( $0,31\pm0,69$  и  $0,5\pm0,92$  баллов,  $p>0,05$ ). Отсутствие нарастания степени выраженности отмечалось по таким показателям, как: «тахикардия» ( $0,53\pm0,67$  баллов — на этапе включения в исследование и  $0,5\pm0,57$  баллов на заключительном этапе исследования,  $p>0,05$ ), «диарея» ( $0,16\pm0,45$  баллов — при включении в исследование, через 4 недели терапии пациенты не обнаруживали проявлений диареи) и «гипергидроз» (выраженность снизилась с  $0,13\pm0,34$  баллов до  $0,06\pm0,25$ ,  $p>0,05$ ), рисунок 20. Средний балл у пациентов группы сравнения в процессе терапии имел тенденцию к увеличению (на 20,7%, с  $0,29\pm0,21$  до  $0,35\pm0,24$  баллов,  $p>0,05$ ), рисунок 20.

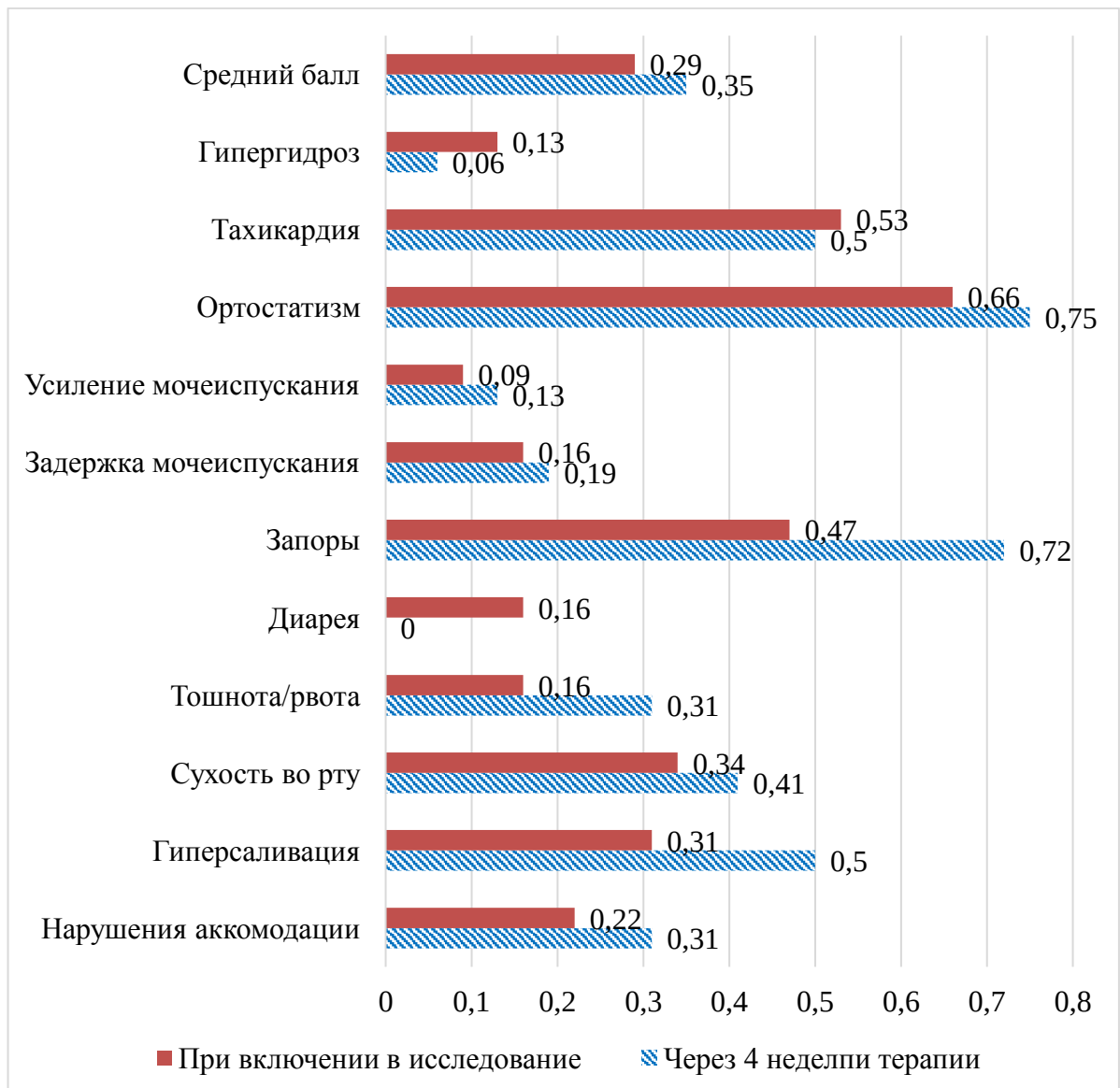


Рисунок 20. Динамика выраженности вегетативных побочных эффектов у пациентов группы сравнения в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).

Через 4 недели терапии пациенты группы ПФТ в сравнении с пациентами основной группы обнаруживали большую выраженность практически по всем вегетативным побочным явлениям. Значимые различия между группами наблюдались по таким побочным эффектам как «запоры» ( $0,21 \pm 0,48$  баллов – группа ЭСТ+ПФТ и  $0,72 \pm 0,89$  баллов – группа ПФТ,  $p \leq 0,001$ ), «ортостатизм» ( $0,41 \pm 0,61$  и  $0,75 \pm 0,76$  баллов соответственно,  $p \leq 0,05$ ), «гипергидроз» ( $0,18 \pm 0,43$  и  $0,06 \pm 0,25$  баллов,  $p \leq 0,05$ ), «тошнота и рвота» ( $0,09 \pm 0,29$  и  $0,31 \pm 0,54$  баллов,  $p \leq 0,05$ ), при этом первые два параметра приближались к «легкой» степени у пациентов группы сравнения, таблица 18. Такие симптомы, как нарушение аккомодации, гиперсаливация, сухость во рту, задержка и усиление мочеиспускания, расстройства мочеиспускания и диарея, тахикардия, не имели достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ), таблица 18. В целом, у пациентов, получавших ЭСТ совместно с ПФТ, диагностировалась достоверно меньшая (на 42,9%) выраженность вегетативных побочных эффектов в процессе проводимой терапии, чем у больных, лечение которых ограничивалось только психотропными средствами. Так, средний балл по шкале UKU у них составлял  $0,20 \pm 0,23$  баллов, в то время как у пациентов получавших ПФТ он был достоверно выше -  $0,35 \pm 0,24$  баллов,  $p \leq 0,001$ .

Таблица 18. Сравнительная характеристика выраженности вегетативных побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения через 4 недели терапии (в баллах по шкале UKU).

| Побочные эффекты по шкале UKU | ЭСТ+ПФТ         | ПФТ             | p              |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Нарушения аккомодации         | $0,26 \pm 0,56$ | $0,31 \pm 0,59$ | $p > 0,05$     |
| Гиперсаливация                | $0,27 \pm 0,54$ | $0,5 \pm 0,92$  | $p > 0,05$     |
| Сухость во рту                | $0,21 \pm 0,48$ | $0,41 \pm 0,76$ | $p > 0,05$     |
| Тошнота/рвота                 | $0,09 \pm 0,29$ | $0,31 \pm 0,54$ | $p \leq 0,05$  |
| Диарея                        | $0,03 \pm 0,17$ | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$     |
| Запоры                        | $0,21 \pm 0,48$ | $0,72 \pm 0,89$ | $p \leq 0,001$ |
| Задержка мочеиспускания       | $0,11 \pm 0,43$ | $0,19 \pm 0,47$ | $p > 0,05$     |

|                         |           |           |         |
|-------------------------|-----------|-----------|---------|
| Усиление мочеиспускания | 0,12±0,41 | 0,13±0,34 | p>0,05  |
| Ортостатизм             | 0,41±0,61 | 0,75±0,76 | p≤0,05  |
| Тахикардия              | 0,36±0,54 | 0,5±0,57  | p>0,05  |
| Гипергидроз             | 0,18±0,43 | 0,06±0,25 | p≤0,05  |
| Средний балл            | 0,20±0,23 | 0,35±0,24 | p≤0,001 |

Снижение риска развития вегетативных побочных эффектов на фоне использования психофармакотерапии при применении ЭСТ свидетельствует о ее хорошей переносимости.

#### 4.4 Автономные побочные эффекты

При включении в исследование у большинства пациентов обеих групп клинические проявления автономных побочных эффектов не достигали даже легкой степени выраженности. Профиль наиболее значимых, согласно данным шкалы UKU, автономных побочных эффектов для пациентов основной группы был представлен следующими показателями: «ослабление сексуального влечения» (1,44±1,28 баллов), «головные боли» (0,62±0,84) и «эректильная дисфункция» (0,52±0,96 баллов). Для пациентов группы сравнения лидирующие позиции балльного рейтинга также занимали «ослабление сексуального влечения» (1,78±1,13 баллов) и «эректильная дисфункция» (0,75±1,08 баллов), однако эти показатели были выше, чем в основной группе наблюдения, p>0,05. Среди автономных побочных эффектов значимые различия между группами на начальном этапе исследования были выявлены лишь по параметру «прибавка в весе» (0,14±0,43 баллов для группы ЭСТ+ПФТ и 0,47±0,72 - для группы ПФТ, p≤0,05), таблица 19. Средний балл у пациентов обеих обследованных групп на этапе включения в исследование был сравним и не достигал «легкой» степени выраженности (ЭСТ+ПФТ - 0,27±0,17 баллов, ПФТ - 0,31±0,18 баллов, p>0,05), таблица 19.

Таблица 19. Сравнительная характеристика выраженности автономных побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (в баллах по шкале UKU).

| Побочные эффекты по шкале UKU    | ЭСТ+ПФТ   | ПФТ       | p      |
|----------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Кожные высыпания                 | 0,27±0,54 | 0,31±0,59 | p>0,05 |
| Зуд                              | 0,12±0,46 | 0,16±0,5  | p>0,05 |
| Светочувствительность            | 0,08±0,32 | 0±0,0     | p>0,05 |
| Гиперпигментация                 | 0,06±0,24 | 0,13±0,34 | p>0,05 |
| Прибавка в весе                  | 0,14±0,43 | 0,47±0,72 | p≤0,05 |
| Потеря в весе                    | 0,09±0,34 | 0,06±0,25 | p>0,05 |
| Меноррагия                       | 0,06±0,39 | 0±0,0     | p>0,05 |
| Гипоменорея                      | 0,27±0,71 | 0,38±0,83 | p>0,05 |
| Галакторея                       | 0,02±0,12 | 0±0,0     | p>0,05 |
| Гинекомастия                     | 0,06±0,24 | 0,19±0,65 | p>0,05 |
| Усиление сексуального влечения   | 0,21±0,65 | 0,34±0,75 | p>0,05 |
| Ослабление сексуального влечения | 1,44±1,28 | 1,78±1,13 | p>0,05 |
| Эректильная дисфункция           | 0,52±0,96 | 0,75±1,08 | p>0,05 |
| Нарушения эякуляции              | 0,03±0,25 | 0±0,0     | p>0,05 |
| Нарушения оргазма                | 0±0,0     | 0,03±0,18 | p>0,05 |
| Вагинальная сухость              | 0±0,0     | 0±0,0     | p>0,05 |
| Головная боль                    | 0,62±0,84 | 0,5±0,88  | p>0,05 |
| Средний балл                     | 0,27±0,17 | 0,31±0,18 | p>0,05 |

Согласно показателям шкалы UKU, автономные побочные эффекты, в отличие от психических, неврологических и вегетативных, оказались наименее чувствительны к воздействию ЭСТ: только по 8 параметрам из 17 отмечалось снижение балльной оценки, по 2 – увеличение, 7 – остались практически без изменений (разница показателей при включении в исследование и через 4 недели лечения составила 0,01 балла). На 31,9% снизился показатель «ослабление сексуального влечения» (с 1,44±1,28 баллов при включении в исследование до 0,98±1,14 - через 4 недели лечения, p≤0,001); в 1,75 - 2 раза (p>0,05), «усиление сексуального влечения» (с 0,21±0,64 до 0,12±0,38), «зуд» (с 0,12±0,46 до 0,06±0,24 баллов); на 11% – 25% (p>0,05) – «гипоменорея» (p>0,05) и «эректильная дисфункция» (p≤0,05) (0,27±0,71; 0,52±0,96 при включении в исследование и 0,24±0,68; 0,43±0,85 - через

4 недели лечения соответственно). Как прибавка, так и потеря веса привели к увеличению значений данных показателей по шкале UKU через 4 недели лечения: в 3 раза увеличился показатель «прибавка в весе» с  $0,14 \pm 0,43$  до  $0,42 \pm 0,66$  баллов ( $p \leq 0,001$ ), почти в 2 раза - показатель «потеря в весе» с  $0,09 \pm 0,34$  до  $0,17 \pm 0,41$  баллов ( $p > 0,05$ ), рисунок 21.

У пациентов, получавших комбинированную терапию (ЭСТ+ПФТ) отмечалось уменьшение клинической выраженности автономных побочных эффектов, так, согласно балльной оценке по шкале UKU, средний балл данных показателей снизился на 18,5% - с  $0,27 \pm 0,17$  баллов до  $0,22 \pm 0,16$  баллов,  $p \leq 0,001$ , рисунок 21.



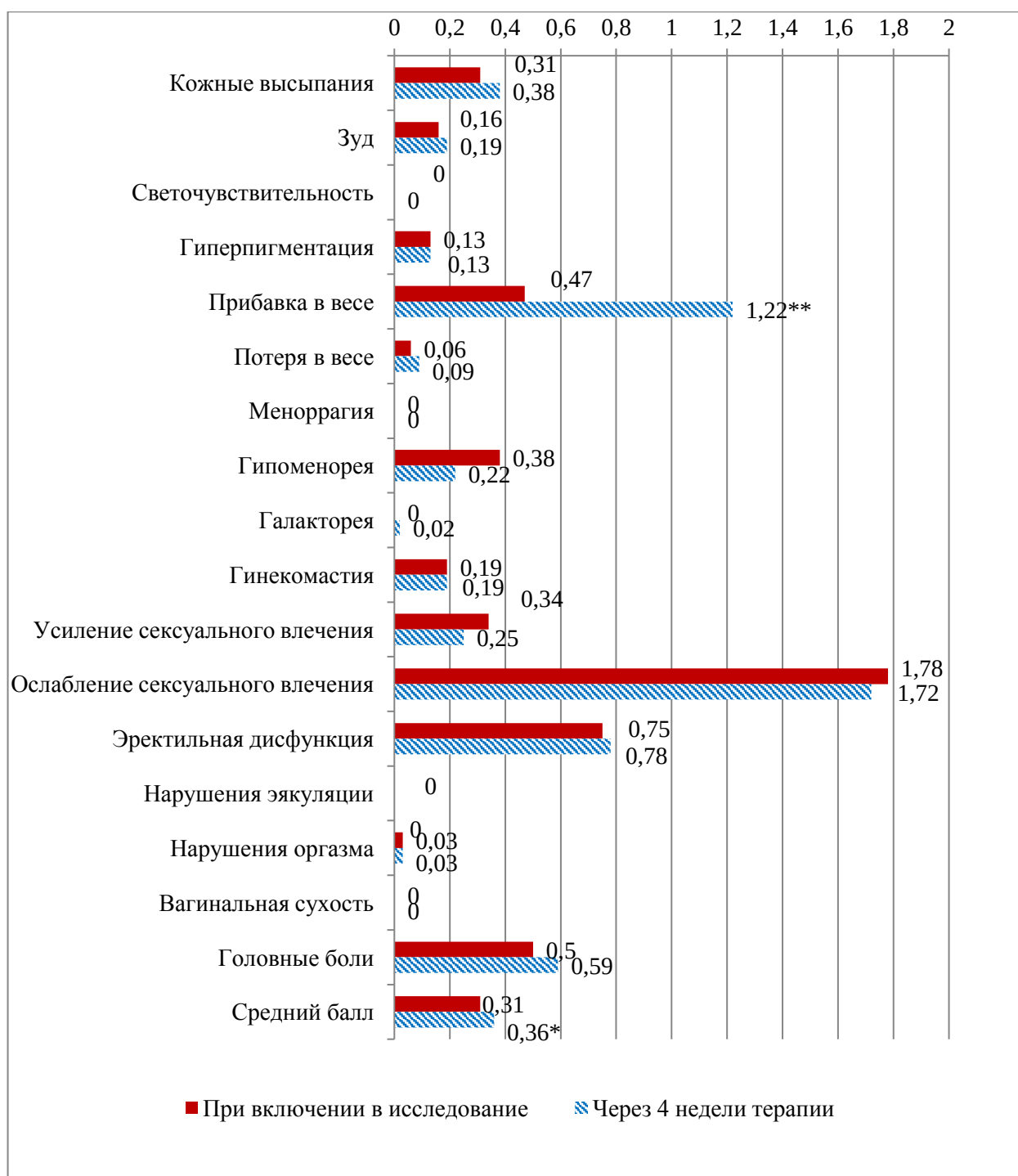
\* -  $p \leq 0,05$

\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 21. Динамика выраженности автономных побочных эффектов у пациентов основной группы в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).

