

Объедков В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет

Детерминация гендерными различиями качества исходов при шизофрении

Поступила в редакцию

Контакты: ObyedkovVG@gmail.com

Резюме

В статье рассматриваются гендерные различия в частоту госпитализаций при шизофрении. Небольшая группа пациентов с шизофренией образует группу со сверхчастыми госпитализациями. Это приводит к непропорциональным затратам, когда на малочисленную группу затрачиваются значительные денежные ресурсы, необходимые для содержания этих пациентов в больницах. Важно выяснить, что именно является характерным для данной группы пациентов со сверхчастыми госпитализациями. В результате исследований автор приходит к выводу о том, что данная группа состоит преимущественно из лиц мужского пола. Анализируется литература с целью лучшего понимания причинности полового диморфизма в исходы шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, функциональная асимметрия, исходы, результаты лечения

Determination of gender differences of quality outcome in schizophrenia

Resume

The article examines gender differences in the frequency of hospitalizations for schizophrenia. A small group of patients with schizophrenia forms a group with over-frequent hospitalizations. This leads to disproportionate costs when a small group expended significant financial resources needed to maintain these patients in hospitals. It is important to find out exactly what is typical for this group of patients with over-frequent hospitalizations. As a result of research, the author concludes that this group consists mainly of males. Analyzes the literature to better understand the causality of sexual dimorphism in the outcome of schizophrenia.

Введение Очевидный прогресс в лекарственной терапии шизофрении, тем не менее, не распространяется на группу пациентов, исход заболевания которых продолжает оставаться неудовлетворительным. В этой связи в зарубежной литературе все чаще можно встретить определения применительно к неблагоприятным исходам шизофрении термины: «плохой исход», «очень плохой исход», «экстремально плохой исход» (англ., «poor outcome», «very poor outcome»), не идентичные дефиниции «фармакорезистентности». Дело в том, что «фармакорезистентность» предполагает отсутствие клинического эффекта терапии. Но даже многократный положительный клинический результат применения ЛС не отменяет для упомянутой части пациентов общего удручающе низкого итога, общего результата болезни. Направленное изучение группы пациентов с шизофренией с крайне неблагоприятным исходом болезни получило статус нового направления относительно недавно. Проблема причинности гетерогенности шизофрении в контексте **результатов** терапии и **исходов болезни** далека от разрешения. Именно в такой редакции этот концепт прозвучал на 2 Европейском конгрессе по исследованиям шизофрении в Берлине в 2009 году. Наиболее остро и актуально он был озвучен в докладе одного из организаторов конгресса профессора из Дюссельдورфа W. Gaebel, который

назывался «Новая концепция предикции исходов при терапии шизофрении нейролептиками»¹ [13]. Основной итог доклада: детерминация исходов шизофрении остается не вполне ясной, включая детерминацию неблагоприятных исходов (англ., poor Outcome) и очень плохих исходов шизофрении (англ., very poor outcome schizophrenia, extremes of Outcome in Schizophrenia). Интерес к данной проблематике в профессиональной среде инициируется тем, что шизофрения в целом более не рассматривается как фатальное заболевание с всегда разрушительным финалом. Почти половина впервые попавших в стационар лиц с симптомами шизофрении, более никогда не проходят стационарного лечения, многие имеют семью и работу, так или иначе интегрируются в общество. Обобщение результатов исследований исходов шизофрении затруднено из-за неопределенности самого термина. В литературе выделяют различные категории исходов: клинический исход, социальный исход, исход с позиций качества жизни, исход, оцениваемый с позиций экономических критериев. Важно отметить, применение разных категорий для систематики исходов приводит к абсолютно разным итоговым результатам исследований. «Побледнение» симптомов, то есть положительный клинический эффект далеко не всегда соответствует улучшению качества жизни и снижению числа госпитализаций [6].

В нашем исследовании мы изучали влияние фактора «пол» на исходы шизофрении, формализованные по признаку частоты госпитализаций. Данный признак (как и остальные) для выделения целевой группы имеет свои сильные и слабые стороны. «Частота госпитализаций» признается в качестве чувствительного инструмента для измерения результатов лечения [8,11]. «Частота госпитализаций» имеет четкое цифровое выражение, что позволяет объективно формализовать исходы болезни и математически обработать эти данные, информация об истории госпитализаций может быть востребована без участия пациентов в архивах стационаров и без больших проблем собрана при условии компьютеризированной системы организации и хранения данных. «Частота госпитализаций» как признак может быть легко конвертирована в экономические показатели. К недостаткам «частоты госпитализаций» как критерия для систематики исходов болезни следует отнести чувствительность к законодательным требованиям к госпитализациям в разных странах [12,7].

