

Обоснование патогенетически значимых мероприятий, направленных на снижение частоты госпитализаций пациентов с шизофренией (итоги собственных исследований)

В.Г. Обьедков

Известно, что около 90% бюджетных средств, выделяемых на борьбу с шизофренией, потребляются лечебными учреждениями стационарного типа, что обусловлено частыми госпитализациями хронически больных лиц и долгими сроками их лечения [1]. Как правило, количество лиц с частыми госпитализациями составляет небольшую часть от общего количества пациентов стационара (около 10%), однако их лечение обходится учреждению в 10 раз дороже и «поглощает» около 1/3 больничного бюджета, выделяемого на лечение шизофрении [2]. Именно поэтому данная категория потребителей психиатрической помощи на протяжении последнего десятилетия явилась объектом множества клинико-эпидемиологических исследований, анализирующих клинико-биологические особенности шизофрении у таких лиц, а также особенности их социального функционирования. Проблема частых госпитализаций (ЧГ) пациентов в стационар имеет как медицинские, так и социальные причины, что нашло отражение в двух соответствующих гипотезах. Клиническая гипотеза объясняет ЧГ частыми рецидивами заболевания, прогрессирующим нарастанием апато-абулического дефекта. Поведенческая гипотеза (“labeling theory”) ЧГ предполагает, что независимо от тяжести психопатологической симптоматики, ключевым моментом, обуславливающим ЧГ, является поведение пациента и степень толерантности к нему общества [3]. Роль биологических факторов в ЧГ исследована недостаточно. В статье представлены собственные данные клинико-биологических исследований разных лет пациентов с шизофренией с разной частотой госпитализаций и идеи по снижению частоты их госпитализаций.

Стоимость небольшой группы больных шизофренией с частыми и сверхчастыми госпитализациями (16,2%) сопоставима со стоимостью лечения редко поступающих в стационар (83,8%), и составляет в РНПЦ психического здоровья около двух миллионов \$ USD в год. Из этого следует, что **разработка комплекса мероприятий по профилактике, лечению и реабилитации небольшой группы пациентов (16,2%) с шизофренией с частыми и сверхчастыми госпитализациями с целью численно уменьшить эту группу в перспективе даст непропорционально-ощутимый экономический эффект.**

Непрямые расходы на одного госпитализированного пациента с шизофренией составляют 152,7 млн. руб./год (50,1 тыс. \$ USD). Эти расходы почти целиком представляют собой стоимость нереализованной трудоспособности. Следовательно, **мероприятия направленные на снижение инвалидности наиболее перспективны для снижения стоимости шизофрении и перспективно выгодны для государства [1,2,4].**

Пациенты с редкими госпитализациями представляют собой смешанную по полу группу без общей психопатологической отягощенности с началом болезни после 20 лет. Ни один из клинических симптомов или социо-демографических признаков не является популяционно специфичным для этой группы. Пациентов со сверхчастыми госпитализациями объединяет их принадлежность к мужскому полу (ОШ= 5.048, 95% ДИ 2,68 – 9,47, $p < 0.001$) и раннее начало болезни до 20 лет (Среднее стандартное отклонение ССО=2,124, 95% ДИ 0,90- 0,34). Характерным для пациентов этой группы является связь с наследственной отягощенностью психическими расстройствами (ОШ= 4.78, 95% ДИ=3.03 - 7.56, $p < 0.001$). В клинической картине наблюдается в качестве существенной особенности алогия (ССО=7,22, 95% ДИ 7,62- 6,821). Пациенты с частыми госпитализациями представляют собой смешанную по полу группу без общей психопатологической отягощенности с началом болезни после 20 лет. Для пациентов с

частыми госпитализациями популяционно образующим является дезорганизация речи и мышления (ССО = 2,218, 95% ДИ = 2,426 - 2,100 [5]).