У пациентов, получавших только психофармакотерапию, в процессе лечения, напротив, по 5 параметрам из 17 отмечалось нарастание автономных побочных эффектов через 4 недели лечения («кожные высыпания», «прибавка в весе», «потеря в весе», «эректильная дисфункция», «головная боль»), 9 показателей остались без изменений и только по 3 – снижение («гипоменорея», «усиление сексуального влечения», «ослабление сексуального влечения»), рисунок 22.

У пациентов группы сравнения в результате проведенной ПФТ отмечалось усиление клинических проявлений автономных побочных эффектов, что, согласно балльной оценке показателей по шкале UKU, привело к увеличению среднего балла данной шкалы на 16,1%, с  $0,31 \pm 0,18$  баллов при включении в исследование до  $0,36 \pm 0,16$  баллов через 4 недели терапии,  $p \leq 0,05$ .



\* -  $p \leq 0,05$

\*\* -  $p \leq 0,001$

Рисунок 22. Динамика выраженности автономных побочных эффектов у пациентов группы сравнения в процессе терапии (в баллах по шкале UKU).



Наибольшие различия между группами на заключительном этапе исследования были связаны с метаболическими нарушениями, проявлявшимися в увеличении массы тела (таблица 20). Через 4 недели терапии увеличение показателя «прибавка в весе» отмечалось в обеих группах наблюдения, однако у пациентов основной группы он составил  $0,42 \pm 0,66$  баллов, что было ниже того значения, который определялся у пациентов группы сравнения при включении в исследование ( $0,47 \pm 0,72$  баллов). У пациентов, получавших только ПФТ, нарушения веса были более выражены, увеличившись более чем в 2,5 раза, и клинически достигали легкой степени тяжести ( $1,22 \pm 0,79$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), что объясняется сохранением высокой лекарственной нагрузки, имеющей место при лечении атипичными психотропными средствами.

Пациенты обеих групп на момент включения их в исследование имели сексуальные нарушения, выразившиеся в снижении полового влечения ( $1,44 \pm 1,28$  баллов в группе ЭСТ + ПФТ и  $1,78 \pm 1,13$  баллов в группе ПФТ) и эректильной дисфункции ( $0,52 \pm 0,96$  и  $0,75 \pm 1,08$  баллов соответственно). Причем, если ослабление сексуального влечения при включении в исследование у пациентов основной группы находилось в пределах легкой степени тяжести, то у пациентов группы сравнения оно приближалось к умеренной степени выраженности. Пациенты, получавшие терапию антипсихотическими средствами (ПФТ), на завершающем этапе лечения по-прежнему предъявляли жалобы на ослабление сексуального влечения, доходившее до умеренной степени тяжести ( $1,72 \pm 1,14$  баллов), которое не купировалось в процессе терапии. У пациентов, получавших комбинированную ЭСТ и психофармакотерапию, либидо, напротив, усилилось, а имеющиеся нарушения расценивались как легкие ( $0,98 \pm 1,14$  баллов), данные различия были статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ), таблица 20. Выраженность эректильной дисфункции, несколько уменьшившаяся в результате сочетанной терапии у пациентов основной группы ( $0,52 \pm 0,96$  баллов при включении в исследование до  $0,43 \pm 0,85$  баллов через 4 недели лечения), осталась практически без изменений у пациентов группы сравнения ( $0,75 \pm 1,08$  и  $0,78 \pm 1,01$  баллов соответственно), различия между группами через 4 недели терапии были статистически достоверны ( $p \leq 0,05$ ), таблица 20.

Головные боли, довольно часто относимые к побочным явлениям, возникающим в ходе проведения ЭСТ, имели тенденцию к уменьшению клинических проявлений, значение показателя в баллах по шкале UKU снизилось более, чем в 2 раза, с  $0,62 \pm 0,84$  - при включении в исследование до  $0,30 \pm 0,58$  - через 4 недели лечения. У пациентов группы сравнения отмечалось увеличение данного показателя с  $0,50 \pm 0,88$  при включении в исследование до  $0,59 \pm 0,88$  через 4 недели терапии, но выявленные между группами различия были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ) и находились на уровне легкой степени тяжести, таблица 20. Через 4 недели терапии у пациентов основной группы отмечался достоверно меньший средний балл по субшкале «автономные побочные эффекты», (ЭСТ+ПФТ -  $0,22 \pm 0,16$  баллов, ПФТ -  $0,36 \pm 0,16$  баллов,  $p \leq 0,001$ ), но данный параметр не достигал «легкой» степени выраженности у больных обеих исследованных групп, таблица 20.

Таблица 20. Сравнительная характеристика выраженности автономных побочных эффектов у пациентов основной группы и группы сравнения через 4 недели терапии (в баллах по шкале UKU)

| Показатели                       | ЭСТ+ПФТ         | ПФТ             | P              |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Кожные высыпания                 | $0,26 \pm 0,51$ | $0,38 \pm 0,66$ | $p > 0,05$     |
| Зуд                              | $0,06 \pm 0,24$ | $0,19 \pm 0,47$ | $p > 0,05$     |
| Светочувствительность            | $0,08 \pm 0,32$ | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$     |
| Гиперпигментация                 | $0,06 \pm 0,24$ | $0,13 \pm 0,34$ | $p > 0,05$     |
| Прибавка в весе                  | $0,42 \pm 0,66$ | $1,22 \pm 0,79$ | $p \leq 0,001$ |
| Потеря в весе                    | $0,17 \pm 0,41$ | $0,09 \pm 0,30$ | $p > 0,05$     |
| Меноррагия                       | $0,05 \pm 0,37$ | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$     |
| Гипоменорея                      | $0,24 \pm 0,68$ | $0,22 \pm 0,71$ | $p > 0,05$     |
| Галакторея                       | $0,02 \pm 0,13$ | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$     |
| Гинекомастия                     | $0,06 \pm 0,24$ | $0,19 \pm 0,64$ | $p > 0,05$     |
| Усиление сексуального влечения   | $0,12 \pm 0,38$ | $0,25 \pm 0,67$ | $p > 0,05$     |
| Ослабление сексуального влечения | $0,98 \pm 1,14$ | $1,72 \pm 1,14$ | $p \leq 0,05$  |
| Эректильная дисфункция           | $0,43 \pm 0,85$ | $0,78 \pm 1,01$ | $p \leq 0,05$  |
| Нарушения эякуляции              | $0,02 \pm 0,12$ | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$     |
| Нарушения оргазма                | $0 \pm 0,0$     | $0,03 \pm 0,18$ | $p > 0,05$     |
| Вагинальная сухость              | $0 \pm 0,0$     | $0 \pm 0,0$     | $p > 0,05$     |
| Головные боли                    | $0,30 \pm 0,58$ | $0,59 \pm 0,88$ | $p > 0,05$     |
| Средний балл                     | $0,22 \pm 0,16$ | $0,36 \pm 0,16$ | $p \leq 0,001$ |

У пациентов группы сравнения отмечалась большая выраженность автономных побочных эффектов, в основном связанных с метаболическими нарушениями, сохраняющаяся в течение всего периода лечения, что определялось характером и дозами проводимой психотропной терапии.

## **ГЛАВА V. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И ЭСТ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

В данной главе представлена оценка результатов биохимических исследований, полученных при лабораторной диагностике биологических образцов, взятых у пациентов с резистентной шизофренией, при использовании различных противорезистентных тактик. В качестве потенциального индикатора эффективности проводимой противорезистентной терапии исследовался нейротрофин BDNF. Индикаторами безопасности проводимых процедур ЭСТ выступали биологические маркеры общего и специфического воспаления, нейродеструкции и нейродегенерации – IL-2, КФК, КФК-MB, NSE, S100B.

### **5.1. Динамика изменения уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF)**

На начальном этапе исследования у пациентов основной группы (ЭСТ+ПФТ, n=66) уровень BDNF был несколько выше, чем у пациентов группы сравнения (ПФТ, n=32) и составил  $10,71 \pm 5,79$  и  $9,9 \pm 3,1$  нг/мл соответственно, но выявленные различия между группами не были статистически значимы, ( $p > 0,05$ ), рисунок 23.

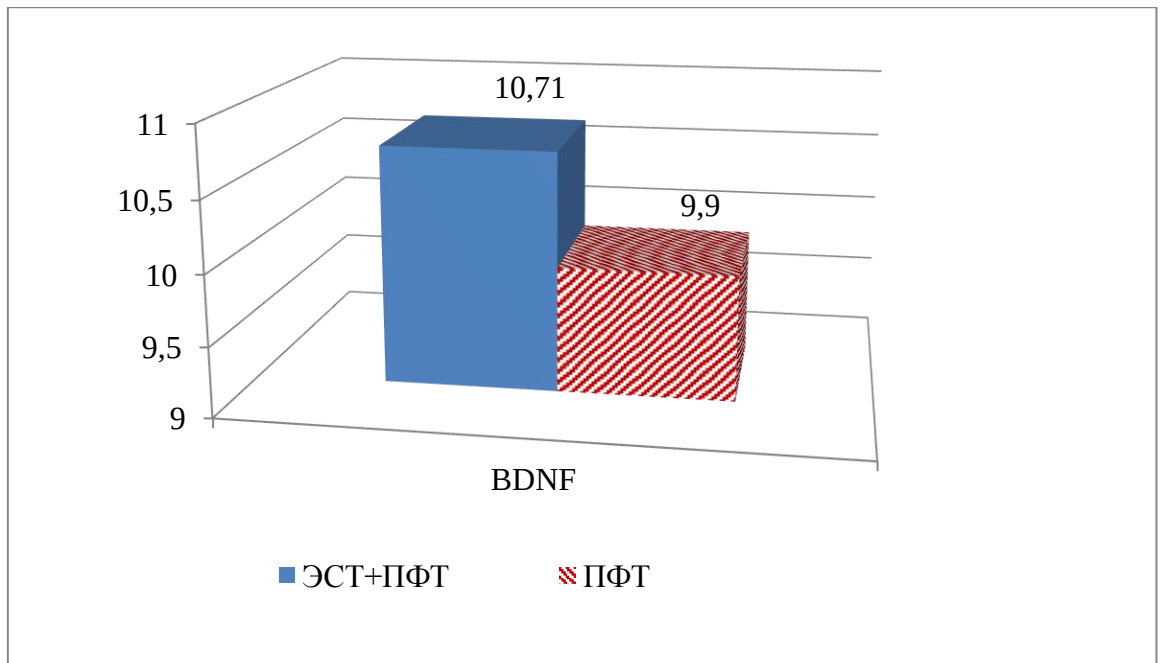


Рисунок 23. Сравнительная характеристика уровня BDNF у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование (нг/мл).

В результате проведенной электросудорожной терапии у пациентов основной группы отмечалась тенденция к росту уровня BDNF (на 14,8%), с  $10,71 \pm 5,79$  до  $12,30 \pm 7,66$  нг/мл ( $p > 0,05$ ), рисунок 24.

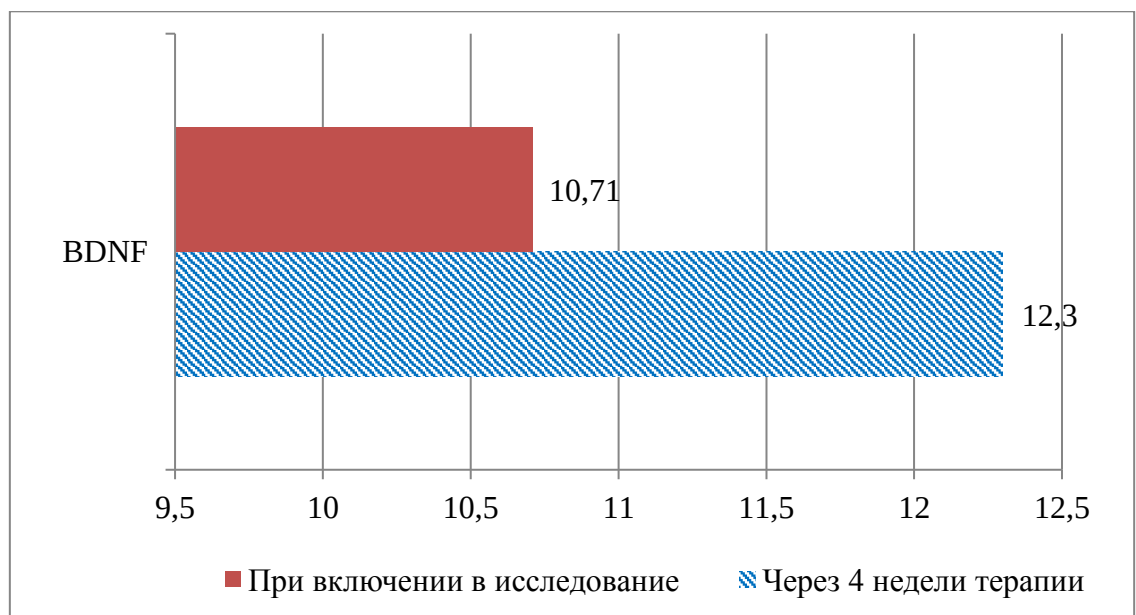


Рисунок 24. Динамика уровня BDNF у пациентов основной группы в процессе терапии (нг/мл).

Концентрация BDNF у пациентов группы сравнения, в результате проведенной терапии напротив, имела тенденцию к снижению и составляла  $9,53 \pm 4,82$  нг/мл через 4 недели лечения по сравнению с  $9,90 \pm 3,1$  нг/мл при включении в исследование, но полученные данные не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), рисунок 25.

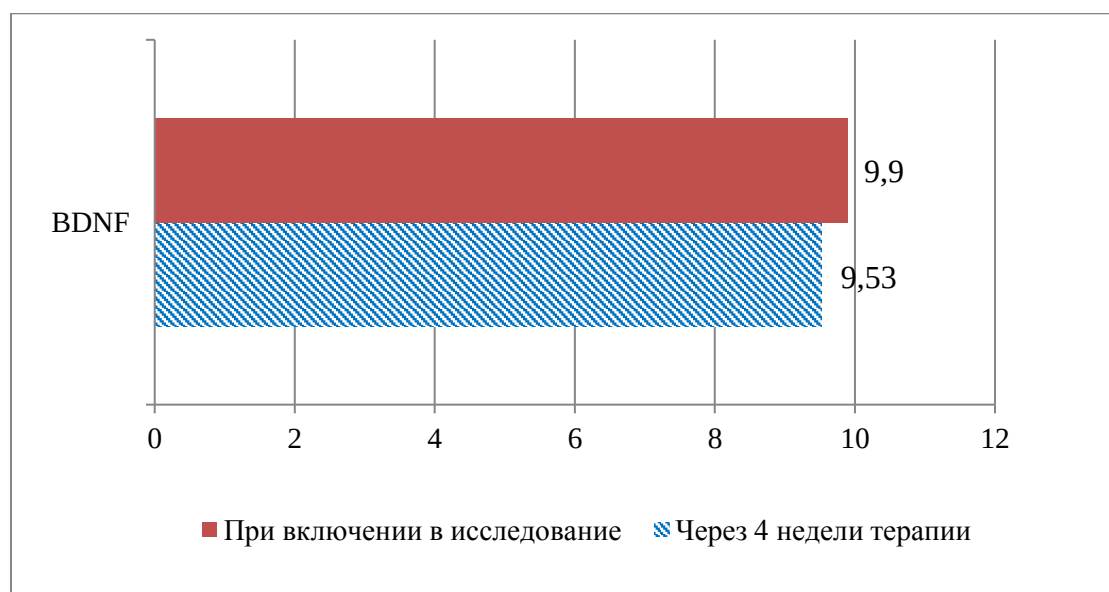


Рисунок 25. Динамика уровня BDNF у пациентов группы сравнения в процессе психофармакотерапии (нг/мл).

Таким образом, сравнительный анализ данных показал, что уровень BDNF на начальном этапе исследования имел, в целом, сопоставимые значения для первой и второй группы исследуемых пациентов и составлял  $10,71 \pm 5,79$  нг/мл (ЭФТ+ПФТ) и  $9,90 \pm 3,1$  нг/мл (ПФТ) ( $p > 0,05$ ). После курса стационарного лечения, у пациентов, получавших ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией, отмечалась тенденция к увеличению концентрации BDNF до  $12,30 \pm 8,57$  нг/мл через 4 недели лечения ( $p > 0,05$ ). Это на 29,1% превышало аналогичный показатель у пациентов группы сравнения, получавших терапию антипсихотическими средствами, уровень BDNF которых остался практически без изменений и составлял  $9,53 \pm 4,82$  нг/мл, но различия между группами не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ), рисунок 26.