Актуальность исследования определяется тем, что влияния половых различий на течение и исходы болезни

Цель Выяснить, насколько значимыми являются гендерные различия пациентов с шизофренией для исходов болезни, определяемых частотой госпитализаций.

¹ Профессор Вольфганг Гэйбель является автором одноименной монографии, доступной для ознакомления в Интернете на сайте Amazon.com

Материалы и методы

Исследовали литературные данные в базе данных PubMed. Материалом собственных исследований явились пациенты с шизофренией, обследованных нами с 2002 по 2014 годы в рамках шести научно-исследовательских проектов. Ниже, в таблице №1 обозначены названия научно-исследовательских работ (НИР), время их проведения, соавторы и количество обследованных пациентов. Методологически расчеты производились не только для вычисления статистических коэффициентов и их уровня значимости (p - уровень), но и с оценкой величины эффекта (англ., Effect size). Критерии для квантификации частоты поступления больных шизофренией в стационар были разработаны нами на собственных данных в результате НИР: «Обоснование фармакоэкономических мероприятий при оказании медицинской помощи лицам с психическими расстройствами» (2013). Для формализации групп сравнения было подсчитано количество койко-дней для каждого пациента между второй и третьей точками исходных состояний (по терминологии Всемирной Организации Здравоохранения), то есть между 5 до 10 годами болезни². Пациенты с «Редкими госпитализациями» соответствовали не более 77,5 койко-днями за вторые пять лет болезни. Группе «Частые госпитализации» соответствуют от 77,5 до 171,4 койко – день и группе «Сверхчастые госпитализации» $\geq 171,4$ койко – дней за вторую пятилетку болезни [1,2]. Выборки формировались в соответствии с принципом случайности. Полная рандомизация ограничивалась согласием пациентов участвовать в исследованиях и наличием возраст пациентов (не участвовали дети и подростки, а так же пациенты старше 50 лет).

Для итоговых результатов исследования использовали синтез данных шести собственных исследований с целью получения суммарных статистических показателей (мета-анализ собственных данных) методом *Ментела-Хензела*. В этом методе результаты каждого исследования рассматриваются в качестве отдельного слоя (страта). Оценка суммарного отношения шансов по этому методу включает в себя следующие этапы: оценку вариации отношения шансов для каждого отдельного исследования; вычисление весов для каждого исследования; вычисление произведения веса на отношение шансов для каждого отдельного исследования; вычисление суммы весов; вычисление суммы произведений весов на отношение шансов; оценку суммарного отношения шансов путем деления суммы произведений на сумму весов; оценку вариации суммарного отношения шансов, и 95% доверительных интервалов. Для

$$Q = \sum_{\text{По выборкам}} (ES - \overline{ES})^2 \cdot w$$

² Вторые пять лет болезни выбраны в качестве критического периода для формализации категорий исходов ввиду того, что в первые пять лет госпитализации обусловлены активностью болезненного процесса, а не консолидацией исходного состояния. После десяти лет болезни госпитализации в основном обусловлены неморбогенными причинами..

оценки гетерогенности выборок использовали Q -статистику (межвыборочная вариация эффекта или Cochran Q -test)³

ES - Величина эффекта (англ., Effect size), определяется шириной доверительных интервалов.

w - коэффициент Коэна, вычисляется как отношения разности между сравниваемыми средними к стандартному отклонению.

и I^2 - доля изменчивости, обусловленная неоднородностью выборок (коэффициент Хаггинса-Томпсона, англ. Higgins & Thompson's I-squared)⁴.

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \cdot 100\%$$

k - количество сравниваемых выборок

Визуализация результатов исследования реализована с помощью графика (блочнограмма), разделенного вертикальной линией, изображающей группирующую переменную «пол»: слева от линии женская часть исследованных пациентов, справа-мужская. Квадраты соответствуют средним значениям отношения шансов признака «пол» в логарифмической шкале, их размеры визуальны соответствуют размерам выборки, а «усы» - доверительным интервалам. Ромб с проходящей через него пунктирной линией обозначает результат синтеза данных разных исследований. Пунктирная линия пересекает горизонтальную ось графика в точке, соответствующей усредненному среднеарифметическому значению ОШ.