Для пациентов с шизофренией с тяжелыми исходными состояниями при шизофрении характерно увеличение размеров желудочковой системы головного мозга (ЖМИ > 0,05 в ед. мм² экранного изображения) (d Коэна 0,4, p = 0,01, 1-й мощность полученных результатов 0,8). Между размерами желудочковой системы головного мозга и клиническими признаками тяжелых исходов шизофрении (апатией-абулией и алогией) имеет место очевидная связь (F Фишера = 3,2; p < 0,05). Тяжесть исходов больных с шизофренией детерминирована интенсивностью процесса потери головным мозгом протонной плотности (F Фишера = 10,63, p < 0,05), что связано с прогрессирующей дегидратацией головного мозга. Так как расширение желудочковой системы головного мозга с признаками прогрессирующей с возрастом дегидратации говорит о прогрессирующей нейродегенерации пациентов с шизофренией с тяжелым исходом болезни, в качестве патогенетически значимого мероприятия следует обозначить возвращение к опыту назначения пациентам с шизофренией, имеющим прогностические признаки неблагоприятного исхода, комплекса лекарственных средств, применяемых при первично-атрофических болезнях головного мозга. При этом следует организовать мероприятия в формате клинических испытаний лекарств по изучению клинической эффективности такого лечения. Проведение МРТ исследования головного мозга и расчеты размеров ЖМИ пациентам с шизофренией в стационарах клинически обоснованы предикцией экстрапирамидной симптоматики для коррекции терапии. Учитывая, что риск экстрапирамидных симптомов при ЖМИ > 0,05 мм² экранного изображения крайне высок (акатизии F Фишера = 4,26, p < 0,01, дискинезии F Фишера = 15,22, p < 0,01 и дистонии F Фишера = 9,6, p < 0,01), таким пациентам с шизофренией не следует назначать антипсихотики с высоким риском возникновения экстрапирамидной симптоматики. У пациентов с неблагоприятным, тяжелым исходом МРТ признаки воспалительного процесса придаточных пазух носа обнаруживаются достоверно чаще (χ^2 6,5, p < 0,01). Полученные данные позволяют обоснованно говорить о том, что инфекционное поражение средней зоны лицевого отдела черепа пациентов с шизофренией является фактором риска более тяжелых исходов при шизофрении. **В силу открывшихся обстоятельств в качестве патогенетически значимых мероприятий для профилактики тяжелых исходов при шизофрении рекомендуем периодически проводить МРТ исследование лицевой части черепа пациентов для своевременной диагностики и лечения инфекционно-воспалительных процессов в этой области [6,7].**

Отягощенный акушерский анамнез является умеренным предиктором тяжелого исхода шизофрении (χ^2 с поправкой Йетса = 4,09 p < 0,001; d Коэна = 0,443; ОШ = 3,4, 95% ДИ = 1,18 – 9,76). Осложнения в родах являются умеренным предиктором тяжелого исхода шизофрении: χ^2 с поправкой Йетса 4,2, p < 0,001; d Коэна = 0,417; ОШ = 4,5, 95% ДИ = 1,21 – 16,75). Осложнения в родах и осложненный акушерский анамнез следует рассматривать как прогностически валидный мощный неблагоприятный для прогноза исхода болезни признак (тест Мантеля-Ханзеля: χ^2 с поправкой Йетса p < 0,001, d Коэна = 0,61; ОШ = 4,5, 95% ДИ = 1,21 - 16,75). Длительность периода изгнания в течение родов матерей лиц, заболевших шизофренией, имеет сильную статистическую связь с акатизией в структуре экстрапирамидных осложнений терапии (Фишера F 4,9, p < 0,05) и с алогией (Фишера F 3,07, p < 0,001) в клинической картине исходных состояний пациентов с шизофренией. Затяжные и стремительные роды утяжеляют исходы шизофрении ввиду комплекса причин, актуализирующихся при стремительных родах и избыточно длительном периоде изгнания. С большой степенью вероятности с опорой на источники литературы можно предположить, что речь идет о травматическом повреждении головки плода при стремительном или затянувшемся периоде изгнания родов. Отягощенный акушерский анамнез, осложнения в родах и более тяжелые исходы шизофрении являются

связанными друг с другом событиями, вмешательство в последовательную цепь которых требует взаимодействия врачей разных специальностей. Полагаясь на полученные данные, патогенетически значимыми считаем следующие мероприятия. **В практическом здравоохранении важно закрепить концепт «Общая психопатологическая отягощенность».** Это необходимо для того, чтобы через скрининг осуществлять контроль течения беременности женщин, чье потомство уязвимо в отношении психических расстройств с тяжелым исходом. Для психопатологически отягощенных беременных женщин следует пересмотреть условные нормативы по ведению беременности и родов. Первородящим психопатологически отягощенным рожаящим женщинам рекомендовать в качестве ориентира для периода изгнания родов временной период, равный 25-30 минутам [9].