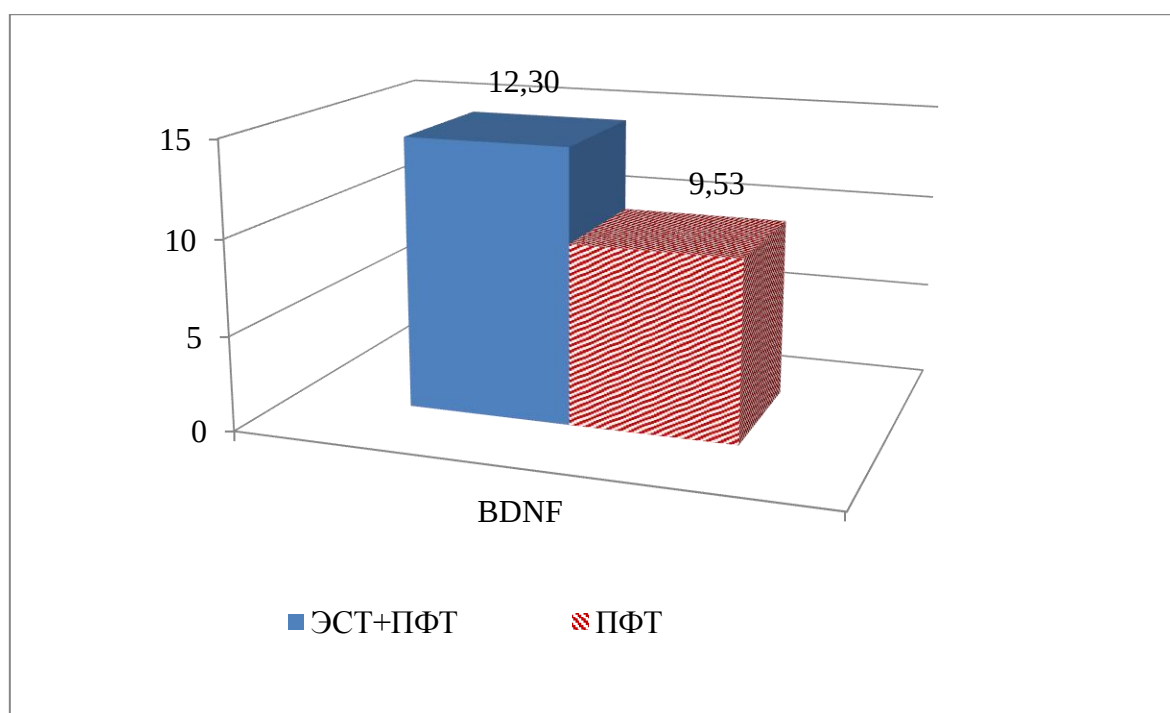


Рисунок 26. Сравнительная характеристика уровня BDNF у пациентов основной группы и группы сравнения через 4 недели терапии (нг/мл).

Полученные результаты отражают тенденцию к увеличению сывороточного уровня BDNF при сочетанном применении ЭСТ и ПФТ, в то время как пациенты, получавшие ПФТ, напротив, демонстрировали тенденцию к снижению данного показателя, что в целом может свидетельствовать о способности ЭСТ увеличивать сывороточный уровень BDNF, но данный вопрос требует дополнительных исследований.

## 5.2 Динамика уровня биологических маркеров специфического и общего воспаления и повреждения ЦНС

При проведении настоящего исследования бралось во внимание широкое освещение в научной литературе потенциальных биологических механизмов воздействия на ЦНС современных психофармакологических средств и ЭСТ. Учитывая схожесть фармакологического профиля включенных в исследование пациентов, электросудорожная терапия гипотетически могла явиться фактором, инициирующим общие, или специфические воспалительные реакции, а также оказывающим

прямое повреждающее воздействие на головной мозг. По этой причине клинически значимая оценка биологических маркеров общего и специфического воспаления, а также повреждения тканей ЦНС (IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE, S100B) осуществлялась в динамике: до проведения процедуры ЭСТ и по окончании курса терапии, через 4 недели. Уровень таких биологических маркеров как КФК, КФК-МВ, NSE, S100B, в соответствии с целями и задачами исследования определялся у 32 пациентов группы ЭСТ+ПФТ.

Уровень IL-2 оценивался у всех пациентов обеих исследованных групп: при включении в исследование и через 4 недели терапии. При анализе содержания IL-2 в сыворотке крови, данный биологический маркер неспецифического воспаления был выявлен лишь у шестерых пациентов из общей выборки ( $n=98$ ). Обнаруженные изменения отмечались в разных группах и временных точках, носили бессистемный характер, в связи с чем, для достоверной интерпретации полученных результатов необходимо проведение дополнительных исследований.

Средний показатель уровня активности КФК у пациентов основной группы перед проведением ЭСТ составлял  $65,62 \pm 44,77$  Ед/л. Его существенное повышение было зафиксировано только у двух пациентов и составляло 675 ЕД/л у пациента Н. и 2023 Ед/л у пациента О. У первого пациента после окончания курса ЭСТ, средний уровень КФК достиг нормальных значений — 114 Ед/л и значительно снизился у второго пациента — до 289 Ед/л.

В процессе проведения ЭСТ отмечалась отчетливая тенденция к снижению среднего уровня КФК в исследуемой группе: на заключительном этапе терапии уровень КФК уменьшился на 16,5%, с  $65,62 \pm 44,77$  ЕД/л до  $54,77 \pm 54,30$  Ед/л ( $p > 0,05$ ), рисунок 27.



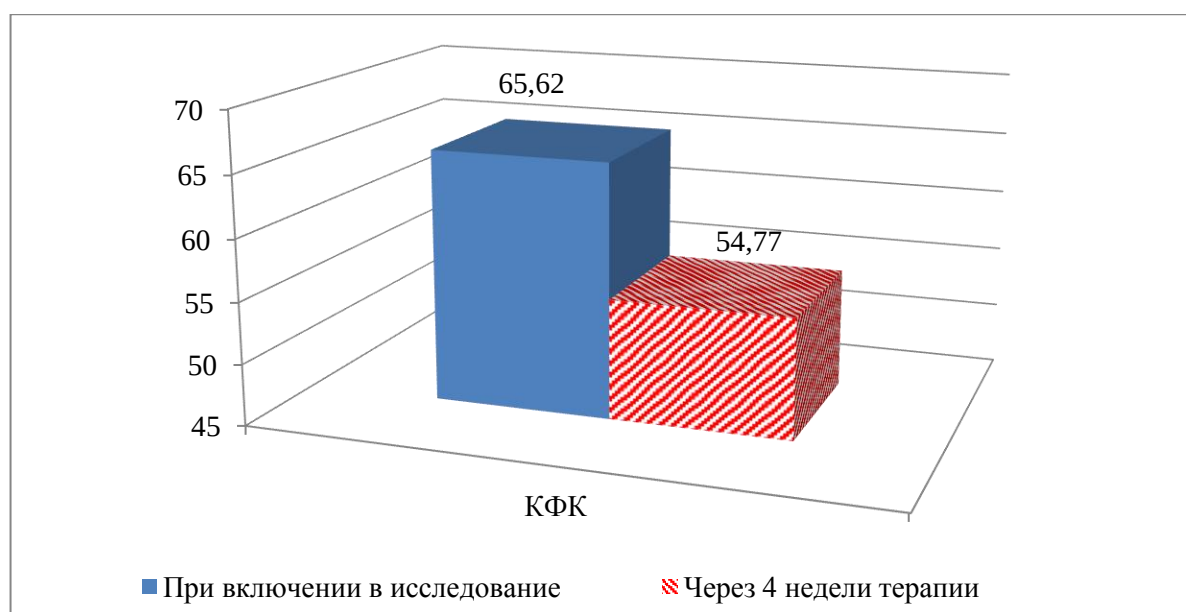
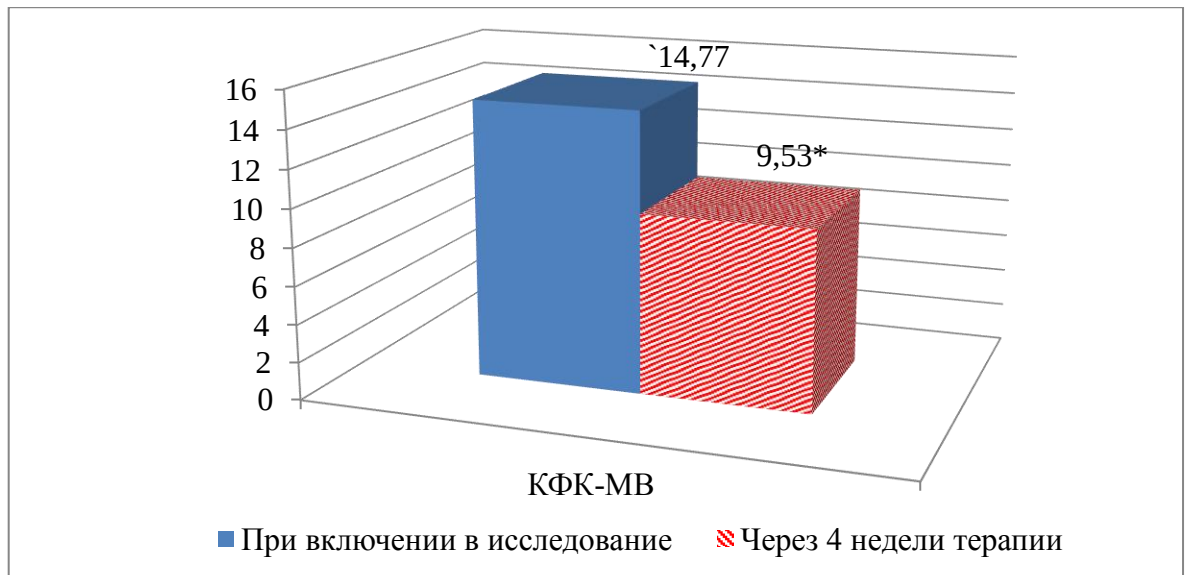


Рисунок 27. Динамика среднего уровня КФК у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ (Ед/л).

Следует, однако, отметить, что общая КФК, отражая процессы воспаления и повреждения соответствующих клеток в целом, не является нейроспецифичным показателем.

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 28.



\* -  $p \leq 0,05$

Рисунок 28. Динамика среднего уровня КФК-МВ у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ (Ед/л).

Средний уровень NSE перед началом курса ЭСТ у пациентов основной группы был равен  $9,63 \pm 4,40$  нг/мл. Повышение концентрации NSE выше нормы (0-20 нг/мл) было обнаружено у 3 из 32 обследованных пациентов (максимальная выраженность показателя составляла 29,18 нг/л), однако, выявленные отклонения диагностировались однократно.

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 29.

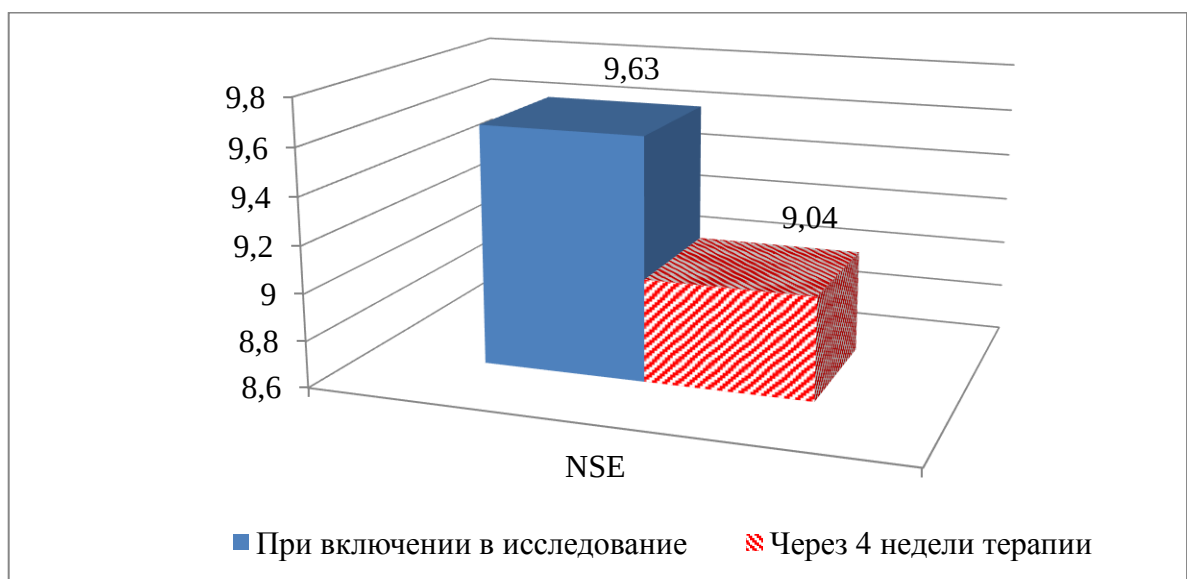


Рисунок 29. Динамика среднего уровня NSE у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ (нг/мл).

Показатель среднего уровня белка S100B до начала курса ЭСТ не выходил за рамки референсных значений (0-200 нг/л) и составлял  $49,65 \pm 22,45$  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 30.

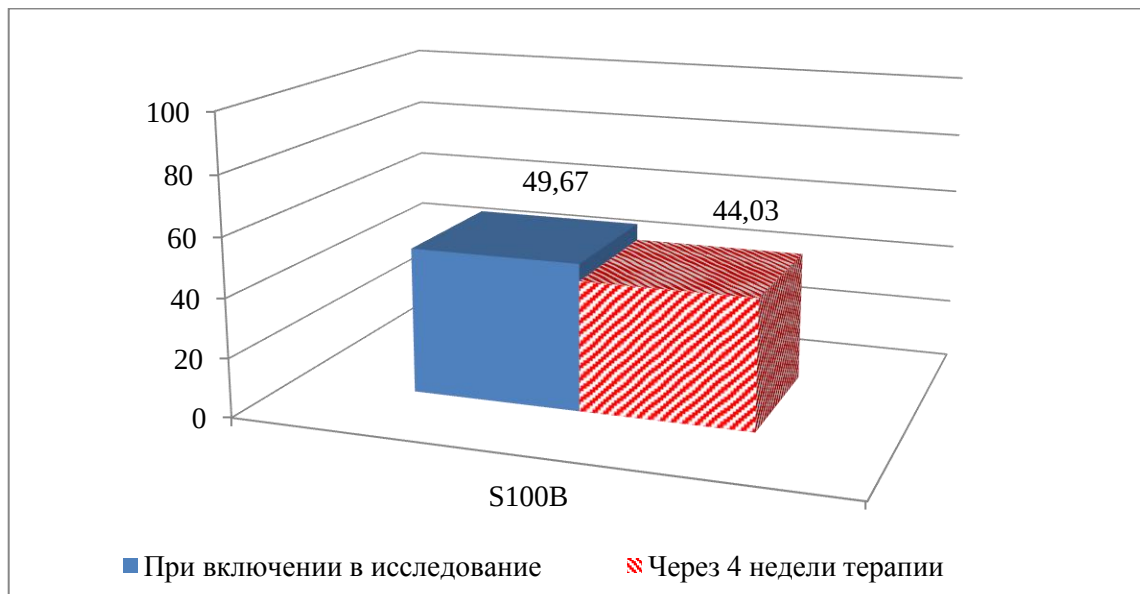


Рисунок 30. Динамика среднего уровня белка S100B у пациентов основной группы в процессе курса ЭСТ.

Средний уровень биомаркеров общего воспаления нейродеструкции и нейродегенерации (КФК, КФК-МВ, NSE и S100B) у пациентов, получавших ЭСТ, через 4 недели терапии, не выходил за пределы референсных значений и имел как тенденцию к снижению (КФК, NSE, S100B), так и достоверную редукцию (КФК-МВ) по сравнению с концентрацией, определяемой перед началом терапии (Таблица 21).

Таблица 21. Средний уровень биологических маркеров воспаления и повреждения ЦНС у пациентов основной группы (n=32)

| Показатель    | Референсные значения | При включении в исследование | Через 4 недели | p      |
|---------------|----------------------|------------------------------|----------------|--------|
| КФК (Ед/л)    | 29-200               | 65,62±44,77                  | 55,77±54,30    | p>0,05 |
| КФК-МВ (Ед/л) | 0-24                 | 14,77±10,27                  | 9,53±2,90      | p≤0,05 |
| NSE (нг/мл)   | 0-20                 | 9,63±4,40                    | 9,04±4,36      | p>0,05 |
| S100B (нг/л)  | 0-200                | 49,64±22,45                  | 44,02±21,08    | p>0,05 |

Отсутствие повышения выше референсных значений и снижение уровня биомаркеров общего и специфического воспаления, нейродеструкции и нейродегенерации при одновременной тенденции к увеличению концентрации BDNF у пациентов, получающих ЭСТ+ПФТ, может свидетельствовать об отсутствии объективных признаков активизации системных и специфических воспалительных реакций, а также повреждения тканей ЦНС, при использовании ЭСТ в качестве способа преодоления терапевтической резистентности, а также отражать эффективность применения данного метода терапии.