Статистический анализ результатов проводился с помощью калькулятора для эпидемиологических исследований WinPepi (Windows Programs for EPIdemiologists) [3].

Результаты и обсуждение.

Исследование литературных данных. Влияние фактора «пол» при шизофрении изучалось в контексте течения, прогноза, ответа на антипсихотики. Мужской пол является наиболее доказанным признаком неблагоприятного течения и прогноза шизофрении [17]. У мужчин наблюдается худший ответ на нейролептики, причем это справедливо при первом психотическом эпизоде и при лечении хронических пациентов. Данное обстоятельство справедливо как для типичных антипсихотиков [20], так и для атипичных [19]. Лучший ответ на терапию нейролептиками у женщин объясняют дофаминергическим эффектом естественного эстрогена [5]. Крупным исследованием (N=1090) гендерных различий клинических симптомов финала шизофрении является статья Jablensky, A.V. (2008) [9]. Результаты подтвердили итоги более ранних исследований Murray, R.M. (1995) [10] о том, что гендерные различия клиники шизофрении касаются в основном эмоциональной и поведенческой сфер. У мужчин болезнь

³ Выборки однородны при $p > 0.1$ (не **0.05!**)

⁴ При $I^2 > 50\%$ выборки считаются гетерогенными. Если $I^2 < 50\%$, то совокупность данных однородна, а наблюдаемые различия эффектов случайны

протекает с более выраженными негативными симптомами, для женщин более характерны симптомы депрессии. Психотические симптомы оказались более выражены у женщин. У мужчин обнаружены более выраженные симптомы дезорганизации и поведенческие нарушения. Влияние пола на исходы болезни изучались в проспективном 20-летнем исследовании Strauss G.P. (2008) [14]. Авторы приходят к аналогичным выводам о том, что болезнь у мужчин «финиширует» с отчетливо более выраженными негативными симптомами и социальными последствиями. К более ранним исследованиям с аналогичными результатами относятся исследования Angermayer M.C. [4].

Результаты собственных исследований. В группе пациентов с редкими госпитализациями (См. таблицу №1) достоверно преобладали женщины ОШ 0.565 (ДИ 0.413-0.774). Об этом говорит уровень значимости отношения шансов *Ментела-Хензела* ($p < 0,001$) и в целом визуальное впечатление эффектов распределения по полу на графике (средние значения признака смещены в «женскую» (левую от разделительной линии) сторону). Однако значение $ОШ \leq 1$ и пересечение доверительными интервалами в пяти из шести исследований разделительной линии говорит о том, что в целом преобладание в этой группе женщин не означает принципиально более низких шансов для попадания в нее мужчин. Преобладание здесь женщин не носит принципиального для характеристики целостной группы характера. В этом еще больше убеждают показатели гетерогенности: уровень значимости «межвыборочной» дисперсии эффекта $p < 0.1$ и коэффициент Хаггинса-Томпсона $I^2 > 50\%$.

Таблица 1- Обобщающие результаты исследований гендерных различий пациентов с шизофренией с редкими госпитализациями

Год исследования	Доля мужчин	Доля женщин	Отношение шансов (ОШ) 95% ДИ	Вес, %
2003	15/55	40/55		28.116%
2005	21/40	19/40		8.723%
2007	20/68	48/68		17.056%
2009	13/26	13/26		6.282%
2010	28/57	29/57		14.260%
2012	34/80	46/80		25.564%
Обобщенные данные	ОШ 0.565 (ДИ 0.413 - 0.774) $p < 0,001$ Станд.ошибка 0.16 $Q(df=5)16.4$ $p=0,06$ $I^2=70\%$			

Обобщенная группа пациентов с шизофренией с частыми госпитализациями (См. таблицу №2) имеет отчетливо смешанный по полу характер. В этом убеждают показатели чувствительности теста *Ментела-Хензела* (уровень значимости $p=0,141$) и показатели гетерогенности (статистическая значимость «межвыборочной» вариации эффекта имеет значение $p < 0.1$ (и это притом, что женщин в этой группе фактически так же оказалось больше).