Детерминантами сверхчастых госпитализаций при шизофрении следует считать тип индивидуального профиля функциональной асимметрии (ИПФА) с латерализацией функций движения рук и слуха в пределах одного полушария, при которой коэффициент правой руки [КПР] больше коэффициента правого уха [КПУ] не более чем в 5 раз (ОШ= 3,04, 95% ДИ 1,24-3,02) и инверсированный 6-й тип (ОШ = 2,54, 95% ДИ = 2,24-3,62). Симптомы психотизма в большей степени сопряжены с увеличением правосторонней асимметрии слуха. Значения КПР (и |КПР|) отрицательно коррелируют с негативными симптомами (Спирмана R -0,246, $p < 0,01$ и -0,253, $p < 0,01$). Преобладание амбидекстрии в группе пациентов с выраженной негативной симптоматикой дает основание утверждать, что дефицитарные симптомы сопряжены с симметричной или левосторонней асимметрией функции движения рук. Типы ИПФА при КПР/КПУ от 1 до 5 в одном полушарии являются умеренным протективным признаком благоприятного исхода шизофрении, вариант КПР/КПУ=0 (симметрично-латеральная инверсия) признак неблагоприятного исхода (ОШ = 0,22, 95% ДИ 0,11-0,43). В тяжести исходных состояний при шизофрении главное место занимает симметричный паттерн. Одинаковое распределение функций между полушариями мозга приводит к разобщенности, замкнутому, неполноценному функционированию полушарий, что детерминирует более тяжелый итог болезни. **Учитывая обнаруженную пластичность, подвижность, количественных характеристик ИПФА в результате нейрокогнитивного тренинга, следует оценить его как патогенетически значимое мероприятие, направленное на улучшение количественных показателей межполушарной асимметрии, являющихся патопластической почвой тяжелых исходов болезни. Целесообразно прицельно проводить занятия по нейрокогнитивному тренингу у тех пациентов с шизофренией, у кого имеется 5 тип ИПФА (симметрично-латеральная инверсия КПР/КПУ=0) [9].**

В геноме пациентов с шизофренией с тяжелыми исходами обнаружено статистически значимое преобладание полиморфных локусов генов CYP2D6 - CYP2D6*4 (rs 3892097) (χ^2 19,62, ОШ wt/wt 3,44, ДИ 1,95 – 6,06, $p < 0,0001$), MTHFR - C677T (rs 1801133) (χ^2 = 15,8, ОШ T/T 2,63 95% ДИ 1,52 – 4,54 $p < 0,0001$), MDR1- C3435T(rs1045642) (ОШ C/C 2,37, 95% ДИ 1,31 – 4,29, $p < 0,01$), являющихся минорными аллелями этих генов. Экспансия минорных аллелей в геноме пациентов делает их несостоятельными справляться с метаболическими нагрузками в связи биотрансформацией АП. Данное обстоятельство играет ключевую роль в низких итоговых результатах лечения этих пациентов. Минорные аллели полиморфных локусов генов COMT (Val108Met, rs4680) (χ^2 =0,81, $p > 0,05$) и DRD2 (TaqI A, rs1800497) (χ^2 = 0,2, $p > 0,05$) одинаковым образом распределены среди пациентов с шизофренией с разными по тяжести исходными состояниями. Это говорит о том, что неблагоприятный исход при шизофрении обусловлен не сколько нейрометаболическими процессами (особенностями обмена дофамина), сколько процессами элиминации ксенобиотиков: окисления ксенобиотиков, фолатного обмена, транспорта ЛС через биологические препятствия (мембраны эпителиальных клеток). **Это позволяет искать причинность низких результатов терапии**

шизофрении в области фармакокинетики АП и рассчитывать на улучшение качества лечения, прежде всего, изменениями режима дозирования АП. Тем не менее, патогенетически оправданным для решения вопроса о первичности изменений в лекарственной терапии шизофрении конкретного пациента (изменения в режиме дозирования или замена ЛС) целесообразен генетический анализ аллельного полиморфизма всех ключевых генов, контролирующих метаболизм АП. При мутациях в генах *COMT* (*Val108Met*, *rs4680*) и *DRD2* (*TaqI A*, *rs1800497*) патогенетически оправданным является устранение причинности низкой результативности лечения заменой ЛС. **Носителям аллеля *CYP2D6*4* патогенетически оправданным является назначать более низкие дозы *CYP2D* - зависимых ЛС: на $\frac{1}{4}$ ниже для гетерозигот и $\frac{1}{2}$ для гомозигот по *CYP2D6*4*.** Аллель Т локуса *rs1801133* гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) оправдывает назначение пациентам с шизофренией с низкими результатами терапии фолиевой кислоты. При варианте *3435T* гена *MDR1* (гликопротеин Р) причинность низкой результативности кроется в биодоступности АП и может быть устранена изменением режима дозирования ЛС [10].