## ГЛАВА VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое состояние пациентов, включенных в проведенное исследование, вне зависимости от принадлежности к одной из двух изученных групп, полностью соответствовало современным критериям диагностики терапевтической резистентности (American Psychiatric Association, 2004): пациенты получали психотропную терапию как минимум двумя антипсихотиками в средних, или максимально допустимых дозах в течение 6 и более недель без значимого терапевтического ответа.

Пациенты группы сравнения, принимавшие психотропные ЛС (n=32) и отказавшиеся от проведения процедуры ЭСТ, получали терапию, состоящую из сочетания двух и более антипсихотических средств (исключая клозапин) в 6,2% случаев (n=2), из двух и более антипсихотических средств (исключая клозапин) в сочетании с другими психотропными ЛС (антидепрессанты, нормотимики) — в 46,9% случаев (n=15), психотропных ЛС в сочетании с клозапином — также в 46,9% случаев (n=15). Пациенты основной группы, получавшие комбинированную ПФТ, и ЭСТ (n=66), имели близкий фармакологический профиль. Так, 13,6% (n=9) больных получали комбинацию двух и более антипсихотических препаратов (исключая клозапин), 30% пациентов (n=20) — антипсихотики (исключая клозапин) совместно с антидепрессантами или лития карбонатом, у 51,6% пациентов (n=34) использовались психотропные ЛС в сочетании с клозапином.

Клозапин, являющийся препаратом выбора при медикаментозной терапии, направленной на преодоление терапевтической резистентности у больных, страдающих шизофренией, использовался только у половины пациентов, исследованных и описанных в диссертационной работе, что было продиктовано наличием тех или иных рисков его назначения, делающих потенциально небезопасной титрацию

дозы препарата до средне- или максимально терапевтической: у больных отмечались метаболические нарушения в ранних проявлениях, плохая переносимость препарата в анамнезе.

Вопрос преодоления терапевтической резистентности с помощью антипсихотических препаратов определенных групп, в частности, обязательное использование клозапина в качестве средства «золотого стандарта», остается дискуссионным. Так, метаанализ, проведенный в 2017 году А. Yow и М.В. Jayaram, основанный на 39 исследованиях и включивший 3388 пациентов с шизофренией, у 822 из которых диагностировалась ТР, продемонстрировал преимущества клозапина над другими антипсихотиками. Однако, метаанализ М.Т. Samara et al. (2016), взявший за основу 90 работ, в которых у пациентов с ТРШ изучалась эффективность антипсихотических препаратов различных генераций, не выявил превосходства клозапина над многими другими ЛС, в частности, над риспериδοном и оланзапином. Рисперидон в исследовании получали 29 (43,9%) пациентов в основной группе и 13 (40,6%) в группе сравнения, оланзапин – 20 (30,3%) и 5 (15,6%) соответственно. М. Kumar et. al. (2017), исследовавшие эффективность клозапина в отношении негативной симптоматики у пациентов с ТРШ, также не выявили каких-либо преимуществ данного препарата по сравнению с другими антипсихотиками.

Согласно современным данным, использование ЭСТ у пациентов с ТРШ, при отсутствии значимого клинического улучшения на фоне применения стратегий медикаментозной аугментации различными психотропными средствами и клозапином, является эффективным и безопасным методом, имеющим минимальный риск развития осложнений (Painuly N., Chakrabarti S. 2006; Ali S.A. et al., 2019). По данным метаанализа S. Ahmed et al. (2017), сочетанное применение ЭСТ и клозапина более эффективно, чем монотерапия клозапином, причем выраженность побочных эффектов в этом случае минимальна: клинические проявления ограничиваются легкой экстрапирамидной симптоматикой.

Схожесть фармакологического профиля у пациентов обеих, включенных в исследование групп, давала возможность детальнее проанализировать влияние на клиническую картину проведенной электросудорожной терапии.

В представленном исследовании ЭСТ у пациентов основной группы проводилась на фоне сохраняющейся терапии назначенными ранее психотропными средствами, однако среднесуточная дозировка антипсихотиков была снижена, что согласуется с большинством литературных источников (Nothdurfter C., Eser D., Schule C., 2006, Grover S. et al., 2017).

Потребность в уменьшении лекарственной нагрузки связывается с влиянием психотропных препаратов на порог судорожной активности, а также с минимизацией риска развития возможных осложнений при их сочетанном применении с препаратами для общей анестезии и миорелаксантами, что предотвращает возможность появления побочных эффектов, связанных с индивидуальной реакцией пациента на наркоз (Andrade C., Arumugham S.S., Thirthalli J., 2016; Zolezzi M., 2016). В то же время, снижение дозировок антипсихотических препаратов у пациентов основной группы до минимальных терапевтических, позволило выявить влияние на актуальную клиническую картину именно проведенной электросудорожной терапии.

Приоритетной «мишенью» ЭСТ, наряду с аффективными симптомами в структуре клинической картины, является продуктивная психопатологическая симптоматика, оказывающая наиболее выраженное дезадаптирующее и инвалидирующее действие на пациента (Baghai T.C., Möller H.J., 2008).

Метаанализ, включавший 7 рандомизированных исследований высокого уровня (Gu X. et al., 2017), выявил достоверное улучшение психического состояния пациентов с ТРШ после применения ЭСТ. Другой метаанализ, проведенный в 2016 году W. Zheng et al. и включивший 11 рандомизированных исследований и 818 пациентов, продемонстрировал преимущество присоединения ЭСТ к терапии антипсихотиками (не включая клозапин) над монотерапией последними. Присоединение ЭСТ к терапии клозапином, в случае отсутствия эффекта от его применения в высоких дозах у пациентов с ТРШ, также выявляло достоверное улучшение психического состояния у 47-73% пациентов (Grover S., Hazari N., Kate N., 2015; Petrides G. et al., 2015; Lally J. et al. 2016).

Пациенты, принимавшие участие в настоящем исследовании, на начальном этапе находились в остром психотическом состоянии, имея сравнимый общий балл по шкале PANSS. Через 4 недели терапии у больных, получавших только психотропные ЛС, отмечалась редукция общего бала по шкале PANSS на 12,9%, в то время как больные, получавшие комбинированную терапию ЭСТ+ПФТ, выявляли снижение общего балла по шкале PANSS на 38,3%, что свидетельствовало о большей эффективности сочетанного применения ЭСТ и ПФТ. Схожие результаты отмечаются и в литературных источниках. Так, согласно исследованию S.H. Kim et al. (2017), у пациентов, резистентных к клозапину, отмечалась достоверная редукция общего бала по шкале PANSS больше чем на 20% при  $13,4 \pm 4,6$  сеансах ЭСТ. В исследовании, проведенном в 2014 году Т. Pawełczyk et al., оценивавшим влияние присоединения к терапии антипсихотиками различных генераций курса ЭСТ, было выявлено 32% снижение общего балла по шкале PANSS при  $12 \pm 3$  процедурах ЭСТ.

Основными «позитивными» психотическими симптомами, характеризующими состояние большинства пациентов, согласно шкале PANSS, были: бред, галлюцинаторная загруженность, расстройства мышления. В структуре бредового синдрома основное место занимали бредовые идеи персекуторного и депрессивного характера. Галлюцинаторная симптоматика также не отличалась своей полиморфностью и характеризовалась, в основном, вербальными псевдогаллюцинациями комментирующего и императивного содержания.

При практически равной выраженности позитивной психотической симптоматики у пациентов основной группы и группы сравнения, при включении в исследование, присоединение ЭСТ на фоне сниженной лекарственной нагрузки позволило добиться большего клинического эффекта у больных группы ЭСТ+ПФТ по всему профилю позитивных симптомов: выраженность позитивной психотической симптоматики по шкале PANSS уменьшилась на 43% в то время как у пациентов группы ПФТ - на 16%, что связано с традиционно отмечаемым более выраженным влиянием ЭСТ на психопродуктивную симптоматику (Chanpattana, W., Sackeim, H.A., 2010). Схожие данные были получены в исследовании Т. Pawełczyk et al.



(2014), где редукция позитивной психотической симптоматики по шкале PANSS при присоединении ЭСТ к антипсихотической терапии достигала 37,5%.

Некоторые авторы сообщают о достаточно заметном влиянии ЭСТ на негативную симптоматику, например, при совместном использовании с клозапином. По данным R. Rayikanti et al. (2017), выраженность негативной симптоматики по шкале PANSS снизилась на 47,8% при снижении позитивной симптоматики на 32% и общего балла на 44% уже при 5 сеансах ЭСТ. В нашем исследовании выраженность негативной симптоматики снизилась на 32,8% у пациентов основной группы и на 9,6% у пациентов группы сравнения. В работе T. Rawałczyk et al. (2014) были получены схожие с нашими результаты: негативная симптоматика редуцировалась менее значительно, чем позитивная — на 23,8%.

«Общая психопатологическая симптоматика» у пациентов, получавших ЭСТ и ПФТ за 4 недели терапии также подверглась выраженной редукции (на 39,2% в баллах по шкале PANSS) в отличие от пациентов, получавших только ПФТ (на 13,2% в баллах по шкале PANSS). В большей степени уменьшились значения таких параметров, как «загруженность психотическими переживаниями», «социальная отстраненность», «напряжение», «заторможенность», «нарушения внимания»; пациенты стали более критичны к своей болезни, что соответствовало улучшению общего психического состояния, оцениваемого клиническим методом. T. Rawałczyk et al. (2014) также описывают значимое изменение общей психопатологической симптоматики более, чем на 25%.

Традиционно характерное для ЭСТ выраженное влияние на аффективную симптоматику депрессивного спектра (Kellner C.H. et al., 2012; Bschor T. et al., 2014) было отмечено и в нашей работе: такие параметры, как «депрессия», «напряжение» и «тревога», относимые к субшкале PANSS «общая психопатологическая симптоматика» у пациентов основной группы за время лечения снизились на 47,5% - 56% в то время как у пациентов группы сравнения — значительно меньше: 12,7% - 24,8%.

Стоит отметить, что, согласно проекту Клинических рекомендаций Российского общества психиатров «Шизофрения» (2019), редукция более 20% симптомов

по шкале PANSS, является одним из критериев оценки качества оказанной медицинской помощи больным, страдающим шизофренией с уровнем достоверности доказательств «А». Согласно указанному проекту, на практике целесообразно выделить три уровня эффективности лекарственного ответа: 1. Лечение эффективно, эффект существенный и глубокий – общая выраженность симптоматики, оцениваемой по шкале PANSS, сократилась более чем на 50%; 2. Лечение эффективно, эффект частичный – общая выраженность симптоматики, оцениваемой по шкале PANSS сократилась не менее чем на 20%; 3. Лечение неэффективно – общая выраженность симптоматики, оцениваемой по шкале PANSS сократилась менее, чем на 20%. Таким образом, результат проведенной терапии в группе сравнения мог квалифицироваться как «неэффективный» — редукция общего балла на 12,9%, в то время как в основной группе как «частично эффективное лечение» — редукция на 38,3%. В то же время согласно данным R.A. Emsley et al., (2002), S. Leucht et al. (2005), Y.L.Chen et al., (2018), редукция общего балла по шкале PANSS от 19 до 28% соответствует «минимальному улучшению», более 40% - «значительному улучшению», следовательно эффективность терапии ЭСТ+ПФТ в нашем исследовании может расцениваться как приближающаяся к «значительной».

Билатеральная техника наложения электродов при ЭСТ, используемая в проведенной работе, считается более эффективной, чем их унилатеральное наложение, вместе с тем, данная методика традиционно связывается с большим риском развития когнитивных побочных эффектов (Squire S.R., Slater P.C., 1978; Faber R. et al., 1983; Chanpattana W. et al., 1999; Sackeim H.A. et al., 2000; Bansod A. et al., 2018; Sinclair D.J.M. et al., 2019). Последние литературные данные подтверждают транзиторный характер мнестических нарушений, возникающих после проведения курса процедур ЭСТ, полностью редуцирующихся в сроки до 6 месяцев (Nuninga J.O. et al., 2018). Авторы указывают на отсутствие различий в когнитивном функционировании пациентов, получавших ЭСТ в сравнении с антипсихотической терапией в течение последующего двухлетнего периода наблюдения (de la Serna E. et al., 2011). В представленной работе у пациентов, получавших ЭСТ, к окончанию пери-

ода наблюдения (через 4 недели терапии) было выявлено некоторое увеличение показателя «нарушение памяти» по шкале UKU, однако, данный показатель не достигал даже легкой степени выраженности. Стоит отметить, что контроль состояния и изучение мнестических функций пациентов в более поздние сроки требует проведения дополнительных исследований при помощи специализированных рейтинговых шкал.

Одним из диагностируемых побочных эффектов антипсихотиков второго поколения является седация, особенно часто отмечаемая при использовании данных препаратов в виде «полипрагмазии» (Brooks J.O. et al., 2010). В подшкале UKU «психические побочные эффекты» отсутствует как таковое понятие «седация», однако ее характеризуют и обуславливают такие параметры как «сонливость» и «астения». Параметр «астения» в баллах по шкале UKU у пациентов обеих групп находился в пределах легкой и умеренной степени выраженности, в то время как параметр «сонливость» в баллах по шкале UKU у пациентов основной группы достигал только легкой степени выраженности и не доходил до нее у пациентов группы сравнения. Через 4 недели терапии у пациентов группы ЭСТ+ПФТ отмечалась редукция «астении» и «сонливости» более чем на 50%, а у пациентов группы ПФТ параметр «астения» по-прежнему сохранялся в пределах легкой-умеренной степени выраженности. Полученные нами результаты свидетельствуют о менее выраженной седации пациентов, получавших ЭСТ в сочетании с ПФТ, в отличие от пациентов, у которых использовалась только ПФТ, такой эффект, вероятно, связан с минимизацией дозировок ЛС и субъективно позволяет пациентам легче переносить лечение.

Неврологические побочные эффекты в проведенном исследовании характеризовались, в основном, параметрами «тремор», «дистония», «акатизия» «гипокинезия/акинезия» и «ригидность», то есть явлениями экстрапирамидной симптоматики. При включении в исследование, у пациентов обеих групп степень их выраженности по шкале UKU находилась или приближалась к легкой. Известно, что экстрапирамидные симптомы характерны не только для антипсихотиков первой, но и, в значительно меньшей степени, второй генерации (Muench J., Hamer A.M.,

2010; Woods S.W. et al., 2010), которые преимущественно использовались для лечения пациентов в нашем исследовании. У пациентов группы ЭСТ+ПФТ через 4 недели терапии выраженность клинических проявлений описанных параметров уменьшилась более чем на 50%, т.е. симптомы практически полностью редуцировались. У пациентов группы ПФТ выраженность «тремора» увеличилась и определялась как легкая степень, показатели «гипокинезия/акатизия» и «акатизия» практически не изменились, также оставаясь на «легком» уровне. Представленная редукция неврологических побочных эффектов обусловлена как снижением дозировок ЛС на фоне ЭСТ, так и самой процедурой электросудорожной терапии, что сопоставимо с данными литературы, согласно которым ЭСТ эффективна даже в отношении терапевтически резистентной ЭПС (Morcos N., Rosinski A., Maixner D.F., 2019).

Вегетативные побочные эффекты по шкале UKU на этапе включения в исследование не достигали легкой степени выраженности у пациентов обеих исследованных групп. В целом, пациенты получавшие сочетанную терапию ЭСТ и ПФТ, обнаруживали большую редукцию данных показателей, в особенности таких, как «тахикардия», «ортостатизм», «задержка мочеиспускания», «диарея», «тошнота и рвота», «сухость во рту», что могло соотноситься со снижением лекарственной нагрузки. У пациентов группы ПФТ в процессе терапии данные показатели имели тенденцию к увеличению, или оставались практически без изменений, но не достигали легкой степени выраженности.

Основными побочными эффектами антипсихотических препаратов второй генерации являются дисметаболические нарушения, частота возникновения которых может достигать 23-50% (Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y., 2011; Falissard B. et al., 2011; Gautam S., Meena P.S., 2011).

Частота развития метаболических побочных эффектов при использовании клозапина у пациентов с ТРШ варьирует в диапазоне 28-48% (Bai Y.M., Lin C.C., Chen J.Y., 2011; Gautam S., Meena P.S. 2011)

Ведущим клиническим проявлением метаболических нарушений (не всегда соотносимым в литературе с гиперпролактинемией) является увеличение массы

тела (Khazaal Y. et al., 2006; Reist C. et al., 2007). В нашей работе метаболические и сопутствующие побочные эффекты рассматривались в рамках субшкалы «автономные» по шкале UKU. Одним из основных, достоверно более выраженных побочных эффектов, диагностируемых через 4 недели терапии у пациентов, получавших только ПФТ, являлся набор веса, находящийся на легком-умеренном уровне выраженности, и не достигавший легкого уровня при включении в исследование. В то же время у пациентов, получавших ЭСТ и ПФТ в результате проведенной терапии, хотя и отмечалось некоторое увеличение массы тела, но этот показатель не доходил даже до легкой степени выраженности.