Таблица 2- Обобщающие результаты исследований гендерных различий пациентов с шизофренией с частыми госпитализациями

Год исследования	Доля мужчин	Доля женщин	Отношение шансов (ОШ) 95% ЛИ	Вес,%
2003	3/18	15/18		20.973%
2005	6/11	5/11		3.813%
2007	37/72	35/72		18.456%
2009	8/18	10/18		9.321%
2010	10/21	11/21		9.667%
2012	48/94	46/94		37.769%
Обобщенные данные	ОШ 0.748(ДИ 0.509- 1.100) $p=0.141$ Станд.ошибка 0.197 $Q(df=5)13.044$ $p=0.023$ $I^2=62\%$			

Совсем иная картина в обобщенной группе пациентов со сверхчастыми госпитализациями (См. таблицу №3). Будет справедливым утверждать, что это гомогенная группа по признаку «пол»: средние значения выборочных данных «переместились» в правую от разделительной линии «мужскую» часть графика, $I^2=0\%$ (!), статистическая значимость «межвыборочной» вариации эффекта имеет значение $p = 0.531$, то есть $p > 0.1$.

Таблица 3- Обобщающие результаты исследований гендерных различий пациентов с шизофренией со сверхчастыми госпитализациями

Год исследования	Доля мужчин	Доля женщин		Вес,%
2003	6/7	1/7		1,65%
2005	6/8	2/8		5,782%
2007	7/19	12/19		15,420%
2009	11/14	3/14		7,435%
2010	8/12	4/12		15,420%
2012	23/36	13/36		54,291%
Обобщенные данные		<p>ОШ 5.048 (2.689 9.477) $p < 0.001$</p> <p>Станд.ошибка 0.321</p> <p>$Q(df=5) 4.129 p=0.531$</p> <p>$I^2=0\%$</p>		

И только пересечение доверительными интервалами разделительной линии «заставляет», характеризуя по гендерному признаку группу пациентов с шизофренией со сверхчастыми госпитализациями, осторожно оставить слово «преимущественно». И, тем не менее, следует в целом заключить: сверхчастые госпитализации являются проблемной областью **мужской части** пациентов с шизофренией.

Полученные в настоящем исследовании данные говорят о том, что пациенты с шизофренией и сверхчастыми госпитализациями образуют особую однородную (гомогенную) группу преимущественно мужчин. Данные о степени однородности по полу группы со сверхчастыми госпитализациями, полученные в результате статистической обработки данных, заставляют внимательно отнестись к мнению некоторых видных современных нам ученых о том, что это особая группа. Большинство коллег считают, что речь идет о злокачественно протекающей шизофрении. При этом не отказались от Крепелиновской версии об особом виде деменции, являющемся закономерным исходом части хронических психозов, впервые возникающих у молодых мужчин. При этом упоминают старую концепцию везанического слабоумия как закономерного финала части хронических психозов (*vesanic dementia Gombault, 1900*). Harrison P. и Harvey PD считают, что речь идет о субпопуляции (эпифеномен), некой крайней форме в рамках шизофрении, где наряду с процессами нарушениями развития мозга протекает нейродегенеративный атрофический процесс, в итоге придающий шизофрении качество деменции не в конце болезни, а по всему ее длиннику [15,16]. В этой связи некоторые ученые открыто вернулись к концепции прогрессирующей ранней деменции, называя пациентов с крайне неблагоприятными исходами в совокупности Крепелиновским вариантом болезни (англ., *Kraepelinian subtype*). В отличие от шизофрении без признаков деменции, у

таких пациентов обнаруживается множество аномалий в строении разных регионов головного мозга. Эта точка зрения отстаивается Mitelman SA с соавторами [18]. Любопытно мнение, исключающее не только термин «шизофрения», но и «ранняя деменция» в пользу «раннего лобно-височного слабоумия», особого заболевания, ошибочно «записанного в шизофрению». Предложено видение этих состояний в качестве мужского варианта болезни Пика с ранним началом [21].

Возможно, гомогенность выборки пациентов с шизофренией со сверхчастыми госпитализациями по фактору пол приблизит в перспективе к лучшему пониманию природы этого явления. Гипотетически можно подумать о том, что связанные с полом детерминанты неблагоприятных исходов в форме сверхчастых госпитализаций при шизофрении прямо или опосредовано, могут быть связаны с молекулярно-генетическими факторами, определяющими пол человека. Возможно, речь идет о гормональном управлении механизмами нейрометаболизма. Или, что нам представляется наиболее вероятным, решающими здесь могут быть половые различия в структурно-функциональной организации головного мозга. Как бы там ни было, решение проблемы сверхчастых госпитализаций при шизофрении должно включать вопросы полового диморфизма.

