

Объедков В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

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

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. 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 [1]. 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. 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 лечения 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 млн 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.

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 социодемографических признаков не является популяционно специфичным для этой группы. Пациентов со сверхчастыми госпитализациями объединяет их принадлежность к мужскому полу (ОШ=5,048, 95%-й ДИ 2,68–9,47,  $p<0,001$ ) и раннее начало болезни до 20 лет (среднее стандартное отклонение ССО=2,124, 95%-й ДИ 0,90–3,34). Характерным для пациентов этой группы является связь с наследственной отягощенностью психическими расстройствами (ОШ=4,78, 95%-й ДИ=3,03–7,56,  $p<0,001$ ). В клинической картине наблюдается в качестве существенной особенности алогия (ССО=7,22, 95%-й 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%-й ДИ=2,426–2,100).

Для пациентов с шизофренией с тяжелыми исходными состояниями при шизофрении характерно увеличение размеров желудочковой системы головного мозга (ЖМИ>0,05 в ед. мм I-экранного изображения) ( $d$  Коэна – 0,4,  $p=0,01$ , 1 – Я 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 пациентов 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 меропри-

ятия 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 мм I-экранный 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 ( $\chi^2$  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 [2].

Отягощенный акушерский анамнез является умеренным предиктором тяжелого исхода шизофрении ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=4,09,  $p < 0,001$ ; d Коэна=0,443; ОШ=3,4, 95%-й ДИ=1,18–9,76). Осложнения в родах являются умеренным предиктором тяжелого исхода шизофрении:  $\chi^2$  с поправкой Йетса 4,2,  $p < 0,001$ ; d Коэна=0,417; ОШ=4,5, 95%-й 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:  $\chi^2$  с поправкой Йетса  $p < 0,001$ , d Коэна=0,61; ОШ=4,5, 95%-й 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 (F Фишера=4,9,  $p < 0,05$ ) и с алогией (F Фишера=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 мин.

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%-й ДИ 1,24–3,02) и инвертированный 6-й тип (ОШ=2,54, 95%-й ДИ=2,24–3,62). Симптомы психотизма в большей степени сопряжены с увеличением правосторонней асимметрии слуха. Значения КПР (и КПУ) отрицательно коррелируют с негативными симптомами (R Спирмана –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%-й 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-й тип ИПФА (симметрично-латеральная инверсия КПП/КПУ=0) [3].

В геноме пациентов с шизофренией с тяжелыми исходами обнаружено статистически значимое преобладание полиморфных локусов генов CYP2D6 – CYP2D6\*4 (rs 3892097) ( $\chi^2=19,62$ ; ОШ wt/wt 3,44; 95%-й ДИ 1,95–6,06;  $p<0,0001$ ), MTHFR – C677T (rs 1801133) ( $\chi^2=15,8$ ; ОШ T/T 2,63; 95%-й ДИ 1,52–4,54;  $p<0,0001$ ), MDR1 – C3435T (rs1045642) (ОШ C/C 2,37; 95%-й 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) ( $\chi^2=0,81$ ,  $p>0,05$ ) и DRD2 (TaqI A, rs1800497) ( $\chi^2=0,2$ ,  $p>0,05$ ) одинаковым образом распределены среди пациентов с шизофренией с разными по тяжести исходными состояниями. Это говорит о том, что неблагоприятный исход при шизофрении обусловлен не столько 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) является 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 *j* ниже для гетерозигот и *S* – для гомозигот по CYP2D6\*4. Аллель T локуса rs1801133 гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) оправдывает назначение пациентам с шизофренией с низкими результатами терапии фолиевой кислоты. При варианте 3435T гена MDR1 (гликопротеин P) причинность низкой результативности кроется в биодоступности АП и может быть устранена изменением режима дозирования ЛС [4].

Экспериментальные данные о плазменных концентрациях амитриптилина соответствуют результатам терапии шизофрении АП. Наилучшие результаты терапии пациентов с шизофренией АП соответствуют диапазону значений АУС 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  $M \pm 2u$  ( $AUC < 860$  нг/мл·час и  $AUC > 360$  нг/мл·ч), соответствующим нормальному типу метаболизма АП. Тяжелые исходы соответствуют предельным значениям плазменной концентрации тест-субстрата  $\geq$  и  $< M \pm 2u$  ( $AUC > 860$  нг/мл·час и  $AUC \leq 360$  нг/мл·час), соответствующим медленному и быстрому типу метаболизма АП ( $\chi^2 9,81$ ;  $p < 0,05$ ; ОШ 4,16; 95%-й ДИ 2,2–6,4), т.е. 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 [5].

### 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. Сакович, Р.А. Магнитно-резонансная томография головного мозга больных шизофренией разного возраста. /Р.А. Сакович, В.Г. Обьедков// Здоровоохранение. – № 3. – 2005. – С. 35–38.
3. Тетеркина, Т.И. Модели нарушения познавательных процессов при шизофрении в аспекте функциональной асимметрии головного мозга/ Т.И. Тетеркина, В.Г. Обьедков, А.П. Гелда, А.М. Тумаш // Вестник Белорусской психиатрической ассоциации. – № 14. – 2008. – С. 91–99.
4. 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 P-450/ В.Г. Обьедков, И.М. Головенко// Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 29–36.
5. 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.