Согласно литературным данным, ЭСТ оказывает влияние на набор и потерю веса, обладая анорексигенным эффектом, механизм развития которого может быть связан как с минимизацией лекарственной нагрузки, изменением характера приемов пищи в связи с улучшением психического состояния, так и с воздействием на рецепторы лептина и серотонина, влиянием на уровень инсулина, кортизола и эпинефрина (Ghanizadeh A. et al., 2012; Wysokiński A., 2015). Некоторые авторы рассматривают ЭСТ как альтернативный способ терапии пациентов, имеющих значительные нарушения метаболического профиля и излишнюю массу тела, в том случае, когда те или иные психотропные ЛС не могут быть назначены или скорректированы из-за увеличения риска развития осложнений (Moss L.E., Vaidya N.A., 2006).

Другим побочным эффектом из группы «автономных», выявленном на этапе включения в исследование, у пациентов обеих групп являлось ослабление сексуального влечения, находившееся на легком-умеренном уровне у больных из группы ЭСТ+ПФТ и приближавшееся к умеренному уровню у больных группы ПФТ. После курса процедур ЭСТ отмечалось снижение выраженности данного параметра до легкого уровня или полного нивелирования у отдельных больных, в то время как у пациентов группы сравнения он по-прежнему был умеренным. Вероятнее всего, более низкий уровень либидо мог быть связан с сохранением большей лекарственной нагрузки у пациентов группы сравнения. Кроме того, некоторые па-

циенты мужского пола, входящие в группу сравнения, отмечали нарушения эрекции, приближавшиеся к легкой выраженности, и оставшиеся без изменений через 4 недели терапии, в то время как у пациентов основной группы этот показатель был ниже на обоих этапах наблюдения. Согласно литературным данным, терапия антипсихотиками, в особенности второго поколения, может быть ассоциирована с сексуальными нарушениями (снижением либидо, эректильной дисфункцией, нарушениями менструального цикла) у 49-59% мужчин и 25-49% женщин (Khawaja M.Y., 2005; Fujii A. et al., 2010). Причиной может являться блокада антипсихотиками дофаминовых рецепторов в тубероинфандибулярном пути головного мозга и последующая гиперпролактинемия (Fujii A. et al., 2010). Влияние ЭСТ на дофаминовые рецепторы, кратковременный значительный подъем общего уровня пролактина и его возвращение к исходной концентрации спустя несколько часов (Markianos M., Hatzimanolis J., Lykouras L., 2002; Haskett R.F., 2014), вероятно, также может быть связано с описанными изменениями.

В целом, у пациентов основной группы наблюдения отмечалась значительно более выраженная редукция побочных проявлений, относимых к разным группам по шкале UKU, что может свидетельствовать о хорошей переносимости ЭСТ в сочетании с ПФТ.

Необходимость объективизации эффективности и безопасности ЭСТ делает все более актуальным вопрос изучения ее механизма действия путем лабораторной и инструментальной диагностики, так как механизм действия ЭСТ по-прежнему до конца не понятен. Согласно известным на текущий момент гипотезам, ЭСТ оказывает влияние на нейромедиаторные системы, гормоны, нейротрофины, в том числе BDNF, и нейропластические процессы, обладая нейропротективным действием.

По мнению авторов, BDNF играет значительную роль в патогенезе и актуальной клинической картине шизофрении, что связывается с обратной корреляционной зависимостью между сывороточным уровнем биомаркера и клиническими проявлениями заболевания (Xiao W. et al., 2016; Heitz U., 2019).

Литературные источники сообщают об увеличении синтеза BDNF на фоне электросудорожной терапии, с чем, возможно, связан ее терапевтический эффект

(Warner-Schmidt J.L., Madsen T.M., Duman R.S., 2008; Luscher B., Shen Q., Sahir N., 2011; Vanicek T., 2019).

Меньшая часть авторов придерживается иной точки зрения: несмотря на подтверждение взаимосвязи между изменением концентрации BDNF при использовании ЭСТ+ПФТ у больных с резистентной шизофренией, не рассматривают его в качестве маркера терапевтического ответа, что, однако, может быть связано с дизайном и ограниченными возможностями самих исследований (малая величина выборки и длительности наблюдения) (Fernandes B.S. et al., 2010; van Zutphen E.M. et al., 2019)

В то же время, по данным исследования 2020 года, проведенном на 160 пациентах, разделенных на 2 группы (ЭСТ+ПФТ и ПФТ), у пациентов обеих групп определялось значимое увеличение сывороточной концентрации BDNF в процессе терапии, однако у пациентов с комбинированной терапией ЭСТ+ПФТ редукция психотической симптоматики была более выраженной (более 50% против 20%) и коррелировала с повышением уровня BDNF, что, в свою очередь, может являться предиктором терапевтического ответа (Li J. et al, 2020).

В работе, проведенной в 2016 году Xiao W. et al. на 237 исследуемых (160 человек были пациентами с ТРИШ, 77 человек - здоровыми добровольцами), была продемонстрирована взаимосвязь между редукцией психотической симптоматики по шкале PANSS и увеличением уровня BDNF у пациентов, получающих сочетанную психофармако- и электросудорожную терапию. Так, уровень BDNF у здоровых испытуемых, согласно данным Xiao W. et al. (2016), составлял  $12,4 \pm 3,2$  нг/мл, у пациентов, получающих сочетанную терапию (ЭСТ+ПФТ) до начала терапии –  $9,2 \pm 2,1$  нг/мл, у пациентов, получавших только антипсихотические средства –  $9,8 \pm 3,1$  нг/мл. В процессе проведения ЭСТ отмечалось увеличение сывороточного уровня BDNF до  $11,9 \pm 3,3$  нг/мл, а также статистически достоверная зависимость его уровня с улучшением психического состояния (в баллах по шкале PANSS). В то же время, увеличение сывороточного уровня BDNF отмечалось и у пациентов, получавших терапию антипсихотическими средствами - до  $11,7 \pm 3,5$ . По мнению авторов, полученные результаты могут свидетельствовать о значительной роли

BDNF в проявлениях шизофрении, а также демонстрировать обратную корреляционную зависимость между сывороточным уровнем биомаркера и клиническими проявлениями заболевания (Xiao W. et al., 2016; Heitz U. et al., 2019).

Уровень BDNF в проведенном нами исследовании имел схожие с литературными изменения. На этапе включения в исследование значение уровня BDNF у больных, получавших лечение ЭФТ+ПФТ, было равно  $10,71 \pm 5,79$  нг/мл, у пациентов, получавших только ПФТ -  $9,90 \pm 3,1$  нг/мл. В результате проведенной терапии уровень BDNF у больных, получавших ЭСТ в сочетании с ПФТ имел тенденцию к увеличению до  $12,30 \pm 7,66$  нг/мл, в отличие от пациентов группы сравнения, получавших терапию только антипсихотическими средствами, уровень BDNF у которых практически не имел отличий от начальных значений и составил  $9,53 \pm 4,82$  нг/мл. Повышение уровня BDNF, находящееся на уровне тенденции, в результате проведенной ЭСТ может свидетельствовать об усилении высвобождения нейротрофинов, чем, возможно и обусловлен терапевтический эффект, а также высокая эффективность данного метода терапии, но данный вопрос требует дополнительного изучения.

В последнее время важнейшее значение приобретает теория, берущая за основу иммуномодулирующее и противовоспалительное действие ЭСТ, которое обнаруживается, главным образом, в снижении уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2 IL-6, фактора некроза опухолей альфа) и иммуномодулирующем эффекте, заключающемся в активации противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) (Zincir S. et al., 2016), В нашей работе не было обнаружено повышения уровня провоспалительного IL-2 в сыворотке крови у исследованных пациентов, что также может соотноситься с литературными источниками, где авторами указывается на повышение уровня фактора некроза опухолей альфа, снижении уровня IL-6 и отсутствии влияния ЭСТ на уровень IL-2 (Freire T.F.V., Rocha N.S.D., Fleck M.P.A., 2017), что может быть связано больше с активацией противовоспалительных цитокинов, чем изменением уровня провоспалительных.

Фермент КФК и его изофермент КФК-МВ, не являются специфическими биомаркерами нейродеструкции, нейродегенерации и нейроинфламации, однако,



их присутствие в том числе и в тканях головного мозга, в комплексе с другими биомаркерами может дополнять диагностическую картину (Mrozek S. et al., 2014).

Авторами сообщается об отсутствии значимых корреляций между сывороточным уровнем КФК и клинической картиной у больных с шизофренией, в то время как они могут присутствовать у пациентов с биполярным аффективным расстройством и шизоаффективным расстройством, что увеличивает информативность исследования данного биомаркера в нашей работе (Segal M. et al, 2007; Hollander S. et al., 2016). В литературе присутствуют спорные данные о влиянии психотропных препаратов и, в частности, антипсихотических средств на уровень КФК, описывается как некоторое повышение, так и снижение концентрации КФК под влиянием лекарственных средств (Allen P.J., 2012; Laoutidis Z.G., Kioulos K.T., 2014).

В нашей работе не было обнаружено повышения общего уровня КФК за пределы референсных значений (29-200 Ед/л) до начала процедур ЭСТ у пациентов в обязательном порядке получавших психотропные препараты —  $65,62 \pm 44,77$  Ед/л. Основная часть классических работ, направленных на изучение влияния ЭСТ на периферический уровень КФК, сообщает об отсутствии, или незначительном повышении концентрации мозгового изофермента КФК-BB на фоне проведения процедур и некотором повышении общего уровня КФК в связи с генерализованным судорожным приступом, но стоит учитывать, что в тот период времени, не все процедуры ЭСТ проводились по модифицированной методике, являющейся менее травматичной (Rich C.L. et al., 1975; Taylor P.J., Von Witt R.J., Fry A.H., 1981; Webb M.G., 1984).

Современные источники, рассматривающие этот фермент обособленно от других потенциальных биомаркеров повреждения ЦНС, также сообщают об отсутствии повышения уровня изоферментов КФК-MB и КФК-BB за пределы клинической нормы и описывают не резко выраженное повышение общего уровня КФК, что свидетельствует об отсутствии индуцирования электросудорожной терапией нейродеструкции и нейроинфламации (Giltay E.J. et al., 2008). В работе Y. Jiang et al. (2015), исследовавшей 176 пациентов, концентрация КФК и КФК-MB не имела

достоверного повышения после проведения курса процедур ЭСТ у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией и не выходила за пределы референсных значений (29-200 Ед/л – КФК, 0-24 ЕД/л КФК-МВ): уровень КФК и КФК-МВ до проведения процедур составлял  $143,01 \pm 291,18$  Ед/л и  $18,27 \pm 13,36$  Ед/л,  $141,17 \pm 280,32$  Ед/л и  $19,03 \pm 12,58$  Ед/л после проведения ЭСТ.

В нашей работе уровень КФК и КФК-МВ составлял:  $65,62 \pm 44,77$  Ед/л и  $14,77 \pm 10,27$  Ед/л до начала курса процедур,  $55,77 \pm 54,30$  ЕД/л и  $9,53 \pm 2,90$  Ед/л через 4 недели терапии, не выходил за пределы референсных значений, что, в комплексе с исследованием других биомаркеров, позволяет говорить об отсутствии повреждения или активации воспалительных реакций в ЦНС на фоне проведения процедур ЭСТ.

Белок S100B, наряду с нейронспецифической энolahзой, в отличие от более общих маркеров воспаления КФК и КФК-МВ, являются высокоинформативными биомаркерами повреждения и воспаления ЦНС, в связи с чем рассматриваются многими авторами как вещества, способные продемонстрировать безопасность ЭСТ, учитывая стигматизирующие данные о ее деструктивном влиянии на головной мозг (Berrouscho J. et al., 1997; Agelink M. W. et al, 2001; Kranaster L. et al., 2014).

Несмотря на отсутствие единой концепции, касающийся роли белка S100B в патогенезе шизофренического процесса, современные данные свидетельствуют об отсутствии влияния характера актуальной медикаментозной терапии у пациентов с шизофренией на сывороточный уровень данного биомаркера, что делает его оценку еще более показательной (Aleksavska K. et al., 2014).

Большая часть работ, изучающих влияние ЭСТ на изменение концентрации S100B и NSE, проведена у больных с расстройствами аффективного спектра, с преобладанием в клинической картине депрессивной симптоматики. В исследованиях, проведенных J. Greffe et al. (1996); J. Berrouscho et al. (1997) и J. Palmio et al. (2010), у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, получавших ЭСТ, не было выявлено достоверного повышения уровня S100b и NSE как через 24, так и через 48 часов после проведенной процедуры.

L. Kranaster et al. (2014) установили, что у большинства пациентов, получавших ЭСТ, уровень S100B и NSE не выходил за пределы референсных значений (S100B — 0-200 нг/л, NSE — 0-20 нг/мл): до ЭСТ —  $53 \pm 21$  нг/л и  $14,5 \pm 3,2$  нг/мл, после ЭСТ —  $56 \pm 17$  нг/л и  $13,8 \pm 3,2$ , соответственно, что свидетельствовало об отсутствии нейродеструктивного эффекта процедур.

Схожие с литературой результаты были получены и в проведенной нами работе. Так, уровень белка S100B, являющегося маркером воспаления и повреждения ЦНС, не выходил за рамки референсных значений (0-200 нг/л) и не обнаруживал значимой динамики, составляя, в среднем,  $49,64 \pm 22,45$  нг/л до начала курса ЭСТ и  $44,02 \pm 21,08$  нг/л после его проведения.

Концентрация фермента NSE также находились в пределах нормы (0-20 нг/мл) и не имела значимой динамики у большинства пациентов, составляя  $9,63 \pm 4,40$  нг/мл до начала курса ЭСТ и  $9,04 \pm 4,36$  нг/мл — после его окончания. Высокая чувствительность данного биомаркера потенциальной нейродеструкции подтверждает отсутствие повреждения клеток ЦНС и безопасность применения ЭСТ (Busnello J.V. et al., 2006).

Таким образом, согласно полученным в настоящей работе данным клинических и лабораторных исследований, при определении объема помощи больным, страдающим шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью, электросудорожную терапию следует рассматривать как эффективный и безопасный метод лечения для купирования актуальной психотической симптоматики, в особенности у пациентов с наличием выраженных побочных эффектов от проводившейся психофармакотерапии. Необходимым представляется проведение просветительской работы, в первую очередь в профессиональной среде, в целях дестигматизации практикующих врачей-психиатров и повышения их информированности об объективных клинико-биологических характеристиках этого вида терапии.

## 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-MB, 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-MB, 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) в виду 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-MB, 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП - антипсихотический препарат

ИМАО - ингибиторы моноаминооксидазы

КФК - креатинфосфокиназа

КФК-ВВ - креатинфосфокиназа, мозговая фракция

КФК-ММ - креатинфосфокиназа, мышечная фракция

КФК-МВ - креатинфосфокиназа, мышечная и мозговая фракция

ЛС - лекарственные средства

ПФТ - психофармакотерапия

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ТР -терапевтическая резистентность

ТРШ - терапевтически резистентная шизофрения

ТЦА - трициклические антидепрессанты

ЦНС - центральная нервная система

ЭПС - экстрапирамидная симптоматика

ЭСТ - электросудорожная терапия

BDNF - мозговой нейротрофический фактор

IL - интерлейкин

NSE – нейронспецифическая энолаза

RAGE - рецепторы конечных продуктов гликилирования белков



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий, Г. Я. Лечение психически больных: руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. – М. : Медицина, 1988. – 528 с.
2. Биполярное аффективное расстройство: проект клинических рекомендаций [Электронный ресурс] / Российское общество психиатров. – М., 2019. – 139 с. – URL: <https://psychiatr.ru>
3. Быков, Ю. В. Резистентные к терапии депрессии / Ю. В. Быков // Ставрополь, 2009. – 77 с.
4. Быков, Ю. В. Электросудорожная терапия в практике анестезиолога: научно-практическое пособие / Ю. В. Быков. – М. : Инфра-М, 2013. – 199 с.
5. Вербенко, В. А. Фармакологическая терапия шизофрении (современный взгляд) / В. А. Вербенко, М. А. Аристов // Таврический журнал психиатрии. – 2015. – Т.19, № 1(70). – С. 5–14.
6. Голенков, А. В. Отношение разных групп населения к электросудорожной терапии [Электронный ресурс] / А. В. Голенков // Медицинская психология в России: электронный научный журнал. – 2011. – №5(10). – URL: <http://medpsy.ru> (Дата обращения: 02.07.18.)
7. Данилов, Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления / Д. С. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т.108, № 10. – С. 81–86.
8. Данилов, Д. С. Оптимизация лечебного процесса у больных шизофренией, резистентных к антипсихотической терапии / Д. С. Данилов, В. Д. Морозова // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 4. – С. 75–83.
9. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство: проект клинических рекомендаций [Электронный ресурс] / Российское общество психиатров. – М., 2019. – 62 с. – URL: <https://psychiatr.ru>

10. Егоров, А. Ю. Электросудорожная терапия: учебное пособие / А. Ю. Егоров, Н. Н. Петрова, А. Г. Софронов. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2013. – 35 с.
11. Козловский, В. Л. Лекарственная резистентность в психиатрии – проблема патофизиологии или фармакологии? / В. Л. Козловский // Неврология и психиатрия – 2009. – № 1. – С. 85–89.
12. Козловский, В. Л. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении / В. Л. Козловский, М. Ю. Попов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – № 1. – С. 97–102.
13. Комиссаров, А.Г. Клиническая оценка эффективности комплексного лечения больных шизофренией с использованием фармакологической и электросудорожной терапии: дис.... канд. мед.наук : 14.01.06 / Комиссаров Алексей Геннадьевич; Казанская гос. мед. академия. – Казань, 2006. – 134 с.
14. Мазо, Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г. Э. Мазо, С. Е. Горбачев, Н. Н. Петрова // Вестник Санкт–Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – № 2. – С. 87–96.
15. Мосолов, С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы её преодоления / С. Н. Мосолов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
16. Незнанов, Н. Г. Электросудорожная терапия / Н. Г. Незнанов, Н. М. Залуцкая // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т. Б. Дмитриевой [и др.]. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2009 – С. 872–882.
17. Нельсон, А. И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии / А. И. Нельсон. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
18. Обухов, С. Г. Распространенность шизофрении, этиологические и патогенетические факторы / С. Г. Обухов // Психиатрия: учебное пособие / под ред. Ю. А. Александровского. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2007 – С. 182–185.

19. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство / под. ред. В. Н. Краснова [и др.]. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 260 с.
20. Рустанович, А. В. Этиология и патогенез психических заболеваний / А. В. Рустанович, В. К. Шамрей // Клиническая психиатрия в схемах, таблицах и рисунках: справочное пособие. – СПб. : «Элби–СПб», 2006 – С. 41–45.
21. Фебрильная кататония: проект клинических рекомендаций [Электронный ресурс] / Российское общество психиатров. – М., 2019. – 28 с. – URL: <https://psychiatr.ru>
22. Цукарзи, Э.Э. Нелекарственные методы биологической терапии в психиатрии: исторические аспекты и перспективы применения / Э. Э. Цукарзи // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С. Н. Мосолова. – М. : БИНОМ, 2002 – С. 527–549.
23. Шамрей, В. К. Немедикаментозные методы биологической терапии / В. К. Шамрей, А. А. Марченко, В. В. Нечипоренко [и др.] // Психиатрия. Учебник / под ред. Шамрея В. К., Марченко А. А. – СПб. : СпецЛит, 2019. – С. 60–65.
24. Шизофрения: проект клинических рекомендаций [Электронный ресурс]/ Российское общество психиатров. – М., 2019. – 119 с. – URL: <https://psychiatr.ru>
25. Agnoli, L. Dopamine D1-like and D2-like receptors in the dorsal striatum control different aspects of attentional performance in the five-choice serial reaction time task under a condition of increased activity of corticostriatal inputs / L. Agnoli, P. Mainolfi, R. W. Invernizzi, M. Carli // Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 38(5). – С. 701–714.
26. Ahmed, S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (both clozapine and non-clozapine) in treatment resistant schizophrenia: A comparative meta-analysis [Электронный ресурс] / S. Ahmed, A. M. Khan, H. M. Mekala [et al.] // Heliyon. – 2017. – Vol. 3(11). – e00429. – URL: [https://doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00429](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00429).
27. Akyol, E. S. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients with deficit syndrome/ E. S. Akyol, Y. Albayrak, M. Beyazyüz // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2015. – Vol. 11. – P. 865–872.

28. Aleksovska, K. Systematic review and meta-analysis of circulating S100B blood levels in schizophrenia [Электронный ресурс] / K. Aleksovska, E. Leoncini, S. Bonassi [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(9). – e106342. – URL: [https://doi: 10.1371/journal.pone.0106342](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106342)
29. Ali, S.A. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review / S. A. Ali, N. Mathur, A. K. Malhotra, R. J. Braga // Neuropsychiatry. – 2019. – Vol. 5(2). – P. 75–83.
30. Allen, P. J. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? / P. J. Allen // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2012. – Vol. 36(5). – P.1442–1462.
31. Altamura, C. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care / C. Altamura, A. Fagiolini, S. Galderisi [et al.] // Journal of Psychopathology. – 2014. – Vol. 20. – P.223–243/
32. Andrade, C. Variations on a theme of unmodified electroconvulsive therapy: science or heresy? / C. Andrade // J. ECT. – 2010. – Vol. 26(1). – P. 30–31.
33. Andrade, C. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy / C. Andrade, S. S. Arumugham, J. Thirthalli // Psychiatr. Clin. North. Am. – 2016. – Vol. 39(3). – P. 513–530.
34. Andrade C. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection / C. Andrade, T. G. Bolwig // J. ECT. – 2014. – Vol. 30(2). – P. 160–164.
35. Andrade, C. Position statement and guidelines on unmodified electroconvulsive therapy / C. Andrade, N. Shah, P. Tharyan [et al.] // Indian. J. Psychiatry. – 2012. – Vol. 54(2). – P.119–133.
36. Angelink, M. W. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100 / M. W. Angelink, J. Andrich, T. Postert [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2001. – Vol. 71(3). – C. 394–396.

37. Angelucci, F. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models / F. Angelucci, S. Brenè, A. A. Mathé // *Mol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10(4). – P. 345–352.
38. Anindya, K. R. How bad was unmodified electroconvulsive therapy! A retrospective study / K. R. Anindya // *Indian. J. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 58(2). – P. 212–215.
39. Annya, M. S. The Neuroimmunology of Schizophrenia / M. S. Annya, M. Stephen // *Biol. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70(7). – P. 663–671.
40. Asevedo, E. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia / E. Asevedo, A. Gadelha, C. Noto [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2013. – Vol. 47(10). – P. 1376–1382.
41. Ashe, P. C. Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents / P. C. Ashe, M. D. Berry, A. A. Boulton // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 25. – P. 691–707.
42. Baghai, T. C. Electroconvulsive therapy and its different indications / T. C. Baghai, H.-J. Möller // *Dialogues. Clin. Neurosci.* – 2008. – Vol. 10(1). – P. 105–117.
43. Bai, Y. M. Association of weight gain and metabolic syndrome in patients taking clozapine: An 8-year cohort study / Y. M. Bai, C. C. Lin, J. Y. Chen // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 751–756.
44. Bansod, A. Randomized, Nonblind, Naturalistic Comparison of Efficacy and Cognitive Outcomes With Right Unilateral, Bifrontal, and Bitemporal Electroconvulsive Therapy in Schizophrenia / A. Bansod, S. S. Sonavane, N. B. Shah [et al.] // *The Journal of ECT*. – 2018. – Vol. 34(1). – P. 26–30.
45. Bayley, R. First Person Account: Schizophrenia / R. Bayley // *Schizophrenia Bulletin*. – 1996. – Vol. 22(4). – P. 727–729.
46. Berrouscho, J. Serum neuron-specific enolase levels do not increase after electroconvulsive therapy / J. Berrouscho, K. Rolle, H. J. Kühn, D. Schneider // *J. Neurol. Sci.* – 1997. – Vol. 150(2). – P. 173–176.

47. Bighelli, I. Response rates in patients with schizophrenia and positive symptoms receiving cognitive behavioural therapy: a systematic review and single-group meta-analysis [Электронный ресурс] / I. Bighelli, M. Huhn, J. Schneider-Thoma [et al.] // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 380. – URL: <https://doi:10.1186/s12888-018-1964-8>
48. Bilgen, A. E. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression / A. E. Bilgen, S. Bozkurt Zincir, S. Zincir S. [et al.] // Brain. Res. Bull. – 2014. – Vol. 104. – P. 82–87.
49. Braga, R.J. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia / R. J. Braga, G. Petrides // J. ECT. – 2005. – Vol. 21(2). – P. 75–83.
50. Brenner H. D. Defining treatment refractoriness in schizophrenia / H. D. Brenner, S. J. Dencker, M. J. Goldstein [et al.] // Schizophr. Bull. – 1990. – Vol. 16(4). – P. 551–561.
51. Brooks, J.O. (3<sup>rd</sup>.) Safety and tolerability associated with second-generation antipsychotic polytherapy in bipolar disorder: findings from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder / J. O. Brooks (3<sup>rd</sup>.), J. F. Goldberg, T. A. Ketter [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2011. – Vol. 72(2). – P. 240–247.
52. Bschor, T. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy / T. Bschor T., M. Bauer, M. Adli // Dtsch. Arztebl. Int. – 2014. – Vol. 111. – P. 766–775.
53. Buckley, P. F. Neurotrophins and schizophrenia / P. F. Buckley, S. Mahadik, A. Pillai, A. Terry, Jr. // Schizophrenia Research. – 2007. – Vol. 94(1-3). – P. 1–11.
54. Bufalino, C. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies / C. Bufalino, N. Hepgul, E. Aguglia, C. M. Pariante // Brain. Behav. Immun. – 2013. – Vol. 31. – P. 31–47.
55. Businaro, R. S100B protects LAN-5 neuroblastoma cells against Abeta amyloid-induced neurotoxicity via RAGE engagement at low doses but increases Abeta

- amyloid neurotoxicity at high doses / R. Businaro, S. Leone, C. Fabrizi // *J. Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 83(5). – 897–906.
56. Busnello, J. V. Acute and chronic electroconvulsive shock in rats: effects on peripheral markers of neuronal injury and glial activity / J. V. Busnello, R. Leke, J. P. Oses [et al.] // *Life Sciences.* – 2006. – Vol. 78(26). – P. 3013–3017.
  57. Caccia, S. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia / S. Caccia, R. W. Invernizzi, A. Nobili, L. Pasina // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2013. – Vol. 9. – P. 319–328.
  58. Carr, M. E. Creatine kinase BB isoenzyme blood levels in trauma patients with suspected mild traumatic brain injury / M. E. Carr Jr., L. N. Masullo // *Mil. Med.* – 2009. – Vol. 174(6). – P. 622–625.
  59. Chanpattana, W. Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia / W. Chanpattana, M. L. Chakrabhand, R. Kongsakon [et al.] // *The Journal of ECT.* – 1999. – Vol. 15(2). – P. 129–139.
  60. Chanpattana, W. A survey of the practice of electroconvulsive therapy in Asia / W. Chanpattana, B. A. Kramer, G. Kunagiri [et al.] // *The Journal of ECT.* – 2010. – Vol. 26. – P. 5–10.
  61. Chanpattana, W. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: prediction of response and the nature of symptomatic improvement / W. Chanpattana, H. A. Sackeim // *The Journal of ECT.* – 2010. – Vol. 26 (4). – P. 289–298.
  62. Chen, A. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury / A. Chen, L. J. Xiong, Y. Tong [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2013. – Vol. 1(2). – P. 167–176.
  63. Chen, Y. L. Early predictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics [Электронный ресурс] / Y. L. Chen, K. P. Chen, C. C. Chiu [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2018. – Vol. 18(1). – P. 376. – URL: <https://doi:10.1186/s12888-018-1950-1>
  64. Christian, R. Future research needs for first- and second-generation antipsychotics for children and young adults [Электронный ресурс] / R. Christian, L. Saavedra, B. N. Gaynes; Agency for Healthcare Research and Quality (US) // *Future*

- Research Needs Papers. – 2012 – Vol. 13. – URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84660/>
65. Combination and high-dose atypical antipsychotic therapy in patients with schizophrenia: Systematic review [Электронный ресурс] / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health // Technol. Overv. – 2012. – Vol. 2(3). – e2301. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169697>
  66. Conley, R. R. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia / R. R. Conley, R. W. Buchanan RW // Schizophr. Bull. – 1997. – Vol. 23(4). – P. 663–674.
  67. Cumper, S. K. Electroconvulsive therapy (ECT) in Parkinson's disease: ECS and dopamine enhancement / S. K. Cumper, G. M. Ahle, L. S. Liebman, C. H. Kellner // The Journal of ECT. – 2014. – Vol. 30(2). – P. 122–124.
  68. Dabrowski, M. Clinical analysis of safety and effectiveness of electroconvulsive therapy / M. Dabrowski, T. Parnowski // Psychiatr Pol. – 2012. – Vol. 46(3). – P. 345–360.
  69. De la Serna, E. Two-year follow-up of cognitive functions in schizophrenia spectrum disorders of adolescent patients treated with electroconvulsive therapy / E. de la Serna, I. Flamarique, J. Castro-Fornieles [et al.] // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 21(6). – P. 611–619.
  70. Demjaha, A. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia / A. Demjaha, R. M. Murray, P. K. McGuire [et al.]. // Am. J. Psychiatry. – 2012. – Vol. 169(11). – P. 1203–1210.
  71. Deng, Z. D. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation / Z. D. Deng, S. H. Lisanby, A. V. Peterchev // Clin. Neurophysiol. – 2014. – Vol. 125(6). – P. 1202–1212.
  72. Di Battista, A.P. Blood biomarkers in moderate-to-severe traumatic brain injury: potential utility of a multi-marker approach in characterizing outcome [Электронный ресурс] / A. P. Di Battista, J. E. Buonora, S. G. Rhind [et al.] // Front Neurol. – 2015. – Vol. 6. – P. 110. – URL: <https://doi:10.3389/fneur.2015.00110>



73. Dimitrov, D. H. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway / D. H. Dimitrov, S. Lee, J. Yantis [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 151. – P. 29–35.
74. Dolenc, T. J. Electroconvulsive therapy in patients taking monoamine oxidase inhibitors / T. J. Dolenc, S. S. Habl, R. D. Barnes, K. G. Rasmussen // *The Journal of ECT.* – 2004. – Vol. 20. – P. 258–261.
75. Dolenc, T. J. The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature / T. J. Dolenc, K. G. Rasmussen // *The Journal of ECT.* – 2005. – Vol. 21. – P. 165–170.
76. Donato, R. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal / R. Donato, G. Sorci, F. Riuzzi [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 93(6). – P. 1008–1022.
77. Durany, N. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses / N. Durany, T. Michel, R. Zöchling [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 52(1-2). – P. 79–86.
78. Dursun, S. M. Effects of anti depressant treatments on first-ECT seizure duration in depression / S. M. Dursun, J. K. Patel, T. Drybala [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 25 (2). – P. 437–443.
79. Egan, M. F. Cerebrospinal fluid and serum levels of neuron-specific enolase in patients with schizophrenia / M. F. Egan, R. S. el-Mallakh, R. L. Suddath [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1992. – Vol. 43(2). – P. 187–195.
80. Electroconvulsive Therapy: ECT Minimum Standard of Practice in NSW [Электронный ресурс] / New South Wales Ministry of Health. – 2011. – Document number PD2011\_003. – 74 p. – URL:  
[https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2011\\_003.pdf](https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/PD2011_003.pdf)
81. Emiliani, F. E. Oxidative stress and schizophrenia: recent breakthroughs from an old story / F. E. Emiliani, T. W. Sedlak, A. Sawa // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 27(3). – P. 185–190.

82. Emsley, R. A. Ethnicity and treatment response in schizophrenia: a comparison of 3 ethnic groups / R. A. Emsley, M. C. Roberts, S. Rataemane [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63(1). – P. 9–14.
83. Enev, M. Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures / M. Enev, K. A. McNally, G. Varghese [et al.] // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48(2). – P. 238–244.
84. Englisch, S. Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies / S. Englisch, M. Zink // *Mens. Sana. Monogr.* – 2012. – Vol. 10(1). – P. 20–32.
85. Erhardt, S. Kynurenic Acid and Schizophrenia / S. Erhardt, L. Schwieler, G. Engberg // *Advances in Experimental Medicine and Biology* / ed. by Allegri G. [et al.]. – Boston : Springer, 2003. – Vol. 527. – P. 155–165.
86. Erhardt, S. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia / S. Erhardt, L. Schwieler, L. Nilsson [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2007. – Vol. 92(1-2). – P. 203–209.
87. Faber, R. Comparison of schizophrenic patients with formal thought disorder and neurologically impaired patients with aphasia / R. Faber, R. Abrams, M. A. Taylor [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 1983. – Vol. 140(10). – P. 1348–1351.
88. Falissard, B. The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs / B. Falissard, M. Mauri, K. Shaw [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 291–302.
89. Favalli, G. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia / G. Favalli, J. Li, P. Belmonte-de-Abreu [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2012. – Vol. 46(1). – P. 1–11.
90. Fernandes, B.S. Improvement of schizophrenia with electroconvulsive therapy and serum brain-derived neurotrophic factor levels: Lack of association in a pilot study / B.S. Fernandes, R. Massuda, M. Torres [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2010. – Vol. 64. – P. 663–665.
91. Fink, M. Electroconvulsive Therapy Evidence and Challenge / M. Fink, M. A. Taylor // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298(3). – P. 330–332.