Экспериментальные данные о плазменных концентрациях амитриптилина соответствуют результатам терапии шизофрении АП. Наилучшие результаты терапии пациентов с шизофренией АП соответствуют диапазону значений AUC амитриптилина, примененного в дозе 50 мг в качестве тест-субстрата, от 360 до 868 нг/мл*час. Удовлетворительный исход/результат лечения пациентов с шизофренией соответствует плазменным концентрациям амитриптилина (тест-субстрата антипсихотиков) в условно среднем диапазоне $M \pm 2\sigma$ ($AUC \leq 860$ нг/мл*час и $AUC \geq 360$ нг/мл*час.), соответствующим нормальному типу метаболизма АП. Тяжелые исходы соответствуют предельным значениям плазменной концентрации тест субстрата \geq и $< M \pm 2\sigma$ ($AUC \geq 860$ нг/мл*час и $AUC \leq 360$ нг/мл*час), соответствующим медленному и быстрому типу метаболизма АП (χ^2 9,81, $p \leq 0,05$, ОШ 4,16, 95% ДИ 2,2-6,4). То есть качество исходов находится в прямой зависимости от типа метаболизма АП и является худшим у атипичных метаболизаторов. **Для достижения лучшего результата терапии шизофрении тип метаболизма пациента может быть протестирован значениями плазменной концентрации амитриптилина, что позволит выбрать адекватную ему направленность режима дозирования АП [11].**

Включение в курс лечения кратковременного компьютеризированного нейрокогнитивного тренинга способствует стабилизации шизофренического процесса в ближайшем постприступном периоде за счет интенсивного уменьшения выраженности негативной симптоматики (в то время как в группе контроля наблюдается только редукция психотических симптомов). Нейрокогнитивная реабилитация позволяет целенаправленно купировать негативную симптоматику шизофрении (КЭЛ коэффициент эффективности лечения =1,46 балла; $p < 0,01$) по субшкалам аффективного уплощения (КЭЛ=1,46 балла; $P < 0,01$) и абулии-апатии (КЭЛ=2,91 балла; $P < 0,05$). При этом в контроле больных шизофренией в установленные временные сроки исследования позитивной подвижности негативной симптоматики фактически не наблюдается (КЭЛ в пределах 0,89-0,97) [12].

Литература

1. Обьедков, В.Г. Клинико-эпидемиологический анализ больных шизофренией с частыми госпитализациями / В.Г. Обьедков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. - №1 - С.26-35
2. Обьедков В.Г. Клинико-экономический анализ лечения пациентов с шизофренией / В.Г. Обьедков // Здоровоохранение.- 2012- №8 - С.26-30
3. Sullivan G., Young-H. Morgenstern. Behaviors as risk factors for rehospitalization: implications for predicting and preventing admissions among the seriously mentally ill / G.

Sullivan, Young-H. Morgenstern // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 1997. – Vol.32. – P.185-90.

4. Обьедков В.Г. Хмельницкая Е.А. Непрямые расходы в связи с шизофренией в контексте перспектив развития стационарной психиатрической службы//Психиатрия, психотерапия и клиническая психология №1 (11), 2013- стр. 19-29
5. Обьедков В.Г. Детерминация качества исходов при шизофрении гендерными различиями/Медицинские новости №1,2015 - стр. 52-55
6. Сакович Р.А., Обьедков В.Г. Магнитно-резонансная томография головного мозга больных шизофренией разного возраста. Здравоохранение №3, 2005 год, стр. 35-38.
7. Обьедков В.Г., Сакович Р.А. Сравнительный анализ микроструктуры головного мозга при шизофрении у больных разных возрастных катекорий/Белорусский медицинский журнал №1,2005 - стр. 74-77.
8. Обьедков В.Г., Давыдов Д. Е., Гуменюк М. Г. Первичный анализ акушерских, гинекологических и перинатальных факторов риска шизофрении. Медицинская панорама №11,2004 год, стр. 5-8.
9. Тетеркина ТИ, Обьедков ВГ, Гелда АП, Тумаш АМ Модели нарушения познавательных процессов при шизофрении в аспекте функциональной асимметрии головного мозга. Вестник Белорусской психиатрической ассоциации №14,2008, стр. 91-99
10. Обьедков В.Г. Прогноз экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) по результатам генотипирования полиморфного локуса *CYP2D6*4* системы цитохрома Р-450// В.Г. Обьедков, И.М. Голоенко// Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 29-36.
11. Обьедков В.Г. Динамика плазменной концентрации амитриптилина у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии антипсихотиками: прикладные аспекты/ В.Г. Обьедков //Военная медицина. – 2014. – № 3. – С. 124-131.
12. Обьедков, А.П. Гелда, О.А. Скугаревский//Метод нейрокогнитивной реабилитации пациентов, страдающих шизофренией/Медицинский журнал. - 2011- №1 .-С. 75-80