Вывод

Редкие госпитализации характерны в большей степени пациентам с шизофренией женского пола. Достоверное преобладание здесь женщин, тем не менее, не носит здесь радикального характера. Частые госпитализации встречаются в равной степени и у страдающих от шизофрении мужчин и женщин. Сверхчастые госпитализации при шизофрении наблюдаются преимущественно у мужчин.

Литература.

1. Обьедков В.Г. Клинико-эпидемиологический анализ больных шизофренией с частыми госпитализациями// Психиатрия, психотерапия и клиническая психология №1, 2012.- стр. 26-35
2. Обьедков В.Г. Клинико-экономический анализ больных шизофренией с частыми госпитализациями//Здравоохранение, №8.-2012.-с. 26-29
3. Abramson JH (2004) WINPEPI (PEPI-for-Windows) computer programs for epidemiologists. *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 2004, 1:6 (available on the Internet at www.epi-perspectives.com/content/1/1/6).
4. Angermayer, M.C., Kuehn, L., Goldstein, J.M. Gender and the course of schizophrenia: Differences in treated outcomes. *Schizophrenia Bulletin*.- 1990.- 16, p. 293–307
5. Buckman, M. T, & Peake, G. T. Estrogen potentiation of phenothiazine-induced prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metabol*.-1973.- 37(6), p. 977-980
6. Burns T. Evolution of outcome measures in schizophrenia/ *British Journal of Psychiatry*. – 2007, 191,- p. 1- 6
7. Burns,T. Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, -2007.-191.- p. 37-41.
8. Burns,T. Hospitalisation as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, – 2007, - 191, p. 37-41
9. Castle V.A., D.J., Jablensky, A.V. Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*.- 2008.- 42, p. 74–82
10. Castle, D.J., Abel, K.M., Takei, N., Murray, R.M. Gender differences in schizophrenia: Hormonal effect or subtypes? *Schizophrenia Bulletin*, 21, 1–12. Castle, D.J., Wessley, S., Murray, R.M. (1993). Sex and schizophrenia: Effects of diagnostic stringency, and associations with premorbid variables. *British Journal of Psychiatry*.- 1995.- 162, p. 658–664
11. Catty, J., Burns,T., Knapp,M., et al Home treatment for mental health problems: a systematic review. *Psychological Medicine*.- 2002.- 32, p. 383-401
12. Catty, J., Burns,T., Knapp M. Home treatment for mental health problems: a systematic review. *Psychological Medicine*.- 2002. - 32, p. 383-401.
13. Gaebel W. New concepts for predicting the outcome in neuroleptic treatment. 2nd European Conference on Schizophrenia Research: From Research to Practice.- *European Archives of Psychiatry*. – 2009.- p. 42
14. Grossman, L.S., Harrow, M., Rosen, C., Faull, R., Strauss, G.P. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: A 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Comprehensive Psychiatry*.- 2008.- 49, p. 523–529
15. Harrison P. On the neuropathology of schizophrenia and its dementia: Neurodevelopmental, neurodegenerative or both? *Neurodegeneration* 1995; p. 1–12
16. Harvey PD, Bertisch H, Friedman JI, Marcus S, Parrella M, White L, et al. The course of functional decline in geriatric patients with schizophrenia: Cognitive-functional and clinical symptoms as determinants of change. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2003; p. 610–619
17. Leung, A, Chue, P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*.-2000. - p. 101, 3-38.
18. Mitelman SA, Torosjan Y, Newmark RE, Schneiderman JS, Chu KW, Brickman AM, et al. Internal capsule, corpus callosum and long associative fibers in good and poor outcome schizophrenia: A diffusion tensor imaging survey. *Schizophrenia Research* 2007; p. 211–224
19. Rabinowitz J, Werbeloff N, Caers I, Mandel FS, Stauffer V, Ménard F, Kinon BJ, Kapur S. Determinants of antipsychotic response in schizophrenia: implications for practice and future clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2014 Apr;75(4) - p. 308-16

20. Szymanski, S, Lieberman, J. A, Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*.- 1995.- 152(5), p. 698-703 18
21. Vanderzeypen F, Bier JC, Genevrois C, Mendlewicz J, Lotstra F. Frontal dementia or dementia praecox. *Encephale*. – 2003 - p. 180