92. Freire, T. F. V. The association of electroconvulsive therapy to pharmacological treatment and its influence on cytokines/ T. F. V. Freire, N. S. D. Rocha, M. P. A. Fleck // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. – Vol. 92. – P. 205–211.
93. Fujii, A. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics / A. Fujii, N. Yasui-Furukori, N. Sugawara [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34(2). – P. 288–293.
94. Gabriel, D. Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study / D. Gabriel, E. Jakubovski, J. H. Taylor [et al.] // *Psychiatry Res*. – 2017. – Vol. 255. – P. 248–255.
95. Gautam, S. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics / S. Gautam, P. S. Meena // *Indian J. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 53(2). – P. 128–133.
96. Gazdag, G. The impact of neuroleptic medication on seizure threshold and duration in electroconvulsive therapy / G. Gazdag, I. Barna, Z. Iványi, J. Tolna // *Ideggyogy Sz.* – 2004. – Vol. 57(11-12). – P. 385–390.
97. Ghanizadeh, A. The effect of electroconvulsive therapy on blood glucose, creatinine levels, and lipid profile and its association with the type of psychiatric disorders / A. Ghanizadeh, M. Issaee, M. O. Sigaroody, K. Kaviani // *Neurochemistry International*. – 2012. – Vol. 61(7). – P. 1007–1010.
98. Gillespie, A. L. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review [Электронный ресурс] / A. L. Gillespie, R. Samanaite, J. Mill [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17(1). – URL: <https://doi:10.1186/s12888-016-1177-y>
99. Giltay, E. J. Serum markers of brain-cell damage and C-reactive protein are unaffected by electroconvulsive therapy / E. J. Giltay, K. H. Kho, B. A. Blansjaar // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 9(3). – P. 231–235.
100. Goldman, R. Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study / R. Goldman, A. Loebel,

- J. Cucchiaro [et al.] // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. – 2017. – 27(6). – P. 516–525.
101. Goto, S. Is serotonergic function associated with the antidepressant effects of modified-electroconvulsive therapy? / S. Goto, T. Terao, N. Hoaki [et al.] // J. Affect. Disord. – 2012. – Vol. 136(3). – P. 1062–1066.
  102. Green, M. J. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis / M. J. Green, S. L. Matheson, A. Shepherd [et al.] // Mol. Psychiatry – 2011. – Vol. 16(9). – P. 960–972.
  103. Greenhalgh, J. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies / J. Greenhalgh, C. Knight, D. Hind [et al.] / Executive summary: Electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania; The University of Sheffield // Health Technol. Assess. – 2005 – Vol. 9(9). – P. 1–156.
  104. Greffe, J. Increased serum levels of neuron-specific enolase in epileptic patients and after electroconvulsive therapy - a preliminary report / J. Greffe, P. Lemoine, C. Lacroix [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 1996. – Vol. 244(2). – P. 199–208.
  105. Griffiths, C. Patients', Carers', and the Public's Perspectives on Electroconvulsive Therapy [Электронный ресурс] / C. Griffiths, A. O'Neill-Kerr // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – P. 304. – URL: [https://doi:10.3389/fpsyt.2019.00304](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00304).
  106. Grover, S. Combined use of clozapine and ECT: a review / S. Grover, N. Hazari, N. Kate // Acta Neuropsychiatr. – 2015. – Vol. 27(3). – P. 131–142.
  107. Grover, S. Use of modified bilateral electroconvulsive therapy during pregnancy: A case series / S. Grover, P. Sikka, S. S. Saini [et al.] // Indian J. Psychiatry. – 2017. – Vol. 59(4). – P. 487–492.
  108. Grover, S. Use of electroconvulsive therapy in an elderly after 5 weeks of myocardial infarction with 30% cardiac output / S. Grover, K. Suchendra, A. Mehra [et al.] // Ind. Psychiatry J. – 2015. – Vol. 24(2). – P. 195–197.

109. Gu, X. Electroconvulsive therapy for agitation in schizophrenia: Meta-analysis of randomized controlled trials / X. Gu, W. Zheng, T. Guo [et al.] // *Shanghai Archives of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 29(1). – P. 1–14.
110. Guloksuz, S. The immune system and electroconvulsive therapy for depression / S. Guloksuz, B. P. Rutten, B. Arts [et al.] // *The Journal of ECT*. – 2014. – Vol. 30(2). – P.132–137.
111. Guzel, A. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury / A. Guzel, U. Er, M. Tatli [et al.] // *Neurosurg. Rev.* – 2008. – Vol. 31(4). – P. 439–444.
112. Häfner, H. Epidemiology of schizophrenia / H. Häfner, W. an der Heiden // *Can. J. Psychiatry*. —1997. – Vol. 42. – P. 139–151.
113. Haskett, R. F. Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses / R. F. Haskett // *The Journal of ECT*. – 2014. – Vol. 30(2). – P. 107–110.
114. Heitz, U. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and their association with neurocognition in at-risk mental state, first episode psychosis and chronic schizophrenia patients / U. Heitz, M. Papmeyer, E. Studerus [et al.] // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 20(7). – P. 545–554.
115. Hergenroeder, G. W. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury / G. W. Hergenroeder, J. B. Redell, A. N. Moore [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* - 2008. – Vol. 12(6). – P.345–358.
116. Hollander, S. The association between serum creatine kinase, mood and psychosis in inpatients with schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders / S. Hollander, E. Hochman, G. Shoval [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2016. –Vol. 238. – P. 333–337.
117. Hong, W. Higher Plasma S100B Concentrations in Schizophrenia Patients, and Dependently Associated with Inflammatory Markers / W. Hong, M. Zhao, H. Li [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 9(6). – P. 275–284.

118. Hons, J. Different serine and glycine metabolism in patients with schizophrenia receiving clozapine / J. Hons, M. Vasatova, E. Cermakova [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* - 2012. - Vol. 46(6). – P. 811–818.
119. Howard, J. The cytokine hypothesis: A neurodevelopmental explanation for the emergence of schizophrenia later in life / J. Howard // *Advances in Bioscience and Biotechnology.* – 2013. – Vol. 4. – P. 81–88.
120. Howes, O. D. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology / O.D. Howes, R. McCutcheon, O. Agid [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 174(3). – P. 216–229.
121. Isgrò, M. A. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects / M. A. Isgrò, P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 867. – P. 125–143.
122. Jablensky, A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study / A. Jablensky, N. Sartorius, G. Ernberg [et al.] // *Psychological medicine. Monograph supplement.* – 1992. – Vol. 22(4). – P. 55–93.
123. Jelovac, A. Relapse Following Successful Electroconvulsive Therapy for Major Depression: A Meta-Analysis / A. Jelovac, E. Kolshus, D. M. McLoughlin // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38(12). – P. 2467–2474.
124. Jiang, Y. Effects of modified electroconvulsive therapy on the cognitive function and blood parameters in female patients with schizophrenia / Y. Jiang, H. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8(1). – P. 1349–1355.
125. Jibson, M. D. Efficacy of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia / M. D. Jibson, R. Tandon // *Current Psychosis & Therapeutics Reports.* – 2003. – Vol. 1. – P. 7–14.
126. Kane, J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine / J. Kane, G. Honigfeld, J. Singer [et al.] // *Archives General Psychiatry.* – 1988. – Vol. 45(9). – P. 789–796.

127. Kane, J. M. Factors which make patients difficult to treat / J. M. Kane // *British Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 169(31). – P. 10–14.
128. Kay, S. R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S. R. Kay, A. Fiszbein, L. A. Opler // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13(2). – P. 261–276.
129. Kellner, C. H. When to consider electroconvulsive therapy (ECT) / C. H. Kellner, J. Obbels, P. Sienaert // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2020. – Vol. 141(4). – P. 304–315.
130. Kellner, C. H. ECT in treatment-resistant depression / C. H. Kellner, R. M. Greenberg, J. W. Murrough [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169(12). – P. 1238–1244.
131. Khawaja, M. Y. Sexual dysfunction in male patients taking antipsychotics / M. Y. Khawaja // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. – 2005. – Vol. 17(3). – P. 73–75.
132. Khazaal, Y. Eating and weight related cognitions in people with Schizophrenia : A case control study [Электронный ресурс] / Y. Khazaal, E. Frésard, G. Zimmermann [et al.] // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. – 2006. – Vol. 2. – Article number: 29. – URL: <https://doi.org/10.1186/1745-0179-2-29>
133. Kim, H. S. Effectiveness of electroconvulsive therapy augmentation on clozapine-resistant schizophrenia / H. S. Kim, S. H. Kim, N. Y. Lee [et al.] // *Psychiatry Investigation*. – 2007. – Vol. 14(1). – P. 58–62.
134. Klysner, R. Transient serotonin toxicity evoked by combination of electroconvulsive therapy and fluoxetine [Электронный ресурс] / R. Klysner, B. B. Bendsen, M. S. Hansen // *Case Rep. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 162502. – URL: <https://doi.org/10.1155/2014/162502>
135. Kranaster, L. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression / L. Kranaster, C. Janke, S. Mindt [et al.] // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2014. – Vol. 121(11). – P. 1411–1415.

136. Krystal, J. H. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses / J. H. Krystal, L. P. Karper, J. P. Seibyl [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51(3). – P. 199–214.
137. Kumar, M. Efficacy and Tolerability of Clozapine versus Quetiapine in Treatment-resistant Schizophrenia / M. Kumar, B. S. Chavan, A. Sidana, S. Das // *Indian J. Psychol. Med.* – 2017. – Vol. 39(6). – P. 770–776.
138. Lally, J. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis / J. Lally, J. Tully, D. Robertson [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2016. – Vol. 171(1-3). – P. 215–224.
139. Laoutidis, Z. G. Antipsychotic-induced elevation of creatine kinase: a systematic review of the literature and recommendations for the clinical practice / Z. G. Laoutidis, K. T. Kioulos // *Psychopharmacology (Berlin)*. – 2014. – Vol. 231(22). – P. 4255–4570.
140. Leiknes, K. A. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide / K.A. Leiknes, L. J. Schweder, B. Høie // *Brain Behav.* – 2012. – Vol. 2(3). – P. 283–344.
141. Leucht, S. What does the PANSS mean? / S. Leucht, J. M. Kane, W. Kissling [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79(2-3). – P. 231–238.
142. Li, S. Neuron-specific Enolase and myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with first episode schizophrenia / S. Li, H. Wu, H. Guo, Z. Zhao // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 26(2). – P. 228–230.
143. Lima Giacobbo, B. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation / B. Lima Giacobbo, J. Doorduyn, H. C. Klein [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2019. – Vol. 56(5). – P. 3295–3312.
144. Lin, A. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6 / A. Lin, G. Kenis, S. Bignotti [et al.] // *Schizophr. Res.* – 1998. – Vol. 32(1). – P. 9–15.



145. Li, J. Neurotrophic factor changes are essential for predict electroconvulsive therapy outcome in schizophrenia / J. Li, X. Zhang, X. Tang [et al.] // *Schizophr Res.* – 2020. – Vol. 218. – P. 295–297.
146. Lin, H. T. Impacts of electroconvulsive therapy on 1-year outcomes in patients with schizophrenia: A controlled, population-based mirror-image study / H. T. Lin, S. K. Liu, M. H. Hsieh [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 2018. – Vol. 44(4). – P. 798–806.
147. Lingjaerde, O. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients / O. Lingjaerde, U. G. Ahlfors, P. Bech [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* – 1987. – Vol. 76, Supplementum № 334. – 100 p.
148. Lopez-Garcia, P. Combined use of ECT with aripiprazole / P. Lopez-Garcia, C. Chiclana, R. Gonzalez // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 10(4). – P. 942–943.
149. Luft, B. A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia / B. Luft, D. Taylor // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1739–1748.
150. Luscher, B. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder / B. Luscher, Q. Shen, N. Sahir // *Mol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 16(4). – P. 383–406.
151. Manji, H.K. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders / H. K. Manji, G. J. Moore, G. Rajkowska, G. Chen // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5. – P. 578–593.
152. Markianos, M. Relationship between prolactin responses to ECT and dopaminergic and serotonergic responsivity in depressed patients / M. Markianos, J. Hatzimanolis, L. Lykouras // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences.* – 2002. – Vol. 252. – P. 166–171.
153. Marsman, A. Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of H-MRS studies / A. Marsman, M. P. van den Heuvel, D. W. Klomp [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39(1). – P. 120–129.

154. Masdrakis, V.G. Safety of the electroconvulsive therapy-ziprasidone combination / V. G. Masdrakis, A. Florakis, G. Tzanoulinos [et al.] // *The Journal of ECT*. – 2010. – Vol. 26(2). – P.139–142.
155. McDonald, A. Hollywood and ECT / A. McDonald, G. Walter // *Int. Rev. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 21(3). – P. 200–206.
156. McFarquhar, T. F. Knowledge and attitudes regarding electroconvulsive therapy among medical students and the general public / T. F. McFarquhar, J. Thompson // *The Journal of ECT*. – 2008. – Vol. 24(4). – P. 244–253.
157. McLeish, M. J. Relating structure to mechanism in creatine kinase / M. J. McLeish, G. L. Kenyon // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 40(1). – P. 1–20.
158. Meltzer, H. Y. Relevance of dopamine autoreceptors for psychiatry: Preclinical and clinical studies / H. Y. Meltzer // *Schizophrenia Bulletin*. – 1980. Vol. 6(3). – P. 456–475.
159. Meltzer, H. Y. The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin-dopamine antagonist antipsychotics / H. Y. Meltzer // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 15(1). – Suppl. 1. – P. 2S–3S.
160. Meltzer, H. Y. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient / H. Y. Meltzer // *Schizophr. Bull.* – 1992. – Vol. 18(3). – P. 515–542.
161. Meyer, U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia / U. Meyer // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 42. – P. 20–34.
162. Miller, B. J. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects / B. J. Miller, P. Buckley, W. Seabolt [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 70(7). – P. 663–671.
163. Miyamoto, S. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia / S. Miyamoto, A. S. LaMantia, G. E. Duncan [et al.] // *Mol. Interv.* – 2003. – Vol. 3(1). – P. 27–39.
164. Miyamoto, S. Schizophrenia: when clozapine fails / S. Miyamoto, L. F. Jarskog, W. W. Fleischhacker // *Curr. Opin. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 28(3). – P. 243–248.

165. Moksnes, K.M. Electroconvulsive therapy – efficacy and side-effects / K. M. Moksnes, S. O. Ilner // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2010. – Vol. 130(24). – P. 2460–2464.
166. Molina, J. Evolution of the Concept of Treatment-resistant Schizophrenia: Toward a Reformulation for Lack of an Adequate Response / J. Molina, A. Jiménez-González, F. López-Muñoz, F. Cañas // *Journal of Experimental & Clinical Medicine.* – 2012. – Vol. 4. – P. 98–102.
167. Momtazmanesh, S. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review [Электронный ресурс] / S. Momtazmanesh, A. Zare-Shahabadi, N. Rezaei // *Front Psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – Article number: 892. – URL: <https://doi:10.3389/fpsy.2019.00892>
168. Monji, A. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia / A. Monji, T. Kato, S. Kanba // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 63(3). – P. 257–265.
169. Morcos, N. Electroconvulsive Therapy for Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Series / N. Morcos, A. Rosinski, D. F. Maixner // *The Journal of ECT.* – 2019. – Vol. 35(4). – P. 225–230.
170. Moss, L.E. Electroconvulsive therapy as an alternative treatment for obese patients with mood disorders/ L. E. Moss, N. A. Vaidya // *The Journal of ECT.* – 2006. – Vol. 22. – P. 223–225.
171. Mossaheb, N. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia / N. Mossaheb, R. M. Kaufmann // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2012. – Vol. 8. – P. 235–244.
172. Mouaffak, F. Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia / F. Mouaffak, O. Kebir, M. Chayet [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11(4). – P. 267–273.
173. Mrozek, S. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits [Электронный ресурс] / S. Mrozek, J. Dumurgier, G. Citerio [et al.] // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18(2). – P. 220. – URL: <https://doi:10.1186/cc13841>.

174. Muench, J. Adverse effects of antipsychotic medications / J. Muench, A. M. Hamer // *Am. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 81(5). – P. 617–622.
175. Naguib, M. Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management / M. Naguib, R. Koorn // *CNS Drugs.* – 2002. – Vol. 16 (4). – P. 229–247.
176. Nasrallah, H.A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles / H. A. Nasrallah // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 13(1). – P. 27–35.
177. Procopio M. NICE guidelines and maintenance ECT / National institute for health and care excellence (NICE) // *The British Journal of Psychiatry.* – 2003. – Vol. 183(3). – P. 263.
178. Nieto, R. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory [Электронный ресурс] / R. Nieto, M. Kukuljan, H. Silva // *Front. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 4 – P.1–11. – Article number: 45. – URL: <https://doi:10.3389/fpsyt.2013.00045>
179. Nikisch, G. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy / G. Nikisch, A. A. Mathé // *Eur. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 23(5). – P. 356–359.
180. Njau, S. Neurochemical correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression / S. Njau, S. H. Joshi, R. Espinoza [et al.] // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2017. – Vol. 42(1). – P. 6–16.
181. Nothdurfter, C. The influence of concomitant neuroleptic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy / C. Nothdurfter, D. Eser, C. Schüle // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 7(3). – P. 162–170.
182. Nuninga, J. O. Immediate and long-term effects of bilateral electroconvulsive therapy on cognitive functioning in patients with a depressive disorder / J. O. Nuninga, T. F. I. Claessens, M. Somers [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* – 2018. – Vol. 238. – P. 659–665.

183. Nussenzveig, I. Z. Polyamine effects upon N-methyl-D-aspartate receptor functioning: differential alteration by glutamate and glycine site antagonists / I. Z. Nussenzveig, R. Sircar, M. L. Wong [et al.] // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 561(2). – P. 285–291.
184. O'Connell, K. Levels of S100B are raised in female patients with schizophrenia [Электронный ресурс] / K. O'Connell, J. Thakore, K. K. Dev // *BMC Psychiatry.* – 2013. – Vol. 13. – Article number: 146. – URL: <https://doi:10.1186/1471-244X-13-146>.
185. Ortiz-Orendain, J. Antipsychotic combinations for schizophrenia: review [Электронный ресурс] / J. Ortiz-Orendain, S. Castiello-de Obeso, L. E. Colunga-Lozano [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. – Issue 6. – Article number: 237. –URL: <https://doi:10.1002/14651858.cd009005.pub2>
186. Painuly, N. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis / N. Painuly, S. Chakrabarti // *The Journal of ECT* – 2006. – Vol. 22(1). – P. 59–66.
187. Palmio, J. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein / J. Palmio, M. Huuhka, S. Laine [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 177(1-2). – P. 97–100.
188. Pawełczyk, T. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms / T. Pawełczyk, E. Kołodziej-Kowalska, A. Pawełczyk, J. Rabe-Jabłońska // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 220(1-2). – P. 175–180.
189. Payne, N. Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT / N. Payne, J. Prudic // *J. Psychiatr. Pract.* – 2009. - Vol. 15(5). – P. 346–368.
190. Peck, T. Anaesthetic implications of psychoactive drugs / T. Peck, A. Wong, E. Norman // *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.* – 2010. – Vol. 10(6). – P. 177–181.

191. Peng, S. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression / S. Peng, W. Li, L. Lv [et al.] // *Discov. Med.* – 2018. – Vol. 26(143). – P. 127–136.
192. Petrides, G. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study / G. Petrides, C. Malur, R. J. Braga [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172(1). – P. 52–58.
193. Pittenger, C. Stress depression and neuroplasticity A convergence of mechanisms / C. Pittenger, R. S. Duman // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – Vol. 33. – P. 88–109.
194. Polyakova, M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressive Effect of Electroconvulsive Therapy: Systematic Review and Meta-Analyses of the Pre-clinical and Clinical Literature [Электронный ресурс] / M. Polyakova , M. L. Schroeter, B. M. Elzinga [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(11). – e0141564. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141564>
195. Potkin, S.G. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to anti-psychotic resistance and a roadmap for future research [Электронный ресурс] / S. G. Potkin, J. M. Kane, C. U. Correll [et al.] // *NPJ Schizophr.* – 2020. – Vol. 6(1). – URL: <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
196. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia: 2nd ed. / American Psychiatric Association // *Am. J. Psychiat.* – 2004. – Vol. 161(2). – P. 1–56.
197. Prah, P. National changes in oral antipsychotic treatment for people with schizophrenia in primary care between 1998 and 2007 in the United Kingdom / P. Prah, I. Petersen, I. Nazareth [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2012. – Vol. 21(2). – P. 161–169.
198. Prudic J. Electroconvulsive therapy / J. Prudic // *Comprehensive textbook of psychiatry. Eighth.* / ed. by B. J. Saddock, V. A. Saddock. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 2968–2983.
199. Rajkowska, G. Dysfunction of neural circuits involved in the pathophysiology of mood disorders: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers

- of neurons and glial cells / G. Rajkowska // *Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 48. – P. 766–777.
200. Rayikanti, R. Combined Antipsychotics and Electroconvulsive Therapy in an Acutely Psychotic Patient with Treatment-resistant Schizophrenia. / R. Rayikanti, I. Lentowicz, B. Birur, L. Li // *Psychopharmacology Bulletin*. – 2017. – Vol. 47(2). – P. 57–62.
  201. Reist, C. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia: an observational pharmacoepidemiology study from 1988 to 2002 / C. Reist, J. Mintz, L. J. Albers [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27(1). – P. 46–51.
  202. Remington, G. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults / G. Remington, D. Addington, W. Honer [et al.] // *Can. J. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 62(9). – P. 604-616.
  203. Rich, C. L. The effect of modified ECT on serum creatine phosphokinase with intravenous atropine / C. L. Rich, L. A. Cunningham, C. C. Maher, R. A. Woodruff // *Dis. Nerv. Syst.* – 1975. – Vol. 36(12). – P. 653–655.
  204. Ross, E. L. Cost-effectiveness of Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy/Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression in the United States / E. L. Ross, K. Zivin, D. F. Maixner // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75(7). – P. 713–722.
  205. Rothermundt, M. S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia / M. Rothermundt, G. Ponath, T. Glaser [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 29(5). – P. 1004–1011.
  206. Sackeim, H. A. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities / H. A. Sackeim, J. Prudic, D. P. Devanand [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57(5). – P. 425–434.
  207. Saijo T. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in patients with depression: a PET study with [<sup>11</sup>C]WAY 100635 / T. Saijo, A.

- Takano, T. Suhara [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13(6). – P. 785–791.
208. Samara, M. T. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis / M. T. Samara, M. Dold, M. Gianatsi [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73(3). – P. 199–210.
  209. Sartorius, A. ECT anesthesia: the lighter the better? / A. Sartorius, E. M. Muñoz-Canales, B. Krumm [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* – 2006. – Vol. 39(6). – 201–204.
  210. Schroeter, M.L. Mood disorders are glial disorders evidence from in vivo studies [Электронный ресурс] / M. L. Schroeter, H. Abdul-Khaliq, J. Sacher [et al.] // *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* – 2010. – Vol. 2010. – P.780645. – Режим доступа: doi: 10.1155/2010/780645
  211. Schümberg, K. Serum S100B Is Related to Illness Duration and Clinical Symptoms in Schizophrenia-A Meta-Regression Analysis [Электронный ресурс] / K. Schümberg, M. Polyakova, J. Steiner, M. L. Schroeter // *Front. Cell. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – Article number: 46. – URL: <https://doi:10.3389/fncel.2016.00046>
  212. Segal, M. Serum creatine kinase level in unmedicated nonpsychotic, psychotic, bipolar and schizoaffective depressed patients / M. Segal, A. Avital, M. Drobot [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17(3). – P. 194–198.
  213. Semkovska M. Objective cognitive performance associated with electro-convulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis / M. Semkovska, D. M. McLoughlin // *Biol. Psychiatry.* – 2010 – Vol. 68(6). – P. 568–577.
  214. Sienaert, P. Anticonvulsants during electroconvulsive therapy: review and recommendations / P. Sienaert, J. Peuskens // *J. ECT.* – 2007. – Vol. 23. – P. 120-123.
  215. Sienaert, P. Concurrent use of lamotrigine and electroconvulsive therapy / P. Sienaert, Y. Roelens, H. Demunter [et al.] // *The Journal of ECT.* – 2011. – Vol. 27(2). – P. 148–152.



216. Sinclair, D. J. M. Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Schizophrenia / D. J. M. Sinclair, S. Zhao, F. Qi [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2019. – Vol. 45(4). – P. 730–732.
217. Singh, A. How Electroconvulsive Therapy Works? Understanding the Neurobiological Mechanisms / A. Singh, S. K. Kar // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* – 2017. – Vol. 15(3). – P. 210–221.
218. Smith, G. E. A randomized controlled trial comparing the memory effects of continuation electroconvulsive therapy versus continuation pharmacotherapy: results from the Consortium for Research in ECT (CORE) study / G. E. Smith, K. G. Rasmussen Jr., C. M. Cullum [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71(2). – P. 185–193.
219. Smith, S.E. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6 / S. E. Smith, J. Li, K. Garbett [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27(40). – P.10695–10702.
220. Solanki, R. K. Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia / R. K. Solanki, P. Singh, D. Munshi // *Indian J. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 51 (4). – P. 254–260.
221. Song, G. M. Treatment of Adults with Treatment-Resistant Depression: Electroconvulsive Therapy Plus Antidepressant or Electroconvulsive Therapy Alone? Evidence From an Indirect Comparison Meta-Analysis [Электронный ресурс] / G. M. Song, X. Tian, T. Shuai [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94(26). – e1052. – URL: <https://doi:10.1097/md.0000000000001052>
222. Song, T. J. Serum and cerebrospinal fluid neuron-specific enolase for diagnosis of tuberculous meningitis / T. J. Song, Y. C. Choi, K. Y. Lee, W. J. Kim // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53(6). – P. 1068-1072.
223. Sorci, G. S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond [Электронный ресурс] / G. Sorci, R. Bianchi, F. Riuzzi [et al.] // *Cardiovasc. Psychiatry. Neurol.* – 2010. – Vol. 2010. – Article number: 656481. – URL: <https://doi:10.1155/2010/656481>

224. Sorri, A. Effect of electroconvulsive therapy on brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder [Электронный ресурс] / A. Sorri, K. Järventausta, O. Kampman [et al.] // *Brain Behav.* – 2018. – Vol. 8(11). – e01101. – URL: [https://doi: 10.1002/brb3.1101](https://doi.org/10.1002/brb3.1101)
225. Squire, S. R. Bilateral and unilateral ECT: effects on verbal and nonverbal memory / S. R. Squire, P.C. Slater // *Am. J. Psychiatry.* – 1978. – Vol. 135(11). – P. 1316–1320.
226. Suwa, T. Corticolimbic balance shift of regional glucose metabolism in depressed patients treated with ECT / T. Suwa, C. Namiki, S. Takaya [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2012. – Vol. 136(3). – P. 1039–1046.
227. Swartz, C. M. A mechanism of seizure induction by electricity and its clinical implications/ C. M. Swartz // *The Journal of ECT.* – 2014. – Vol. 30(2). – P. 94–97.
228. Tamminga, C. A. Glutamate pharmacology and the treatment of schizophrenia: current status and future directions / C. A. Tamminga, H. H. Holcomb, X. M. Gao, A. C. Lahti // *International Clinical Psychopharmacology.* – 1995. – Vol. 10(3). – P. 29–37.
229. Tan, Y. Increased interleukin-2 serum levels were associated with psychopathological symptoms and cognitive deficits in treatment-resistant schizophrenia / Y. Tan, Y. Li, S. Tan [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 169(1-3). – P. 16–21.
230. Taylor, P. J. Serum creatinine phosphokinase activity in psychiatric patients receiving electroconvulsive therapy / P. J. Taylor, R. J. Von Witt, A. H. Fry // *J. Clin. Psychiatry.* – 1981. – Vol. 42(3). – P. 103–105.
231. *The ECT Handbook* / ed. by. J. Waite, A. Easton. – London: Royal College of Psychiatrists, 2013. – 256 p.
232. *The Practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A task force report of the American Psychiatric Association (2nd ed.)* / American Psychiatric Association. – 2001. – 368 p.
233. Thirthalli, J. A prospective comparative study of interaction between lithium and modified electroconvulsive therapy / J. Thirthalli, T. Harish, B. N. Gangadhar // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 12(2). – P. 149–155.

234. Thome, J. Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses: review article. / J. Thome, P. Foley, P. Riederer // *Journal of Neural Transmission*. – 1988. – Vol. 105(1). – P. 85–100.
235. Torrey, W. C. Implementing evidence-based practices for persons with severe mental illnesses / W. C. Torrey, R. E. Drake, L. Dixon [et al.] // *Psychiatr. Serv.* – 2001. – Vol. 52(1). – P. 45–50.
236. Tourjman, V. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis / V. Tourjman, É. Kouassi, M. È. Koué, M. Rocchetti [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 151(1-3). – P. 43–47.
237. Tyler, W. J. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses / W. J. Tyle, L. D. Pozzo-Miller // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21(12). – P. 4249–4258.
238. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361 (9360). – P. 799–808.
239. Van Eijndhoven, P. Bilateral ECT induces bilateral increases in regional cortical thickness [Электронный ресурс] / P. van Eijndhoven, P. Mulders, L. Kwekkeboom [et al.] // *Transl Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6(8). – e874. – URL: <https://doi:10.1038/tp.2016.139>
240. Van Eldik, L. J. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain / L. J. van Eldik, M. S. Wainwright // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2003. – Vol. 21(3-4). – P. 97–108.
241. Van Os, J. Schizophrenia / J. van Os, S. Kapur // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374(9690). – P. 635–645.
242. Van Zutphen, E. M. Brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of electroconvulsive therapy outcome [Электронный ресурс] / E. M. van Zutphen, D. Rhebergen, E. van Exel [et al.] // *Transl. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – P. 155. – URL: <https://doi:10.1038/s41398-019-0491-9>

243. Vanicek, T. Repetitive enhancement of serum BDNF subsequent to continuation ECT / T. Vanicek, G. S. Kranz, B. Vyssocki [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2019. – Vol. 140(5). – P. 426–434.
244. Wang, C. C. Patterns and predictors of antipsychotic medication use among the U.S. population: Findings from the Medical Expenditure Panel Survey / C. C. Wang, J. F. Farley // *Res. Social Adm. Pharm.* – 2009. – Vol. 9(3). – P. 263–275.
245. Ward, H.B. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol / H. B. Ward, J. A. Fromson, J. J. Cooper [et al.] // *Arch. Womens Ment. Health.* – 2018. – Vol. 21(6). – P. 715–722.
246. Warner, R. Schizophrenia / R. Warner, G. de Girolamo. – Geneva: World Health Organization. – 1995. – 191 p.
247. Warner-Schmidt, J. L. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression / J. L. Warner-Schmidt, R. S. Duman // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 8(1). – P. 14–19.
248. Watanabe, Y. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models / Y. Watanabe, T. Someya, H. Nawa // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2010. – Vol. 64(3). – P. 217–230.
249. Watts, B.V. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system / B. V. Watts, A. Groft, J. P. Bagian, P. D. Mills // *The Journal of ECT.* – 2011. – Vol. 27 (2). – P. 105–108.
250. Webb, M. G. Brain-type creatine phosphokinase serum levels before and after ECT / M. G. Webb, M. P. O'Donnell, R. J. Draper [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 144. – P. 525–528.
251. Woods, S. W. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study / S. W. Woods, H. Morgenstern, J. R. Saksa [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71(4). – P. 463–474.
252. Wu, Y. F. Human Aquaporin 4 Gene Polymorphisms and Haplotypes Are Associated With Serum S100B Level and Negative Symptoms of Schizophrenia in a Southern Chinese Han Population [Электронный ресурс] / Y. F. Wu, H. K.

- Sytwu, F. W. Lung // *Front. Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – Article number: 657. – URL: <https://doi:10.3389/fpsyt.2018.00657>
253. Wysokiński, A. Changes of metabolic parameters during electroconvulsive treatment of schizophrenia: Preliminary results / A. Wysokiński // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2015, Vol. 69. – P. 305–305.
  254. Xiao, W. Atypical antipsychotic treatment increases glial cell line-derived neurotrophic factor serum levels in drug-free schizophrenic patients along with improvement of psychotic symptoms and therapeutic effects / Xiao W, Ye F, Ma L [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2016. – Vol. 246. – P. 617–622.
  255. Yamamori H. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine / H. Yamamori, R. Hashimoto, T. Ishima [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2013. – Vol. 27(556). – P. 37–41.
  256. Yang, Y. The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function / Y. Yang , X. Cheng , Q. Xu [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2016. – Vol. 74(10). – P. 823–828.
  257. Yow, A. Non-clozapine antipsychotic combinations for treatment-resistant schizophrenia [Электронный ресурс] / A. Yow, M. B. Jayaram // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Issue 1. – URL: <https://doi:10.1002/14651858.cd012523>.
  258. Zervas, I. M. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective / I. M. Zervas, C. Theleritis, C. R. Soldatos // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13(2). – P. 96–105
  259. Zhang, X. Y. Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients / X. Y. Zhang, M. H. Xiu, C. Song [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2010. – Vol. 44(16). – P. 1236–1240.
  260. Zheng, W. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: Meta-analysis of randomized controlled trials [Электронный ресурс] / W. Zheng, X. L. Cao, G. S. Ungvari [et al.]

// PLoS One. – 2016. – Vol. 11(6). – e0156510. – URL:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156510>

261. Zincir, S. Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression / S. Zincir, P. K. Öztürk, A. E. Bilgen [et al.] // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2016. – Vol. 12. – P. 1389–1396.
262. Zolezzi, M. Medication management during electroconvulsant therapy / M. Zolezzi // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2016. – Vol. 12. – P. 931–939.